

*Einflussfaktoren der Furchtkonditionierung:
eine fMRT-Studie bei Sozialphobikerinnen*

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades

der Philosophischen Fakultät

der Westfälischen Wilhelms-Universität

zu Münster (Westf.)

vorgelegt von

Dipl. Psych. Adrianna Ewert

2011

Tag der mündlichen Prüfung: 13.01.2012

Dekan der Philosophischen Fakultät: Prof. Dr. Christian Pietsch

Erstgutachter: Prof. Dr. A. L. Gerlach (Institut für klinische Psychologie I)

Zweitgutachterin: Prof. Dr. Dr. B. Pfeleiderer (Institut für klinische Radiologie)

Danksagung

Mein primärer Dank gilt meiner Familie, die mich im Verlauf meines Studiums und des weiter führenden Weges zur Entstehung dieser Dissertation fortwährend unterstützte. Ganz besonders bedanke ich mich bei Christian Radler, der mich im Verlauf dieser Arbeit konstruktiv kritisierte, anspornte und mir viele nützliche Anregungen bot.

Meinen beiden Betreuern Prof. Dr. Dr. Bettina Pfliederer und Prof. Dr. Alexander Gerlach gebührt eine besondere Anerkennung für ihre Unterstützung in allen Phasen dieses Projekts. Ganz besonders möchte ich mich bei Prof. Dr. Dr. Bettina Pfliederer bedanken, die mich in die Welt der Gehirnaktivierungen eingeführt hat und mir damit eine ganz neue Perspektive in der Betrachtung von Denkprozessen ermöglichte. Ebenso bedanke ich mich bei Prof. Dr. Fred Rist für seine ermutigenden Worte.

Anschließend möchte ich noch Personen würdigen, die mir großartige Hilfe haben zukommen lassen Kyra Liefke, Christina Sehlmeier, Aline Stetzenbach, Stefanie Schelzig und Özkan Genc.

Ein großer Dank gebührt der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster, die im Jahre 2009 die Fertigstellung des Projektes mit einem Promotionsabschlussstipendium unterstützte.

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	10
1.1. Aufbau der Dissertation	10
1.2. Begriffsklärung Soziale Phobie.....	11
2. Theoretischer Hintergrund	11
2.1. Kognitiv-behaviorale Modelle zur Entstehung und Aufrechterhaltung Sozialer Phobie	11
2.2. Neuronale Korrelate der Angst	13
2.2.1. Neuronale Strukturen der Emotionen.....	13
2.2.2. Angstnetzwerk.....	18
2.3. Funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT)	20
2.4. Gesichterwahrnehmung und Soziale Phobie.....	22
2.4.1. Negativer Interpretationsbias	23
2.4.2. Gehirnaktivität bei Sozialphobikern während der Gesichterbetrachtung	23
2.5. Furchtkonditionierung – Erlernen der Angst	25
2.5.1. Konditionierungstheorie der Furchtentstehung.....	25
2.5.2. „Preparedness“-Theorie	26
2.6. Konditionierung und Extinktion mit funktioneller Magnetresonanztomographie...27	
2.6.1. Konditionierungs- und Extinktionsstudien (fMRT).....	27
2.6.2. Konditionierungs- und Extinktionsstudien (fMRT) mit unterschiedlichem	28
2.6.3. Konditionierungs- und Extinktionsstudien (fMRT) mit Gesichtern als.....	30
2.7. Konditionierung bei sozial Ängstlichen.....	33
2.7.1. Konditionierung und Schreckreflex-Potenzierung bei Sozialphobikern.....	33
2.7.2. Untersuchung von Konditionierung bei Sozialphobikern mit funktioneller Magnetresonanztomographie (fMRT).....	34
3. Hypothesen.....	35
4. Methoden der funktionellen Bildgebung	37
4.1. Parameter der fMRT-Untersuchung.....	37
4.2. Analyse der fMRT Daten	38
4.2.1. Vorverarbeitung	38
4.2.2. Einzelfall-Analyse.....	39
4.2.3. Gruppenanalyse.....	40
4.2.4. Statistische Inferenz	41
5. Pilotstudie.....	42
5.1. Methoden.....	42
5.1.1. Stichprobe.....	42
5.1.2. Messinstrumente.....	42
5.1.3. Paradigma.....	42
5.1.4. Elektrodermale Aktivität (EDA)	44
5.1.5. Funktionelle Magnetresonanztomographie	44
5.2. Ergebnisse der Pilotstudie	45
5.2.1. Bewertung der Stimuli im Magnetresonanztomographen.....	45

5.2.2. Fragebogenmaße	45
5.2.3. Funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT)	46
5.3. Diskussion	49

6. Hauptstudie..... 50

6.1. Methoden.....	50
6.1.1. Teilnehmerinnen.....	50
6.1.2. Messinstrumente.....	51
6.1.3. Stimulusmaterial.....	54
6.1.4. Funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT)	55
6.1.5. Untersuchungsablauf.....	57
6.2. Ergebnisse	59
6.2.1. Fragebogenmaße	59
6.2.2. Bewertung der Stimuli im Magnetresonanztomographen.....	60
6.2.3. Einschätzung der Stimuli nach der MRT-Untersuchung	64
6.2.4. fMRT-Analyse	68
6.3. Diskussion	81
6.3.1. Zusammenfassung der Ergebnisse	82
6.3.2. Diskussion der Befunde	90
6.3.3. Bewertung des Paradigmas und Grenzen der Studie	97
6.3.4. Ausblick auf Forschungsfragen.....	100

7. Zusammenfassung..... 102

8. Literaturverzeichnis..... 104

9. Anhang 118

Anhang A	118
Anhang A1: Pressemitteilung.....	118
Anhang A2: Fragebogen nach der MRT Untersuchung.....	118
Anhang B.....	120
Anhang B1: Tabellen und Abbildungen zur Stichprobe, Fragebogenmaßen und Bewertungen	120
Anhang B2: Tabellen der MRT-Aktivierungen für Pilotstudie und Hauptstudie	124
Anhang C.....	144
Anhang C1– Valenz	144

10. Lebenslauf..... 148

Verzeichnis der Abkürzungen

AAL – Anatomic Automatical Labeling

ACC – Anterior Cingulärer Cortex

ALM – Allgemeines Lineares Modell

ANOVA – Analysis Of Variance, Varianzanalyse

ASI – Anxiety Sensitivity Index

BA – Brodmann Areal

BDI-V – Becks Depression Inventory, modifizierte Fassung

BOLD – Blood Oxygen Level Dependency

CS+ – Konditionierter Stimulus

CS- – Nicht-konditionierter Stimulus

dB – dezi Bel

DSM-IV – Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, vierte Fassung

EDA – Elektrodermale Aktivität

EPI – Echo Planar Imaging

FDR – False Discovery Rate

FG – Frontal Gyrus

fMRT – funktionelle Magnetresonanztomographie

GAD-Q-IV – Generalized Anxiety Disorder Questionnaire IV

GE-EPI – Gradiendenecho, Echo Planar Imaging

GLM – General Linear Modell

HR – Hemodynamic Response

HRF – Hemodynamic Response Function

IFG – Inferior Frontal Gyrus

ISI – Interstimulus Interval

ITI – Inter Trail Interval

KDEF – Karolinska Directed Emotional Faces

MANOVA – Multivariate Analysis Of Variance

MATLAB – Matrix Laboratory

MFC – Medial Frontaler Cortex

MOG – middle occipital Gyrus

MR – Magnetresonanz

MRT – Magnetresonanztomographie

MTG – Middle Temporal Gyrus
PCC – Posterior Cingulärer Cortex
PFC – Präfrontaler Cortex
PHQ – Patient Health Questionnaire
PHQ-D – Patient Health Questionnaire, deutsche Fassung
ROI – Region of Interest
SAM – Self Assessment Manikin
SD – Standard Deviation, Standardabweichung
SIAS – Social Interaction Anxiety Scale
SKID-I – Strukturiertes Klinisches Interview (DSM-IV) Achse I: Psychische Störungen
SOA – Stimulus Onset Asynchrony
sPFC – Superiorer Präfrontaler Cortex
SPM – Session Protocol Machine
SPS – Social Phobia Scale
SSRI – Selective Serotonin Reuptake Inhibitor
STG – Superior Temporal Gyrus
TAL – Talairach Koordinaten
TE – Echozeit
TR – Time to Repeat, Repetitionszeit
UCS – Unkonditionierter Stimulus
vmPFC – Ventromedialer Präfrontaler Cortex

Abbildungsverzeichnis und Tabellenverzeichnis

Abb. 2.1: Kognitives Modell der Sozialphobie nach Rapee und Heimberg (1997) (Abb. leicht verändert)	12
Abb. 2.2: Der Papez'sche und der basolateral-limbischer Schaltkreis (Abbildung leicht verändert nach Brand und Markowitsch, 2006).....	15
Abb. 2.3: Verschaltung innerhalb der Amygdala, die amygdaloiden Kerne: LA = lateraler Kern, B = basaler Kern, AB = accessorischer basaler Kern, CE = zentraler Kern (nach LeDoux und Phelps, 2000 leicht verändert).....	16
Abb. 2.4: Angstnetzwerk nach Gorman, Kent, Sullivan und Copland (2000) (leicht verändert).....	19
Abb. 4.1: Brodmann-Areale in lateraler und medialer Darstellung (Abbildung nach Kolb, B. & Whishaw, Q. (1996) leicht verändert)	40
Abb. 5.1: Familiarisierungs- und Konditionierungsphase.....	43
Abb. 5.3: Beispielhafte signifikante Interaktion Phase mit Stimulus. Die linke Amygdala ist dabei signifikant aktiviert ($p = 0.005$, unkorrigiert, 10 Voxels).	48
Abb. 5.4: Bei erfolgreicher Konditionierung wurden Areale des Furchtkreislaufs aktiviert ($p > 0,005$; unkorrigiert; $k > 10$ Voxel)	49
Abb. 6.1: Alle verwendeten Stimuli der Bilderserie KDEF (die ersten beiden Bilder a1 und n1 wurden als konditionierte Stimuli (CS+) mit dem aversiven Ton (UCS) gepaart)	54
Abb. 6.2: SAM-Skalen Valenz (oben) und Arousal (unten) (Abbildung nach Lang (1965) verändert)55	
Abb. 6.3: Alle Phasen des Experiments mit Anzahl der Darbietungen des jeweiligen Stimulus.....	58
Tab. 6.4: Vergleich von Sozialphobikerinnen und Kontrollpersonen bezüglich des Alters und der Fragebogenmaße	59
Abb. 6.5: Haupteffekt der Phase beim konditionierten ärgerlichen Gesicht (a1/ CS+) unabhängig von der Gruppenzugehörigkeit für die Einschätzung der Valenz; Phase: 1 - Familiarisierung, 2 - Konditionierung, 3 - Extinktion;	61
Abb 6.6: Haupteffekt der Phase bezüglich der Erregung beim konditionierten neutralen Gesicht (n1/ CS+) unabhängig von der Gruppe für die Einschätzung der Erregung; Phase: 1 - Familiarisierung, 2 - Konditionierung, 3 -Extinktion;	62
Abb 6.7: Haupteffekt der Phase bezüglich der Erregung beim konditionierten ärgerlichen Gesicht (a1/ CS+) unabhängig von der Gruppe für die Einschätzung der Erregung; Phase: 1 - Familiarisierung, 2 - Konditionierung, 3 - Extinktion;	62
Abb. 6.8: Interaktion von Phase und Gruppe beim unkonditionierten neutralen Stimulus (n2/ CS-)... (* Signifikanzniveau: $p < 0,05$) für die Einschätzung der Erregung; Phase: 1 - Familiarisierung, 2 - Konditionierung, 3 - Extinktion;	63
Abb. 6.9: Histogramme von Sozialphobikern und Kontrollen zur Einschätzung der Häufigkeit des applizierten aversiven Tons (UCS) beim konditioierten neutralen Gesicht (CS+/n1)	65

Abb. 6.10: Histogramme von Sozialphobikern und Kontrollen zur Einschätzung der Häufigkeit des applizierten aversiven Tons (UCS) beim unkonditionierten neutralen Stimulus (CS-/n2)	65
Abb. 6.11: Histogramme von Sozialphobikern und Kontrollen zur Einschätzung der Häufigkeit des applizierten aversiven Tons (UCS) beim konditionierten ärgerlichen Stimulus (CS+/a1)	66
Abb. 6.12: Histogramme von Sozialphobikern und Kontrollen zur Einschätzung der Häufigkeit des applizierten aversiven Tons (UCS) beim unkonditionierten ärgerlichen Stimulus (CS-/a2)	66
Abb. 6.13: Einschätzungen des negativen Interpretationsbias in Abhängigkeit von der Emotion (neutral/ ärgerlich) und der Bedingung (CS+/ CS-) des Stimulus.....	67
Abb. 6.14: Familiarisierungsphase: Kontrollen zeigen höhere Aktivierungen im rechten anterioren Cingulum (BA 24) als Sozialphobikerinnen ($p < 0,05$; FDR korrigiert; $k > 10$ Voxel)	69
Abb. 6.15: Konditionierungsphase: Das konditionierte ärgerliche Gesicht (CS+/a1) in der frühen Konditionierungsphase (K1) führt bei Patienten zu einer bilateralen Amygdala-Aktivierung ($p < 0,005$; unkorrigiert; $k > 10$ Voxel).	71
Abb. 6.16: Konditionierungsphase: Stärkere Aktivierungen in beiden Insulae und lateralen Amygdalae in der späten Konditionierungsphase (K2) im Vergleich zur frühen Phase (K1) unabhängig von der Stimulusart ($p < 0,05$; FDR korrigiert; $k > 10$ Voxel).....	73
Abb. 6.17: Konditionierter Ärger-Stimulus (CS+) in der frühen Konditionierungsphase (K1) löste Aktivierungen in der Insula und im linken anterioren Cingulum (BA 32) ($p < 0,005$; unkorrigiert; $k > 10$ Voxel).....	74
Abb. 6.18: Späte Konditionierungsphase: Sozialphobikerinnen zeigten beim neutralen konditionierten Stimulus (CS+) im Vergleich zum unkonditionierten Stimulus (CS-) unter Berücksichtigung der sozialen Ängstlichkeit eine stärkere Aktivierung in der rechten Amygdala ($p < 0,005$; unkorrigiert; $k > 10$ Voxel).....	77
Abb. 6.19: Extinktionsphase: linke Hippocampus-Aktivierung bei Patienten während der konditionierten Gesichter im Vergleich zu unkonditionierten Stimuli (CS+>CS-) ($p < 0,005$; unkorrigiert; $k > 10$ Voxel)	81
Abb. 6.20: Schematische Darstellung der Aktivierungen des Angstnetzwerks für den Interaktionseffekt von Gruppe x Stimulus bei der Emotion Ärger.....	88
Abb. 6.21: Interaktionseffekt zwischen Phase und Subgruppe beim nichtkonditionierten ärgerlichen Gesicht (a2/ CS-) für die Einschätzung der Valenz; Phase: 1 - Familiarisierung, 2 - Konditionierung, 3 - Extinktion; DepSP: Sozialphobikerinnen mit Depression; nurSP: Sozialphobikerinnen ohne Depression	98
Abb. 6.22: Interaktionseffekt zwischen Phase und Subgruppe beim konditionierten ärgerlichen Gesicht (a1/ CS+) für die Einschätzung des Arousal; Phase: 1 - Familiarisierung, 2 - Konditionierung, 3 - Extinktion; DepSP: Sozialphobikerinnen mit Depression; nurSP: Sozialphobikerinnen ohne Depression.....	99

