

Psychotherapeut 2012 · 57:227–233  
DOI 10.1007/s00278-012-0905-0  
Online publiziert: 25. April 2012  
© Springer-Verlag 2012

#### Redaktion

A. Buchheim, Innsbruck  
M. Cierpka, Heidelberg

Manfred E. Beutel<sup>1</sup> · Rudolf Stark<sup>2</sup> · Hong Pan<sup>3</sup> · David A. Silbersweig<sup>4</sup> ·  
Sylvia Dietrich<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Klinik und Poliklinik für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie, Universitätsmedizin Mainz

<sup>2</sup> BION, Universität Gießen

<sup>3</sup> Department of Radiology, Brigham and Women's Hospital and Harvard Medical School, Boston, USA

<sup>4</sup> Department of Psychiatry, Brigham and Women's Hospital and Harvard Medical School, Boston, USA

# Langzeitergebnisse einer Funktionellen-Magnetresonanztomographie-Studie

## Einfluss der psychodynamischen Psychotherapie auf die Hirnaktivierung von Panikpatienten

**Bislang untersuchten nur wenige Studien psychotherapeutische Behandlungseffekte auf Hirnfunktionen bei Panikpatienten. Im Rahmen der vorliegenden Studie wurde der Einfluss von Psychotherapie auf die Interaktion kognitiver und emotionaler Prozesse, die eine wichtige Rolle für die Emotionsregulation spielt, gemessen.**

### Grundlagen

Eine wachsende Zahl von Studien mit funktioneller Bildgebung hat den Einfluss von kognitiver Verhaltenstherapie auf Hirnfunktionen aufgezeigt (Linden 2006). Daher wurde in einer kontrollierten Studie mit funktioneller Magnetresonanztomographie (fMRT) der Einfluss psychodynamischer Kurzzeitbehandlung (angelehnt an Milrod et al. 1997, deutsch Subic-Wrana et al. 2012) auf die Hirnfunktionen von Patienten mit einer Panikstörung (Beutel et al. 2010) bestimmt.

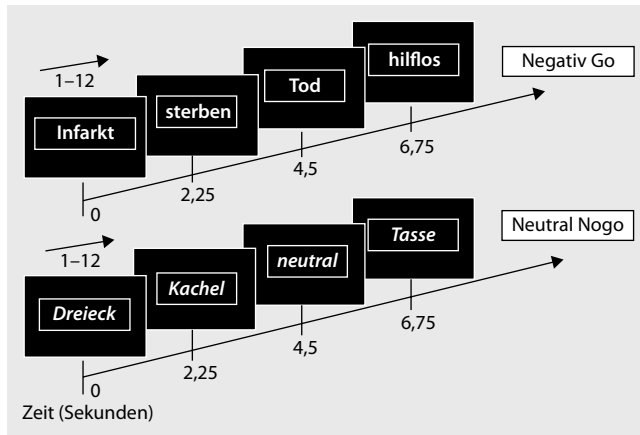
Panikstörungen sind durch wiederkehrende, unerwartete Panikattacken, gefolgt von anhaltender Sorge über künftige Attacken, ihre Implikationen für psychische und allgemeine Gesundheit und die Vermeidung von Situationen, die zu

einem Wiederauftreten führen könnten, charakterisiert. Eine Panikattacke äußert sich durch intensive Furcht oder Unbehagen, begleitet von schnell auftretenden Symptomen wie Herzklopfen, Schwitzen, Brustschmerzen etc. (American Psychiatric Association 2000).

Das Furchtnetzwerk besteht aus der Amygdala und ihren Verbindungen zum Hypothalamus, Hirnstammregionen, dem ventromedialen präfrontalen Kortex und dem Hippocampus (LeDoux 1998; Etkin u. Wager 2007). Nach einer aktuellen Hypothese besteht bei Panikpatienten eine Hypersensitivität der Amygdala auf subtile und unbewusste sensorische und viszerale Stimuli ohne ausreichende „Top-down“-Regulation durch den präfrontalen Kortex (Sakai et al. 2005). Die Hyperaktivität der Amygdala wurde jedoch nur selten bei Panikpatienten nachgewiesen. Eine Positronen-Emissions-Tomographie(PET)-Studie (Bisaga et al. 1998) fand einen erhöhten Glucosemetabolismus im linken Hippocampus und im Parahippocampus bei Panikpatienten unter Ruhebedingungen. Wenn sie furchterzeugenden Reizen ausgesetzt waren (Bisaga et al. 1998), zeigten Panikpatienten eine erhöhte Aktivierung im Hippocampus, in prä-

frontalen Regionen, dem inferioren frontalen Kortex, anterioren und posterioren Cingulum („anterior cingulate cortex“, ACC; „posterior cingulate cortex“, PCC) und dem orbitofrontalen Kortex (OFC), verglichen mit gesunden Kontrollpersonen. Ähnlich wie Bisaga et al. (1998) postulierten Bystritsky et al. (2001) eine erhöhte funktionale Konnektivität zwischen ACC, OFC, Hippocampus und Amygdala, die rasche und robuste Assoziationen zwischen emotionalen Erfahrungen und späterer Erinnerung fördert. Die PET-Studie von Sakai et al. (2005) berichtete eine größere Glucoseutilisation in der bilateralen Amygdala, ebenso in Hippocampus, Thalamus, Mittelhirn (zentrales Höhlengrau), Hirnstammarealen und Kleinhirn bei Panikpatienten im Vergleich zu Kontrollpersonen.

