

Wirkungen von Achtsamkeit

*Britta Hölzel im Gespräch
mit Rüdiger Standhardt*

Dr. Britta Hölzel ist Diplom-Psychologin, MBSR- und Yoga-Lehrerin sowie Autorin¹. Als Wissenschaftlerin untersucht sie die neuronalen Mechanismen der Achtsamkeitsmeditation mittels magnetresonanztomographischer Aufnahmen. Bisher führte sie ihre Forschung am Massachusetts General Hospital / Harvard Medical School in Boston, USA und am Bender Institute of Neuroimaging der Justus Liebig Universität in Gießen (in Zusammenarbeit mit Ulrich Ott) durch; derzeit arbeitet sie an der Charité in Berlin. Ihre MBSR-Ausbildung erhielt sie am Center for Mindfulness an der University of Massachusetts Medical School. Sie praktiziert seit 1997 Yoga und Meditation und ist als Dozentin in der Achtsamkeitsausbildung des Forum Achtsamkeit tätig.

Rüdiger Standhardt: Das Training Stressbewältigung durch Achtsamkeit (MBSR) nach Jon Kabat-Zinn² ist mittlerweile weltweit bekannt. Seit wann wird MBSR wissenschaftlich erforscht?

Britta Hölzel: MBSR wird seit knapp 30 Jahren wissenschaftlich untersucht, wobei es in den ersten Jahrzehnten nur sehr wenige Publikationen gab. Die erste von Jon Kabat-Zinn veröffentlichte Studie über MBSR erschien 1982³ und beschrieb Ergebnisse von Daten, die mit chronischen Schmerzpatienten in den ersten Jahren des Programms gesammelt wurden. Weitere Aufsätze, die in den darauffolgenden Jahren von Jon Kabat-Zinn und Kollegen veröffentlicht wurden, berichteten weitere positive Effekte des MBSR-Programms bei chronischen Schmerzpatienten⁴ und bei Angststörungspatienten⁵. Diese Studien untersuchten die Patienten zum Teil auch zusätzlich einige Zeit nach Ende des Kurses, um die Aufrechterhaltung der positiven Effekte zu dokumentieren. Im Jahr 1998 veröffentlichten Kabat-Zinn und Kollegen dann die erste randomisierte, kontrollierte Studie, in der sie eine deutlich schnellere Hautklärungsrate bei Psoriasispatienten aufzeigten, die während einer Phototherapie auch Achtsamkeit praktizierten (durch Audiotapes angeleitet), im Vergleich zu Patienten, die während der Phototherapie keine Achtsamkeitsinstruktionen erhielten⁶. Viel Beachtung fand dann eine Studie aus dem Jahr 2003, in der Jon Kabat-Zinn zusammen mit Richard Davidson und weiteren Kollegen in einem randomisierten Studiendesign eine Veränderung in der Gehirnaktivität, dem emotionalen Verhalten unter Stress und den Immunfunktionen bei Menschen aufzeigten, die an einem MBSR-Kurs in einem betrieblichen Umfeld teilnahmen⁷. Während in den ersten zwanzig Jahren nach Entwicklung des MBSR-Programms nur wenige Forschungsarbeiten publiziert wurden, ist die Forschungsaktivität in den letzten zehn bis fünfzehn Jahren stark angestiegen. Inzwischen gibt es zu MBSR, aber auch zu anderen achtsamkeitsbasierten Verfahren, immer mehr – und auch sehr positive und interessante – Forschungsergebnisse.

Rüdiger Standhardt: Welche positiven Effekte von MBSR hat die Forschung herausgefunden?

Britta Hölzel: Die Forschung konnte inzwischen zeigen, dass Achtsamkeitsmeditation zu einer breiten Reihe positiver Effekte bei psychiatrischen, psychosomatischen und stressbezogenen Erkrankungen führen kann. Sie wird deshalb immer stärker in verschiedene psychotherapeutische Programme integriert⁸. MBSR wird zum Beispiel erfolgreich in der Behandlung von Angststörungen eingesetzt⁹. Außerdem wurde über eine signifikante Verbesserung der Lebensqualität bei verschiedenen körperlichen Erkrankungen berichtet, z.B. bei chronischen Schmerzerkrankungen¹⁰ und Krebserkrankungen¹¹. Weiterhin wurde nachgewiesen, dass MBSR positive Wirkungen auf eine Reihe von gesundheitsbezogenen Variablen hat. So wurde z.B. eine verbesserte Funktion des Immunsystems nachgewiesen¹², reduzierte Blutdruckwerte¹³ und reduzierte Kortisollevel¹⁴. Wie schon im Beitrag von Ulrich Ott zu lesen ist¹, wird Achtsamkeitsmeditation nicht nur erfolgreich in der Behandlung von Erkrankungen eingesetzt; es wurde auch gezeigt, dass sie bei gesunden Teilnehmern zu einer Erhöhung des psychischen Wohlbefindens und zur Stressreduktion führt¹⁵.