1. Einleitung

Die vorliegende Dissertation behandelt die Bedeutung von Lernprozessen bei der Entstehung und Aufrechterhaltung von Sozialer Angst. Diese wird anhand eines differentiellen Konditionierungsparadigmas bei sozial Ängstlichen Frauen und einer Kontrollgruppe von gesunden Probandinnen untersucht. Den Teilnehmerinnen wurden Männergesichter mit zwei verschiedenen Emotionen, einem neutralen und einem ärgerlichen Gesichtsausdruck, präsentiert. Im Verlauf wurde ein Teil der Bilder mit einem aversiven Ton gepaart dargeboten (klassische Furchtkonditionierung). Es wurde untersucht, ob sozial Ängstliche Probandinnen besser lernen, dass die mit dem Ton gepaarten Gesichter unangenehmer sind als die nicht gepaarten Stimuli. Es wurden Gehirnaktivierungen vor, während und nach der Lernphase in einem Magnetresonanztomographen (MRT) bei beiden Gruppen untersucht und verglichen. Die vorliegende Dissertation befasst sich mit den Entstehungsprozessen der Sozialen Angst - und sie stellt den Versuch dar, besser nachvollziehen zu können, warum Sozialphobiker beim Anblick von Interaktionspartnern mit Angst reagieren.

1.1. Aufbau der Dissertation

Im theoretischen Hintergrund erfolgt die Zusammenführung von theoretischen Konstrukten und Forschungsergebnissen zur Angstenstehung und -aufrechterhaltung. Es werden psychologische Lernmodelle und physiologische Modelle der Hirnaktivierung zusammen mit den Erkenntnissen der Forschung zur Gesichterwahrnehmung und zur Furchtkonditionierung bei Gesunden und bei Sozialphobikern vorgestellt.

Danach werden die Hypothesen dargelegt, die ausgehend vom aktuellen Forschungsstand entwickelt wurden und die Kernfragen der vorliegenden Dissertation enthalten. Anschließend werden die Methoden der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT) erläutert, da diese für die Pilotstudie und die Hauptstudie gleichermaßen angewandt wurden. Darauf folgt die Vorstellung der Pilotstudie mit deren Methoden, den Ergebnissen und der Diskussion. Die Pilotstudie fand vor der eigentlichen Hauptstudie statt und diente der Optimierung des Studiendesigns. Im Anschluss daran wird die Hauptstudie mit den angewandten Methoden und Testverfahren, dem Ergebnisteil und der Diskussion der Hauptergebnisse vorgestellt. Im letzten Teil der Dissertation findet eine Zusammenfassung der gesamten Arbeit statt.

1.2. Begriffsklärung Soziale Phobie

„Zentrales Merkmal von Sozialen Phobien ist die Überzeugung oder Erwartung, dass das eigene Verhalten oder körperliche Symptome von anderen Menschen als peinlich bewertet werden. Diese Überzeugung oder Erwartung zeigt sich vor allem in Gefühlen von Angst und Scham, körperlicher Anspannung und einer starken Vermeidung von Situationen, in denen eine Konfrontation mit dieser negativen Bewertung möglich ist. [...]“ (Stangier, Heidenreich & Peitz, 2009)

Soziale Angst erschwert somit zwischenmenschliche Interaktionen. Sie bewirkt bei den Betroffenen meist ein Unbehagen und eine gewisse Distanz, wenn sie anderen Personen begegnen oder an soziale Ereignisse denken. Angst und Scham, die in diesen Situationen ausgelöst werden, stellen die zentralen Gefühle von Sozialphobikern dar.

2. Theoretischer Hintergrund

2.1. Kognitiv-behaviorale Modelle zur Entstehung und Aufrechterhaltung Sozialer Phobie

Moderne lerntheoretische Modelle zur Entstehung der Sozialen Angststörung gehen davon aus, dass in vielen Fällen der Ausbildung der Störung ein negatives soziales Ereignis vorausgeht, welches von den Betroffenen als bedrohlich und unangenehm im Sinne einer „sozialen Traumatisierung“ erlebt wurde (Stangier et al., 2006; S. 21).

Bei der Aufrechterhaltung der Störung spielen Besonderheiten in der Informationsverarbeitung der Betroffenen, sowie deren Verhaltensweisen und physiologische Symptomatik in Reaktion auf die ausgelöste Angst eine wichtige Rolle.

Die Theorie von Beck und Kollegen (1985) stellt negative kognitive Schemata als zentrale Ursache bei der Entwicklung von psychischen Störungen und darunter auch Sozialen Ängsten dar. Beck geht davon aus, dass diesen kognitiven Schemata Grundüberzeugungen wie „Ich bin ein Versager“ oder „Ich bin unfähig“ zugrunde liegen, die bereits früh in der Entwicklung durch ungünstige Erfahrungen ausgebildet werden. Die Grundüberzeugungen werden in Form von konditionalen oder unkonditionalen Annahmen wie „Ich bin anders als die anderen“ oder „Wenn ich nicht perfekt bin, werde ich abgelehnt“ im Gedächtnis gespeichert. Eine weitere

Ebene in Becks Theorie stellen die automatischen negativen Gedanken dar, die aus verzerrten Verarbeitungsmechanismen bestehen, wenig Aufmerksamkeitskapazität erfordern und nicht bewusst sind. Diese automatischen negativen Gedanken werden laut Beck durch die Situation ausgelöst und führen zu Angst, physiologischen Angstsymptomen und zum ängstlichen Verhalten wie Rückzug und Vermeidung (Beck et al., 1985).

Rapee und Heimberg (1997) stellen in ihrem Modell der Sozialen Phobie ebenfalls kognitive Verarbeitungsprozesse in den Vordergrund, betonen jedoch, dass externale und internale Informationen in den Bewertungsprozess einbezogen werden (siehe Abb. 2.1). Externale Aspekte in Situationen können der kritische Gesichtsausdruck des Interaktionspartners, sein Wortlaut, seine Stimmlage und viele weitere Details der Umwelt und der Personen beinhalten. Internale Informationen können aus physiologischen Reaktionen des Ängstlichen bestehen, wie z. B. Erröten oder Schwitzen. Beide Informationsquellen werden nach Rapee und Heimberg in die Bewertung des eigenen Auftritts einbezogen und führen zu Vergleichsprozessen mit angenommenen gesellschaftlichen Standards. Es folgt die Einschätzung der Wahrscheinlichkeit einer negativen Bewertung durch andere und der daraus resultierenden Konsequenzen. Diese kognitiv verzerrten Verarbeitungsschritte begünstigen weitere ängstliche Kognitionen, ängstliche Reaktionen des Körpers und ängstliches Verhalten.

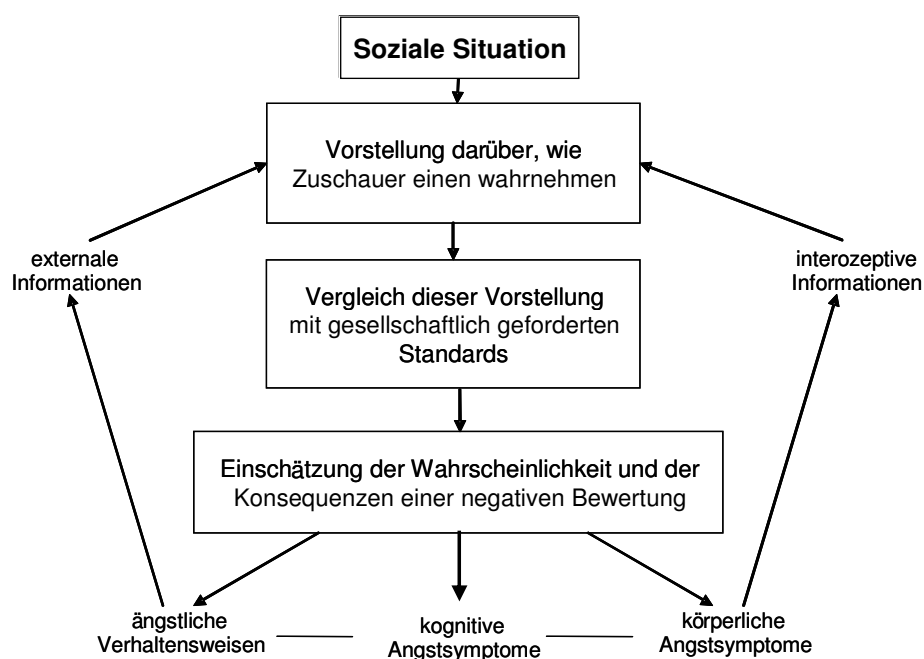


Abb. 2.1: Kognitives Modell der Sozialphobie nach Rapee und Heimberg (1997) (Abb. leicht verändert)

Da Sozialphobiker vor negativen Reaktionen anderer Menschen und deren negativem Urteil Angst empfinden, könnte man annehmen, dass Gesichter von Fremden zunächst als kritische soziale Reize wahrgenommen und intensiver beobachtet werden müssen. Clark und Wells (1995) jedoch betonen in ihrem Modell einen anderen Aspekt: Sie vertreten die Ansicht, dass Sozialphobiker vorwiegend auf sich selbst als soziales Objekt fokussierten und somit mit dem Großteil ihrer Aufmerksamkeit bei ihrer Selbstbeobachtung (Hackmann, Clark & McManus, 2000) und Selbstkritik seien. Damit wäre eine adäquate Verarbeitung von anderen sozialen Reizen, wie dem Gesichtsausdruck des Interaktionspartners oder positiven Reaktionen anderer Menschen, bei Sozialphobikern nur indirekt gestört (Spurr & Stopa, 2002).

Das Modell von Beck stellt Bewertungsvorgänge als zentrales Element bei der Angstenstehung dar. Rapee und Heimberg erweitern es durch Betonung von internalen und externalen Informationen, die bei dieser Bewertung eine Rolle spielen. Damit gehen diese Forscher davon aus, dass Angst erst entsteht, wenn äußere Faktoren wie der Gesichtsausdruck des Gegenübers und die Wahrnehmung der internen Körpervorgänge, wie Herzklopfen, mit in die Bewertung einbezogen werden. Dem gegenüber steht das Modell von Clark und Wells, die den Fokus eher auf die interne Verarbeitung und Bewertung der Sozialphobiker legen. In der vorliegenden Arbeit wurde das Modell von Rapee und Heimberg herangezogen, da es die Überprüfung der Bedeutung externaler sozialer Aspekte wie eines emotionalen Gesichtsausdrucks ermöglicht. Im Rahmen der vorliegenden Studie wurde untersucht, ob und in wie weit neutrale und ärgerliche Gesichter, die externe Informationen darstellen, während des Erlernens von Furcht bei Sozialphobikern und bei gesunden Probanden bedeutsam sind.

2.2. Neuronale Korrelate der Angst

Im folgenden Abschnitt werden die neuronalen Strukturen vorgestellt, die bei der emotionalen Verarbeitung beteiligt sind. Darauf aufbauend wird ein spezielles Angstnetzwerk vorgestellt, dass die Angstverarbeitung bei Panikpatienten erklären soll.

2.2.1. Neuronale Strukturen der Emotionen

Neuronale Strukturen die für die Verarbeitung von Emotionen im Gehirn wurden bereits vor circa 70 Jahren von Papez beschrieben. Papez nahm an, dass erst eine Verarbeitung durch den

Hypothalamus und danach die Weiterleitung der Impulse eine emotionale Verarbeitung ermöglichen (Papez, 1937). Heute geht man davon aus, dass die Strukturen des Papez'schen Schaltkreises sowohl für die Verarbeitung von emotionalen wie auch für nicht emotionale episodische und semantische Gedächtnisstrukturen genutzt werden. Für die Einspeicherung und den Abruf bestimmter Gedächtnisinhalte, darunter auch emotionaler Inhalte, werden zwei Schaltkreise zusammengefasst: der Papez'sche-Schaltkreis und der basolateral- limbische Schaltkreis (siehe Abbildung 2.2). Beide Schaltkreise schließen dabei die wesentlichen limbischen Strukturen ein, darunter die Amygdala, die hippocampale Formation, den Gyrus cinguli, die Mammillarkörper, das Septum und den Fornix.

Im Papez'schen Schaltkreis werden die Informationen von der hippocampalen Formation über den Fornix zu den Mammillarkörpern geleitet, dann über den mammillothalamischen Trakt zu den anterioren Kernen des Thalamus. Vom Thalamus werden die Informationen mittels der superioren thalamischen Pediculi zum Gyrus cinguli und über das Cingulum zur hippocampalen Formation geschickt (Brand & Markowitsch, 2003). Dieser Schaltkreis spielt eine große Rolle für das episodische und semantische Gedächtnis.