Bislang untersuchten nur wenige Studien psychotherapeutische Behandlungseffekte auf Hirnfunktionen bei Panikpatienten. Eine PET-Studie (Praško et al. 2004) fand ähnliche Veränderungen des Hirnmetabolismus (Zunahme in den linken präfrontalen, temporoparietalen, okzipitalen Regionen und Abnahme in der rechten Hemisphäre) nach Behandlung mit kognitiver Verhaltenstherapie und



**Abb. 1** ▶ Präsentation der Wörter bei der emotionalen Go-NoGo-Aufgabe am Beispiel von negativem Go und neutralem Nogo. (Mod. nach Beutel et al. 2010, S. 98)

einem selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, die Glucoseaufnahme in limbischen Regionen blieb aber unverändert. Nach 10 Sitzungen kognitiver Verhaltenstherapie fanden Sakai et al. (2006), dass die Glucoseaufnahme im rechten Hippocampus, im linken ACC, im linken Kleinhirn und der Pons abnahm, hingegen im medialen präfrontalen Kortex bilateral bei den erfolgreich behandelten Panikpatienten zunahm.

Im Rahmen der vorliegenden Studie wurde der Einfluss von Psychotherapie auf die Interaktion kognitiver und emotionaler Prozesse, die eine wichtige Rolle für die Emotionsregulation spielt, untersucht. Eine Go-NoGo-Aufgabe (kognitiver Prozess) wurde im Kontext von neutralen, negativen und positiven Worten als Stimuli (emotionaler Prozess) ausgeführt. Es sollte bestimmt werden:

- wie sich Panikpatienten von normalen Kontrollpersonen bezüglich der zerebralen Aktivierung und dem Verhalten unterscheiden,
- wie sich die Verarbeitung von affektiven Wortreizen nach Psychotherapie veränderte und
- ob die Hirnaktivierungsmuster von Panikpatienten vor nach psychodynamischer Psychotherapie die Langzeitergebnisse vorhersagen.

Es wurden folgende Hypothesen aufgestellt:

- Die emotionsbezogene Aktivität zwischen Panikpatienten und Kontrollpersonen vor der Behandlung unterscheidet sich als Ausdruck einer Störung in dem reziproken Suppressionssystem des lateralen präfrontalen Kortex und emotionsbezogenen limbischen Regionen (Amygda-

la, Hippocampus, anteriore Insel, striatale Regionen).

- Aufgrund der Hypersensitivität von Panikpatienten gegenüber Bedrohung ist zu erwarten, dass Patienten bedrohliche Wörter negativer einschätzen und besser wiedererkennen als neutrale oder positive Wörter.

- Es können vermehrte limbische Aktivität (Amygdala) und verminderte präfrontale Aktivität bezogen auf emotionale Verarbeitung (insbesondere Wörter mit furchtinduzierenden Inhalten) antizipiert werden.

- Auf der Grundlage der Studie von Furmark et al. (Furmark 2002) mit Sozialphobikern kann weiter davon ausgegangen werden, dass Veränderungen der limbischen Aktivierung auch Langzeitergebnisse vorhersagen.

## Methoden

### Studienteilnehmer

Von 12 konsekutiven Panikpatienten der Universitätsklinik für Psychosomatik und Psychotherapie in Gießen, die bei Aufnahme untersucht worden waren, wurden 9 Patienten nach der Behandlung erneut mithilfe der fMRT untersucht (mittleres Alter 32 Jahre, „Range“ 20 bis 45 Jahre, 6 Frauen). Nach durchschnittlich 35 Monaten (Range 30 bis 39 Monate) wurden 7 von diesen Patienten (5 Frauen, 2 Männer) mithilfe eines Fragebogens nachuntersucht. Bei allen Patienten wurde die Diagnose einer Panikstörung (ICD-10; F41.0) gestellt, und 2 Patienten wiesen zusätzlich eine Agoraphobie (F40.01) auf. Fünf Patienten erhielten keine psychotro-

pe Medikation, und 4 Teilnehmer setzten ihre frühere Medikation mit Antidepressiva unverändert fort. Zum Katamnesezeitpunkt waren noch 4 der 7 Patienten in Behandlung: zwei in ambulanter Psychotherapie und 2 in kombinierter Psychotherapie und Psychopharmakotherapie. Durch Anzeigen wurden 18 gesunde Kontrollpersonen (im Durchschnitt 29 Jahre, Range 21 bis 40 Jahre, 9 Frauen) ohne psychische Erkrankung (Screening mit dem strukturierten klinischen Interview nach DSM IV; Wittchen et al. 1996) rekrutiert und für die Teilnahme entlohnt. Alle Probanden waren Rechtshänder und gaben vor der Studienteilnahme ihr schriftliches Einverständnis. Kontrollpersonen und Patienten unterschieden sich nicht hinsichtlich Alter, Geschlecht, Bildung.

### Stationäre psychodynamische Behandlung

Der Fokus der intensiven 4-wöchigen Behandlung lag auf dem Erleben von Panik, Agoraphobie und zugrunde liegenden unbewussten Konflikten. Die Behandlung wurde nach der panikfokussierten psychodynamischen Psychotherapie (PFPP), einer evaluierten Kurzzeitbehandlung mit etablierter Wirksamkeit (Milrod et al. 1997; Milrod et al. 2007; Subic-Wrana et al. 2012), die aus folgenden 3 Phasen besteht, konzeptualisiert:

Phase 1: Behandlung akuter Panik (Evaluation, Herausarbeitung psychodynamische Konflikte),

Phase 2: Behandlung der Panikvulnerabilität (Durcharbeiten der Konflikte in der Übertragung, konflikthafte Beziehungsmuster und

Phase 3: Beendigung (Durcharbeitung der zentralen Trennungs- und Ärgerthemen in der Übertragung).