Trotz der steigenden Zahlen an Publikationen ist das Feld noch relativ jung und eine Replikation vieler Befunde steht noch aus. Es ist zudem wichtig, dass die bisher gewonnenen Erkenntnisse in methodisch besser kontrollierten Studien nachuntersucht werden. Obwohl erste Befunde vielversprechend sind, steht noch viel wissenschaftliche Arbeit an, um die Wirkungsweise und Effekte der Achtsamkeitspraxis besser zu verstehen.

Rüdiger Standhardt: Seit wann erforscht Du MBSR?

Britta Hölzel: Ich selbst habe im Jahr 2008 begonnen, MBSR zu erforschen, als ich eine Anstellung als postdoctoral fellow im Labor von Sara Lazar am Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School in Boston, MA, USA angenommen habe. Dort hatten wir eine Kooperation mit dem Center for Mindfulness der University of Massachusetts Medical School und haben Teilnehmende der dortigen MBSR-Kurse mit dem Kernspintomographen untersucht. Auch davor war ich bereits im Bereich der Achtsamkeitsforschung tätig, meine Dissertation schrieb ich bei Ulrich Ott am Bender Institute of Neuroimaging der Universität Gießen.

Rüdiger Standhardt: Was waren Deine wichtigsten Forschungsergebnisse?

Britta Hölzel: In Gießen haben wir durch die Untersuchungen mit dem Kernspintomographen sehen können, dass sich die Struktur der Gehirne von erfahrenen Meditierenden von der Struktur der Gehirne von Nicht-Meditierenden unterscheidet. Wir haben zum Beispiel gefunden, dass die graue Substanz in einigen Teilen des Gehirns eine höhere Dichte bei den Meditierenden aufweist¹⁶. Die graue Substanz ist der Bereich des Gehirns, in dem die Nervenzellkörper sitzen, in dem also die Verarbeitungsprozesse ablaufen. Der Hippocampus ist eine Struktur im Gehirn, die für Lern- und Gedächtnisprozesse wichtig ist. Wenn eine Person wiederholt starkem Stress ausgesetzt ist, so kann es passieren, dass das Gewebe im Hippocampus darunter leidet und angegriffen wird. Wenn die Stresslevel dann wieder sinken, kann sich das Gewebe erholen und wieder nachbilden. Wir haben also damals in Gießen die Gruppe von Meditierenden mit einer Gruppe von Nicht-Meditierenden

¹ Vgl. Ulrich Ott: Wirkungen von MBSR auf die Gesundheit. In: Cornelia Löhmer / Rüdiger Standhardt: MBSR – Die Kunst, das ganze Leben zu umarmen. Einübung in Stressbewältigung durch Achtsamkeit. Stuttgart: Klett-Cotta 2014, S. 75-81.

verglichen und sahen bei den Meditierenden eine höhere Dichte der grauen Substanz im Hippocampus. Nun hatte diese Studie allerdings eine Schwäche: Da es sich um bereits bestehende Gruppen von Personen handelte, konnten wir nicht sicher sagen, dass die Unterschiede tatsächlich eine Folge der Meditationspraxis waren. Sie hätten genauso gut bereits vor dem Meditationsbeginn bestehen können. Um diesem Einwand begegnen zu können und genau zu klären, ob die Meditation wirklich zu einer Veränderung führen kann, habe ich dann in Boston Personen untersucht, die niemals zuvor meditiert hatten. Wir haben sie im Kernspintomographen gemessen, bevor sie am MBSR-Kurs teilnahmen, und dann gleich im Anschluss an den Kurs noch einmal. Im Vergleich der Bilder vor und nach dem Kurs konnten wir sehen, dass sich eine Erhöhung der Dichte der grauen Substanz im Hippocampus (und in einigen anderen Hirnstrukturen) tatsächlich über den Zeitraum der acht Kurswochen zeigte.¹⁷

