

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

## DISSERTATION

Motivationale und emotionale Verarbeitung bei Patienten mit Panikstörung  
-drei fMRT-Studien-

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

Vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité-Universitätsmedizin Berlin

von  
Dipl.-Psych. Dada Held-Poschardt  
aus Hamburg

*Datum der Promotion 06.09.2019*

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Zusammenfassung .....</b>	<b>3</b>
1.1	<i>Abstract .....</i>	3
1.2	<i>Einführung .....</i>	5
1.3	<i>Methodik .....</i>	6
1.3.1	Studiendesign.....	6
1.3.2	Funktionelle Magnetresonanztomographie.....	7
1.3.3	Statistische Analyse.....	10
1.4	<i>Ergebnisse.....</i>	13
1.5	<i>Diskussion .....</i>	16
1.6	<i>Literaturverzeichnis .....</i>	19
<b>2</b>	<b>Eidesstattliche Versicherung .....</b>	<b>22</b>
<b>3</b>	<b>Anteilerklärung an den Publikationen.....</b>	<b>23</b>
<b>4</b>	<b>Ausgewählte Publikationen.....</b>	<b>27</b>
4.1	<i>“Reward and loss anticipation in panic disorder: An fMRI study” .....</i>	27
4.2	<i>“Affective responses across psychiatric disorders–A dimensional approach” .....</i>	27
4.3	<i>“A new paradigm (Westphal-Paradigm) to study the neural correlates of panic disorder with agoraphobia”.....</i>	27
<b>5</b>	<b>Lebenslauf .....</b>	<b>51</b>
	<b>Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht. ....</b>	<b>51</b>
<b>6</b>	<b>Komplette Publikationsliste .....</b>	<b>52</b>
<b>7</b>	<b>Danksagung .....</b>	<b>53</b>

## Abbildungsverzeichnis

<b>Abbildung 1:</b> Belohnungsparadigma „Monetary Incentive Delay Task“ .....	8
<b>Abbildung 2:</b> Westphal-Paradigma.....	9
<b>Abbildung 3:</b> Gruppenunterschiede zwischen Patienten mit Panikstörung und Kontrollen. Aktivierung im bilateralem VS, während Antizipation des maximalen Verlustes, verglichen mit der Antizipation des maximalen Gewinns „Patienten>Kontrollen: max.Verlust >max.Gewinn“ .....	12
<b>Abbildung 4:</b> Parameterschätzungen am lokalen Spitzenvoxel (peak voxel) im VS (rechts) [MNI 9 3 3] für die Kontrollen (links) und Patienten (PD) (rechts), während der Antizipationsbedingung, für den Kontrast „Patienten> Kontrollen: max.Verlust>max.Gewinn“ .....	13
<b>Abbildung 5:</b> Korrelationen zwischen den Beta-Werten der VS Aktivität in der rechten Hemisphäre (MNI [9 3 3]) für den Kontrast „Patienten>Kontrollen: max.Verlust >max.Gewinn“ und TCI-Subskalen-Werten, bei Patienten. A, Schadensvermeidung (harm avoidance); B, Neugierde-Verhalten (noveltyseeking).....	13

# 1 Zusammenfassung

## 1.1 Abstract

Die vorliegende publikationsbasierte Promotion untersucht die neurobiologischen Grundlagen motivationaler und emotionaler Verarbeitungsprozesse bei Patienten mit Panikstörung (PS) mit und ohne Agoraphobie. Es soll eine Aussage darüber getroffen werden, ob Patienten mit PS Dysfunktionen in der Belohnungsverarbeitung aufweisen, die im Zusammenhang mit bestimmten Temperamentsmerkmalen stehen. Zum anderen soll untersucht werden, ob sich ihre Aktivierungsmuster bei emotionalen visuellen Reizen von Gesunden und anderen Diagnosegruppen unterscheiden. Außerdem ist es Ziel, für Patienten mit PS charakteristische funktionelle Aktivierungsmuster bei der Ankündigung angstspezifischer Reize zu identifizieren. Es wurden Patienten mit Panikstörung sowie Kontrollgruppen mittels funktioneller Magnetresonanztomographie (fMRT), während der Darbietung affektiver Bilder und während der Durchführung eines Belohnungsparadigmas (Monetary Incentive Delay Task) untersucht. Bei dem Belohnungsparadigma wird den Teilnehmern in Aussicht gestellt, dass sie im nächsten Moment Geld gewinnen oder verlieren können. Währenddessen kann die Aktivierung im ventralen Striatum (VS) untersucht werden, einer Region des mesolimbischen Systems, welches eine zentrale Rolle im Belohnungssystem spielt. Zusätzlich wurde der Einfluss von den Temperamentdimensionen Schadensvermeidung und Neugierde-Verhalten (Das Temperament- und Charakter-Inventar, TCI) geprüft. Bei dem Experiment zur Emotionsinduktion wurden den Teilnehmern im Scanner positive und aversive Bilder dargeboten. Um Einblicke in die für Panikstörung mit und ohne Agoraphobie spezifische funktionelle Neuroanatomie zu gewinnen, wurde ein Experiment (Westphal-Paradigma) mit Agoraphobie-spezifischen Bildszenen durchgeführt, welche entweder angekündigt oder unangekündigt dargeboten wurden. Die Ergebnisse zeigen, dass Patienten mit PS, während der Erwartung eines Gewinns im Vergleich zu Gesunden eine verminderte Aktivität im ventralen VS aufweisen, während sie bei der Erwartung eines Verlusts stärkere Aktivierungen als die gesunden Kontrollprobanden zeigen. Dabei hatte auch eine spezifische Temperamentkomponente einen Einfluss: Patienten mit PS, die hohe Punktwerte in Schadensvermeidung aufweisen, hatten stärkere Aktivierungen im VS bei Verlust-Antizipation und niedrigere Aktivierungen bei Gewinn-Antizipation. Patienten mit PS unterschieden sich in ihrer Emotionsverarbeitung bei positiven oder aversiven Bildern nicht signifikant von gesunden Kontrollen oder Patienten mit anderen psychiatrischen Erkrankungen. Für die angstbezogenen Bildinhalte zeigten sich Aktivierungen in rechter Insula, Precuneus (bilateral) und

parahippocampalen Kortex. Die Aktivierung unterschied sich dabei in Abhängigkeit, ob eine agoraphobische Bildszene vorher angekündigt wurde oder nicht. Angekündigte Angst-Bilder evozierten eine verstärkte Amygdala-Aktivierung. Darüber hinaus zeigte sich während der Antizipation eines folgenden Angstbildes eine signifikante Aktivierung in Insula und Amygdala. Diese Ergebnisse legen nahe, dass Diagnosebezogene neuronale Dysfunktionen bei Patienten mit Panikstörungen die Antizipationsverarbeitung betreffen. Eine mögliche Implikation für die psychotherapeutische Behandlung könnte eine stärkere Fokussierung auf die Erwartungsprozesse der Patienten sein.

## Abstract

This dissertation investigates neurobiological correlates of motivational and emotional processing in patients with panic disorder (PD) with and without agoraphobia. A statement is to be made about potential dysfunctions in the reward system of patients with PD and related temperament characteristics. Besides we examined, whether their activation patterns in response to emotional visual stimuli differ from those of healthy controls and other diagnostic groups. Another aim is to identify characteristic functional activation patterns for PD-patients, while expecting anxiety-specific stimuli. Patients with PD and controls were examined with functional magnetic resonance imaging, during the presentation of affective images and during the performance of a reward paradigm (Monetary Incentive Delay Task). In the reward paradigm, participants were announced to win or lose money in the next moment, while activation in the ventral striatum, a region of the mesolimbic system that plays an important role in the reward system can be assessed. In addition, the influence of harm avoidance and novelty seeking (The Temperament and Character Inventory (TCI)) was examined. In the experiment on emotional processing, the participants saw affectively positive and aversive images. In order to gain insights into the functional neuroanatomy specific for PD with agoraphobia, an experiment (Westphal paradigm) was performed, with agoraphobia-specific images, which were either announced before or not. The results show that patients with PD show decreased activity in the ventral striatum (VS) during the expectation of gain compared to healthy individuals, while patients with panic disorder show stronger activations than healthy control subjects during the expectation of loss. A specific temperament component also had an influence: Patients with PD scoring high at harm avoidance had stronger activations in the VS, while loss anticipation and lower activations while gain anticipation. Patients with PD did not differ significantly in their emotion processing from healthy controls or patients with other psychiatric diseases. A specific activation pattern was found for the agoraphobia-related

images. The activation differed depending on whether an agoraphobic image scene was previously announced or not. While uncued images caused a stronger BOLD response in the right precuneus, an increased amygdala activation could be observed when an anxiety image was previously announced. In addition, a significant amygdala and Insula activation was already observed during the anticipation of a subsequent anxiety image. These results suggest that neuronal dysfunctions affects anticipation processing in patients with PD. A possible implication for psychotherapeutic treatment could be a stronger focus on patients' expectation processes.