In dem multimodalen Setting wurde psychodynamische Einzeltherapie mit Gruppentherapie, körperorientierter und Kunsttherapie kombiniert.

### Messverfahren

Bei Aufnahme wurden die Patienten durch trainierte „Rater“ mit der ICD-10-Diagnosen-Checkliste eingeschätzt (Hiller et al. 1995). Hauptergebnismaß war der Fragebogen zu körperbezogenen Ängsten,

Kognitionen und Vermeidung (AKV) mit den Subskalen katastrophisierender Kognitionen (Agoraphobic Cognitions Questionnaire, ACQ) und Angst vor körperlichen Symptomen (Body Sensations Questionnaire, BSQ; Chambless et al. 1984), der bei Aufnahme, Entlassung und Katamnese eingesetzt wurde. Zustandsangst vor und nach den beiden Scans schätzten Patienten und Kontrollen mit dem State-Trait-Angst-Inventar in der State-Version ein (STAI; Laux et al. 1981).

### Aktivierungsparadigma

Die Patienten wurden mithilfe der fMRT vor und nach Therapie untersucht, während sie eine emotionale, linguistische Go-nogo-Aufgabe durchführten (nach Goldstein et al. 2007; Kontrollpersonen wurden entsprechend in 4-wöchigem Abstand untersucht). Die Studienteilnehmer wurden instruiert, mit dem rechten Zeigefinger eine Taste zu drücken, unmittelbar nachdem sie ein Wort in normaler Schrift gelesen hatten (Go-Aufgabe), und diese Reaktion zu unterdrücken, nachdem sie ein Wort in kursiver Schrift gelesen hatten (Nogo-Aufgabe). Es wurden 2 linguistisch „gematchte“ und sorgfältig getestete Wortlisten mit Wörtern neutraler, negativer und positiver Valenz benutzt. Negative Wörter aus einer großen Sammlung von angstbezogenen Wörtern aus der Literatur (American Psychiatric Association 2000; Berth 1998) waren durch Experten bezüglich Eignung und Valenz geprüft worden. Sie spiegelten die herausragenden Sorgen von Panikpatienten (z. B. sterben, Infarkt, hilflos). Positive und neutrale Wörter wurden zu den negativen z. B. nach Art der Rede (Substantiv vs. Verb/Adjektiv), Wortlänge (Zahl der Silben) und relativer Häufigkeit des Gebrauchs in der deutschen Sprache (Institut für Deutsche Sprache, Mannheim) „gematcht“. Jede der beiden Wortlisten bestand aus 60 Wörtern pro Valenz (48 zur Präsentation, 12 als Distraktoren für die Wiedererkennungsaufgabe). In einer Pilotstudie mit Panikpatienten und gesunden Kontrollpersonen hatten sich die beiden Listen nicht hinsichtlich Reaktionszeit, Valenz und Wiedererkennungsrate unterschieden. Bei jedem Scan wurde eine der beiden Wortlisten pro Patient eingesetzt. Die

Psychotherapeut 2012 · 57:227–233 DOI 10.1007/s00278-012-0905-0  
© Springer-Verlag 2012

Manfred E. Beutel · Rudolf Stark · Hong Pan · David A. Silbersweig · Sylvia Dietrich

## Langzeitergebnisse einer Funktionellen-Magnetresonanztomographie-Studie. Einfluss der psychodynamischen Psychotherapie auf die Hirnaktivierung von Panikpatienten

### Zusammenfassung

In einer kontrollierten Funktionellen-Magnetresonanztomographie(fMRT)-Studie wurde der Einfluss psychodynamischer Kurzzeitpsychotherapie auf die Hirnaktivierung von Patienten mit einer Panikstörung untersucht. In einem „Go-nogo“-Paradigma wurden Verhaltensmaße und zerebrale Aktivierung von 9 Panikpatienten auf affektive Wortreize mit bedrohlichen, neutralen und positiven Inhalten vor sowie nach Therapie bestimmt. Es wurden 18 gesunde Kontrollpersonen in vergleichbarem Abstand untersucht. In einer zusätzlichen Langzeitkatamnese ca. 3 Jahre nach Abschluss der Therapie wurde der Einfluss der Hirnaktivierung vor und nach Therapie auf den Langzeitverlauf von panikbezogenen Ängsten und Körpersensationen bestimmt. Entsprechend den aufgestellten Hypothesen war zu Behandlungsbeginn eine

vermehrte limbische Aktivierung (Amygdala, Hippocampus) von einer verminderten präfrontalen Aktivierung auf negative Wörter hin begleitet. Bei Therapieende hatte sich die Paniksymptomatik deutlich gebessert und die frontolimbische Dysfunktion normalisiert. Verminderte Aktivierung des limbischen Systems unter der Therapie sagte auch günstigere Langzeitergebnisse vorher. Die Studie zeigt ähnlich früheren Befunden zur kognitiven Verhaltenstherapie, dass psychodynamische Kurzzeitpsychotherapie Veränderungen in frontolimbischen Netzwerken bewirkt.