Wir haben aber noch weitere interessante Ergebnisse in anderen Studien gefunden. Zum Beispiel haben wir Veränderungen in der Aktivierung des Gehirns auf emotionale Reize vor und nach einem MBSR-Kurs bei Patienten mit einer generalisierten Angststörung untersucht und gefunden, dass es zu deutlichen Veränderungen in Hirnregionen kommt, die an der Regulation von Emotionen beteiligt sind¹⁸.

Rüdiger Standhardt: Warum ist die Hirnforschung für MBSR wichtig?

Britta Hölzel: Es ist wichtig, ein besseres Verständnis der Mechanismen zu gewinnen, über die die Achtsamkeitsmeditation wirkt. Erst wenn wir ihre Mechanismen gut verstehen, können wir sie angemessen an spezifische Störungsbilder anpassen. Die Hirnforschung kann uns dabei helfen, indem sie uns zeigt, welche Gehirnregionen eine Veränderung in Folge der Achtsamkeitspraxis aufweisen.

Anders herum kann aber auch die Achtsamkeitsmeditation der Hirnforschung dienen: Die Ergebnisse, die wir aus der Achtsamkeitsforschung gewinnen, können der Hirnforschung zugutekommen, wo man verstehen kann, welche plastischen Veränderungen im Gehirn über einen kurzen Zeitraum durch mentales Training möglich sind und wie Gehirnprozesse aussehen, die mit erhöhter psychischer Gesundheit in Zusammenhang stehen.

Die positiven Ergebnisse der Hirnforschung motivieren viele Menschen dazu, sich auf das Abenteuer Meditation einzulassen. Skeptikern, die die Meditation als rein esoterische Praktik missverstehen, kann es die innere Erlaubnis geben, die Meditation einmal selbst auszuprobieren.

Über die zugrundeliegenden Mechanismen der Achtsamkeit informiert zu werden, kann zudem bei Üben die Neugierde dafür wecken, auf diese Prozesse auch im eigenen Geist noch stärker zu achten.

Rüdiger Standhardt: In einem Übersichtsartikel von 2011 sprichst Du von verschiedenen Komponenten der Achtsamkeitsmeditation, die eng miteinander interagieren und die eine erhöhte Selbstregulation bewirken. Was sind die wichtigsten Komponenten?

Britta Hölzel: In diesem Übersichtsartikel haben wir die bestehende Literatur in einem theoretischen Rahmenmodell zusammengefasst und Mechanismen der Achtsamkeit herausgearbeitet, um zu erklären, wie Achtsamkeit wirkt.¹⁹

In dem Modell schlagen wir vor, dass Achtsamkeit die vielfältigen positiven Effekte bewirkt, indem sie Einfluss auf folgende Bereiche nimmt: 1. Aufmerksamkeitsregulation, 2. Körpergewahrsein, 3. Emotionsregulation und 4. Perspektive auf das 'Selbst'. Diese

Komponenten interagieren vermutlich eng miteinander und begründen gemeinsam einen Prozess der erhöhten Selbstregulation, d.h. eine Verbesserung der Vorgänge, mit denen Menschen ihr Erleben und Verhalten steuern.

Rüdiger Standhardt: Die Aufmerksamkeitsregulation ist die erste Komponente – was verstehst Du darunter?

Britta Hölzel: Meditierende berichten, dass sie durch die Praxis eine verbesserte Aufmerksamkeitsregulation erleben. Sie berichten, dass sie sich besser konzentrieren können und es ihnen leichter fällt, bei der ‘Sache‘ zu bleiben. In Übereinstimmung mit diesen Berichten hat eine Reihe empirischer Studien die verbesserte Aufmerksamkeitsleistung bei Meditierenden belegt.²⁰ Dabei wurden ganz verschiedene Aufmerksamkeitstests eingesetzt, und es konnte gezeigt werden, dass Meditierende häufig eine bessere Leistung in diesen Tests zeigen. Die Gehirnregion, die ‘exekutive Aufmerksamkeit‘ ermöglicht, d.h. das Ausblenden von Störreizen und Aufrechterhalten des beabsichtigten Aufmerksamkeitsfokus, ist der sogenannte ‘anteriore cinguläre Kortex‘. Verschiedene neurowissenschaftliche Studien haben berichtet, dass die Funktion und Struktur des anterioren cingulären Kortex nach Meditationstraining erhöht ist, was vermutlich die verbesserte Aufmerksamkeit ermöglicht.²¹

Rüdiger Standhardt: Die zweite Komponente betrifft das Körpergewahrsein – was wurde hier herausgefunden?