## 1.2 Einführung

Das Anliegen der vorliegenden Arbeit ist einen Beitrag zu einem tieferen Verständnis der neuronalen Grundlagen von Patienten mit PS, bei Belohnungserwartung und Emotionsverarbeitung zu leisten. Dabei verfolgen wir das Ziel Ansatzpunkte zur Optimierung der Behandlung dieser Diagnosegruppe zu bekommen. Für Patienten mit PS und Agoraphobie haben Ereignisse, die in der Zukunft liegen eine große Bedeutsamkeit. Studien zeigen, dass sie sich verstärkt um potentielle Probleme oder nicht vorhersagbare unangenehme Ereignisse sorgen<sup>1,2</sup>. Schadensvermeidung (harm avoidance) ist bei Patienten mit PS ein ausgeprägtes Temperamentsmerkmal<sup>3-7</sup>. Unter Schadensvermeidung (Temperament- und Charakterinventar(TCI))<sup>8</sup> versteht man im Rahmen des neurobiologischen Modells nach Cloninger die Tendenz außerordentlich stark auf aversive Reize zu reagieren, verbunden mit der Hemmung explorativen Verhaltens zur Vermeidung von antizipierten negativen Erfahrungen<sup>9</sup>. Patienten mit PS befassen sich mit der gedanklichen Vorwegnahme von möglichen negativen Ereignissen, einhergehend mit Erwartungsangst, einem Kernsymptom dieser Störung. Aus der Erwartungsangst entwickelt sich bei den Patienten ein für die Erkrankung ebenfalls charakteristisches Vermeidungsverhalten, welches als Bewältigungsversuch angesehen werden kann, ein befürchtetes, zukünftiges aversives Ereignis zu vermeiden. Der Fokus dieser Arbeit liegt daher auf den funktionellen Erwartungsprozessen, bei Patienten mit PS. Dafür untersuchten wir die Antizipationsbedingung eines Belohnungsparadigmas (MID, Monetary Incentive Delay Task), wie von Knutson beschrieben<sup>10,11</sup>, wo die Teilnehmer einen möglichen Gewinn oder Verlust gedanklich vorwegnehmen. Die Hypothese war, dass die Patienten, aufgrund ihres dominanten Bestrebens negative Ergebnisse abzuwenden stärker auf die Erwartung eines Verlusts reagieren als Gesunde. Studien haben gezeigt, dass das ventrale Striatum (VS) eine zentrale Rolle bei der

Verarbeitung von Belohnungsreizen spielt<sup>11-13</sup>. Das VS ist in die Verarbeitung emotional bedeutsamer Reize involviert, unabhängig von ihrer Valenz<sup>11,12,14-16</sup>. Wobei die Bedeutsamkeit definiert sein kann als „die Fähigkeit eines Reizes Aufmerksamkeit zu erregen“<sup>17</sup> und motivationale Relevanz zu haben<sup>18</sup>. Während Störungen des Belohnungssystems bereits für eine Vielzahl psychiatrischer Erkrankungen, wie bei Depressiven Erkrankungen<sup>19,20</sup>, Schizophrenie<sup>21-24</sup>, Abhängigkeitserkrankungen<sup>25,26</sup> und ADHS<sup>27,28</sup> nachgewiesen wurden, gibt es nach unserem Wissen noch keine Studie zu möglichen Dysfunktionen des Belohnungssystems bei PS. Bei Panikstörung mit Agoraphobie ist die Erwartungsangst (die Angst vor der Angst) zentrales Diagnosekriterien<sup>29</sup>. Aus Interesse an den neurobiologischen Korrelaten dieses Kernsymptoms untersuchten wir die Aktivierungen in den mit Angst-assoziierten Hirnareale<sup>30,31</sup>, während der Antizipation und Darbietung agoraphobischer Bilder, mit Hilfe des dafür entwickelten Westphal Paradigmas<sup>32</sup>. Um Dysfunktionen in der allgemeinen Emotionsverarbeitung zu evaluieren, wurden die neuronalen Aktivierungen von Patienten mit PS, während Betrachtung positiver und negativer Bilder aus dem „International Affective Picture System“ (IAPS)<sup>33</sup> untersucht und mit anderen Diagnosegruppen und Gesunden verglichen.

## 1.3 Methodik

### 1.3.1 Studiendesign

**Studie1** In der ersten Studie wurden 10 Patienten, welche die Diagnosekriterien für Panikstörung mit und ohne Agoraphobie, nach DSM-IV<sup>29</sup> erfüllten und 10 gesunde Kontrollprobanden (nach Alter, Geschlecht und Rauchverhalten parallelisiert) untersucht. Während der Antizipationsbedingung des im Methodenteil beschriebenen Motivationsexperiments („MID-Task“)<sup>11</sup>, wurden die blood-oxygen-level-dependent- (BOLD)-Antworten der Teilnehmer mit Hilfe von fMRT gemessen. Darüber hinaus wurde - innerhalb der Patientengruppe- der Zusammenhang zwischen Neugierde-Verhalten (novelty seeking) und Schadensvermeidung (harm avoidance) und BOLD-Reaktion, während der verschiedenen Antizipationsbedingungen untersucht, sowie eine mögliche Interaktion zwischen Angstwerten (BAI<sup>34</sup>, Panik und Agoraphobie-Skala<sup>35</sup>), Depressionswerten (BDI)<sup>36</sup> und ventral-striataler Aktivierung der Patienten.

**Studie2** An dieser Studie nahmen insgesamt 135 Patienten teil, die für jeweils eine der sechs Diagnosen die Kriterien erfüllten: Panikstörung (n=12), Alkoholabhängigkeit (n=29),

Schizophrenie (n=37), Depressive Episode (n=25), manische Episode im Rahmen einer bipolaren affektiven Erkrankung (n=12), Aufmerksamkeitsdefizit/Hyperaktivitätssyndrom (ADHS) (n=20). Zusätzlich wurden 40 gesunde Kontrollen eingeschlossen. Mittels dem unten beschriebenen fMRT-Experiments zur emotionalen Stimulation, wurden den Teilnehmern Bilder aus dem „International Affective Picture System“ (IAPS)<sup>33</sup> mit unterschiedlichen affektiven Valenzen (positiv, neutral, aversiv) dargeboten. Außerdem wurde der Einfluss von Depressivität<sup>36</sup> und Angst<sup>37</sup> auf die fMRT-Aktivierung bei Bilddarbietung untersucht.

**Studie3** In der Pilotstudie nahmen 16 Patienten mit Panikstörung mit Agoraphobie teil. Bei ihnen wurden anhand eines neu entwickelten, Ereignis-bezogenen (event-related) Experiments, „Westphal-Paradigmas“<sup>32</sup>(Abb.2), mittels fMRT die neuronalen Antworten bei Erwartung und Darbietung von Agoraphobiespezifischen- und neutralen Bilder untersucht.

### 1.3.2 Funktionelle Magnetresonanztomographie

#### **Technischer Aufbau**

Die fMRT-Datenerhebungen von Studie 1 und 2 erfolgten an einem 1.5 Tesla Magnetresonanztomographen unter Verwendung einer „Magnetom Vision“ Standard-Kopfspule der Firma Siemens (Siemens AG, Erlangen). Die Schichtführung erfolgte parallel zur AC-PC-Linie. Mit einer Siemens Produktsequenz (Echo-Planar-Imaging-Sequenz (EPI), Gradientenecho, TE= 40 ms, Flipwinkel= 90°, Matrix=64x64, Voxelgröße= 4x4x3,3 mm) wurden die funktionellen MRT-Daten erhoben. Während der Durchführung des Belohnungsparadigmas wurden 18 Schichten aufgenommen (TR= 1,9). Beim Emotionsparadigma wurden 580 Volumen mit jeweils 24 Schichten aufgenommen (TR= 2,3). Die anatomische Referenz wurde anhand der Erhebung eines morphologischen 3D T1-gewichteten MPRAGE Datensatzes (Magnetization Prepared Rapid Gradient Echo: TR= 9,7 s, TE= 4ms, Flipwinkel= 12°, Bildmatrix= 256x256, Voxelgröße= 1x1x1 mm) bemessen. Während der Erhebung der funktionellen Daten (Scan) wurden den Teilnehmern die optischen Stimuli (Bilder, Symbole/Hinweisreize (cues), Fixierungskreuze) über die Projektion eines Beamers auf einen an der Kopfspule befestigten Spiegel präsentiert. Der Beamer war an einen PC angeschlossen über den die Experimente abgespielt wurden. Bei dem Motivationsexperiment hielten die Versuchspersonen, im Scanner liegend, eine Armatur in der Hand, um per Knopfdruck auf die „target“-Reize zu reagieren.