### Schlüsselwörter

Amygdala · Hippocampus · Neuropsychologische Tests · Emotionen · Hypersensitivität

## Long-term results of a functional magnetic resonance imaging study. Influence of psychodynamic psychotherapy on brain activation of patients with panic disorder

### Abstract

In a controlled functional magnetic resonance imaging (fMRI) study the effect of psychodynamic short-term psychotherapy on cerebral activation of panic disorder patients was determined. In a linguistic go-no go paradigm behavioral measures and cerebral activation to affective word stimuli with threatening, neutral and positive content were assessed pretreatment and post-treatment in 9 patients with panic disorder. 18 healthy controls were scanned twice at the same intervals. In an additional long-term follow-up after approximately 3 years post-treatment the effect of brain activation changes during treatment on the long-term outcome of core symptoms (panic-related cognition and fear of body sensations) were determined. In accordance with the

hypotheses increased limbic (hippocampus and amygdala) activation accompanied by low prefrontal activation to negative words were found. At treatment termination, panic-related symptoms had improved significantly and fronto-limbic activation patterns were normalized. Reduction of activation of the limbic system during treatment was predictive of a favorable long-term outcome. The results indicate that short-term psychodynamic treatment leads to changes in fronto-limbic networks, similar to previous findings on cognitive-behavioural treatment.

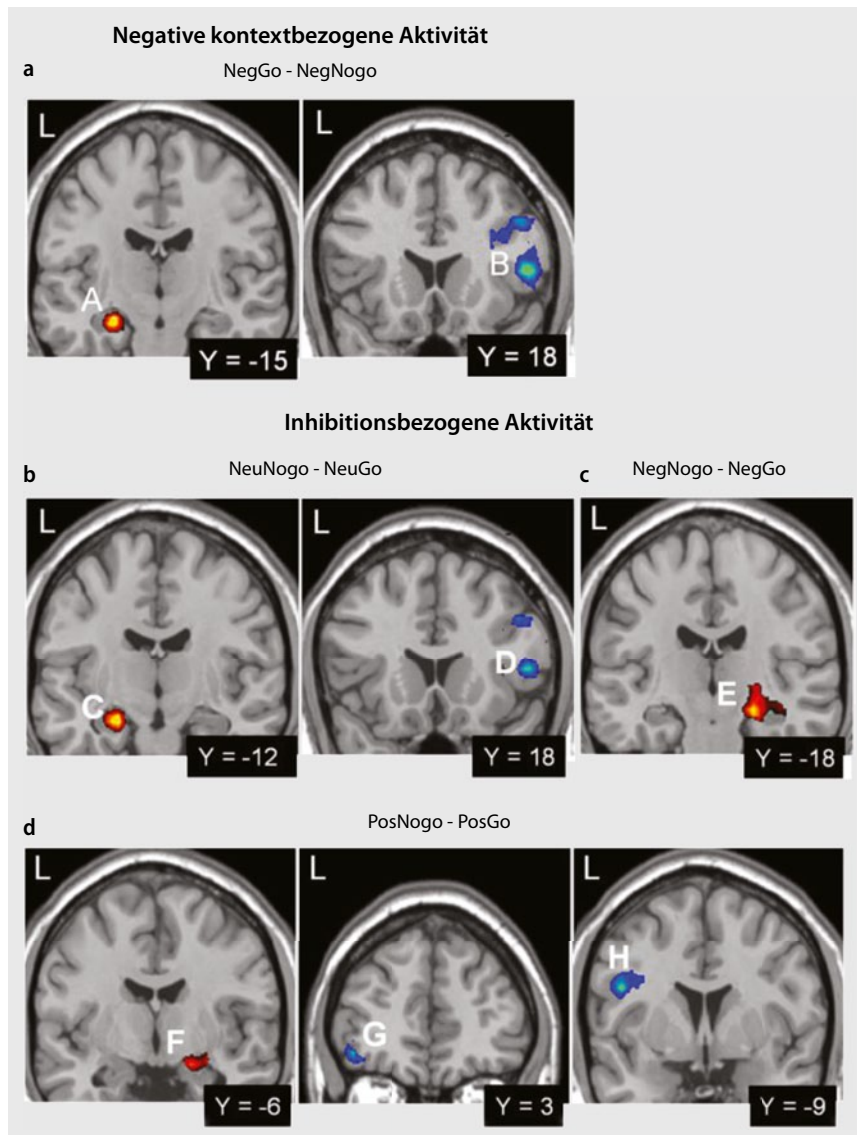
### Keywords

Amygdala · Hippocampus · Neuropsychological tests · Emotions · Hypersensitivity

Reihenfolge der Wortlisten wurde zu den beiden Zeitpunkten nach Gruppe (Kontrollpersonen und Patienten) sowie Geschlecht ausbalanciert.

Es gab 6 Hauptbedingungen (NeutralGo, NeutralNogo, NegativGo, NegativNogo, PositivGo, und PositivNogo). Diese wurden in je 4 Blöcken in pseudorandomi-

sierter Anordnung (insgesamt 24 Blöcke) präsentiert, um Effekte der Reihenfolge und der Zeit zu kontrollieren. Jeder Block bestand aus 12 verschiedenen Wörtern der gleichen Valenz, um den emotionalen Kontext zu manipulieren (Abb. 1). In den Go-Blöcken wurden die Wörter alle in normaler Schrift präsentiert



**Abb. 2** ▲ Hauptergebnisse für negative Kontext- und inhibitionsbezogene Aktivierung für Patienten im Vergleich zu Kontrollpersonen bezüglich des reziproken limbisch-präfrontalen Suppressionsystems zu Behandlungsbeginn. Rot/gelb vermehrte Aktivierung von Patienten vs. Kontrollpersonen, blau verminderte Aktivierung von Patienten vs. Kontrollpersonen, L links. **a** Vermehrte Amygdala-/Hippocampusaktivierung (A) und verminderte Aktivierung des ventrolateralen präfrontalen Kortex (B) bezogen auf negativen Kontext für Patienten. Inhibitionsbezogene Aktivierung unter neutralem (**b**), negativem (**c**) und positivem (**d**) Kontext. Vermehrte Amygdala/Hippocampus (C, E, and F) und verminderte lateral präfrontale (D, G, and H) inhibitionsbezogene Aktivierung für Patienten vs. Kontrollpersonen. (Mod. nach Beutel et al. 2010, S. 101)