Der basolateral- limbische Schaltkreis projiziert die Information von der Amygdala über den ventralen amygdalofugalen Trakt zum mediodorsalen Nucleus des Thalamus. Dann über den anterioren thalamischen Pedunculus zur Area subcallosa des basalen Vorderhirns. Von dort werden die Informationen über die Bandeletta diagonalis zurück zur Amygdala geleitet (Brand & Markowitsch, 2003). Der basolateral- limbische Schaltkreis wird aktiviert, wenn Informationen emotionale und persönliche Bedeutung haben (Markowitsch, 2000; Siebert et al., 2003). Eine zentrale Bedeutung haben dabei die Amygdala-Kerne, sie aktivieren vorwiegend bei emotional wichtigen Situationen bzw. Reizen.

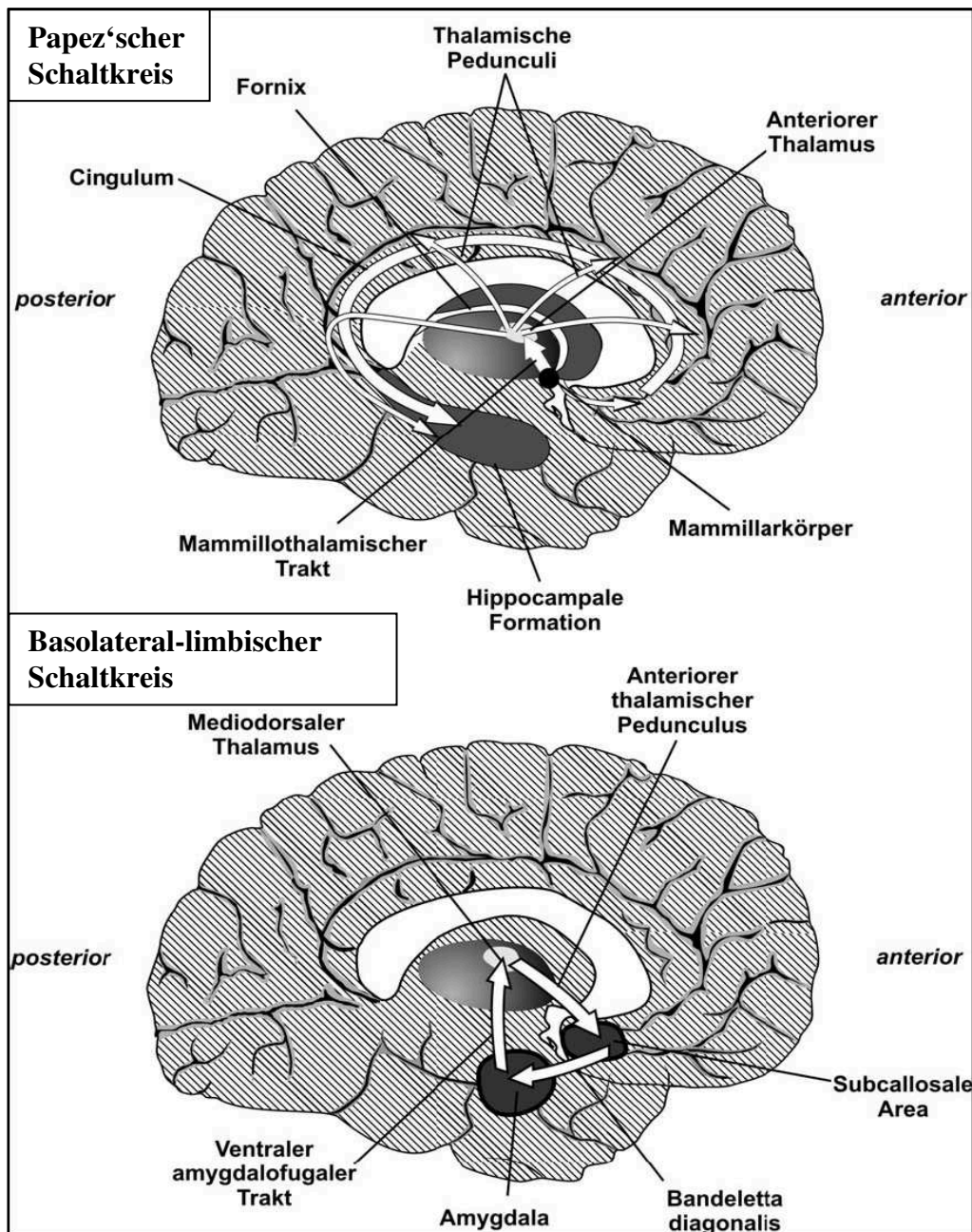


Abb. 2.2: Der Papez'sche und der basolateral-limbischer Schaltkreis (Abbildung leicht verändert nach Brand und Markowitsch, 2006)

LeDoux (1994, 1996) untersuchte mit seinen Arbeiten die Emotion Angst und die Beteiligung des Gedächtnisses an emotionalem Empfinden. Er führte Konditionierungsexperimente mit Ratten durch und stellte fest, dass die Amygdala bei der Angstkonditionierung eine zentrale Rolle spielt (LeDoux, 2000). Ratten bei denen die Amygdala zerstört worden war, waren nicht in der Lage Angstreize zu erlernen und eine konditionierte Angstreaktion zu zeigen. LeDoux zur Folge hat die Amygdala eine zentrale Bedeutung für die Vermittlung von

Angstgefühlen. Durch ihre afferenten Bahnen erhält sie sensorische Informationen direkt vom Thalamus und ist in der Lage durch Verbindungen zum Hirnstamm autonome und viszerale Reaktionen, wie beschleunigten Herzschlag und Schwitzen, und schnelle motorische Reaktionen, wie Fluchtverhalten, zu ermöglichen. LeDoux nahm an, dass damit eine schnelle Bewertung der sensorischen Reize über die Amygdala stattfindet, bevor diese über Assoziationscortices des Neocortex bewertet werden.

LeDoux und Phelps (2000) stellten eine Verschaltung innerhalb der Amygdala vor, die aus den vier amygdaloiden Kernen besteht: lateraler Kern, basaler Kern, accessorischer basaler Kern und zentraler Kern. Sie nahmen an, dass der laterale Kern als zentrale Aufnahmestelle und der zentrale Kern als Ausgangsstelle fungieren (siehe Abbildung 2.3).

Außer den bereits beschriebenen Verbindungen verfügt die Amygdala über weitere vielfältige Bahnen zum frontalen, temporalen und okzipitalen Cortex, zum Hippocampus, zum basalen Vorderhirn, zum Nucleus accumbens, zur Formatio reticularis, zur Insula und zum anterioren Gyrus cinguli (ACC).

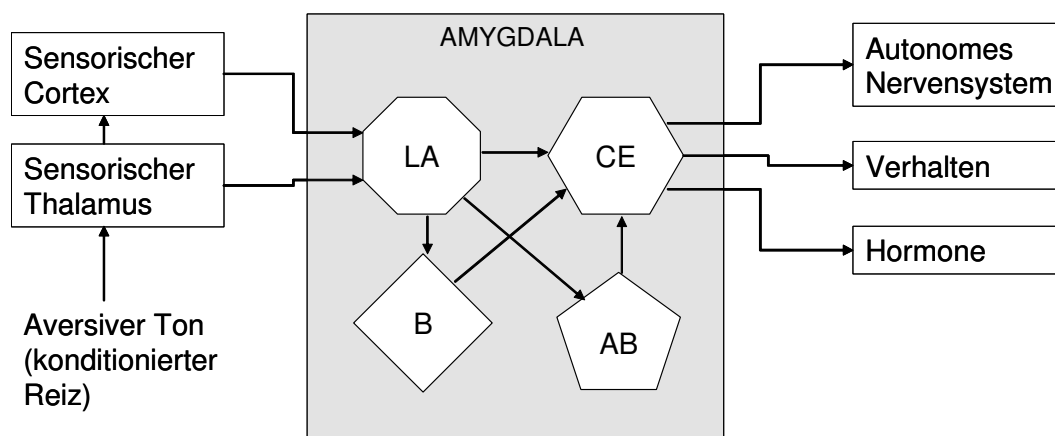


Abb. 2.3: Verschaltung innerhalb der Amygdala, die amygdaloiden Kerne: LA = lateraler Kern, B = basaler Kern, AB = accessorischer basaler Kern, CE = zentraler Kern (nach LeDoux und Phelps, 2000 leicht verändert)

LeDoux postulierte, dass das subjektive Erleben einer Emotion mit dem Bewusstsein und somit mit dem Arbeitsgedächtnis zusammenhängt. Er ist der Ansicht, dass angstauslösende Reize eine Erregung der Amygdala verursachen. Sind die emotionalen Schaltkreise aktiviert und entsprechende autonome Reaktionen ausgelöst, gelangen diese Informationen gemeinsam mit den sensorischen Informationen und den abgespeicherten Gedächtnisinhalten über

Angstreize, Angstsituationen, hilfreiche und durchgeführte Reaktionen zusammen in das Arbeitsgedächtnis. Dort werden sie miteinander verglichen, bewertet, revidiert oder bestätigt. Die bereits abgespeicherten Inhalte des Gedächtnisses dienen zum Abgleich der Relevanz der Amygdala-Aktivierung. LeDoux geht davon aus, dass die Amygdala die zentralen Aussagen über die emotionale Färbung des Reizes durch ihre Aktivierung liefert und somit eine bedeutsame Rolle in der Interpretation von bedrohlichen und emotional wichtigen Stimuli übernimmt (Pritzel, Brand & Markowitsch, 2003).

Eine weitere neurowissenschaftliche Emotionstheorie stammt von Panksepp (1998). Ohne bestimmte neuroanatomische Strukturen zu nennen, geht Panksepp in seiner Theorie davon aus, dass es genetisch determinierte Strukturen und Faserverbindungen gibt, die zur Emotionsverarbeitung genutzt werden. Diese sollen sich im Laufe des Lebens durch Aktivierung und Hemmung als effizientes System in bedrohlichen Situationen entwickelt haben. Außerdem geht er davon aus, dass die Sensitivität der Sensorik durch emotionale Schaltkreise beeinflusst wird. Des Weiteren nimmt er positive Feedback-Schleifen an, die die emotionale Erregung aufrechterhalten können, obwohl der auslösende Reiz nicht mehr da ist. Panksepp zufolge sind die emotionalen Schaltkreise durch kognitive Prozesse und umgekehrt veränderbar.

Panksepp ordnet sieben unterschiedlichen Emotionen entsprechende neuronale Schaltkreise bestehend aus Hirnregionen und Neurotransmittern zu. Unter den sieben Basisemotionen sind drei hervorzuheben: generelle Motivation/Erwartung, Angst und Panik. Die generelle Motivation und Erwartung bestehen ihm zufolge aus dem mesolimbischen Belohnungssystem (Area tegmentalis ventralis und Nucleus accumbens) und dem lateralen Hypothalamus und sind für das Erlernen von positiven und negativen Konsequenzen auf ein Verhalten hin zuständig. Panksepp ordnet der Angst ebenfalls die Amygdala (zentrale und laterale Amygdalakerne) als zentrale Struktur zu. Außerdem sind seiner Ansicht nach noch der mediale Hypothalamus und das dorsale periaquäduktale Grau beteiligt. Unter Panik versteht Panksepp einen Zustand großer Angst, bei dem der anteriore Gyrus cinguli, bestimmte Regionen des Hypothalamus, der mediodorsale Thalamus und das basale Vorderhirn beteiligt sind.

Eine spezifischere Hypothese, die im Zusammenhang mit Sozialer Phobie und neuronalen Prozessen diskutiert wird, stellt die Annahme eines hypersensitiven serotonergen Neurotransmitter-Systems bei sozial Ängstlichen dar (Hermann, 2002). Dabei wird angenommen, dass Sozialphobiker eine Überempfindlichkeit postsynaptischer Rezeptoren

aufweisen und dass diese serotonergen Projektionsbahnen vom Hirnstamm zur Amygdala und zum frontalen Cortex verstärkte Angstreaktionen begünstigen. Diese serotonergen Dysfunktionen werden jedoch auch im Zusammenhang mit depressiven Symptomen und mit der Panikstörung diskutiert und sind noch nicht ausreichend wissenschaftlich untermauert (Stangier, Heidenreich & Peitz, 2009).

2.2.2. Angstnetzwerk

Bislang gibt es keine spezifischen neuroanatomischen Hypothesen zum Angstnetzwerk bei einer Sozialen Phobie, hingegen haben Gorman, Kent, Sullivan und Copland (2000) ein Angstnetzwerk für die Panikstörung propagiert (siehe Abb. 2.4). Es beinhaltet eine Fusion aller bislang vorgestellten neuroanatomischen Korrelate der Emotion Angst. Die Wissenschaftler gehen von einem hypersensitiven Angstnetzwerk aus, in dessen Zentrum die Amygdala steht. Sie nehmen eine unspezifische Aktivierung von auf Angstreize konditionierten Hirnregionen an, die zu einer gesteigerten Amygdala-Aktivität führen. Dabei gehen sie ähnlich wie LeDoux und Phelps (2000) von einer schnelleren subkortikalen und einer langsameren kortikalen Verarbeitung sensorischer Reize aus. Die Autoren nehmen an, dass viszerale Afferenzen im Nucleus tractus solitarius im Hirnstamm ankommen und über den parabrachialen Kern zum anterioren Thalamus geleitet werden und schließlich in den lateralen Kern der Amygdala gelangen. Im lateralen Kern findet eine Verschaltung zum zentralen Kern der Amygdala statt, wie bereits von LeDoux und Phelps (2000) sowie Panksepp (1998) angenommen. Die langsamere kortikale Verarbeitung findet über den Thalamus als Schaltzentrale sensorischer Afferenzen statt, der seinerseits mit der Insula, dem Gyrus Cinguli und dem medialen präfrontalen Cortex über Nervenbahnen verbunden ist. Der mediale präfrontale Cortex besitzt wiederum Verbindungen zur Amygdala. Er kann sich hemmend auf ihre Aktivität auswirken. Damit wird eine Steuerung des Angstzentrums über eine höhere kortikale Einheit möglich. Wie bereits von LeDoux und Phelps (2000) angenommen, ist diese Verbindung jedoch langsamer und wirkt erst, nachdem erste Reaktionen der Amygdala stattgefunden haben. Die Aktivität des zentralen Kerns der Amygdala bewirkt über efferente Bahnen autonome Reaktionen, wie erhöhten Herzschlag, Erröten, Schwitzen oder Zittern, und nimmt Einfluss auf Bewegungsabläufe. Eine ähnlich anzunehmende Verschaltung der involvierten Hirnareale könnte bei sozial Ängstlichen ebenfalls angenommen werden.