Die fMRT- Daten der Pilotstudie in Studie 3 wurden an einem 3-Tesla Magnetresonanztomographen (Signa, General Electric Healthcare, Milwaukee, WS USA)

erhoben. Auch hier wurde bei der Daten-Akquisition eine Echo-Planar-Imaging-Sequenz (EPI), mit einer Echo-Zeit (echo-time, TE) von 30ms verwendet.

### **Belohnungsparadigma**

In Studie 1 wurde eine modifizierte Version des „Monetary Incentive Delay Task“<sup>11</sup> angewandt. Das Paradigma, welches entwickelt wurde um motivationale Prozesse zu untersuchen, indem es Geldgewinne und -Verluste in Aussicht stellt, besteht aus zwei Darbietungsblöcken je 72 Runden, a 8 Sekunden, die Pausen-Intervalle zwischen den Runden betragen 4 Sekunden. Das gesamte fMRI-Experiment dauert 24 Minuten. Die Darbietung der verschiedenen Durchgänge erfolgt randomisiert. Jede Runde besteht aus einer Antizipationsphase, einer Reaktions- und einer Feedbackphase. In der Antizipationsphase wird dem Probanden ein Symbol bzw. Hinweisreiz gezeigt, welcher ankündigt, ob und wieviel Geld er bei rechtzeitigem Knopfdruck in der folgenden Reaktionsphase gewinnen bzw. verlieren kann. Die variierende Höhe der Beträge oder das Ausbleiben einer Konsequenz (neutral: weder Gewinn noch Verlust möglich) wird dabei auch angezeigt. Die Teilnehmer werden bereits vor dem Scanner-Experiment mit den Hinweissymbolen vertraut gemacht und es gibt einen Probedurchgang um Lernunterschieden während des Experiments vorzubeugen. Nachdem der Hinweisreiz dargeboten wurde, erfolgt ein Zeitfenster wo der Teilnehmer schnellstmöglich einen Knopf drücken soll. Im Anschluss wird Feedback gegeben, ob Geld gewonnen oder verloren wurde und ein kumulativer, aktueller Kontostands angezeigt. In neutralen Runden verändert sich der Kontostand nicht.

**Abbildung 1** „Monetary Incentive Delay Task“<sup>11</sup>: die verschiedenen Symbole der Antizipationsphase des Belohnungsparadigmas und ein exemplarischer Durchlauf. Diese Abbildung (Figure 1 in Held-Poschardt et al., 2018; Ausgewählte Publikation 4.1) wird aus urheberrechtlichen Gründen nicht veröffentlicht.

### **Emotionsparadigma („Emotional-pictures-task“)**

In der zweiten Studie wurden zur emotionalen Stimulation den Probanden im Rahmen eines Ereignis-bezogenen (event-related) Designs in randomisierter Abfolge jeweils 36 positive, neutrale und aversive Bilder aus dem „International Affective Picture System“<sup>33</sup> gezeigt. Die Versuchspersonen werden gebeten die Bilder zu betrachten und jedes gesehene Bild per Knopfdruck mit dem rechten Daumen zu bestätigen. Dies soll die Aufmerksamkeit der Teilnehmer sichern. Jedes Bild wird 2 Sekunden dargeboten mit einer randomisiert erfolgenden Pause von 1,6-3 Sekunden zwischen den Darbietungen. Die Bilder werden in zwei Blöcken präsentiert. In einem Block geht der Darstellung des Bildes ein Hinweisreiz („cued“) voraus, welcher die Valenz des folgenden Bildes ankündigt (positiv, neutral, aversiv), während im anderen Block ein informationsfreier Hinweisreiz („uncued“) der Bild-Darbietung voraus geht. Im Anschluss an das fMRT-Experiment bewerten die Probanden die Bilder auf einer neunstufigen Likert-Skala hinsichtlich Erregung und emotionaler Valenz.

### **Westphal-Paradigma**

Das Westphal-Paradigma<sup>32</sup>, welches bei der dritten Studie zur Untersuchung der emotionalen Verarbeitung von spezifischen Angststimuli und des Interaktionseffekts eines Ankündigungsreizes bei Patienten mit PS mit Agoraphobie zum Einsatz kam, bestand aus jeweils 48 Agoraphobie-spezifischen und neutralen Bildern. Die Bilder wurden in zwei Sets unterteilt (je 24 Bilder), wovon in einem Set vor der Darbietung des Bildes ein Hinweissymbol („neutral“, „Panik“) den Inhalt des folgenden Bildes ankündigte und in dem anderen Bilder-Set ein sinnloser Reiz (zufällige Buchstabenfolge) dem Bild vorab präsentiert wurde. Vor Beginn des Experiments wurden die Teilnehmer angewiesen den Inhalt der Bilder aufmerksam wahrzunehmen und sich in die abgebildete Situation hinein zu versetzen. Außerdem wurden sie instruiert darauf zu achten welchen Bildinhalt die Hinweisreize ankündigen („neutral“ oder „Panik“). Die Abfolge der Bilder erfolgte randomisiert. Zwischen Darbietung von Hinweisreiz

und Bild wurde ein Fixierungs-Kreuz gezeigt. Die Repräsentationszeit eines Bildes beträgt 2 ms. Die Hinweisreize erscheinen 250 ms lang. Insgesamt dauerte das fMRT-Experiment ca. 15 Minuten.

**Abbildung 2** Westphal-Paradigma. Diese Abbildung (Figure 1 in Wittmann et al. 2011, Ausgewählte Publikationen 4.3) wird aus urheberrechtlichen Gründen nicht veröffentlicht.

### 1.3.3 Statistische Analyse

#### Allgemeines

Alle drei Bildgebungs-Studien wurden mit der „Statistical Parametric Mapping“(SPM)-Software analysiert (Studie 1 und 3: SPM5, Studie 2: SPM8). Im ersten Schritt wurden die Daten vorverarbeitet (Entfernung der ersten drei (Studie 1 und 2) bis 5 (Studie 3) Volumina, Slice-Timing, Bewegungskorrektur, Ko-Registrierung der MPRAGE, räumliche Normalisierung auf das Standard-Template durch non-lineare Transformation, Glättung mit einem 8 mm FWHM-Kernel). Für jede einzelne Versuchsperson (single-subject-level) wurden die Veränderungen der BOLD-Antwort (Blood Oxygen Level Dependence) im Rahmen des „Allgemeinen Linearen Modells“ (General Linear Model; GLM) berechnet. Die einzelnen Bedingungen (Hinweisreize/cues und Bilder) fungierten dabei als erklärende (explanatory) Variablen im Rahmen des „Allgemeinen Linearen Modells“. Bewegungsparameter wurden als zusätzliche Regressoren in der Analyse berücksichtigt.