(100% go), um eine motorische Reaktionstendenz zu induzieren. Nogo-Blöcke enthielten 50% Nogo-Aufgaben (kursiv geschriebene Wörter) und 50% Go-Wörter, sodass die Hemmung der Reaktionstendenz erforderlich wurde. Jedes Wort wurde in weißen Buchstaben auf schwarzem Hintergrund 1,5 s lang präsentiert, gefolgt von einem 0,75-s-Intervall. Jedem Block folgte eine Pause von 10 s (zu den techni-

schen Einzelheiten der Präsentation: Beutel et al. 2010).

Ein Übungsdurchgang (NeutralNogo) ging dem Experiment voraus. Nach jeder Sitzung erhielt jeweils die Hälfte der konsekutiven Probanden die Worterkennungsaufgabe. Anhand der jeweiligen Wortliste (144 präsentierte Wörter und 36 Distraktoren) wurden die Teilnehmer gebeten, für jedes Wort zu entscheiden, ob

sie es im Experiment gesehen hatten oder nicht.

Die Bildgebungsdaten wurden mit dem 1,5 T Siemens Magnetom Symphony (Erlangen) am Bender Institute of Neuroimaging (BION) in Gießen erhoben. Hoch aufgelöste T<sub>1</sub>-gewichtete anatomische Aufnahmen [160 Schichten; 1×1×1 mm; „field of view“ (FOV): 250 mm, 256×256-Matrix; „repetition time“ (TR): 1900 ms; „echo time“ (TE): 4,18 ms; „flip angle“=15°] wurden erhoben. T<sub>2</sub>-gewichtete „Echo-planar-imaging“ (EPI)-Aufnahmen wurden durchgeführt, um „Blood-oxygenation-level-dependent“ (BOLD)-Kontraste zu erheben (TE: 60 ms; Flip angle=90°; FOV: 190 mm, 64×64-Matrix), jedes Volumen enthielt 30 transversale Schichten (5 mm Dicke) über das gesamte Gehirn. Insgesamt 306 Volumes (TR: 3000 ms) wurden über 15 min erhoben. Die Auswertung erfolgte mit SPM (Wellcome Dept. of Imaging Neuroscience, London) und Matlab (Mathworks, Inc., Sherborn, MA; zur Verarbeitung und Auswertung der Scans: Beutel et al. 2010).

Die statistische Auswertung wurde mit dem allgemeinen linearen Modell in SPM99 vorgenommen. Zur Gruppenanalyse wurden zweiseitige T-tests zum Vergleich von Patienten und Kontrollpersonen durchgeführt. Um zu bestimmen, ob Hirnaktivierungen mit Veränderungen der Paniksymptome assoziiert waren, wurden Regressionsanalysen getrennt für emotions- und für inhibitionsbezogene Aktivierungen durchgeführt (bei Therapiebeginn und -ende, S1 resp. S2 auf die Differenzwerte von ACQ und BSQ; zu den a priori definierten „regions of interest“: Beutel et al. 2010). Korrelationen wurden als signifikant bei p-Wert <0,05 und als Trend bei p<0,15 (korrigiert) angesehen.

## Ergebnisse

Wie **Tab. 1** zeigt, sanken die panikbezogenen Angstwerte signifikant vom Behandlungsbeginn bis zum Therapieende bzw. zur Katamnese.

Die Zustandsangst war bei den Patienten vor dem ersten Scan [Mittelwert (M)=49,3, SD ±14,2] gegenüber den Kontrollen (M=34,3; SD ±5,9) stark erhöht.



**Tab. 1** Panikbezogene Angstwerte im Verlauf

	S1		S2		S3		ANOVA mit Messwiederholung						Paarweise T-Tests		
	MW	SD	MW	SD	MW	SD	Haupteffekt: Zeit			Linearer Trend			1 vs. 2	2 vs. 3	1 vs. 3
							F-Wert	df	p	F-Wert	df	p	p <sub>c</sub>	p <sub>c</sub>	p <sub>c</sub>
ACQ	2,19	±0,67	1,72	±0,61	1,55	±0,43	6,20	2; 12	<b>0,014</b>	10,73	1; 6	<b>0,017</b>	0,098	1,0	<b>0,051</b>
BSQ	3,05	±0,88	2,18	±0,81	2,30	±0,79	3,06	1,2; 7,4	0,118	18,16	1; 6	<b>0,005</b>	0,304	1,0	<b>0,016</b>

ACQ Agoraphobic Cognitions Questionnaire, ANOVA „analysis of variance“, BSQ Body Sensations Questionnaire, df Freiheitsgrade, MW Mittelwert, p<sub>c</sub> Bonferroni korrigierter p-Wert für multiple Vergleiche, S1 Aufnahme, S2 Therapieende, S3 Katamnese, SD Standardabweichung.

Sie sank nach dem zweiten Scan auf das Niveau der Kontrollpersonen (Patienten: M = 34,6; SD ± 8,4; Kontrollen: M = 33,1; SD ± 4,2).