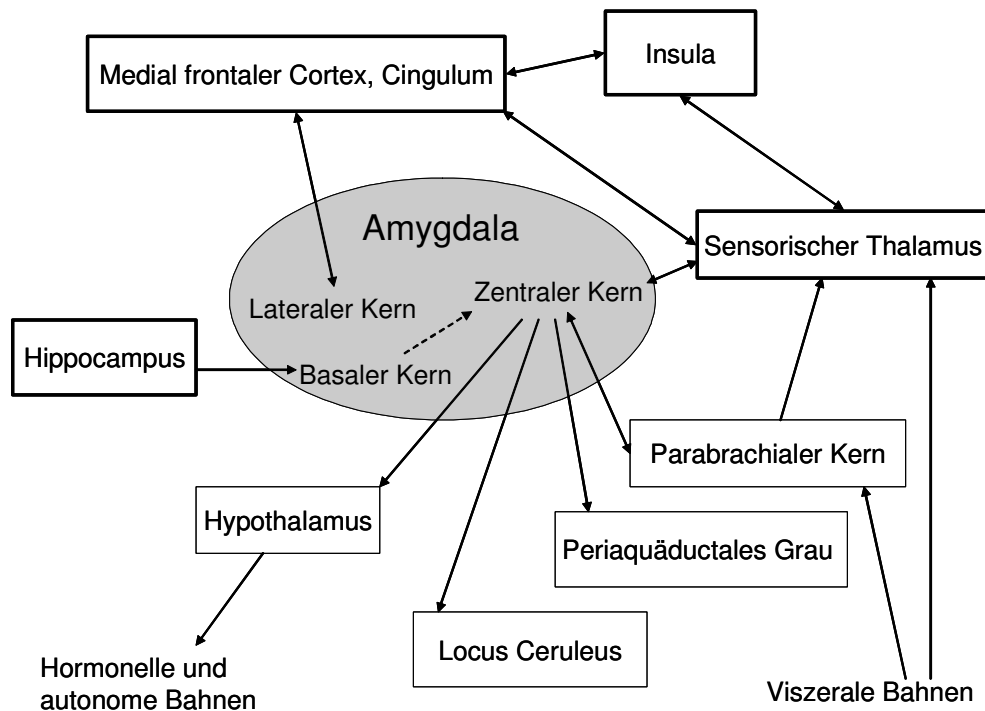


Abb. 2.4: Angstnetzwerk nach Gorman, Kent, Sullivan und Copland (2000) (leicht verändert)

Kognitive Fehlfunktionen und Vermeidungsverhalten, so vermuten die Autoren, werden im Angstnetzwerk durch den Hippocampus verursacht. Die aufrechterhaltenden Faktoren der Angststörungen, wie katastrophisierende Gedanken und Fehlattributionen, werden in höheren kortikalen Strukturen generiert und mittels Hippocampus-Verbindung stets bei auslösenden Reizen aktiviert und gestärkt.

Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRIs), die bei vielen Angststörungen erfolgreich eingesetzt werden, stützen die Hypothese, der Hemmung von Amygdala-Aktivität über den medialen präfrontalen Cortex auf subkortikaler Ebene, da es sich bei diesen Bahnen vorwiegend um serotonerge synaptische Verbindungen handelt. Verhaltenstherapie sollte hingegen Veränderungen auf kortikaler Ebene bewirken und auf diesem Wege erfolgreich in das Angstnetzwerk eingreifen (Gormann et al., 2000).

Zusammengefasst untermauern alle diese Ergebnisse die Annahme, dass die Amygdala als eines der wichtigsten Gebiete in der Erforschung von Angst und speziell auch in der sozialen Phobie anzunehmen ist. Durch ihre mannigfachen und komplexen Verschaltungen zum Frontalhirn und Gedächtnisstrukturen wie dem Hippocampus und zu viszeralen Bahnen mit

dem Einfluss auf autonome Funktionen des Körpers, ermöglicht sie als Bewertungs- und Schaltstation die Verarbeitung von Angstreizen und schnelle Reaktion auf jene.

2.3. Funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT)

Eine gut geeignete Methode, um zu untersuchen, welche neuronalen Korrelate als Reaktion auf bestimmte angstverursachende Reize im Gehirn von Menschen auftreten, ist die funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT). Die fMRT gehört zu den nicht invasiven bildgebenden Verfahren, mit denen lokale Änderungen der zerebralen Blutoxygenierung, der sogenannte „blood-oxygen-level-dependent“ (BOLD) Effekt, gemessen werden können. Es ist ein indirektes Messverfahren, mit einer sehr hohen räumlichen Auflösung und einer zeitlichen Auflösung von zwei bis drei Sekunden. Im Folgenden soll das Verfahren kurz skizziert werden:

Ist eine bestimmte Gehirnregion aktiviert, steigt der Verbrauch von Metaboliten und Sauerstoff. Dies führt entsprechend zu einem Anstieg an Blutfluss, somit ebenfalls an Blutvolumen, in dieser Region. Das Blutvolumen wird solange gesteigert, bis ein Überschuss an sauerstoffreichem Blut entsteht. Dies wird mittels lokaler Vasodilatation in den Kapillaren erreicht. Dem Sauerstoff dient das Hämoglobin als Transportprotein. Es verändert seine magnetische Eigenschaft, sobald es zum Desoxyhämoglobin reduziert wurde und erhält eine höhere magnetische Suszeptibilität im Vergleich zum diamagnetischen Oxyhämoglobin. Dieser Effekt wird als hämodynamische Antwort bezeichnet („hemodynamic response function“, HRF).

Die unterschiedliche chemische Umgebung des Eisens hat einen Einfluss auf die lokale Signalstärke der Kernspins während der Datenaufnahme. Ganz besonders deutlich wird dieser Unterschied mit sogenannten T2*- gewichteten Kernspinsequenzen, die empfindlich für solche lokalen Magnetisierungsänderungen sind. Die dabei aktivierten Areale sind größer als die Kapillaren, deren Blutzufuhr erhöht ist (Duong et al., 2000). Damit stellt die beobachtete hämodynamische Antwort eine zuverlässige Methode eine indirekte Auskunft über neuronale Prozesse zu gewinnen (Heeger et al., 2000).

Der zeitliche Verlauf einer hämodynamischen Antwort in einer Gehirnregion erfolgt in Relation zu dem dargebotenen Reiz zeitverzögert. Der Verlauf kann in drei Phasen unterteilt werden: „initial dip“, der neuronalen Aktivierung vorangehender geringfügiger Abfall im MR-Signal circa zwei Sekunden lang, die BOLD-Antwort, deutlicher Anstieg des MR-Signals mit einem Signalhöhepunkt nach circa fünf bis sieben Sekunden und eine Relaxation

des MR-Signals auf sein Ruheniveau nach circa 10-15 Sekunden (Giesel et al., 2005; Glover, 1999).

Die Aktivierung von Gehirngebieten kann durch externe Reize oder durch endogene Verarbeitungsprozesse ausgelöst werden. Da die Methode mit Aktivitätsunterschieden arbeitet, ist mindestens eine Messung von zwei Zuständen des Gehirns, die mit einander verglichen werden, erforderlich. Es finden stets Vergleiche von Aktivierungen oder Ruhezuständen des Gehirns statt. Um Aktivitätsunterschiede zu erhalten, wie zum Beispiel bei der Stimulation mit Bildern von verschiedenen Gesichtern, die sich lediglich in einem bestimmten Aspekt unterscheiden, werden die Messwerte der Aktivierungen dieser unterschiedlichen Bilder von einander subtrahiert (Paired-Image Subtraction Design). Damit erhält man die Möglichkeit, Aktivierungen zu untersuchen, von denen man annimmt, dass sie in direktem Zusammenhang mit dem zusätzlichen Stimulus stehen.

In der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT) unterscheidet man grob zwischen zwei Designarten: Block- und ereigniskorreliertes („Event-Related“) Design. Im Blockdesign werden Stimuli unterschiedlicher Bedingungen länger und in einem Block mehrfach nacheinander dargeboten. Es ergeben sich weniger Wechsel zwischen den unterschiedlichen Bedingungen. Das Blockdesign bietet somit eine höhere statistische Power, da sich die neuronale Aktivierung aufbauen kann und über eine längere Zeit durch gleiche Stimulation aufrechterhalten und gemessen wird. Im ereigniskorrelierten Design werden singuläre Ereignisse dargeboten und ihre neuronale Reaktion direkt aufgezeichnet. Dies erfordert größere zeitliche Abstände zwischen den Stimuli. Damit ist die Signalstärke der neuronalen Antwort geringer und schwieriger zu erfassen. Der Vorteil ereigniskorrelierter Aufnahmen liegt in der Möglichkeit, die hämodynamische Antwort einer Bedingung rekonstruieren zu können. Damit dies erfolgen kann, sind wiederholte Aufnahmen desselben Ereignisses in unterschiedlichen Phasen der neuronalen Aktivierung notwendig.

Zur Optimierung des experimentellen Designs, und damit zur Erhöhung der Teststärke, sollten Stichprobenumfang, Messwiederholung, Homogenität der Stichprobe sowie Signaldifferenz zwischen den zu testenden Bedingungen und Gruppen berücksichtigt werden (Murphy & Garavan, 2004; Desmond & Glover, 2002; Friston, Holmes & Worsley, 1999). Desmond und Glover (2002) heben als kritische Parameter intrasubjekt und die intersubjekt Varianz der neuronalen Aktivierungen hervor. Wüstenberg, Giesel und Strasburger (2005) zufolge stehen alle oben erwähnten Faktoren in einer gegenseitigen Wechselwirkung.

Damit ein Experiment, das ein event-related Design benutzt, eine ausreichend hohe statistische Power erlangt, sind viele Aufzeichnungen des gleichen Ereignisses notwendig. Laut Murphy und Garavan (2005) liegt die optimale Anzahl an Ereignissen bei einem „fingertapping“-Experiment bei 25 Wiederholungen der BOLD-Reaktion. Zu berücksichtigen ist, dass im Rahmen des Experiments ein 1,5 Tesla Scanner verwendet wurde und bei einem 3 Tesla Scanner deutlich weniger Wiederholungen nötig sind.

Einen weiteren wichtigen Designaspekt stellt nach Friston und Kollegen (1999) die asynchrone Darbietung der Stimuli dar („stimulus onset asynchrony“, SOA). Die asynchrone Darbietung der Reize (SOA) wird mit Hilfe von unterschiedlich langen Pausen zwischen den Stimuluspräsentationen gewährleistet. Diese interstimulus Intervalle („intertail interval“, ITI bzw. „interstimulus interval“, ISI) sorgen zunächst dafür, dass die BOLD-Reaktion ausreichend Zeit hat, sich zu entwickeln und bis zum nächsten Stimulus wieder abzuklingen. Diese Vorgehensweise bezeichnet man als Jittern. Des Weiteren ist es möglich die hämodynamische Antwort in unterschiedlichen Phasen der BOLD-Kurve aufzuzeichnen, Datenabtastrate („sampling rate“), und damit die Schätzgenauigkeit für die HRF zu erhöhen. Die HR variiert stark zwischen Individuen und ist außerdem abhängig von der Gehirnregion, die untersucht wird (Henson et al. 2004).

Laut Friston und Kollegen (1999) ist die optimale Stimulationswahrscheinlichkeit bei 50% der Gesamtzeit, d.h. die Stimulation durch Reizdarbietung dauert genau so lange wie Ruhephasen. Ein optimales Inter-Stimulus-Intervall (ISI) beträgt in etwa das Doppelte der mittleren Dauer einer Einzelreizung. Birn, Cox und Bandettini (2000) fanden heraus, dass bei einem 1,5 Tesla Scanner und einer Stimulusdauer von zwei Sekunden ein optimales ISI bei 14 Sekunden liegt.

Einen weiteren Designaspekt stellen Nullevents dar, d.h. Ereignisse, die keine Stimulusreizung darstellen und damit die Pausen zwischen den Stimuli verlängern. Sie verhindern zeitliche Erwartungshaltung der Versuchsperson auf kommende Reize und ermöglichen ein Absinken der hämodynamischen Antwort Funktion auf ein Ausgangsniveau. Es ist jedoch nur sinnvoll, Nullevents mit in das Experiment einzubeziehen, wenn diese ausreichend häufig und zwar mindestens ein Drittel der Präsentationszeit erhalten (Henson, 2006).

2.4. Gesichterwahrnehmung und Soziale Phobie

In diesem Teil wird die Bedeutung der Wahrnehmung von Gesichtern im Zusammenhang mit sozialer Angst und die aktuelle Studienlage im Bereich der Gehirnforschung vorgestellt.

2.4.1. Negativer Interpretationsbias

Eine Reihe von Experimentalstudien hat sich mit den Besonderheiten der Verarbeitung von externalen Reizen in Form von emotionalen (ärgerlichen) Gesichtsausdrücken bei Sozialphobikern beschäftigt. Es konnte gezeigt werden, dass Sozialphobiker emotionale Gesichter im Vergleich zu Kontrollpersonen präferentiell verarbeiten. Insbesondere zeigen sie einen Aufmerksamkeitsbias für ärgerliche Gesichtsausdrücke (z. B. Stevens, Rist & Gerlach, 2009; Chen, Ehlers, Clark, & Mansell, 2002; Mansell, Clark, Ehlers, & Chen, 1999; Mogg, Philippot, & Bradley, 2004). Auch werden neutrale Gesichtsausdrücke von Sozialphobikern nicht neutral wahrgenommen. Sozial Ängstliche zeigen einen negativen Interpretationsbias, der dazu führt, dass sie neutrale Gesichtsausdrücke feindseliger einstufen als Gesunde (z. B. Stevens, Gerlach & Rist, 2008; Lundh & Öst, 1996).

2.4.2. Gehirnaktivität bei Sozialphobikern während der Gesichterbetrachtung

Hier findet sich eine Übersicht über Studien bei Sozialphobikern mittels funktioneller Magnetresonanztomographie (fMRT).