#### Studie 1

Die Analyse von Verhaltens- und Fragebogendaten erfolgte mit Hilfe der SPSS Software (Version 11.5 für Windows; SPSS Inc, Chicago, Ill). Gruppenunterschiede bezüglich der Reaktionszeiten, während der Durchführung des Belohnungsparadigmas wurden mittels einer 2 mal 3 Varianzanalyse (ANOVA) für wiederholte Messungen ermittelt. Dabei stellte der Hinweisreiz (3 mögliche Bedingungen: maximaler Verlust vs. neutral vs. maximaler Gewinn) den Innersubjektfaktor (within) dar und die Gruppenzugehörigkeit den Zwischensubjektfaktor

(between) (Kontrollen vs. Patienten), bei einem Signifikanzniveau von  $p < 0.05$ . Die statistischen Analysen der neuronalen Daten erfolgte auf zwei Ebenen. Auf der ersten Ebene gingen die 7 verschiedenen Bedingungen (Hinweisreize, siehe Abb.1) als erklärende (explanatory) Variablen, verbunden mit der hämodynamischen Antwort bei SPM-5 in die Analyse ein, sowie die Veränderungen der BOLD-Antwort jedes einzelnen Teilnehmers, während Antizipation von Gewinn, Verlust und neutralem Ausgang. Um für speziell unsere Stichprobe die Region von Interesse zu definieren, bzw. zu ermitteln wo sich bei dieser das ventrale Striatum befindet, führten wir einen Einstichproben-t-Tests (Patienten und Gesunde zusammengefasst) durch. Dazu wurde der Kontrast (max.Gewinn und max.Verlust > neutral) verwandt um Aktivierungen, während motivational bedeutsamer Situationen (Geldgewinns/Geldverlust) zu untersuchen und damit Rückschlüsse auf die Lokalisation des ventralen Striatums machen zu können. Zur Optimierung der Sensitivität fassten wir die Bedingungen des höchst möglichen Gewinns (+3€) und Verlusts (-3€) zusammen und verglichen dies mit der neutralen Bedingung. Die auf diese Weise berechneten Aktivierungsareale ( $p < 0.05$ , whole-brain family-wise error (FWE)-korrigiert für mehrmalige Vergleiche) dienten als Grundlage für die Festlegung unserer Region von Interesse (ROI), für weitere Analysen des linken und rechten VS. Die Regionen von Interesse im VS wurden definiert als Bereiche 10 mm um die Aktivierungsmaxima der oben genannten, Gruppenübergreifenden Effekte. Zur Berechnung der Gruppenunterschiede zwischen Gesunden und Patienten mit Panikstörung wurde eine 2 mal 7 faktorielle Varianzanalyse mit Zufallseffekten (ANOVA, random-effects model) durchgeführt. „Gruppe“ ging als Zwischensubjektfaktor und die sieben Bedingungen (+3€, +0,60€, 0,10€, neutral, -3,00€, -0,60€, -0,10€) als Innersubjektfaktor in die Analyse ein. Wir berechneten innerhalb des ANOVA-Designs den Kontrast (Patienten > Kontrollen: max.Verlust > max.Gewinn). Zur Aufklärung, ob Patienten dabei stärker auf Verlustanzeigende Reize, relativ zu gesunden Kontrollen oder Gesunde stärker als Panik-Patienten bei Gewinnanzeigenden Reizen reagieren, haben wir zusätzlich die Kontraste „Kontrollen > Patienten: max.Gewinn > neutral“ und „Patienten > Kontrollen: max.Verlust > neutral“ analysiert ( $p < 0.05$  FWE-korrigiert, beidseitig im VS). Die Interaktion zwischen den Temperamentsdimensionen Schadensvermeidung und Neugierde-Verhalten (TCI), Angst (BAI) und Depressivität (BDI) einerseits und den VS-Aktivierungen (Betawerte des Kontrasts „Patienten > Kontrollen: max.Verlust > max.Gewinn“) innerhalb der Patientengruppe ( $n=8$ ) andererseits, wurde mit einer Korrelationsanalyse (Pearson's Korrelation, SPSS) untersucht.

## Studie 2

Im ersten Schritt wurden für jeden Teilnehmer die individuellen Betas für die verschiedenen Bild-Bedingungen (positiv, neutral, aversiv) und für die angelegten Kontraste „positive vs. neutrale Bilder“ und „negative vs. neutrale Bilder“ berechnet, welche dann als Grundlage für weitere Analysen (second level) dienten. Zur Berechnung von Gruppenunterschieden flossen in die Varianzanalyse (voll-faktorielles ANOVA-Design) die oben beschriebenen Kontraste und Gruppe als Faktoren ein. Alter, Geschlecht und Rauchen wurden als Co-Variablen, ohne Interesse in der Analyse berücksichtigt ( $p < 0.05$ , family wise error(FWE)-korrigiert). Ein möglicher Zusammenhang zwischen Ängstlichkeit<sup>37</sup> und Depressivität<sup>36</sup> mit den fMRT-Aktivierungen (Betas) wurde anhand von Pearson's Korrelationskoeffizienten berechnet (SPSS).

## Studie 3

In der Pilotstudie gingen bei der Berechnung der neuronalen Daten jeder einzelnen Person, im Rahmen des allgemeinen linearen Modells (GLM) die drei Ankündigungsreize (neutral, Panik, sinnlose Buchstabenfolge) und die zwei Bilddarbietungen (Agoraphobie-bezogen, neutral) als erklärende Variable ein. Mit Hilfe der parametrischen Modulationsfunktion von SPM5 wurden die Antizipationsbedingung (cued, uncued), die Angstfragebogen-Daten<sup>34,38</sup>, sowie deren Interaktion, während der Bild-Phase berechnet. Einstichproben-t-Tests kamen während Antizipations-(Panik vs. neutral)- und modulierter Bild-Darbietungsphase zum Einsatz. Die Angst-Fragebogenwerte gingen als Kovariaten in die Analyse ein.

## 1.4 Ergebnisse

### ***Studie1 Dysfunktionale Belohnungsverarbeitung bei Patienten mit Panikstörung***

Während der Gruppenübergreifenden Antizipation des maximal möglichen Gewinns (+3€) und Verlusts (-3€) (max.Gewinn und max.Verlust >neutral) (Patienten und gesunden Kontrollen) zeigte sich eine signifikante bilaterale Aktivierung in der anatomischen Region des ventralen Striatums (MNI-Koordinaten [15 9 0] und [- 12 6 3],  $p < 0.05$ , FWE, whole brain-corrected). Bei Patienten mit Panikstörung konnten im Vergleich zu den gesunden Kontrollen signifikant verminderte Aktivierungen im VS (bilateral) nachgewiesen werden, während der Antizipation maximaler Belohnung vs. maximalen Gewinns (Abb.3). Wohingegen die Patienten während Antizipation von maximalen Verlust (vs. maximaler Belohnung) eine signifikant stärkere Aktivierung im VS verglichen mit den gesunden Teilnehmern zeigten (rechts [9 3 3]  $t = 3.11$ ,  $p = 0.047$ ; links [- 15 - 3 3]  $t = 3.09$ ,  $p = 0.049$ ) (Abb.3 und 4).

**Abbildung 3** Gruppenunterschiede zwischen Patienten mit Panikstörung und Kontrollen. Aktivierung im bilateralem VS, während Antizipation des maximalen Verlustes, verglichen mit der Antizipation des maximalen Gewinns „Patienten>Kontrollen: max.Verlust >max.Gewinn“. Die Koordinaten beziehen sich auf den MNI-Raum.  $P < 0.005$ , unkorrigiert). Diese Abbildung (Figure 3 in Held-Poschardt et al., 2018; Ausgewählte Publikation 4.1) wird aus urheberrechtlichen Gründen nicht veröffentlicht.

**Abbildung 4.** Parameterschätzungen am lokalen Spitzenvoxel (peak voxel) im VS (rechts) [MNI 9 3 3] für die Kontrollen (links) und Patienten (PD) (rechts), während der Antizipationsbedingung, für den Kontrast „Patienten> Kontrollen: max.Verlust>max.Gewinn. Diese Abbildung (Figure 4 in Held-Poschardt et al., 2018; Ausgewählte Publikation 4.1) wird aus urheberrechtlichen Gründen nicht veröffentlicht.

### ***Zusammenhang zwischen dysfunktionaler Belohnungsverarbeitung und Temperamenteigenschaften bei Patienten mit Panikstörung***

Darüber hinaus fanden wir bei den Patienten eine signifikant positive Korrelation zwischen der Aktivierung im VS, während Verlustantizipation und der Schadensvermeidung (TCI) ([9 3 3]  $r$

= 0.81,  $p = 0.013$  (2-seitig)). Hingegen zeigte sich eine negative Korrelation zwischen der Aktivierung im VS, während Verlustantizipation und der Temperamentsdimension Neugier-Verhalten ([9 3 3]  $r = -0.91$ ,  $p = 0.002$  (2-seitig) (Abb.5).

**Abbildung 5** Korrelationen zwischen den Beta-Werten der VS Aktivität in der rechten Hemisphäre (MNI [9 3 3]) für den Kontrast „Patienten>Kontrollen: max.Verlust >max.Gewinn“ und TCI-Subskalen-Werten, bei Patienten. A, Schadensvermeidung(harm avoidance); B, Neugierde-Verhalten(novelty seeking). Diese Abbildung (Figure 5 in Held-Poschardt et al., 2018; Ausgewählte Publikation 4.1) wird aus urheberrechtlichen Gründen nicht veröffentlicht.