Die Valenzeinschätzungen der 3 emotionalen Bedingungen unterschieden sich insgesamt deutlich (Haupteffekt: F = 432,78; df = 1,15; 28,74; p < 0,001). Die Patienten schätzten negative Wörter als unangenehmer und positive als angenehmer ein als Kontrollpersonen (Interaktion: Valenz × Gruppe: F = 7,79; df = 1,15; 28,74; p = 0,007). Sie erkannten negative Wörter besser und neutrale schlechter als Kontrollpersonen (Interaktion: Valenz × Gruppe: F = 4,99; df = 1,82; 45,65; p = 0,013).

Die Hauptergebnisse für frontolimbische Aktivierungsmuster von Patienten im Vergleich zu Kontrollpersonen sind in **Abb. 2** dargestellt. Wie in **Abb. 2a** gezeigt, kam es zu Behandlungsbeginn im negativen emotionalen Kontext (Vergleich Go- und Nogo-Bedingung) zu einer vermehrten Amygdala-/Hippocampusaktivierung und einer verminderten Aktivierung des ventrolateralen präfrontalen Kortex (VLPFC). Ein ähnliches Muster mit verstärkter Amygdala-/Hippocampusaktivierung fand sich im Vergleich der Go- und Nogo-Bedingung (inhibitionsbezogene Aktivierung) sowohl für den neutralen (**Abb. 2b**), negativen (**Abb. 2c**) und positiven Kontext (**Abb. 2d**). Bei dem zweiten Scan (Therapieende) ließen sich diese Unterschiede nicht mehr nachweisen.

Um potenzielle Einflüsse psychotroper Medikation auf Hirnaktivierungsmuster zu bestimmen, wurden Patienten mit und ohne Psychopharmakaeinnahme zu Therapiebeginn verglichen. Diese Analysen ergaben keine Unterschiede in den Regionen, in denen Unterschiede zu

Kontrollpersonen gefunden worden waren.

### Hirnaktivierungsmuster und Langzeitergebnisse

Wie **Tab. 2** zeigt, wurden in einer weiteren Studie die Hirnaktivierungsmuster mit den Langzeitergebnissen korreliert. Hierzu wurden Differenzwerte der beiden Skalen panikbezogene Kognitionen (ACQ) und Furcht vor körperbezogenen Sensationen (BSQ) von Katamnese und Therapiebeginn gebildet.

Bezüglich der emotionsbezogenen Aktivierungen war eine verminderte Aktivierung der linken Amygdala auf negative (vs. neutrale) Wörter zu Therapieende (S2) korreliert mit der langfristigen Abnahme *panikbezogener Kognitionen*. Ein Trend zur Verbesserung wurde für eine stärkere Aktivierung des linken Hippocampus bei negativen Wörtern und des medialen OFC auf positive Wörter zu Therapiebeginn gefunden.

Als weiterer Trend (p = 0,062) war die Abnahme der *Furcht vor Körpersensationen* mit einer Verminderung der Aktivierung der linken Amygdala über die Behandlung hinweg (S1–S2) assoziiert. Geringere Aktivierung der linken anterioren Insula (maßgeblich für Körpersensationen) zum Therapieende bei der Verarbeitung negativer Wörter sagte auch tendenziell eine Verminderung des BSQ vorher.

Bei der inhibitionsbezogenen Aktivierung (Nogo-go) waren tendenziell eine Abnahme der Aktivierung der supplementär motorischen Region (SMA) und eine verminderte Aktivierung des Hippocampus bei Therapieende bezüglich negativer Wörter mit der Abnahme *panikbezogener Kognitionen* korreliert. Das

Gleiche galt für eine verminderte Aktivierung der linken Amygdala.

Signifikante Korrelationen bezüglich der inhibitionsbezogenen Aktivierung fanden sich in Bezug auf die Abnahme der Furcht vor körperbezogenen Sensationen nur im neutralen Kontext. Größere Aktivierungen der linken Amygdala zu Behandlungsbeginn und weniger Abnahme während der Behandlung (S1–S2) waren mit verminderter Furcht vor Körpersensationen assoziiert. Auch eine Zunahme der Aktivierung des VLPFC im Therapieverlauf deutete tendenziell in dieselbe Richtung. Als Trend war wiederum eine geringere inhibitionsbezogene Aktivierung der Amygdala auf negative Wörter bei Aufnahme mit einem besseren Ergebnis assoziiert.

### Diskussion

Nach Kenntnis der Autoren ist dies die erste kontrollierte fMRT-Studie zum Einfluss psychodynamischer Therapie auf Hirnfunktionen bei Panikstörungen; aktuell wurden eine ähnliche Studie an Patienten mit somatoformen Störungen (Greck et al. 2011) sowie eine Langzeitstudie an chronisch depressiven Patienten während einer psychoanalytischen Behandlung (Buchheim et al. 2012, s. auch in diesem Heft) durchgeführt. Die stationäre psychodynamische Kurzzeittherapie der vorgestellten Studie wurde auf Basis des Manuals von Milrod et al. (1997) vorgenommen. Panikpatienten wurden vor und nach Behandlung sowie gesunde Kontrollpersonen zu vergleichbaren Intervallen untersucht. Hierzu wurde eine emotionale linguistische Go-nogo-Aufgabe genutzt, um die Interaktion von kognitiven und emotionalen Prozessen zu untersuchen. Negative Wörter wurden spezi-

**Tab. 2** Korrelationen von Emotions- und inhibitionsbezogenen Aktivierungen mit der Veränderung des ACQ und BSQ bei Katamnese