Britta Hölzel: ‘Körpergewahrsein’ kann als die Fähigkeit verstanden werden, subtile Körperempfindungen zu bemerken. Bei der Achtsamkeitsmeditation ist der Gegenstand der Meditation oft ein sensorisches Objekt: Atemempfindungen, sensorische Empfindungen in Bezug auf Emotionen und andere Körperempfindungen. Meditierende berichten häufig, dass die wiederholte Aufmerksamkeit auf Körperempfindungen zu einem erhöhten Gewahrsein körperlicher Empfindungen führt. Trotz dieser Berichte gibt es zum jetzigen Zeitpunkt wenig empirische Evidenz, die diese Berichte stützt. Daten aus der neurowissenschaftlichen Forschung zeigen bei Meditierenden aber Veränderungen in Hirnregionen, die am Körpergewahrsein beteiligt sind, z.B. in der sogenannten Insula²², einer Hirnregion, die wesentlich an der Verarbeitung interozeptiver Wahrnehmung beteiligt ist.

Körperempfindungen wird auch eine wesentliche Rolle in der bewussten Erfahrung von Emotionen zugeschrieben. Ein erhöhtes Gewahrsein der eigenen Emotionen ist eine Voraussetzung dafür, dem emotionalen Erleben angemessen zu begegnen und die eigenen Emotionen regulieren zu können. Eine Förderung des Körpergewahrseins kann daher als wichtiger Aspekt in der Behandlung von psychischen Störungen betrachtet werden. Das innere Gewahrsein der eigenen Erfahrung ist vermutlich auch eine wichtige Voraussetzung für empathische Prozesse: ein Beobachten des eigenen Erlebens kann demnach wesentlich für das angemessene Verständnis der Emotionen anderer sein.

Rüdiger Standhardt: Bei der dritten Komponente geht es um die Emotionsregulation – was ist damit gemeint?

Britta Hölzel: Eine zunehmende Anzahl an Forschungsstudien dokumentiert, dass Achtsamkeitspraxis zu einer Verbesserung der Emotionsregulation führt, d.h. zu einer Verbesserung der Art und Weise, wie Menschen ihre eigenen Gefühle regulieren können. Aktuelle Theorien schlagen vor, dass die erhöhte Emotionsregulationsfähigkeit bei

Achtsamkeitsmeditierenden dadurch zustande kommt, dass die Übenden besser eine Umdeutung eines schwierigen emotionalen Ereignisses als ein lösbares, weniger bedrohliches, oder Wachstum ermöglichendes Ereignis vornehmen können.²³ Andere Theorien schlagen vor, dass es ähnlich wie in der Expositionstherapie wirkt, wo durch das Sein mit und Akzeptieren von schwierigen Gefühlen eine Löschung bzw. Änderung in emotionalen Vorgängen bewirkt werden kann.²⁴ Wenn wir unsere eigenen Emotionen regulieren, dann sind im Gehirn Regionen im präfrontalen Kortex (also im vorderen Bereich des Gehirns) und in sogenannten ‘limbischen Strukturen’ beteiligt. Verschiedene Studien haben gezeigt, dass es zu Veränderungen dieses frontal-limbischen Netzwerkes durch Achtsamkeitsmeditation kommt.²⁵

(Das Gespräch wurde im Dezember 2013 in München geführt)

¹ Z.B. Britta Hölzel, Christine Brähler (Hrsg.): Achtsamkeit mitten im Leben. Anwendungsgebiete und wissenschaftliche Perspektiven. München: O.W.Barth 2015

² Vgl. Jon Kabat-Zinn: Gesund durch Meditation. Das vollständige Grundlagenwerk zu MBSR. München: O.W. Barth 2013 (Erstausgabe: 1990), Cornelia Löhmer, Rüdiger Standhardt: MBSR – Die Kunst, das ganze Leben zu umarmen. Stuttgart: Klett-Cotta 2014 mit zwei Übungs-CDs

³ Die von Britta Hölzel erwähnten Studien sind als Anmerkungen in den entsprechenden Antworten kenntlich gemacht.