### ***Studie2 Keine Gruppenunterschiede zwischen verschiedenen Diagnosegruppen in der Emotionsverarbeitung.***

Über alle Gruppen hinweg ergab sich eine signifikante Aktivierung bei positiven Bildern (positiv minus neutral), im bilateralen mittleren temporalen Gyrus (rechts:[56 -76 8],  $t = 7.78$ ,  $p < 0.001$ , links: [-54 -78 0],  $t = 9.28$ ,  $p < 0.001$ ) und im linken ventro-medialen präfrontalen Cortex (vmPFC) ([-4 48 -18],  $t = 5.0$ ,  $p = 0.001$ ). Zwischen den einzelnen Gruppen konnten keine Unterschiede in den Aktivierungen bei positiven gegenüber neutralen Bildern gefunden werden. Aversive Bildverarbeitung (aversiv minus neutral) aktivierte im linken und im bilateralen mittleren temporalen Gyrus (rechts:[56 -76 8],  $t = 5.0$ ,  $p < 0.011$ , links: [-54 -78 0],  $t = 5.0$ ,  $p = 0.011$ ) und in der linken Amygdala ([-18 -6 -18],  $t = 3.6$ ,  $p = 0.010$ )<sup>40</sup>, wobei sich hier ebenfalls kein Unterschied zwischen den verschiedenen Diagnose- bzw. der gesunden Kontrollgruppe zeigten. Es gibt außerdem Gruppenübergreifend keine Hinweise auf eine Interaktion zwischen Ängstlichkeits- und Depressivitätswerten und Emotionsverarbeitung.

### ***Studie3 Aktivierungsmuster bei Erwartung und Darbietung Agoraphobie-spezifischer Reize und der Erwartungseffekt bei Ankündigung***

Bei der Präsentation von Agoraphobie-Bildern zeigten die Patienten mit Panikstörung signifikante Aktivierungen in der Insula (rechts:[33 18 -15],  $t = 4.6$ ,  $p < 0.001$  unkorrigiert), neben signifikanten Aktivierungen in Precuneus, parahippocampalen Kortex und der „parahippocampalen place area (PPA)“, im Vergleich zur Darbietung von neutralen Bildern.<sup>32</sup> Es wurde weiterhin ein signifikanter Interaktionseffekt von der Ankündigungsbedingung (Panik, neutral, sinnlose Buchstabenfolge) und der durch entsprechende Bilder

hervorgerufenen agoraphobischen Angstreaktion, in der Amygdala (linksseitig) sichtbar ([-52 3 18],  $t=3.05$ ,  $p=0.004$  FWE-korrigiert für VOI Amygdala).<sup>32</sup> D.h. wenn eine Agoraphobie-Szene vorher angekündigt wurde, konnte eine stärker Aktivierung in der linken Amygdala beobachtet werden als bei Nichtankündigung des Bildinhalts. Während der Antizipationsphase, wurde bei Darbietung eines agoraphobischen Hinweisreizes im Vergleich zu einem neutralen Reiz (sinnlose Buchstabenfolge) eine signifikant stärkere Aktivierungen in der Amygdala (links: [-18 -3 -21],  $t=3.31$ ,  $p=0.03$  FWE-korrigiert für VOI Amygdala) und Insula (links: [-39 -15 -15],  $t=4.07$ ,  $p=0.054$  FWE-korrigiert für VOI Insula) sichtbar.<sup>32</sup>

## 1.5 Diskussion

### *Neurobiologische Korrelate dysfunktionaler Belohnungsantizipation bei Patienten mit Panikstörung und der Zusammenhang mit Temperament*

Wir fanden bei Patienten mit Panikstörung, im Vergleich zu Gesunden stärkere VS-Aktivierung, während Ankündigung eines potenziell eintretenden Verlusts, im Gegensatz zur relativ geringeren Aktivierung, während des Hinweis auf einen in Aussicht stehenden Gewinn. Dies unterstützt die Annahme eines neurobiologischen Korrelats einer dysfunktionalen Belohnungsverarbeitung bei Patienten mit PS. Das oben beschriebene Aktivierungsmuster könnte entweder Ausdruck der Überschätzung der Wahrscheinlichkeit eines Eintretens des aversiven Ereignisses (und Unterschätzen der Wahrscheinlichkeit eines belohnendem Ereignisses) oder der stärkeren persönlichen Bedeutsamkeit des aversiven Ereignisses sein. Der gefundene Zusammenhang zwischen Schadensvermeidung und der Vergleichsweise erhöhten VS Aktivität, während Verlustantizipation vs. Gewinnantizipation, interpretiere ich so, dass je ausgeprägter die Temperamentsstruktur „Schadensvermeidung“ bei einem Patienten ist, desto stärker fällt die VS-Aktivierung auf die gedankliche Vorwegnahme eines Verlustes aus. Da Schadensvermeidung ein charakteristisches Temperamentmerkmal in Patienten mit Panikstörung ist<sup>3-7</sup>, das mit erhöhter Erwartungsangst und Angst vor Unsicherheit einhergeht (Subskalen von Schadensvermeidung, TCI)<sup>8,9</sup>, scheint es naheliegend, dass für diese Personengruppe ein unklares, potentiell negatives Ereignis (Verlieren/Geldverlust) eine spezielle emotionale Bedeutsamkeit aufweist, die sich in der Aktivierung im VS widerspiegelt und sich von denen gesunder Kontrollen unterscheidet. Neugierde-Verhalten bildet den Gegenpol zu Schadensvermeidung<sup>41</sup> und beschreibt u.a. die ausgeprägte Beschäftigung mit potenziellen Belohnungen<sup>8,9</sup>. In Übereinstimmung dazu, interagiert das Temperamentsmerkmal Neugierde-Verhalten auf entgegengesetzte Weise mit der Aktivierung im VS, während Patienten mit Panikstörungen einen potenziellen Verlust erwarten. Je ausgeprägter das Neugierde-Verhalten bzw. die Ausrichtung auf potenzielle Belohnung, desto weniger stark reagieren die Patienten bei Verlustankündigung im Gegensatz zu Gewinnankündigung, im Verhältnis zu Gesunden. Zusammengefasst legen die Ergebnisse nahe, dass Verhaltensauffälligkeiten und Symptome in Form von Vermeidungsverhalten, Verhaltenshemmungen, Erwartungsangst bei Patienten mit Panikstörung mit einer dysfunktionalen, neuronalen Verarbeitung von Belohnungsreizen zusammenhängen könnte. Es wären weitere Studien wünschenswert, die z.B. den Zusammenhang zwischen VS-Aktivierung,

bei Verlustantizipation und Vermeidungsverhalten (z.B. messbar mit dem MI<sup>38</sup>), der Manifestation des Temperaments Schadensvermeidung auf Verhaltensebene untersuchen.

### ***Neurobiologische Korrelate von Erwartungsangst bei Patienten mit Panikstörung mit Agoraphobie***

Die Ergebnisse der Pilotstudie mit dem Westphal-Paradigma zeigen eine signifikant stärkere Amygdala Aktivierung, wenn das Angstbild vorher per Hinweis angekündigt wird, als wenn nicht. Eine Interpretation wäre, dass das Angstbesetzte Szenario angstvoller erlebt und verarbeitet wird, neuronal widergespiegelt durch eine stärkere Aktivierung in der Amygdala, wenn sie vorher angekündigt bzw. erwartet wird. Statt dass auf die Ankündigung z.B. eine Gegenregulation oder Abschwächung der Angstreaktion bei Bilddarbietung durch den Ankündigungsreiz erfolgt, wird die Angstreaktion durch die erzeugte Erwartungshaltung intensiviert. Das deckt sich mit der Beobachtung, dass die Erwartungsangst, auch als Angst vor der Angst beschrieben, zentralen Einfluss auf den Leidensdruck von Patienten hat. Eng verknüpft mit Erwartungsangst ist außerdem Vermeidungsverhalten, welches ein weiteres, die Störung aufrechterhaltendes Kernsymptom der Panikstörung darstellt.