Region	Seite	Koordinaten			S1		S1–S2		S2	
		x	y	z	z-Wert	p <sub>c</sub>	z-Wert	p <sub>c</sub>	z-Wert	p <sub>c</sub>
Emotionsbezogene Aktivierung										
ACQ										
Negativ > Neutral										
Amygdala	L	–29	–3	–15					–3,88	0,043
Hippocampus	L	–32	–14	–14	4,21	0,124				
Positiv > Neutral										
Medialer OFC	R	8	46	–1	4,07	0,147				
BSQ										
Negativ > Neutral										
Amygdala	L	–26	–3	–7			3,68	0,062		
Anteriore Insula	L	–29	10	13					–4,32	0,129
Inhibitionsbezogene Aktivierung (Nogo–Go)										
ACQ										
Negativ										
SMA	R	12	0	54			4,31	0,124		
Hippocampus	R	37	–31	–6					–4,03	0,149
Positiv										
Amygdala	L	–24	–5	–12					3,24	0,120
BSQ										
Neutral										
Amygdala	L	–26	–8	–6	4,05	0,035				
		–26	–5	–7			4,09	0,031		
VLPFC	R	50	25	35			4,37	0,144		
Negativ										
Amygdala	R	29	–8	–9	–3,30	0,132				

ACQ Agoraphobic Cognitions Questionnaire, BSQ Body Sensations Questionnaire, L links, OFC orbitofrontaler Kortex, p<sub>c</sub> kleine Volumen korrigierte p-Werte aufgrund prädefinierter anatomischer (AAL) „regions of interest“, R rechts, S1 Aufnahme, S2 Therapieende, S3 Katamnese, SMA supplementär motorische Region, VL PFC ventrolateraler präfrontaler Kortex, x, y und z Talairach-Koordinaten. Fettdruck: signifikante Aktivierungen (p<sub>c</sub> ≤ 0,05), negative z-Werte zeigen negative Korrelationen.

fisch für Panikpatienten ausgewählt und linguistisch zu neutralen sowie positiven Wörtern gematcht. Es konnte zwar keine Patientenstichprobe ohne Medikation rekrutiert werden; die Medikation wurde aber über die Studie hinweg konstant gehalten. Medizierte und nichtmedizierte Patienten unterschieden sich nicht bezüglich der untersuchten Verhaltens- bzw. Hirnaktivierungsmuster.

Wie erwartet (Beutel et al. 2005) besserte sich die Paniksymptomatik im Behandlungsverlauf signifikant; die Hauptergebnismaße panikbezogener Angst (Kognitionen, Körpersymptome) blieben auch im Mittel über den Katamnesezeitraum hinweg stabil. Die anfänglich hohe Zustandsangst nahm bis auf das Maß der normalen Kontrollpersonen nach dem zweiten Scan ab.

Entsprechend den Hypothesen schätzten Patienten negative und positive Wörter stärker ein als Kontrollpersonen. Wie

erwartet erinnerten Patienten negative Wörter besser und neutrale schlechter als Kontrollpersonen, was ihre Hypervigilanz gegenüber Bedrohung widerspiegelt. Wie weiterhin erwartet wurde, wiesen Panikpatienten im Vergleich zu normalen Kontrollpersonen eine verminderte Aktivierung in lateralen präfrontalen Hirnregionen in negativem Kontext, begleitet von erhöhter limbischer Aktivierung zu Behandlungsbeginn, auf. Vermehrte Hippocampus-/Amygdalaaktivierung kann mit der vorzugsweisen Erinnerung von bedrohlichen Wörtern assoziiert sein. Diese Befunde stützen die Hypothese eines gestörten frontolimbischen Netzwerks, das der Emotionsregulation unter Bedrohung zugrunde liegt. Wie weiter angenommen worden war, konnten diese Unterschiede nach psychodynamischer Behandlung nicht mehr nachgewiesen werden. Mit der klinischen Besserung normalisierten sich auch die dysfunktionalen Hirnakti-

vierungsmuster; die kognitive Kontrolle besserte sich.

Die Langzeitkatamnese ist sicher mit Vorsicht zu betrachten, da nur 7 Patienten teilnahmen, von denen sich 4 noch in ambulanter psychotherapeutischer Behandlung (2 mit zusätzlicher Einnahme von Psychopharmaka) befanden. Die Verminderung der Aktivierung in der linken Amygdala bei der Verarbeitung angstinduzierender Wörter im Laufe der Therapie war darüber hinaus mit der langfristigen Reduktion von Angst vor Körpersensationen assoziiert. Furchtbezogene Verarbeitung bei Behandlungsende sagte auch die langfristige Verminderung panikbezogener Kognitionen vorher. Entsprechend konnte die Assoziation eines besseren Langzeitergebnisses mit verminderter Aktivierung der rechten Amygdala zu Beginn und des Hippocampus zu Ende der Therapie belegt werden, was mög-

licherweise eine Verminderung der Involuntarität in der Aufgabe anzeigt.

Eine der hauptsächlichen Hypothesen über den Einfluss der kognitiven Verhaltenstherapie auf Hirnfunktionen betrifft eine effektivere („Top-down“-) Regulation von übererregbaren limbischen Strukturen durch präfrontale Kontrollsysteme (Gorman et al. 2000; Kennedy et al. 2007).