Eine Metaanalyse von Etkin und Wager (2007) widmete sich dabei der Frage, welche Areale im Gehirn während der emotionalen Verarbeitung bei Patienten mit Posttraumatischer Belastungsstörung, spezifischer Phobie und sozialer Phobie im Vergleich zu Angstverarbeitungsprozessen bei gesunden Probanden während eines Konditionierungsexperiments aktiviert werden. Die Studien im Bereich sozialer Phobie präsentierten meistens Gesichter in unterschiedlichen emotionalen Variationen als Reizmaterial. Die Metaanalyse ergab, dass Sozialphobiker generell höhere Aktivierungen in der Amygdala, im parahippocampalen Gyrus, im fusiformen Gyrus, im globus Paladius, in der Insula und im frontalen und temporalen Cortex zeigen. Spezifisch für die Soziale Phobie und Menschen mit spezifischen Phobien sind im Vergleich zu Personen mit Posttraumatischer Belastungsstörung überwiegend Aktivierungen in der Amygdala und Insula.

Generell zeigten Sozialphobiker erhöhte Hirnaktivierungen im Vergleich zu gesunden Kontrollen in der Amygdala und in Hirnstrukturen, die mit dem Furchtnetzwerk in Verbindung gebracht werden (z.B. Insula und anterior cingulärer Cortex), während sie Gesichtsausdrücke von ärgerlichen Menschen betrachten (Gentili et al. 2008; Stein et al. 2002).

Stein und Kollegen (2002) untersuchten ebenfalls die Gesichtsverarbeitung bei Sozialphobikern und gesunden Personen. Sie kontrastierten dabei glückliche Gesichter mit einer Reihe von unangenehmen emotionalen Gesichtern (wütend, verächtlich). Sozialphobiker wiesen wiederum höhere Aktivierungen in limbischen Gebieten wie der Amygdala, dem Uncus und dem parahippocampalen Gyrus sowie im medial-frontalen Cortex auf, wenn sie mit unangenehmen Emotionen im Vergleich zu glücklichen Gesichtern konfrontiert wurden.

Phan und Kollegen (2006) verglichen neuronale Aktivierungen bei aversiven emotionalen Gesichtsausdrücken (Angst, Ärger, Ekel) mit neutralen und glücklichen Gesichtern. Sie stellten eine Hyperaktivität der rechten Amygdala sowie des rechten anterioren cingulären Cortex und des linken Parahippocampus bei Sozialphobikern im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen fest. Die Aktivierungen in der rechten Amygdala korrelierten positiv mit der Schwere der sozialphobischen Symptomatik.

Campbell und Kollegen (2007) untersuchten ebenfalls Gehirnaktivierungen in Reaktion auf Gesichter mit emotionalem Ausdruck bei Sozialphobikern und Gesunden. Sie konnten die Ergebnisse von Phan und Kollegen (2006) teilweise bei ärgerlichen Gesichtern bestätigen und erweitern. Sie stellten fest, dass bei wiederholter Präsentation des gleichen emotionalen Ausdrucks die Amygdala-Aktivierungen bei Ängstlichen und Nichtängstlichen unterschiedliche Aktivierungsverläufe aufweisen. Gesunde Probanden zeigten einen raschen Anstieg der Aktivierung der rechten Amygdala und einen Trend in der linken Amygdala-Aktivierung bei ärgerlichen Gesichtern, dieser war bei Sozialphobikern verzögert. Bei neutralen Gesichtern wies die Interaktion von Gruppe und Zeit lediglich einen Trend in der linken Amygdala auf. Die Habituation bei allen emotionalen Gesichtern zeigte keine Gruppenunterschiede. Daraus schlussfolgerten die Autoren, dass sozial Ängstliche eine verzögerte Orientierungsreaktion bei emotionalen Reizen und somit ein Defizit in der Verarbeitung von sozialen Stimuli aufweisen. Es gab keine Differenzen zwischen den Gruppen in der Aktivierung des fusiformen Gyrus, der für die Gesichtsverarbeitung zuständig ist, damit konnten die Autoren keine allgemein veränderte Gesichtsverarbeitung bei Sozialphobikern nachweisen. Eine Studie von Yoon und Mitarbeitern (2007) präsentierte Sozialphobikern und Gesunden unterschiedlich stark ausgeprägte emotionale Gesichter. Sie fanden dabei heraus, dass sozial Ängstliche höhere Amygdala-Aktivierungen bei hoher emotionaler Intensität der dargebotenen Stimuli aufweisen und zwar unabhängig von der Emotion des Gesichtes.

Während sich vorangegangene Studien vor allem mit der Wahrnehmung von realen emotionalen Gesichtern beschäftigten, verwandten Straube und Kollegen (2004) neben Fotos

auch schematischen Zeichnungen von neutralen und ärgerlichen Gesichtern. Die Studie umfasste zwei Aufgaben. Im ersten Durchgang erfolgte die Einordnung des Bildes als Foto oder Schemazeichnung. Der zweite Durchgang erforderte eine Entscheidung, welche Emotion das präsentierte Bild aufweist. Sozialphobiker unterschieden sich nicht von den Kontrollpersonen in den Reaktionszeiten und der richtigen Zuordnung. Sie bewerteten allerdings ärgerliche Gesichter, sowohl Fotos als auch schematische Abbildungen, als aufwühlender im Vergleich zur Kontrollgruppe. Daraus leiteten die Autoren ab, dass sozial Ängstliche gleichermaßen gut in der Verarbeitung von Gesichtern sind, jedoch bei ärgerlichen Darstellungen angstsensitiver reagieren. Der Vergleich der hämodynamischen Antworten beider Gruppen ergab während der Betrachtung von ärgerlichen versus neutralen Fotos und der Einschätzung des emotionalen Ausdrucks höhere Aktivierungen bei Sozialphobikern in der bilateralen Insula, der rechten Amygdala, im bilateralen parahippocampalen Gyrus, im Gyrus Fusiformus und im superior temporalen Gyrus. Generell zeigten sozial Ängstliche höhere Aktivierungen in der Insula bei ärgerlichen Fotos oder ärgerlichen schematischen Gesichtern unabhängig von der zu bearbeitenden Aufgabe. Ihre Ergebnisse deuteten die Autoren als Beleg dafür, dass Sozialphobiker eine intensivere Verarbeitung von angstrelevanten Reizen aufweisen, selbst wenn diese eine Emotion schematisch andeuten und keinen realen Gefahrenreiz darstellen. Ähnliches konnten Evans und Kollegen (2008) in ihrer Studie feststellen.

Zusammenfassend lässt sich also feststellen, dass sozial Ängstliche ärgerliche Gesichter präferentiell verarbeiten. Sie weisen dabei höhere Amygdala- und Insula-Aktivierungen auf. Generell zeigen Gesunde und Sozialphobiker keine Unterschiede in der Verarbeitung von Gesichtern im fusiformen Gyrus, dem Zentrum der Gesichterverarbeitung. Sozial Ängstliche weisen aber eine intensivere Verarbeitung in angstrelevanten Netzwerkbereichen auf. Diese Ergebnisse stützen die Annahme einer spezifischen Verarbeitung von sozialen Reizen bei Sozialphobikern dar.

2.5. Furchtkonditionierung – Erlernen der Angst

2.5.1. Konditionierungstheorie der Furchtentstehung

Nach der Konditionierungstheorie der Furchtentstehung (Rachman, 1977), entwickeln sich Angststörungen durch die Assoziation eines neutralen sensorischen Reizes (konditionierter Stimulus, CS) mit einem Angst-induzierenden sensorischen Reiz (unkonditionierter Stimulus,

UCS) im Sinne klassischer Konditionierung nach Pawlow (1927). Sind die Betroffenen konditioniert, so reagieren sie mit einer Angstreaktion auf die Darbietung des konditionierten Stimulus (CS+, z. B. Anblick eines Hundes) ohne das gleichzeitige Erleben des unkonditionierten Reizes (UCS, z. B. Hundebiss). Eine Löschung oder Extinktion dieser Verknüpfung und die damit einhergehende Reduktion von Angst, kann erreicht werden, indem man den Stimulus (CS+), der mit dem angstausslösenden Erlebnis verknüpft ist, nicht mehr mit diesem koppelt, sondern wiederholt alleine darbietet. Der zuvor aversive Reiz wird somit zum „sicheren“ Ereignis. Dieser Mechanismus bildet die Grundlage der Reizkonfrontationsbehandlung bei der Behandlung von Patienten mit Angsterkrankungen wie z.B. Sozialphobikern in der Verhaltenstherapie. Es ist daher von großer Bedeutung, die Mechanismen, die dem Erlernen sowie der Extinktion der gelernten Reaktion zu Grunde liegen, besser zu verstehen.

Salter (1949) beschreibt Soziale Phobie als Ungleichgewicht zwischen Erregungs- und Hemmungsprozessen, die den Ausdruck von Gefühlen beeinträchtigen. Damit knüpft er an Pawlows Konditionierungstheorien (1927) an. Auch Wolpe (1958) sieht klassische Konditionierungsprozesse als primäre Ursache von Sozialer Phobie an.

2.5.2. „Preparedness“-Theorie

Nach der so genannten „Preparedness“-Theorie besteht für eine ausgewählte Klasse von Reizen eine biologisch vorbereitete Lernerleichterung (Seligman, 1971; Öhman & Mineka, 2001). Es wird angenommen, dass das leichtere Erlernen dieser Reize im Laufe der Evolution der Menschheit einen Überlebensvorteil geboten hat. Eine Reihe von Studien bestätigt, dass auch ärgerliche Gesichtsausdrücke in die Klasse dieser lernvorbereiteten Stimuli gehören. Diese erleichterte Konditionierbarkeit von ärgerlichen Gesichtern zeigten z. B. Dimberg & Öhman (1983), Öhman & Dimberg (1978) oder Pitman & Orr (1986). So löst bereits der Anblick eines ärgerlichen Gesichts eine größere Hautleitfähigkeitsreaktion (eine Person schwitzt als Ausdruck einer ausgelösten emotionalen Reaktion mehr, dadurch erhöht sich die Leitfähigkeit) aus, als ein glücklicher Gesichtsausdruck (z. B. Clark, Siddle, & Bond, 1992; Merckelbach, Van Hout, van den Hout, & Mersch, 1989). Diese Forschungsergebnisse liefern eine solide Grundlage für die Annahme, dass sozial Ängstliche diese evolutionär verankerte Reaktion auf ärgerliche Gesichter in ihrer Lebensgeschichte in ganz besonderes ängstiger Weise verarbeiten. Sie lernen möglicherweise einen ärgerlichen Gesichtsausdruck präferentiell als bedrohlicher wahrzunehmen.

2.6. Konditionierung und Extinktion mit funktioneller Magnetresonanztomographie

2.6.1. Konditionierungs- und Extinktionsstudien (fMRT)

In ihrem Übersichtsartikel beschreiben Büchel und Dolan (2000) während einer erfolgreichen Konditionierung bei gesunden Probanden mit dem “delay conditioning” Design Aktivierungen im anterioren Cingulum, in bilateraler Insula und in der Amygdala. Das “delay conditioning” ist eine Konditionierungsform, bei der der aversive unconditionierte Reiz (UCS) am Ende des konditionierten Stimulus (CS+) überlappend appliziert wird. Bei der Amygdala wird eine frühe Aktivierung mit einer raschen Habituation beobachtet. Außerdem gaben die Autoren Aktivierungen im prämotorischen Cortex an. Diese Strukturen sollen die wichtigsten neuronalen Strukturen sein, die während der Konditionierungsphase aktiv sind.

In einem aktuellen Übersichtsartikel von Sehlmeier, Schöning, Zwitterlood, Pfeleiderer, Kircher, Arolt und Konrad (2009) werden verschiedene Konditionierungsstudien mit funktioneller Magnetresonanztomographie (fMRT) miteinander verglichen. Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass in den meisten Studien Aktivierungen in angstrelevanten Zentren, wie Amygdala, Insula und anteriorem Cingulum, als Anzeichen einer erfolgreichen Konditionierung angegeben werden. Dies sei unabhängig vom Design der Studie. Die Amygdala-Aktivierungen werden für das „delay conditioning“ in 25 von 44 Studien berichtet, wobei die Autoren vermerken, dass eine eingehende Untersuchung von temporaler Interaktion in der Konditionierungsphase durch Aufteilung der Lernphase in eine frühe und eine späte Phase sinnvoll sei. Vierzehn Studien berichteten demzufolge einen Anstieg der Aktivierung nach einer initialen Phase mit einem schnellen Abflachen der Amygdala-Aktivierung. Drei weitere Studien wiesen einen steten Anstieg der Aktivierung in der Amygdala nach. In 17 der 44 Studien, die keine zeitlichen Interaktionseffekte untersuchten, wurde keine Amygdala-Aktivierung nachgewiesen.

In 16 Studien wurden Aktivierungen im anterioren cingulären Cortex beschrieben und weitere 16 Studien wiesen Insula-Aktivierungen nach. Außerdem wurden Aktivierungen im Hippocampus (zehn Studien), im Striatum (zwölf Studien) und in thalamischen Strukturen (zwölf Studien) beschrieben.

Es wurden sieben Studien zur Untersuchung der Extinktion beschrieben. Involvierte Areale bei dem Verlernen des konditionierten Zusammenhangs sind: Amygdala (drei Studien), Insula (drei Studien), anteriores Cingulum (zwei Studien), posteriores Cingulum (eine Studie), präfrontaler Cortex (PFC, vier Studien) und ventromedialer präfrontaler Cortex (vmPFC) sowie der Hippocampus (eine Studie). Amygdala-Aktivierung in Form von Habituation wurde wiederum nur berichtet, wenn eine Interaktion mit der Zeit berechnet wurde.

Weitere Studien deuten ebenfalls darauf hin, dass eine Aktivierung der Amygdala in der frühen Lernphase auftritt (Büchel et al., 1998; LaBar et al., 1998; Morris et al., 2001). Die Autoren deuteten ihre Ergebnisse einer raschen Habituation der Amygdala dahingehend, dass sich das Furchtnetzwerk schnell an die gegebenen Bedingungen anpasst. Andere Forschungsgruppen wiederum berichten den umgekehrten Effekt einer Aktivierung der Amygdala in der späten Konditionierungsphase (Critchley et al., 2002; Tabbert et al., 2005). Critchley und Kollegen (2002) haben ein Studiendesign gewählt, bei dem die Probanden durch eine Entscheidungs- oder Beurteilungsaufgabe von der passiven Konditionierung abgelenkt wurden. Tabbert und Kollegen (2005) hingegen führten keine Familiarisierungsphase (Eingewöhnungsphase), in der die Stimuli ohne den aversiven Reiz präsentiert werden, durch. Von den Teilnehmern wurden mehrere Verarbeitungsprozesse gleichzeitig gefordert, mutmaßen die Autoren. Somit unterscheiden sich die Studien nicht nur in ihren Ergebnissen, sondern auch in der Art, in der sie die Aufmerksamkeit der Teilnehmer beanspruchten.