Ein weiteres Ergebnis ist, dass die Patientengruppe schon bei dem Hinweisreiz allein, vor der Darbietung des Agoraphobie-Bildes, signifikante Aktivierungen in Amygdala und Insula zeigt. Diese Aktivierung kann als neurobiologischen Korrelat von Erwartungsangst bei Patienten mit Panikstörung und Agoraphobie interpretiert werden. Eine Einschränkung der Interpretierbarkeit der Ergebnisse der Pilotstudie liegt im Fehlen einer Kontrollgruppe. Es wäre daher wünschenswert in weiterführenden Studien zu untersuchen, inwiefern der Erwartungseffekt durch Ankündigung eines aversiven Bildes, welcher bei der Patientengruppe -in Form einer verstärkten Amygdala-Aktivierung- zu beobachten war, bei gesunden Kontrollen signifikant verschieden ist und ob sich deren Aktivierung bei der reinen Antizipation aversiver Bildern unterscheidet.

### ***Emotionsverarbeitung bei Patienten mit PS im Vergleich zu anderen psychiatrischen Erkrankungen und gesunden Kontrollen***

Die Studie zur Emotionsverarbeitung konnte zwar zeigen, dass positive und negatives Bildmaterial in unterschiedlichen Hirn-Arealen signifikante Aktivierungen hervorrufen, ein Unterschied zwischen den Gruppen wurde jedoch nicht gefunden. Auch der dimensionale Ansatz, dass Ängstlichkeit oder Depressivität im Diagnoseübergreifenden Zusammenhang mit den Aktivierungen stehen, konnte nicht bekräftigt werden. Eine Erklärung könnte sein, dass

die Patientengruppen nicht in Geschlecht und Alter parallelisiert waren und es Befunde gibt, dass beide Variablen einen relevanten Einfluss auf emotionale Verarbeitungsprozesse haben.<sup>42,43</sup> Außerdem wäre es denkbar, dass leichte Effekte durch die hohe Anzahl (7) relativ kleiner und heterogener, weil nicht parallelisierter Gruppen über mehrmalige Vergleiche verwässert worden sind. Ein anderer Erklärungsansatz wäre, dass die Bilder des IAPS, auch die aversiven, nicht bedeutsam für die Verhaltensausrichtung (Motivationssystem) sind und sich die Dysfunktionen bei Patienten mit PS und anderen Störungsgruppen (Depression<sup>44</sup>, Alkoholabhängigkeit<sup>45</sup>, Schizophrenie<sup>46</sup>) vorrangig auf die Verarbeitung antizipierter, bedeutsamer Reize beziehen. Also beispielsweise nicht aversive Reizaspekte (aversives IAPS-Bild) generell zu stärkeren neuronalen Aktivierungen führen, sondern nur die die in Bezug auf die Verhaltensausrichtung (Vermeidung vs. Annäherung) relevant sind.

### **Schlussfolgerung**

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit legen nahe, dass Diagnosebezogene neuronale Dysfunktionen bei Patienten mit Panikstörungen v.a. die Antizipationsverarbeitung betreffen. Dem könnte zugrunde liegen, dass die Vorstellung eines negativen Ereignisses bedrohlicher eingeschätzt wird als von gesunden Personen. Im Fall, dass die hier berichteten Ergebnisse repliziert und weiter untersucht würden, könnte das Implikationen für die Therapie der Panikstörung mit und Agoraphobie mit sich bringen. Aktuell setzen verhaltenstherapeutische Behandlungsansätze von Panikstörung mit und ohne Agoraphobie auf vor allem bei Konfrontation mit den Angstreizen selbst und beim (Verhindern von) Vermeidungsverhalten an. Eine Ableitung der Ergebnisse dieser Arbeit könnte sein bei der Behandlung von Panikstörung stärker auch auf die Erwartungsprozesse der Patienten fokussieren. Z.B. in Form einer Modifikation von negativen zugunsten von positiven Erwartungsbildern-haltungen. Das systematische Üben der gezielten Aufmerksamkeitsausrichtung auf potentiell positive und belohnende Reize, entgegen der Tendenz sich mit potentiell schädigenden Ereignissen zu befassen. Die stärkere Fokussierung auf potentiell positive, zukünftige Ereignisse, könnte die Zunahme von Annährungsverhalten und Abbau von Vermeidungsverhalten nach sich ziehen.

## 1.6 Literaturverzeichnis

1. Wiborg IM, Falkum E, Dahl AA, Gullberg C. Is harm avoidance an essential feature of patients with panic disorder? *Compr Psychiatry*. Aug 2005;46(4):311-314.
2. Grillon C, Lissek S, Rabin S, McDowell D, Dvir S, Pine DS. Increased anxiety during anticipation of unpredictable but not predictable aversive stimuli as a psychophysiological marker of panic disorder. *Am J Psychiatry*. Jul 2008;165(7):898-904.
3. Ampollini P, Marchesi C, Signifredi R, Maggini C. Temperament and personality features in panic disorder with or without comorbid mood disorders. *Acta Psychiatr Scand*. May 1997;95(5):420-423.
4. Izci F, Gültekin BK, Saglam S, Koc MI, Zincir SB, Atmaca M. Temperament, character traits, and alexithymia in patients with panic disorder. *Neuropsychiatr Dis Treat*. May 2014;10:879-885.
5. Kennedy BL, Schwab JJ, Hyde JA. Defense styles and personality dimensions of research subjects with anxiety and depressive disorders. *Psychiatr Q*. Fall 2001;72(3):251-262.
6. Marchesi C, Cantoni A, Fontò S, Giannelli MR, Maggini C. The effect of temperament and character on response to selective serotonin reuptake inhibitors in panic disorder. *Acta Psychiatr Scand*. Sep 2006;114(3):203-210.
7. Wachleski C, Salum GA, Blaya C, Kipper L, Paludo A, Salgado AP, Gus Manfro G. Harm avoidance and self-directedness as essential features of panic disorder patients. *Compr Psychiatry*. Sep-Oct 2008;49(5):476-481.
8. Cloninger CR, Przybeck TR, Svrakic DM, Wetzel RD: *Das Temperament- und Charakter-Inventar TCI Manual*. Swets & Zeitlinger B. V. Swets Test Services. Frankfurt (Main); 1999.
9. Cloninger CR, Przybeck TR, Svrakic DM, Wetzel RD: *The Temperament and Character Inventory (TCI): A guide to its development and use*. St. Louis: Missouri. Center for Psychobiology of Personality. Washington University; 1994.
10. Knutson B, Adams CM, Fong GW, Hommer D. Anticipation of increasing monetary reward selectively recruits nucleus accumbens. *J Neurosci*. Aug 2001; 21(16):RC159.
11. Knutson B, Fong GW, Adams CM, Varner JL, Hommer D. Dissociation of reward anticipation and outcome with event-related fMRI. *Neuroreport*. Dec 2001; 12(17):3683-3687.
12. Zink CF, Pagnoni G, Martin ME, Dhamala M, Berns GS. Human striatal response to salient nonrewarding stimuli. *J Neurosci*. Sep 2003;23(22):8092-8097.
13. Zink CF, Pagnoni G, Martin-Skurski ME, Chappelow JC, Berns GS. Human striatal responses to monetary reward depend on saliency. *Neuron*. May 2004;42(3):509-517.
14. Heinz A, Schlagenhauf F. Dopaminergic dysfunction in schizophrenia: salience attribution revisited. *Schizophr Bull*. May 2010;36(3):472-485.
15. Jensen J, Walter H. Incentive motivational salience and the human brain. *Restor Neurol Neurosci*. 2014;32(1):141-147.
16. Seymour B, Daw N, Dayan P, Singer T, Dolan R. Differential encoding of losses and gains in the human striatum. *J Neurosci*. May 2007; 27(18):4826-4831.