## Fazit

**Die vorgestellten Ergebnisse stimmen mit den oben genannten Hypothesen überein und zeigen sowohl eine frontale Deaktivierung als auch eine Amygdala-/Hippocampusüberaktivierung bei symptomatischen Patienten. Diese normalisieren sich, wenn Paniksymptome und Angstpegel zu Behandlungsende reduziert werden (Beutel et al. 2003). Die Normalisierung der frontolimbischen Aktivierung kann nicht nur als Indikator für eine klinische Verbesserung, sondern auch als Prädiktor des Langzeitergebnisses angesehen werden.**

## Korrespondenzadresse

### Prof. Manfred E. Beutel

Klinik und Poliklinik für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie, Universitätsmedizin Mainz  
Untere Zahlbacher Str. 8, 55131 Mainz  
manfred.beutel@unimedizin-mainz.de

**Interessenkonflikt.** Der korrespondierende Autor gibt für sich und seine Koautoren an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

## Literatur

- American Psychiatric Association (2000) Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edn Text Revision. American Psychiatric Association, Washington, DC
- Berth H (1998) Das Dresdner Angstwörterbuch (DAW). <http://rcswww.urz.tu-dresden.de/berth/daw/daw.html> 1998
- Beutel ME, Höflich A, Kurth RA, Reimer Ch (2005) Who benefits from inpatient short-term psychotherapy in the long run? Patients' evaluations, outpatient after-care and determinants of outcome. *Psychol Psychother* 78:219–234
- Beutel ME, Stark R, Pan H et al (2010) Changes of brain activation pre-post short-term psychodynamic inpatient psychotherapy: an fMRI study of panic disorder patients. *Psychiatry Res* 184:96–104
- Beutel ME, Stern E, Silbersweig DA (2003) The emerging dialogue between psychoanalysis and neuroscience: neuroimaging perspectives. *JAPA* 51:773–801
- Buchheim A, Viviani R, Kessler H et al (2012) Changes in prefrontal-limbic function in major depression after 15 months of long-term psychotherapy. *PLoS One* 7:e33745
- Bisaga A, Katz JL, Antonini A et al (1998) Cerebral glucose metabolism in women with panic disorder. *Am J Psychiatry* 155:1178–1183
- Bystritsky A, Pontillo D, Powers M et al (2001) Functional MRI changes during panic anticipation and imagery exposure. *Neuroreport* 12:3953–3957
- Chambless DL, Caputo GC, 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* 52:1090–1097
- Greck M de, Scheidt L, Bölter AF et al (2011) Multimodal psychodynamic psychotherapy induces normalization of reward related activity in somatoform disorder. *World J Biol Psychiatry* 12:296–308
- Drevets WC, Raichle ME (1998) Reciprocal suppression of regional cerebral blood flow during emotional versus higher cognitive processes: implications for interactions between emotion and cognition. *Cognition Emotion* 12:353–385
- Etkin A, Wager TD (2007) Functional neuroimaging of anxiety: a meta-analysis of emotional processing in PTSD, social anxiety disorder, and specific phobia. *Am J Psychiatry* 164:1476–1488
- Furmark T, Tillfors M, Marteinsdottir I et al (2002) Common changes in cerebral blood flow in patients with social phobia treated with clomipramine or cognitive-behavioral therapy. *Arch Gen Psychiatry* 59:425–433
- Goldstein M, Brendel G, Tiescher O et al (2007) Neural substrates of the interaction of emotional stimulus processing and motor inhibitory control: an emotional linguistic go/no-go fMRI study. *Neuroimage* 36:1026–1040
- Gorman JM, Kent JM, Sullivan GM, Coplan JD (2000) Neuroanatomical hypothesis of panic disorder, revised. *Am J Psychiatry* 157:493–505
- Hiller W, Zaudig M, Mombour W (1995) IDCL – Internationale Diagnosen Checklisten für ICD-10 und DSM-IV. Huber, Bern
- Kennedy SH, Konarski JZ, Segal ZV et al (2007) Differences in brain glucose metabolism between responders to CBT and venlafaxine in a 16-week randomized controlled trial. *Am J Psychiatry* 164:778–788
- Laux L, Glanzmann P, Schaffner P, Spielberger CD (1981) Das State-Trait-Angstinventar (STAI). Theoretische Grundlagen und Handanweisung. Beltz, Weinheim
- LeDoux J (1998) Fear and the brain: where have we been, and where are we going? *Biol Psychiatry* 44:1229–1238
- Linden DEJ (2006) How psychotherapy changes the brain — the contribution of functional neuroimaging. *Mol Psychiatry* 11:528–538
- Milrod BL, Busch FN, Cooper AM, Shapiro T (1997) Manual of panic-focused psychodynamic psychotherapy. American Psychiatric Press, Washington, DC
- Milrod B, Leon AC, Busch F et al (2007) A randomized controlled clinical trial of psychoanalytic psychotherapy for panic disorder. *Am J Psychiatry* 164:265–272
- Praško J, Horáček J, Záleský R et al (2004) The change of regional brain metabolism (18FDG PET) in panic disorder during the treatment with cognitive behavioral therapy or antidepressants. *Neuro Endocrinol Lett* 25:340–348
- Sakai Y, Kumano H, Nishikawa M et al (2005) Cerebral glucose metabolism associated with a fear network in panic disorder. *Neuroreport* 16:927–931
- Sakai Y, Kumano H, Nishikawa M et al (2006) Changes in cerebral glucose utilization in patients with panic disorder treated with cognitive-behavioral therapy. *Neuroimage* 33:218–226
- Subic-Wrana B, Milrod B, Beutel ME (2012) Panikfokussierte Psychodynamische Psychotherapie. Hogrefe, Göttingen
- Wittchen HU, Wunderlich U, Gruschwitz S, Zaudig M (1996) Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV (SKID). Beltz-Test, Göttingen