Kabat-Zinn, J. (1982). An outpatient program in behavioral medicine for chronic pain patients based on the practice of mindfulness meditation: theoretical considerations and preliminary results. *Gen Hosp Psychiatry*, 4(1), 33–47.

⁴ Kabat-Zinn, J., Lipworth, L., & Burney, R. (1985). The clinical use of mindfulness meditation for the self-regulation of chronic pain. *J Behav Med*, 8(2), 163–190.

⁵ Kabat-Zinn, J., Massion, A. O., Kristeller, J., Peterson, L. G., Fletcher, K. E., Pbert, L., Santorelli, S. F. (1992). Effectiveness of a meditation-based stress reduction program in the treatment of anxiety disorders. *Am J Psychiatry*, 149(7), 936–943. Miller, J. J., Fletcher, K. E., & Kabat-Zinn, J. (1995). Three year follow-up and clinical implications of a mindfulness meditation based stress reduction intervention in the treatment of anxiety disorders. *Gen Hosp Psychiatry*, 17, 192–200.

⁶ Kabat-Zinn, J., Wheeler, E., Light, T., Skillings, A., Scharf, M. J., Cropley, T. G., Bernhard, J. D. (1998). Influence of a mindfulness meditation-based stress reduction intervention on rates of skin clearing in patients with moderate to severe psoriasis undergoing phototherapy (UVB) and photochemotherapy (PUVA). *Psychosom Med*, 60(5), 625–632

⁷ Davidson, R. J., Kabat-Zinn, J., Schumacher, J., Rosenkranz, M., Muller, D., Santorelli, S. F., Sheridan, J. F. (2003). Alterations in brain and immune function produced by mindfulness meditation. *Psychosom Med*, 65(4), 564–570

⁸ Vgl. Baer, R. A. (2003). Mindfulness training as a clinical intervention: A conceptual and empirical review. *Clinical Psychology: Science & Practice*, 10(2), 125–143

⁹ Hoge, E. A., Bui, E., Marques, L., Metcalf, C. A., A, L. K. M. B., A, D. J. R. M., Simon, N. M. (2013). Randomized Controlled Trial of Mindfulness Meditation for Generalized Anxiety Disorder: Effects on Anxiety and Stress Reactivity. *Journal of Clinical Psychiatry*.

¹⁰ Grossman, P., Tiefenthaler-Gilmer, U., Raysz, A., & Kesper, U. (2007). Mindfulness training as an intervention for fibromyalgia: evidence of postintervention and 3-year follow-up benefits in well-being. *Psychother Psychosom*, 76(4), 226–233

¹¹ Speca, M., Carlson, L. E., Goodey, E., & Angen, M. (2000). A randomized, wait-list controlled clinical trial: the effect of a mindfulness meditation-based stress reduction program on mood and symptoms of stress in cancer outpatients. *Psychosom Med*, 62(5), 613–622.

¹² Carlson, L. E., Speca, M., Faris, P., & Patel, K. D. (2007). One year pre-post intervention follow-up of psychological, immune, endocrine and blood pressure outcomes of mindfulness-based stress reduction (MBSR) in breast and prostate cancer outpatients. *Brain Behav Immun*, 21(8), 1038–1049.

¹³ Nyklicek, I., Mommersteeg, P. M. C., Van Beugen, S., Ramakers, C., & Van Boxtel, G. J. (2013). Mindfulness-Based Stress Reduction and Physiological Activity During Acute Stress: A Randomized Controlled Trial. *Health Psychology*, 32, 1110–1113.