17. Itti L, Koch C. Computational modelling of visual attention. *Nat Rev Neurosci*. Mar 2001;2(3):194-203.
18. Delgado MR, Stenger VA, Fiez JA. Motivation-dependent responses in the human caudate nucleus. *Cereb Cortex*. Sep 2004; 14(9):1022-1030.
19. Gorka SM, Huggins AA, Fitzgerald DA, Nelson BD, Phan KL, Shankman SA. Neural response to reward anticipation in those with depression with and without panic disorder. *J Affect Disord*. Aug 2014;164:50-56.
20. Knutson B, Bhanji JP, Cooney RE, Atlas LY, Gotlib IH. Neural responses to monetary incentives in major depression. *Biol Psychiatry*. Apr 2008; 63(7):686-692.
21. Hägele C, Schlagenhaut F, Rapp M, Sterzer P, Beck A, Birmpohl F. Dimensional psychiatry: reward dysfunction and depressive mood across psychiatric disorder. *Psychopharmacology (Berl)*. Jan 2015;232(2):331–341.
22. Heinz A. Dopaminergic dysfunction in alcoholism and schizophrenia psychopathological and behavioral correlates. *Eur Psychiatry*. Mar 2002;17(1): 9-16.
23. Heinz A, & Schlagenhaut F. Dopaminergic dysfunction in schizophrenia: salience attribution revisited. *Schizophr Bull*. May 2010;36(13):472-485.
24. Juckel G, Schlagenhaut F, Koslowski M, Wüstenberg T, Villringer A, Knutson B, Wrase J, Heinz A. Dysfunction of ventral striatal reward prediction in schizophrenia. *Neuroimage*. Jan 2006;29(2):409-16.
25. Coffey SF, Gudleski GD, Saladin ME, Brady KT. Impulsivity and rapid discounting of delayed hypothetical rewards in cocaine-dependent individuals. *Exp Clin Psychopharmacol*. Feb 2003;11(1):18-25.
26. Wrase J, Schlagenhaut F, Kienast T, Wüstenberg T, Birmpohl F, Kahnt T, Beck A, Ströhle A, Juckel G, Knutson B, Heinz A. Dysfunction of reward processing correlates with alcohol craving in detoxified alcoholics. *Neuroimage*. Apr 2007;35(2):787-794.
27. Scheres A, Milham MP, Knutson B, Castellanos FX. Ventral striatal hypo-responsiveness during reward anticipation in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*. Mar 2007;61(5):720-724.
28. Ströhle A, Stoy M, Wrase J, Schwarzer S, Schlagenhaut F, Huss M, Hein J, Nedderhut A, Neumann B, Gregor A, Juckel G, Knutson B, Lehmkuhl U, Bauer M, Heinz A. Reward anticipation and outcomes in adult males with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Neuroimage*. Feb 2008;39(3):966-972.
29. First MB, Spitzer RL, Gibbon M, Williams JBW. Structured Clinical Interview for DSM-IV-TR Axis I Disorders, Research Version, With Psychotic Screen (SCID-I/P W/PSY SCREEN) Patient Edition. Biometrics Research. New York State Psychiatric Institute. New York; 2002.
30. Bystritsky A, Pontillo D, Powers M, Saab FW, Craske MG, Bookheimer SY. Functional MRI changes during panic anticipation and imagery exposure. *Neuroreport* Dec 2001;12(18):3953-3957.
31. Gorman JM, Kent JM, Sullivan GM, Coplan JD. Neuroanatomical hypothesis of panic disorder, revised. *Am J Psychiatry*. Apr 2000;157(4):493-505.
32. Wittmann A, Schlagenhaut F, John T, Guhn A, Rehbein H, Siegmund A, Stoy M, Held D, Schulz I, Fehm L, Fydrich T, Heinz A, Bruhn H, Ströhle A. A new paradigm (Westphal-Paradigm) to study the neural correlates of panic disorder with agoraphobia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. Apr 2010;261:185-194.
33. Lang BM, Lang PJ, Cuthbert BN. International Affective Picture System(IAPS) Instruction Manual and Affective Ratings, University Florida. Gainesville; 1999.

34. Beck AT, Epstein N, Brown G, Steer RA. An inventory for measuring clinical anxiety: psychometric properties. *J Consult Clin Psychol*. Dec 1988;56(6):893-897.
35. Bandelow B. Assessing the efficacy of treatments for panic disorder and agoraphobia, II. The Panic and Agoraphobia Scale. *Int Clin Psychopharmacol*. Jun 1995;0(2):73-81.
36. Beck AT, Steer RA, Garbin MG. Psychometric properties of the Beck Depression Inventory: Twenty-five years of evaluation. *Clin Psychol Rev*. 1988;8(1):77-100.
37. Spielberger CD, Gorsuch RL, Lushene RE. *Manual for the State-Trait Anxiety Inventory*. Consulting Psychologists Press. Paolo Alto CA 1970.
38. Chambless DL, Caputo C, Jasin SE, Graceley EJ, Williams C. The mobility inventory for agoraphobia. *Behav Res Ther*. 1985;23:35–44.
39. Held-Poschardt D, Sterzer P, Schlagenhaut F, Pehrs C, Wittmann A, Stoy M, Hägele C, Knutson B, Heinz A, Ströhle A. Reward and loss anticipation in panic disorder: An fMRI study. *Psychiatry Res Neuroimaging*. Jan 2018;271:111-117.
40. Hägele C, Friedel E, Schlagenhaut F, Sterzer P, Beck A, Bempohl F, Stoy M, Held-Poschardt D, Wittmann A, Ströhle A, Heinz A. Affective responses across psychiatric disorders-A dimensional approach. *Neurosci Lett*. Jun 2016;623:71-80.
41. De Fruyt F, Van De Wiele L, Van Heeringen C. Cloninger's Psychobiological Model of Temperament and Character and the Five-Factor Model of Personality. *Pers Individ Differ*. Sep 2000; 29(3):441-452 .
42. Wagner JL, Phan KL, Liberzon I, Taylor SF. Valence, gender and lateralization of functional brain anatomy in emotion: a meta-analysis of findings from neuroimaging. *Neuroimage*. 2003;(19):513-531.
43. Wrase J, Klein S, Gruesser SM, Hermann D, Flor H., Mann K, Braus DF, Heinz A. Gender differences in the processing of standardized emotional visual stimuli in humans: a functional magnetic resonance imaging study. *Neurosci Lett*. 2003;348:41-45.
44. Stoy M, Schlagenhaut F, Sterzer P, Bempohl F, Hägele C, Suchotzki K, Schmack K, Wrase J, Ricken R, Knutson B, Adli M, Bauer M, Heinz A, Ströhle A. Hyporeactivity of ventral striatum towards incentive stimuli in unmedicated depressed patients normalizes after treatment with escitalopram. *J Psychopharmacol*. May 2012;26(5):677-88.
45. Beck A, Schlagenhaut F, Wüstenberg T, Hein J, Kienast T, Kahnt T, Schmack K, Hägele C, Knutson B, Heinz A, Wrase J. Ventral Striatal Activation During Reward Anticipation Correlates with Impulsivity in Alcoholics. *Biol Psychiatry*. 2009 Oct 15;66(8):734-42.
46. Hägele C, Schlagenhaut F, Rapp M, Sterzer P, Beck A, Bempohl F, Stoy M, Ströhle A, Wittchen HU, Dolan RJ, Heinz A. Dimensional psychiatry: reward dysfunction and depressive mood across psychiatric disorders. *Psychopharmacology (Berl)*. 2015 Jan;232(2):331-41.

## 2 Eidesstattliche Versicherung

“Ich, Dada Held-Poschardt, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: *Motivationale und emotionale Verarbeitung bei Patienten mit Panikstörung -drei fMRT-Studien-* selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -[www.icmje.org](http://www.icmje.org)) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet. Mein Anteil an der ausgewählten Publikation entspricht dem, der in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Betreuer, angegeben ist. Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Berlin, 29.10.2018

---

Dipl.-Psych. Dada Held-Poschardt

### 3 Anteilserklärung an den Publikationen

Doktorandin:

Dipl.-Psych. Held-Poschardt, Dada

Charité-Universitätsmedizin Berlin

Bereich: Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie

Dada Held-Poschardt hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

1. **Held-Poschardt D**, Sterzer P, Schlagenhaut F, Pehrs C, Wittmann A, Stoy M, Hägele C, Knutson B, Heinz A, Ströhle A. Reward and loss anticipation in panic disorder: An fMRI study. *Psychiatry Res Neuroimaging*. Jan 2018;271:111-117.
  - Impact factor 2.455
2. Hägele C, Friedel E, Schlagenhaut F, Sterzer P, Beck A, BERPohl F, Stoy M, **Held-Poschardt D**, Wittmann A, Ströhle A, Heinz A. Affective responses across psychiatric disorders- A dimensional approach. *Neurosci Lett*. Jun 2016;623:71-78.
  - Impact factor 2.49 (2.180 (2016))
3. Wittmann A, Schlagenhaut F, John T, Guhn A, Rehbein H, Siegmund A, Stoy M, **Held D\***, Schulz I, Fehm L, Fydrich T, Heinz A, Bruhn A, Ströhle A. A new paradigm (Westphal-Paradigm) to study the neural correlates of panic disorder with agoraphobia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. Apr 2016;261(3):185-194.
  - Impact factor 3.41 (3.569 (2016))