Genau diesen Zusammenhang zwischen Aufmerksamkeitslenkung und Amygdala-Aktivität untersuchten Straube und Kollegen (2007). Sie zeigten, dass Amygdala-Aktivierung entweder in einer frühen oder in einer späten Phase des Konditionierens auftreten und abhängig vom Aufmerksamkeitsgrad der präsentierten Aufgabe sind. Simplex Lernen führte zu Aktivierungen in der frühen Phase, wogegen hoher Aufmerksamkeitsgrad während der Lernphase mit später Aktivierung in der Amygdala assoziiert wurde.

Insgesamt lässt sich festhalten, dass zentrale Strukturen während der Konditionierung die Amygdala, die Insula und der anteriore cinguläre Cortex (ACC) sind, wobei die Amygdala eine schnelle Habituation aufweist. Während der Extinktion werden ebenfalls Aktivierungen in den gleichen Zentren sowie dem präfrontalen Cortex berichtet. Amygdala-Aktivierungen lassen sich ebenfalls nur in Abhängigkeit von der Zeit erfassen. Simplex Lernen führt zu Amygdala-Aktivierungen in der frühen Konditionierungsphase (Straube et al., 2007).

2.6.2. Konditionierungs- und Extinktionsstudien (fMRT) mit unterschiedlichem Stimulusmaterial bei gesunden Probanden

LaBar und Kollegen (1998) konnten mit einfachen geometrischen Figuren als konditionierten Reizen und elektrischen Schlägen (UCS) bei zehn gesunden Teilnehmern nachweisen, dass während der Konditionierungsphase das anteriore Cingulum (ACC), das Striatum und der präfrontale Cortex aktiviert waren. Mit einer Auswertung auf Einzelfallebene, konnten die

Autoren bei einigen Probanden Amygdala-Aktivierungen in der frühen Konditionierungsphase feststellen. Außerdem berichteten die Forscher, dass in der frühen Extinktionsphase Amygdala-Aktivierungen bei der Mehrheit der Probanden vorgelegen hätten.

In ihrer Studie zur Furchtkonditionierung und Extinktion haben Knight und Kollegen (2004) ein rotes Lichtsignal (CS+) mit einem elektrischen Schock (UCS) gepaart. Dabei fand bei zwanzig Teilnehmenden in der Konditionierungsphase eine 100%-ige Verstärkung des konditionierten Reizes (CS+) mit dem aversiven Stimulus (UCS) statt. In der Kontrollgruppe erfolgte eine um fünfzehn Sekunden zeitversetzte separate Darbietung beider Reize. In der Extinktionsphase wurde die Experimentalgruppe in zwei Gruppen aufgeteilt. Der ersten Gruppe wurde weiterhin der aversive Reiz zusammen mit dem konditionierten Stimulus dargeboten. Der anderen Hälfte wurde lediglich das rote Lichtsignal präsentiert. In der Kontrollbedingung wurden ebenfalls keine Elektroschocks mehr appliziert. Die Forscher konnten nachweisen, dass Probanden in allen drei Bedingungen während der Konditionierungsphase bilaterale Amygdala-Aktivierungen und Aktivierungen im linken Hippocampus zeigten. Während der Extinktionsphase erhöhte sich die Aktivierung in der rechten Amygdala und verringerte sich in der linken Amygdala bei der ungepaarten und der Kontrollgruppe. Die Gruppe, in der weiterhin beide Reize gepaart wurden, zeigte keine Änderungen. Die Aktivität des linken Hippocampus war während des Lernens in der gepaarten Gruppe am höchsten ausgeprägt. Im Verlauf der Extinktion sank die Aktivierung des Hippocampus in der ungepaarten Gruppe. Die Autoren deuteten ihre Ergebnisse dahingehend, dass Amygdala-Aktivierungen besonders stark seien, wenn neue Bedingungen eintreten. Wenn Orientierung und Aufmerksamkeitsprozesse eine Rolle spielen wie beispielsweise nach der Lernphase in der ungepaarten und Kontrollbedingung. Sie stellten fest, dass Aktivierungen im linken Hippocampus im Zusammenhang mit dem deklarativen Gedächtnis stehen. Des Weiteren vermuteten sie dahinter ein Wissen bezüglich der Verbindung von konditioniertem und aversivem Reiz.

In einer Konditionierungsstudie mit unterschiedlich gefärbten geometrischen Figuren, die sich vorwiegend mit der Extinktionsphase befasste, konnten Phelps und Mitarbeiter (2004) belegen, dass Amygdala-Aktivierungen während der frühen und späten Konditionierungsphase sowie während der frühen Extinktionsphase bei elf gesunden Probanden erfasst wurden, wenn diese den ungepaarten konditionierten Stimulus sahen. Während der Extinktion war die Amygdala jedoch beim nicht konditionierten Stimulus (CS-) im höheren Maße aktiviert als beim ungepaarten konditionierten Reiz (CS+). Aktivierungen

im ventral-medialen Bereich des präfrontalen Cortex waren sowohl am Tag, an dem die Konditionierung und die erste Extinktionsphase stattfanden als auch am folgenden Tag, an dem nur noch eine Extinktionsphase aufgezeichnet wurde, nachweisbar. Interessanterweise zeigte dieser Bereich die höchsten Aktivierungen während der frühen Phase der Extinktion am ersten Tag auf. Die Autoren deuteten dieses Ergebnis als Beleg dafür, dass der präfrontale Cortex für die Gedächtnisspur der gelernten Reizverbindung zuständig sei.

2.6.3. Konditionierungs- und Extinktionsstudien (fMRT) mit Gesichtern als Stimulusmaterial bei gesunden Probanden

Im Folgenden wird der Stand der Forschung bei Studien mit ähnlichem Design („delay conditioning“-Design, überwiegend Gesichter als Reizmaterial) wie in der vorliegenden Arbeit vorgestellt.

Büchel, Morris, Dolan und Friston (1998) führten ein Konditionierungsexperiment bestehend aus Familiarisierungs- und Konditionierungsphase mit vier Gesichtern durch. Zwei der neutralen Gesichter, ein männliches und ein weibliches, wurden zu 50 % mit einem aversiven Ton in der Lernphase gepaart. Es wurden neun Probanden, davon zwei Frauen, in einem 2 Tesla Gerät mit einem ereigniskorrelierten Design („event-related design“) untersucht. Während der Konditionierungsphase erbrachte der Vergleich der Aktivierungen des ungepaarten konditionierten Stimulus (CS+) mit dem unkonditionierten Reiz (CS-) (CS+ > CS-) beidseitige Aktivierungen des anterioren Cingulums, der Insula und des prämotorischen Cortex. Außerdem konnten die Forscher durch eine Untersuchung der Amygdala in Abhängigkeit von der Zeit ebenfalls deren Beteiligung nachweisen. Die Amygdala aktivierte zunächst sehr stark, um dann später eine rasche Verringerung der Intensität und damit eine schnelle Gewöhnung zu zeigen.

Die Studie von Anders und Kollegen (2005) untersuchte zehn Probanden, davon vier Frauen, mit einer Konditionierungsrate von 50%. Das Stimulusmaterial bestand aus neutralen Gesichtern, der unkonditionierte Reiz war ein aversiver Ton. Die Forscher verglichen die Konditionierungs- mit der Familiarisierungsphase und berichteten rechtsseitig größere Aktivierungen im medial-präfrontalen Cortex und im frontalen Operculum während der Lernphase (Konditionierung > Familiarisierung).

Morris und Dolan (2004) berichteten in ihrer Konditionierungsstudie mit zwei neutralen Gesichtern und 33%-iger Verstärkerrate mit einem aversiven Ton (UCS), dass die Konditionierungsphase höhere Aktivierungen in der linken Amygdala, der rechten Insula und im beidseitigen posterioren Thalamus während der Darbietung des ungepaarten

konditionierten Gesichtes (CS+) erbrachte. Wurde zusätzlich eine Interaktion mit der Zeit einbezogen, so konnte eine Aktivierung in der rechten Amygdala und im rechten anterioren Cingulum beim gleichen Stimulus nachgewiesen werden. In dieser Studie wurde außerdem erhoben, wie schnell ein Umlernen neuronal möglich ist. Das zuvor mit dem Ton gekoppelte Gesicht (CS+) wurde im Verlauf des Experiments zu einem sicheren Reiz und das zuvor ungepaarte Gesicht gemeinsam mit dem aversiven Ton appliziert. Im vierten Teil folgte eine Konditionierungsphase mit zwei anderen Gesichtern. Die Autoren konnten nachweisen, dass ein Umlernen auf den zuvor sicheren Reiz mit höheren Aktivierungen im ventromedialen präfrontalen Cortex einher ging und somit der präfrontale Cortex schnell auf den neuen Reiz umschwenkte. Die Aktivierungen in der rechten medialen und ventralen Amygdala verblieben jedoch beim bekannten, unsicheren Gesicht erhöht. Die vierte Phase des Erlernens von zwei neuen Verknüpfungen mit zwei neuen Gesichtern erbrachte hingegen höhere Aktivierungen in der rechten medialen und ventralen Amygdala beim konditionierten Gesicht im Vergleich zum ungepaarten Reiz. Der präfrontale Cortex wies keine signifikanten Unterschiede in seiner Aktivierung zwischen den neuen Reizen auf. Morris und Dolan schlussfolgerten, dass der präfrontale Cortex schnelle und flexible Anpassung an die Umstellung von Bedingungen bewies, hingegen zeigte die Amygdala starre und persistierende Aktivierungen auf. Diese Aktivierungen lassen darauf schließen, dass die Amygdala eine „Erinnerungsfunktion“ für aversive Reize innehat. Daraus folgerten die Autoren, dass der ventrale Kern der Amygdala und die mit ihm verbundenen Bereiche des Gehirns neuronale Substrate der schwer zu löschenden erlernten Angst sein könnten. Ähnliche Ergebnisse konnten Schiller und Kollegen (2008) in ihrer Konditionierungsstudie nachweisen. Der ventromediale Teil des präfrontalen Cortex wies schnelles und flexibles Umlernen auf, wenn das zuvor ungepaarte Gesicht plötzlich zum konditionierten Stimulus (CS+) wurde. Hingegen verblieb die Aktivierung in der Amygdala und im Striatum länger beim alten Reiz, bis ein Umlernen auf den neuen aversiven Reiz erfolgte.

In einem Konditionierungsexperiment mit neutralen Gesichtern und elektrischem Schock als unconditioniertem aversivem Reiz (UCS) untersuchten Petrovic und Kollegen (2008), ob das Erlernen der Valenz sozialer Stimuli mit Aktivierungen in der Amygdala und im fusiformen Gyrus einhergeht. An dem Experiment nahmen 27 Männer teil. Die Hypothese konnte bestätigt werden, wobei eine Amygdala-Aktivierung erst mit einer zeitlichen Interaktion festgestellt werden konnte und während der späten Phase des Lernens stärker war. Die Autoren weisen darauf hin, dass nicht alle Probanden den Zusammenhang zwischen konditioniertem Reiz (CS+) und aversivem Stimulus (UCS) gelernt haben. Diese, bei denen

es gelungen war, zeigten höhere negative Bewertungen des konditionierten Gesichts (CS+) und höhere elektrodermale Aktivierungen.

Gottfried und Dolan (2004) verglichen in ihrer Studie Verarbeitungsprozesse in der Konditionierungs- und Extinktionsphase von neutralen Gesichtern bei 16 gesunden Probanden. Sie stellten sich die Frage, welche Bereiche im Gehirn während der Extinktion aktiv sind und ob es sich um einen reinen Vorgang des Verlernens handelt. Dabei fanden die Autoren, dass die Extinktionsphase eine andere Form des Lernens darstellt und teilweise von der Konditionierungsphase unabhängige neuronale Strukturen aktiviert. So waren während des Lernens wie bereits in vielen anderen Studien berichtet; die bilaterale Insula, die mediale Amygdala und der ventromediale präfrontale Cortex aktiv. Während der Extinktion waren jedoch neben diesen Bereichen zusätzlich rostrale und caudale orbito-frontale Bereiche des Cortex und der laterale Amygdalakern aktiviert. Da jedoch die Konditionierungsphase zusätzlich zum Erlernen der Verbindung zwischen dem konditionierten Gesicht und dem unangenehmen Geruch auch noch eine Beurteilung des Geschlechts der präsentierten Person erforderte, sind sich die Autoren nicht sicher, ob nicht noch weitere Aufmerksamkeitsprozesse die Aktivierungen mitbedingt haben könnten.

Sehlmeyer und Kollegen (2010) untersuchten ebenfalls in einem Konditionierungsexperiment mit neutralen Gesichtern bei 32 gesunden Probanden die frühe und späte Phase von Konditionierung und Extinktion in Abhängigkeit des Persönlichkeitsmerkmals Ängstlichkeit. Sie fanden eine Amygdala-Aktivierung in der späten Lern- und frühen Extinktionsphase. Sowohl während der Konditionierung als auch in der Extinktionsphase waren die Insula und das anteriore Cingulum aktiviert. Außerdem berichten die Autoren bei Personen mit hohen Werten auf der Skala Ängstlichkeit höhere Aktivierungen im anterioren Cingulum und in der Amygdala. Daraus schlussfolgern sie, dass Ängstliche unter einer erhöhten Amygdala-Aktivität und einer reduzierten präfrontalen Steuerung leiden. Diese defizitäre Verarbeitung kann laut der Autoren zu längeren und höheren Angstreaktionen führen und Menschen mit einem ausgeprägten Persönlichkeitsmerkmal Ängstlichkeit vulnerabler für Angsterkrankungen machen.

Bis hier ist festzuhalten, dass gesunde Probanden Aktivierungen des Gehirns im Bereich der Amygdala, der Insula und des anterioren cingulären Cortex (ACC) während der Konditionierung auf neutrale Gesichter zeigen. Bemerkenswert ist, dass die Amygdala sich schnell an einen neuen Sachverhalt gewöhnt und habituiert. Wenn ein Zusammenhang erlernt wurde, scheint die Reaktion der Amygdala weniger flexibel. Sie weist eine

„Erinnerungsfunktion“ für die gelernte Kopplung auf. Auf Änderungen der Außenreize reagiert sie im Gegensatz zum präfrontalen Cortex starr.