-
- ¹⁴ Carlson, L. E., Speca, M., Faris, P., & Patel, K. D. (2007). One year pre-post intervention follow-up of psychological, immune, endocrine and blood pressure outcomes of mindfulness-based stress reduction (MBSR) in breast and prostate cancer outpatients. *Brain Behav Immun*, 21(8), 1038–1049. Davidson, R. J., Kabat-Zinn, J., Schumacher, J., Rosenkranz, M., Muller, D., Santorelli, S. F., Sheridan, J. F. (2003). Alterations in brain and immune function produced by mindfulness meditation. *Psychosom Med*, 65(4), 564–570.
- ¹⁵ Carmody, J., & Baer, R. A. (2008). Relationships between mindfulness practice and levels of mindfulness, medical and psychological symptoms and well-being in a mindfulness-based stress reduction program. *J Behav Med*, 31(1), 23–33. doi:10.1007/s10865-007-9130-7. Chiesa, A., & Serretti, A. (2009). Mindfulness-based stress reduction for stress management in healthy people: a review and meta-analysis. *J Altern Complement Med*, 15(5), 593–600.
- ¹⁶ Hölzel, B. K., Ott, U., Gard, T., Hempel, H., Weygandt, M., Morgen, K., & Vaitl, D. (2008). Investigation of mindfulness meditation practitioners with voxel-based morphometry. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, 3(1), 55–61.
- ¹⁷ Hölzel, B. K., Carmody, J., Vangel, M., Congleton, C., Yerramsetti, S. M., Gard, T., & Lazar, S. W. (2011). Mindfulness practice leads to increases in regional brain gray matter density. *Psychiatry Res*, 191(1), 36–43.
- ¹⁸ Hölzel, B. K., Hoge, E. A., Greve, D. N., Gard, T., Creswell, J. D., Brown, K. W., Lazar S W. (2013). Neural mechanisms of symptom improvements in generalized anxiety disorder following mindfulness training. *NeuroImage: Clinical*, 2, 448–458.
- ¹⁹ Hölzel, B. K., Lazar, S. W., Gard, T., Schuman-Olivier, Z., Vago, D. R., & Ott, U. (2011). How Does Mindfulness Meditation Work? Proposing Mechanisms of Action From a Conceptual and Neural Perspective. *Perspectives on Psychological Science*, 6(6), 537–559.
- ²⁰ Jha, A. P., Krompinger, J., & Baime, M. J. (2007). Mindfulness training modifies subsystems of attention. *Cognitive, affective & behavioral neuroscience*, 7(2), 109–19. Lutz, A., Slagter, H. A., Dunne, J. D., & Davidson, R. J. (2008). Cognitive-emotional interactions - Attention regulation and monitoring in meditation. *Trends in Cognitive Sciences*, 12(4), 163–169.
- ²¹ Cahn, B. R., & Polich, J. (2006). Meditation states and traits: EEG, ERP, and neuroimaging studies. *Psychological bulletin*, 132(2), 180–211. Grant, J. A., Courtemanche, J., Duerden, E. G., Duncan, G. H., & Rainville, P. (2010). Cortical thickness and pain sensitivity in zen meditators. *Emotion*, 10(1), 43–53. B. K., Ott, U., Hempel, H., Hackl, A., Wolf, K., Stark, R., & Vaitl, D. (2007). Differential engagement of anterior cingulate and adjacent medial frontal cortex in adept meditators and non-meditators. *Neurosci Lett*, 421(1), 16–21.
- ²² Hölzel, B. K., Ott, U., Gard, T., Hempel, H., Weygandt, M., Morgen, K., & Vaitl, D. (2008). Investigation of mindfulness meditation practitioners with voxel-based morphometry. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, 3(1), 55–61.
- ²³ Man spricht in diesem Zusammenhang von einem ‘positivem Reappraisal’. Garland, E. L., Gaylord, S. A., & Fredrickson, B. L. (2011). Positive reappraisal mediates the stress-reductive effects of mindfulness: An upward spiral process. *Mindfulness*.
- ²⁴ Hölzel, B. K., Lazar, S. W., Gard, T., Schuman-Olivier, Z., Vago, D. R., & Ott, U. (2011). How Does Mindfulness Meditation Work? Proposing Mechanisms of Action From a Conceptual and Neural Perspective. *Perspectives on Psychological Science*, 6(6), 537–559.
- ²⁵ Hölzel, B. K., Hoge, E. A., Greve, D. N., Gard, T., Creswell, J. D., Brown, K. W., Lazar S W. (2013). Neural mechanisms of symptom improvements in generalized anxiety disorder following mindfulness training. *NeuroImage: Clinical*, 2, 448–458.