*\*Anmerkung: Aufgrund meiner Eheschließung, hat sich mein Nachname von Dada Held (Publikation 3) zu Dada Held-Poschardt (Publikation 1 und 2) verändert.*

Beitrag der Doktorandin im Einzelnen:

#### zu Publikation Nr.1

Vorbereitung der Studie (vollständig):

- Literaturrecherche
- Konzeption
- Hypothesengenerierung
- Entwicklung des Studiendesigns

Rekrutierung der Patienten und Datenerhebung (überwiegend):

- Rekrutierung der Studienteilnehmer über die Ambulanz für Angsterkrankungen und der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Charité Campus Mitte
  - Durchführung der Aufklärungsgespräche und Erhebung der klinischen und soziodemographischen Daten (Fragebogendiagnostik, klinische Interviews)
  - Instruktion der Patienten zur Ausführung des Belohnungsexperiments im Scanner
  - Datenerhebung vor und nach der funktionellen Magnetresonanztomographie-Messung
- Datenauswertung (überwiegend)
- Statistische Auswertung der klinischen und neurofunktionellen Daten, mit Unterstützung von Dr. med. Florian Schlagenhaut und Dr. med. Philipp Sterzer
  - Statistische Verarbeitung und Auswertung der neurofunktionellen Daten, mit Unterstützung von Dr. med. Philipp Sterzer und Dr. Corinna Pehrs, Ph.D.

Zusammenführen und Interpretation der klinischen und neurofunktionellen Daten

- Erstellen der Grafiken und Abbildungen in Zusammenarbeit mit Dr. med. Philipp Sterzer und Dr. Corinna Pehrs, Ph.D.

Erstellung des Manuskripts und Publikationsarbeit (überwiegend)

- Literaturrecherche, Einordnen der Studien-Ergebnisse in den Kontext aktueller Forschungsergebnisse zu Panikstörung und Agoraphobie (vollständig)
- Verfassen des Artikels „Reward and loss anticipation in panic disorder: An fMRI study“: Abstract, Einleitung, Diskussion (vollständig). Der Methodenteil in Zusammenarbeit mit Dr. Meline Stoy und Prof.Dr. Andreas Ströhle
- Einreichung des Artikels bei peer-reviewed Fachzeitschriften
- Reviewprozess (vollständig): Überarbeitung des Artikels und erneutes Einreichen
- Kommunikation mit der Fachzeitschrift „Psychiatry Research: Neuroimaging“ als Corresponding author

## **zu Publikation Nr. 2**

- Rekrutierung von Patienten mit Panikstörung mit/ohne Agoraphobie und gesunden Kontrollen (teilweise)
  - Beratung, Diskussion und Begleitung von Entwurf des Studiendesigns, Paradigma und Studiendurchführung (teilweise)
  - Durchführung der Aufklärungsgespräche und Erhebung der klinischen und soziodemographischen Daten (Fragebogendiagnostik, klinische Interviews) (teilweise)
  - Datenerhebung vor und nach der funktionellen Magnetresonanztomographie-Messung (teilweise)
- 
- Begleitung der Versuchspersonen und Durchführung von fMRT-Messungen (teilweise)
  - Dateneingabe (teilweise)
  - Mitwirkung an Entwurf und Anfertigung der Publikation (teilweise)

### zu Publikation Nr. 3

- Rekrutierung von Patienten mit Panikstörung und Agoraphobie und gesunden Kontrollen (teilweise)
- Austausch und Diskussion zu Panikstörung und Agoraphobie, sowie deren neuronalen Korrelaten, im Rahmen des Entwurfs des Studiendesigns (teilweise)
- Durchführung der Aufklärungsgespräche und Erhebung der klinischen und soziodemographischen Daten (Fragebogendiagnostik, klinische Interviews) (teilweise)
- Datenerhebung vor und nach der funktionellen Magnetresonanztomographie-Messung (teilweise)
- Begleitung der Versuchspersonen und Durchführung von fMRT-Messungen (teilweise)
- Dateneingabe (teilweise)

---

Unterschrift Dipl.-Psych. Dada Held-Poschardt (Doktorandin, Antragstellerin)



## 4 Ausgewählte Publikationen

- 4.1 Reward and loss anticipation in panic disorder: An fMRI study. Held-Poschardt D, Sterzer P, Schlagenhaut F, Pehrs C, Wittmann A, Stoy M, Hägele C, Knutson B, Hein A, Ströhle A. *Psychiatry Res Neuroimaging*. 2018 Jan;271:111-117.

<https://doi.org/10.1016/j.psychresns.2017.11.005>

- 4.2 Affective responses across psychiatric disorders—A dimensional approach. Hägele C, Friedel E, Schlagenhaut F, Sterzer P, Beck A, BERPohl F, Stoy M, Held-Poschardt D, Wittmann A, Ströhle A, Heinz A. *Neurosci Lett*. 2016 Jun;623:71-78.

<https://doi.org/10.1016/j.neulet.2016.04.037>

- 4.3 A new paradigm (Westphal-Paradigm) to study the neural correlates of panic disorder with agoraphobia. Wittmann a, Schlagenhaut F, John T, Guhn A, Rehbein H, Siegmund A, Stoy M, Held D, Schulz I, Fehm L, Fydrich T, Heinz A, Bruhn H, Ströhle A. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2011;261:185-194.

<https://doi.org/10.1007/s00406-010-0167-1>



## **5 Lebenslauf**

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

## 6 Komplette Publikationsliste

- **Held-Poschardt D**, Sterzer P, Schlagenhaut F, Pehrs C, Wittmann A, Stoy M, Hägele C, Knutson B, Heinz A, Ströhle A. Reward and loss anticipation in panic disorder: An fMRI study. *Psychiatry Res Neuroimaging*. Jan 2018;271:111-117.
- Hägele C, Friedel E, Schlagenhaut F, Sterzer P, Beck A, Bempohl F, Stoy M, **Held-Poschardt D**, Wittmann A, Ströhle A, Heinz A. Affective responses across psychiatric disorders- A dimensional approach. *Neurosci Lett*. Jun 2016;623:71-78.
- Wittmann A, Schlagenhaut F, John T, Guhn A, Rehbein H, Siegmund A, Stoy M, **Held D\***, Schulz I, Fehm L, Fydrich T, Heinz A, Bruhn A, Ströhle A. A new paradigm (Westphal-Paradigm) to study the neural correlates of panic disorder with agoraphobia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. Apr 2016;261(3):185-194.
- Rufer M, Fricke S, **Held D**, Cremer J, Hand I. Dissociation and symptom dimensions of obsessive-compulsive disorder A replication study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. Apr 2006;256(3):146-150.
- Rufer M, **Held D**, Cremer J, Fricke S, Moritz S, Peter H, Hand I. Dissociation as a Predictor of Cognitive Behavior Therapy Outcome in Patients with Obsessive-Compulsive Disorder. *Psychother Psychosom*. 2006;75(1):40-46.
- Brink TT, Urton K, **Held D**, Kirilina E, Hofmann MJ, Klann-Delius G, Jacobs AM, Kuchinke L. The role of orbitofrontal cortex in processing empathy stories in 4- to 8-year-old children. *Front Psychol*. Apr 2011;80.

## 7 Danksagung

Ich bedanke mich herzlich bei meinem Doktorvater Prof. Dr. Andreas Ströhle, der mich langjährig begleitet und inspiriert hat.

Außerdem danke ich Prof. Dr. Philipp Sterzer und Dr. Florian Schlagenhaut für die geduldige Einführung in die Analyseverfahren funktioneller Bildgebungsdaten, sowie für die wertvolle methodische Unterstützung.

Meiner Freundin und Kollegin Dr. Corinna Pehrs bin ich sowohl für ihre emotionale Begleitung und motivationale Unterstützung bei der Veröffentlichungsarbeit, wie für den anregenden professionellen Austausch zutiefst dankbar.

Ohne Prof. Dr. Heinz wäre weder meine Forschungsarbeit noch meine klinische Erfahrung denkbar gewesen, so dass auch ihm mein besonderer Dank gilt.

Darüber hinaus bedanke ich mich bei den Co-Autoren Dr. Claudia Hägele, Dr. Andre Wittmann, Dr. Meline Stoy und der gesamten Arbeitsgruppe für die inspirierende, herzliche und hilfsbereite Zusammenarbeit.

Abschließend gilt mein Dank meiner Familie und meinen Freunden, die mir den Rücken frei gehalten und mich in meinem Weg bestärkt haben.