Die Ergebnisse für das Verlernen der Verbindung vom konditionierten Gesicht und aversivem Reiz sind weniger eindeutig. Zum einen untersuchen nur wenige Studien das Phänomen der Extinktion, und zum anderen unterscheiden sie sich stark in ihrem Studiendesign. Verallgemeinernd kann jedoch geschlossen werden, dass bei einigen Studien die Amygdala in der frühen Extinktionsphase aktiv ist.

2.7. Konditionierung bei sozial Ängstlichen

Im folgenden Abschnitt werden Studien vorgestellt, die das Phänomen der Furchkonditionierung bei Sozialphobikern untersuchten.

Nur wenige Publikationen befassen sich mit Konditionierungsexperimenten bei Sozialphobikern. Zunächst werden einige Studien zur Konditionierung und Schreckreflex-Potenzierung mit Gesichtern vorgestellt, die peripherphysiologische Variablen erhoben. Im zweiten Teil werden zwei Studien beschrieben, die neutrale Gesichter präsentierten und dabei neuronale Aktivierungen untersuchten.

2.7.1. Konditionierung und Schreckreflex-Potenzierung bei Sozialphobikern

In der Konditionierungsstudie von Hermann und Kollegen (2002), die vierzehn sozialphobische Männer und neunzehn gesunde, gematchte Kontrollen untersuchte, wurden peripherphysiologische Variablen und die Leichtigkeit der Konditionierung auf ein neutrales Gesicht untersucht. Dabei zeigten Sozialphobiker nur bei der Schreckreflex-Potenzierung am Auge eine höhere Potenzierung beim konditionierten (CS+) als beim ungepaarten Stimulus (CS-), dieser Effekt war bei den Kontrollen nur als Trend erkennbar. Daraus schlußfolgerten die Forscher, dass Sozialphobiker soziale Reize wie das ungepaarte Gesicht (CS-), das eigentlich einen Sicherheitsreiz darstellt, seltener als unbedenklich erkennen können. Damit würden diese schlechter zwischen sozialen Sicherheits- und Gefahrenreizen unterscheiden können. Außerdem wurde in der Studie beobachtet, dass Sozialphobiker sich im gesamten Experiment als aufgeregter einschätzten als Personen der Kontrollgruppe.

Interessanterweise wiesen Sozialphobiker in der gleichen Studie eine längere Extinktionszeit für aversiv konditionierte neutrale Gesichtsausdrücke auf. Dies könnte einen Hinweis darauf bieten, dass sozial Ängstliche einmal gelernte negative Assoziationen schlechter wieder verlernen.

Lissek und Kollegen (2008) untersuchten Schreckreflex-Potenzierung bei zwanzig Sozialphobikern und achtzehn gesunden Probanden. Sie benutzten drei verschiedene unkontingente Stimulusarten (UCS). Einerseits verwendeten sie einen negativen sozialen Stimulus mit einem ärgerlichem Gesicht und kritisierenden, abwertenden Bemerkungen. Zusätzlich arbeiteten sie mit einem neutralen Gesicht und neutralen Kommentaren. Als letzten Reiz griffen sie auf einen positiven Stimulus mit einem lächelnden Gesicht und Komplimenten zurück. Diese wurden jeweils im Anschluss an die Präsentation eines bestimmten emotionslosen Gesichtes gezeigt und abgespielt. Die Schreckreflex-Potenzierung wurde mit einem Luftstoß am Augenlid hervorgerufen, während das emotionslose, neutrale Gesicht präsentiert wurde. Die Untersuchung der Schreckreflex-Amplituden am Auge erbrachte die höchsten Schreckreflex-Amplituden bei Sozialphobikern und dem Stimulus, der während der Konditionierungsphase mit dem negativen ärgerlichen Gesicht und kritisierenden, abwertenden Bemerkungen gekoppelt wurde. Damit erbrachten die Forscher einen Beleg dafür, dass Sozialphobiker höhere Angstreaktionen bei sozial bedrohlichen Stimuli wie ärgerlichen Gesichtern und kritischen Kommentaren aufweisen und somit emotional sensibler auf sozial relevante Stimuli reagieren als gesunde Personen.

Sozialphobiker zeigen somit höhere peripherphysiologische Angstreaktionen auf konditionierte Gesichter als gesunde Probanden. Dieser Effekt scheint bei ärgerlichen Gesichtern noch deutlicher ausgeprägt zu sein.

2.7.2. Untersuchung von Konditionierung bei Sozialphobikern mit funktioneller Magnetresonanztomographie (fMRT)

Schneider und Kollegen (1999) berichteten, dass zwölf männliche Sozialphobiker im Gegensatz zu gesunden Kontrollpersonen (zwölf Männer) bei einer Konditionierung (delay conditioning) auf ein neutrales Gesicht mit einem unangenehmen Geruch in einer funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT) Studie während der Konditionierungsphase höhere Amygdala- und Hippocampus-Aktivierungen zeigten. Die Forscher fanden keinen Gruppenunterschied in den Aktivierungen während der Extinktionsphase. Sie deuteten ihre Ergebnisse als Beleg dafür, dass sozial Ängstliche Personen unter einem hypersensitiven Angstnetzwerk leiden.

In einer interessanten Pilotstudie zur Furchtkonditionierung und Extinktion verglichen Veit und Mitarbeiter (2002) vier Sozialphobiker sowie vier Personen mit einer Dissozialen Persönlichkeitsstörung und sieben gesunde Probanden in ihren Hirnaktivierungen. Das

Experiment bestand aus vier Phasen: Familiarisierung, frühe und späte Phase der Konditionierung und Extinktion. Es wurden neutrale männliche Gesichter präsentiert und der konditionierte Stimulus (CS+) in der Lernphase zu 100% mit einem unangenehmen Druckreiz (UCS) gepaart. Die Autoren berichteten über Amygdala-Aktivierungen bei gesunden Probanden in der frühen Konditionierungsphase. Personen mit Dissozialer Persönlichkeit wiesen den gleichen Effekt jedoch schwächer auf. Sozialphobiker hingegen zeigten bereits in der Familiarisierungsphase sehr hohe Aktivierungen in der Amygdala und im frontalen Cortex. Ein Gruppenvergleich verdeutlichte, dass sozial Ängstliche während der Konditionierungs- und Extinktionsphase stärkere Aktivierungen im präfrontalen Cortex, in der bilateralen Insula, im anterioren Cingulum und in der rechten Amygdala hatten. Trotz der eingeschränkten Generalisierbarkeit der Ergebnisse, die mit der kleinen Stichprobe verbunden ist, schlussfolgerten die Forscher, dass Sozialphobiker ein hyperaktives angstverarbeitendes System mit Amygdala und präfrontalen Gebieten aufweisen.

Insgesamt zeigen Sozialphobiker stärkere Angstreaktionen auf konditionierte Gesichter als gesunde Probanden. Die Angstreaktion wird deutlich anhand von höheren Aktivierungen in der Amygdala, der Insula und im anterioren cingulären Cortex während der Konditionierungsphase. Dieser Effekt scheint bei ärgerlichen Gesichtern deutlicher ausgeprägt zu sein, zumindest belegen es Studien, die peripherphysiologische Angstreaktionen untersuchten.

Der Forschungsstand der im Rahmen dieser Dissertation zusammengetragen wurde, verdeutlicht, dass im Bereich der Sozialen Phobie noch keine Klärung stattfand, welche Rolle der emotionale Ausdruck beim Erlernen einer Furchtreaktion spielt. Ebenfalls ist noch nicht bekannt, ob ein ärgerliches und ein neutrales Gesicht zu unterschiedlich starken Aktivierungen des gleichen Systems führen.

3. Hypothesen

Darauf aufbauend sollte im Rahmen eines differenziellen Konditionierungsparadigmas mittels funktioneller Magnetresonanztomographie (fMRT) untersucht werden, ob die Konditionierbarkeit von neutralen und ärgerlichen Gesichtsausdrücken bei Sozialphobikern generell stärker ausgeprägt ist als bei Gesunden. Außerdem wurde die Frage untersucht, ob

sich eine veränderte Wahrnehmung von Gesichtsausdrücken bei sozial Ängstlichen auch in veränderten neuronalen Aktivierungsmustern im Gehirn widerspiegelt.

Folgende Fragestellungen wurden dabei untersucht:

1) Reagieren Sozialphobiker mit einer größeren neuronalen Aktivierung der furchtrelevanten Zentren im Gehirn auf die Präsentation von ärgerlichen Gesichtern?

Es wird angenommen, dass ähnlich zu den Ergebnissen von Straube et al. (2007) und Evans et al. (2008) Sozialphobiker vermehrte Aktivierungen in der rechten Amygdala während der Familiarisierungsphase zeigen, wenn sie mit ärgerlichen Gesichtsausdrücken konfrontiert werden.

2) Gelingt Furchtkonditionierung beim ärgerlichen Gesichtsausdruck im Vergleich zum neutralen Gesichtsausdruck leichter?

Es wird davon ausgegangen, dass ärgerliche Gesichter bei Sozialphobikern stärkere Aktivierungen des Angstnetzwerks während der Konditionierungsphase im Vergleich zu neutralen Gesichtern auslösen. Bei gesunden Probanden werden keine Unterschiede in der Konditionierungsreaktion zwischen beiden Emotionen auf neuronaler Ebene angenommen.

3) Lassen sich Sozialphobiker leichter als gesunde Kontrollpersonen auf Gesichterreize konditionieren? Ist dieser Effekt abhängig von der Schwere der Erkrankung?

Für die erste Fragestellung wird angenommen, dass Sozialphobiker stärkere Aktivierungen in der Amygdala, im anterioren Cingulum und in der Insula während der Konditionierungsphase beim gepaarten konditionierten Stimulus (CS+) aufweisen als die Kontrollpersonen. Des Weiteren wird ein positiver Zusammenhang zwischen Schwere der Erkrankung und der Konditionierungsreaktion angenommen.

4) Verlernen Sozialphobiker anders als gesunde Personen?

Bei der Extinktionsphase wird davon ausgegangen, dass Sozialphobiker im Vergleich zu Gesunden stärkere Aktivierungen der angstrelevanten Zentren beibehalten werden (vgl. Veit et al. 2002).

Im Rahmen dieser Dissertation wurde eine Pilotstudie mit gesunden Probandinnen vor der Patientenuntersuchung durchgeführt, um das Paradigma zu testen und zu optimieren. Es sollten auf diese Weise wichtige Informationen hinsichtlich des Konditionierungsexperiments generiert werden. Angelehnt wurde das vorliegende Untersuchungsdesign an die Konditionierungsstudie von Büchel und Kollegen (1998).

Da sowohl für die Pilotstudie wie auch für die Patientenuntersuchung (Hauptstudie) als Datenerfassungsmethode die funktionelle Bildgebung verwendet wurde, wird der Methodenteil, der die Vorgehensweise erläutert vorgezogen dargestellt. Im Anschluss folgen dann die Vorstellung der Pilotstudie und danach die Darlegung der Hauptstudie.

4. Methoden der funktionellen Bildgebung

In diesem vorgezogenen Methodenteil werden zunächst allgemeine Parameter der fMRT-Untersuchung vorgestellt. Anschließend wird die Analyse der Bilddaten mit Vorverarbeitung, Einzelfall-Analyse, Gruppenanalyse und statistischen Korrekturverfahren erläutert. Alle beschriebenen Elemente wurden sowohl bei der Pilotstudie als auch bei der Hauptstudie in der vorgestellten Weise angewandt.

4.1. Parameter der fMRT-Untersuchung

Die Teilnehmerinnen wurden im 3 Tesla Scanner von Phillips mit der Standardspule (TR-Head) untersucht. Zuerst fand eine anatomische T1 gewichtete Messung von 30 Sekunden Länge statt (T1; TR = 11 ms; TE = 4,6 ms; Flipwinkel 15°; Matrixgröße: 256 x 256; FOV = 250 mm; 36 Schichten; 10 mm Schichtdicke; 10 mm Schichtabstand). Anhand der anatomischen Aufnahme konnte die Schichtführung der funktionellen Messung in transversaler Orientierung parallel zur AC-PC Linie durchgeführt werden.

Dieser folgte eine funktionelle T2* gewichtete Gradienten Echo Aufnahme (EPI) von einer halben Stunde (T2* GE-EPI; TR = 2,5 s; TE = 35 ms; Flipwinkel 90°; Matrixgröße: 64 x 64; FOV = 230 mm; 36 Schichten; 3,6 mm Schichtdicke; 0 mm Schichtabstand; 3,6 x 3,59 x 3,59 Voxelgröße).

4.2. Analyse der fMRT Daten

In Vorbereitung auf die statistische Gruppenanalyse mussten alle gesammelten Daten zunächst einer Vorverarbeitung unterzogen werden. Anschließend konnten weitere statistische Analysen wie „first level“ (Einzelfall-Analyse) und „second level“ (Gruppenanalyse) Analysen erfolgen. Die Messdaten wurden mittels des Programms SPM5 (Functional Imaging Laboratory, Methods Group, University College London; www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm) und MATLAB (The MathWorks Inc.) ausgewertet.

4.2.1. Vorverarbeitung

Zunächst wurde jeder Datensatz einer Bewegungskorrektur unterzogen. Dabei handelt es sich um eine Methode, bei der das erste MR-Bild als Referenzbild ausgewählt wird und anhand dessen alle folgenden Aufnahmen durch Rotation und Translationen auf dieses Bild abgebildet werden.

Um die Aufnahmen unterschiedlicher Individuen miteinander vergleichen zu können, muss eine anatomische Gleichheit der kortikalen Strukturen gewährleistet sein, dazu bedarf es einer räumlichen Normalisierung. Aus allen Aufnahmen eines jeden Probanden wird ein gemittelt Bild erstellt, welches anschließend auf ein Referenz- bzw. Standardgehirn (EPI-Template), das im SPM zur Verfügung steht, abgebildet wird. Damit können globale individuelle Unterschiede eines Probanden zum Referenzbild mittels parametrischer Transformationen angepasst werden. Anschließend werden alle Einzelaufnahmen entsprechend des mittleren Bildes normalisiert. Dieser Schritt der Vorverarbeitung ermöglicht den Vergleich vieler Individuen in ihren Aktivierungen; damit erhält man einen standardisierten, anatomischen Raum, der mit Hilfe von Koordinatenangaben, Aussagen zu aktiven kortikalen Strukturen ermöglicht. Hierzu wurde das Koordinatensystem von Talairach und Tournoux (1988) verwendet.

Den letzten Vorverarbeitungsschritt stellte die räumliche Glättung dar. Sie könnte mit einem Filterungsprozess verglichen werden, bei dem Aktivierungen von Voxeln (ein Voxel ist ein definiertes Raumvolumen) und deren schwächer aktivierten benachbarten Voxeln anhand einer dreidimensionalen Gaußfunktion für „weichere“ Übergänge in den Aktivierungen sorgt. Zum einen dient die Glättung der Verringerung von Messfehlern, da sie ein besseres Signal-zu-Rausch-Verhältnis ermöglicht. Zum anderen erhöht sie das Auffinden von gleichen Aktivierungen bei unterschiedlichen Probanden, da sie durch das Ausweiten des abgestuften

Aktivierungsbereichs bei einer Gruppenanalyse höhere Wahrscheinlichkeiten zum Auffinden gemeinsamer sich überlappender Aktivierungen bietet.

4.2.2 Einzelfall-Analyse

Im weiteren Schritt wurden alle Probanden einer Einzelfall-Analyse unterzogen. Damit ist die statistische Untersuchung von signifikanten Signalveränderungen im Zusammenhang mit den einzelnen Bedingungen (Kontrasten) des Experiments gemeint. Das SPM verwendet hierzu das Allgemeine Lineare Modell (ALM). Vorab wird dem Programm eine Designmatrix vorgegeben, anhand derer es eine Parameterschätzung und die Berechnung von F- und t-Kontrasten vornimmt. Diese statistische Analyse findet voxelbasiert statt, d.h. für jedes einzelne Voxel erfolgt eine separate Analyse. Es findet eine Modellierung des Zeitverlaufs des fMRT-Signals mittels eines ALM statt. Diese Matrix berücksichtigt entsprechend des Experimentdesigns Werte von unabhängigen Variablen und einen unsystematischen Fehlerwert zur Generierung einer abhängigen Variablen. Mittels des ALM werden Regressionskoeffizienten (Beta-Gewichte) für jedes Voxel berechnet, die den Zusammenhang zwischen Designstruktur und funktionellen Aktivierungen beschreiben.

Außerdem findet ein Vergleich von Modell-Zeitreihe eines Signalverlaufs mit dem tatsächlichen Signalverlauf statt. Je ausgeprägter die Abweichungen beider Signalverläufe sind, desto größer ist die Residualvarianz und desto schlechter beschreibt das angenommene Modell die gemessenen Aktivierungen. Im Gegensatz zu Effektivvarianz, die die Kohärenz des Modells mit den ermittelten Messwerten angibt.

Am Ende der Einzelfall-Analyse erhält man F- und t-Werte, die Aussagen bezüglich der angenommenen Designkontraste ermöglichen. Hierzu werden Einstichproben t-Tests für jedes Voxel durchgeführt. Abschließend lassen sich bei jedem getesteten Individuum einzelne Experimentalbedingungen gegen einander testen, um signifikante Unterschiede zu ermitteln.

SPM bietet zusätzlich die Möglichkeit, die in der Vorverarbeitung errechneten sechs Bewegungsparameter als Regressoren mit in das Designmodell aufzunehmen und zu berücksichtigen. Diese Bewegungskorrektur wurde bei allen Probanden berücksichtigt.

In der vorliegenden Studie wurden mittels Einzelfall-Analysen, die zu untersuchenden Kontraste für jeden Probanden erstellt, um diese im weiteren Schritt gruppenstatistisch auszuwerten.

Das SPM bietet als Ergebnis einer Einzelfall-Analyse Koordinaten von Talairach und Tournoux (1988) für kortikale Strukturen. Diese Raumkoordinaten lassen sich nach Korbinian Brodmann (1909, 1914) Brodmann-Arealen (BA) zuordnen (siehe Abb. 4.1). Brodmann

vertrat die Lokalisationslehre, der zufolge das Gehirn sich in Orts-Funktions-Zuordnungen einteilen lässt. Damit werden Aktivierungen in bestimmten Bereichen interpretierbar (Pritzel, Brand & Markowitsch, 2003).

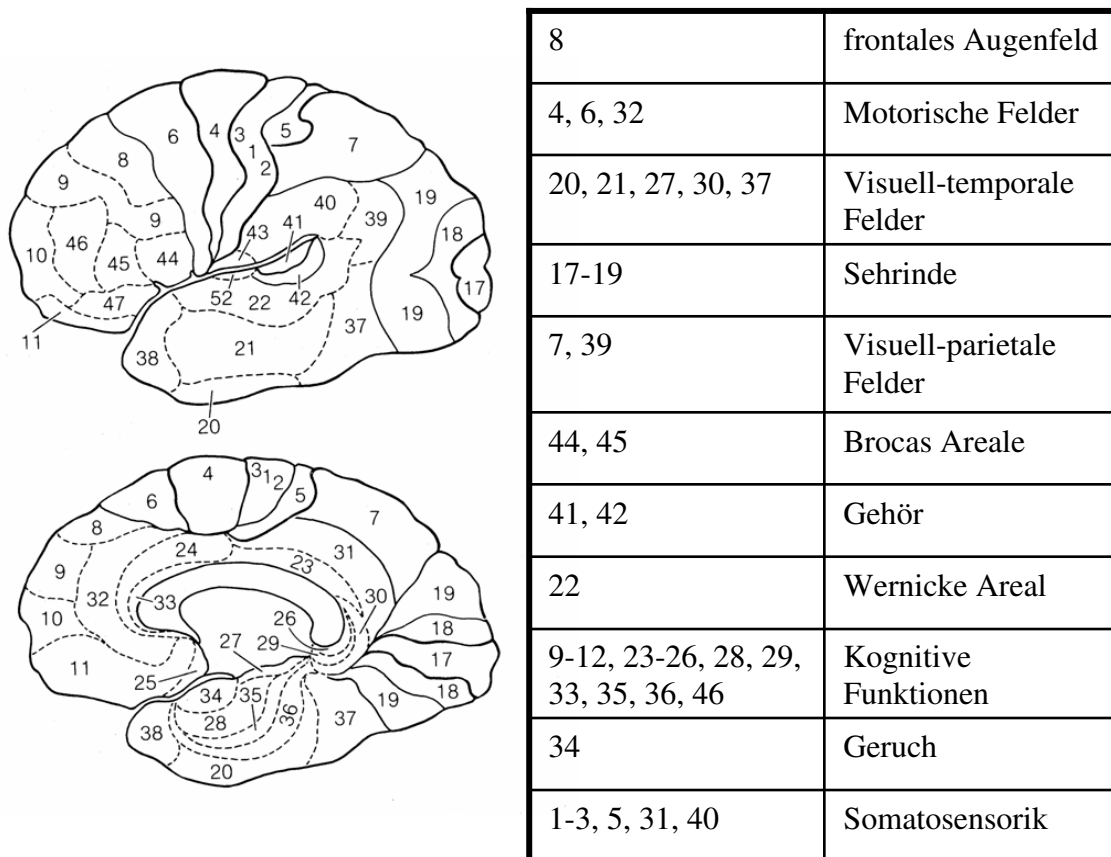


Abb. 4.1: Brodmann-Areale in lateraler und medialer Darstellung (Abbildung nach Kolb, B. & Whishaw, Q. (1996) leicht verändert)

4.2.3. Gruppenanalyse

Es gibt zwei unterschiedliche varianzanalytische Verfahren bei einer Gruppenanalyse: Fixed-Effects-Analyse und Random-Effects-Analyse. Da im Rahmen dieser Studie eine Random-Effects-Analyse durchgeführt wurde, wird nur diese kurz beschrieben.

Der Random-Effects-Analyse liegen die Ergebnisse der Einzelfall-Analysen jedes Teilnehmers zugrunde. Die zuvor erstellten β -Gewichte jeder Versuchsperson werden der Gruppenanalyse beigelegt und es findet erneut eine statistische varianzanalytische Schätzung

bezüglich der zuvor erstellten Bedingungen, beispielsweise ein Vergleich zwischen zwei verschiedenen Stimuli, statt. Somit erhält man eine Varianzanalyse, die sowohl Interscan-Fehlervarianzen (within-subject) jeder Versuchsperson als auch die Varianz der Aktivierungen zwischen den Teilnehmern (between-subject) berücksichtigt.

4.2.4. Statistische Inferenz

Als statistische Inferenz werden bei SPM F- oder t-Statistiken der Bildpunkte (Voxel) erstellt. Dabei werden Ergebnisse signifikant, wenn sie einen kritischen vorab vorgegebenen Wert (p-Wert) überschreiten. Somit ist ein signifikantes Ergebnis vom gewählten Signifikanzniveau abhängig. Da funktionelle Bildgebung eine immense Anzahl an Bildpunkten miteinander vergleicht, ist die Wahrscheinlichkeit eines α -Fehlers erhöht. Um die Kummulierung des α -Fehlers zu verhindern bzw. gering zu halten, können zwei unterschiedliche Korrekturen der Daten vorgenommen werden. Zum einen gibt es die Möglichkeit, die Daten mittels einer Bonferroni-Korrektur, bei der das Signifikanzniveau durch die Gesamtzahl der statistischen Tests geteilt wird, zu korrigieren. Somit wird die p-Schwelle geringer. Dies führt zu einem sehr konservativen Testen, bei dem lediglich starke Aktivierungen die Signifikanzschwelle überschreiten können. Ein Nachteil der Bonferroni-Korrektur besteht in ihrer Annahme der Unabhängigkeit jedes durchgeführten t-Tests. Dabei sind aber nicht alle Voxel unabhängig von einander. Benachbarte Voxel eines aktivierten Bereichs weisen ebenfalls Aktivierungen auf. Die Theorie der Gaußfelder bietet eine Möglichkeit, diesen Sachverhalt mit einzubeziehen und eine räumliche Glättung mit einem Gauß-Filter vorzunehmen. Diese Korrekturmöglichkeit gewährt eine bessere Abstimmung an die Daten als die zuvor beschriebene Bonferroni-Korrektur. In der vorliegenden Untersuchung wurden die Bilddaten der funktionellen Untersuchung mit Hilfe einer FDR-Korrektur (False Discovery Rate) untersucht, soweit die Daten eine sinnvolle Korrektur ermöglichten. Die FDR-Korrektur wird als die „Rate fälschlich entdeckter Voxel“ bezeichnet und bietet eine gute Alternative zur konservativen Bonferroni-Korrektur (Walter, 2005).

5. Pilotstudie

Die Pilotstudie wurde durchgeführt, um das Paradigma zu testen. Es sollten auf diese Weise wichtige Informationen hinsichtlich der Konditionierung untersucht werden. Angelehnt wurde das vorliegende Untersuchungsdesign an die Konditionierungsstudie von Büchel und Kollegen (1998). Zusätzlich wurde eine Hautleitfähigkeitsmessung in der Scannerumgebung realisiert.

5.1. Methoden

5.1.1. Stichprobe

Es wurden 31 gesunde Kontrollprobandinnen untersucht, die Studentinnen der Westfälischen Universität Münster sind. Die Rekrutierung der Teilnehmerinnen erfolgte in den Grundseminaren des Bachelorstudiengangs des Psychologischen Instituts der Westfälischen Universität Münster im Sommersemester 2008. Alle Probandinnen waren Rechtshänderinnen. Zwei Datensätze konnten aufgrund technischer Probleme während der Datenerhebung nicht in die Analyse aufgenommen werden.

5.1.2. Messinstrumente

Alle Teilnehmerinnen füllten vor der Untersuchung die Social Phobia Scale (SPS) und Social Interaction Anxiety Scale (SIAS; beide Fragebögen von Mattick & Clarke, 1998; dt. Stangier et al., 1999), das Beck Depressions-Inventar (BDI-V; Schmitt & Maes, 2000; in Anlehnung an: Beck, 1978; Kammer, 1983; Hautzinger et. al., 1994), den Anxiety Sensitivity Index (ASI; Reiss et al., 1986; dt. Alpers, 2002), den Patient Health Questionnaire (PHQ; Spitzer, Kroenke & Williams, 1999; dt. PHQ-D; Löwe, Spitzer, Zipfel & Herzog, 2002) und den Generalized Anxiety Disorder Questionnaire IV (GAD-Q-IV; Newman et al., 2002) aus. (Nähere Informationen zu den Messinstrumenten können dem Methodenteil der Hauptstudie entnommen werden.)

5.1.3. Paradigma

Das Paradigma unterteilte sich in zwei Phasen: Familiarisierungs- und Konditionierungsphase (Abb. 5.1), wobei in der ersten Phase eine Gewöhnung an die Stimuli stattfinden sollte und in der zweiten Phase die Konditionierung vorgenommen wurde. Vier Männergesichter der

Sammlung Karolinska Directed Emotional Faces (KDEF, Lundqvist, Flykt & Öhman, 1998) (siehe Hauptstudie) stellten das Stimulusmaterial dar. Zwei wiesen einen neutralen und zwei einen ärgerlichen Gesichtsausdruck auf.

Alle vier Stimuli wurden in pseudorandomisierter Reihenfolge in der Familiarisierungsphase jeweils zehn Mal drei Sekunden lang präsentiert. Danach sollten die Probandinnen jedes Gesicht anhand von drei fünfstufigen Skalen bewerten („Wie feindselig ist das Gesicht für Sie?“, „Wie bedrohlich finden Sie das Gesicht?“ und „Wie angsteinflößend wirkt das Gesicht auf Sie?“). In der Konditionierungsphase wurden alle Stimuli jeweils 40-ig mal in einer pseudorandomisierten Reihenfolge gezeigt. Bei einem neutralen (CS+ (n1)) und einem ärgerlichen Gesicht (CS+ (a1)) erfolgte im letzten Drittel der Präsentationsdauer bei 20 Darbietungen ein aversiver Ton (weißes Rauschen, 90 dB). Danach folgte eine erneute Bewertung der Stimuli anhand der bereits genannten Skalen.

Die interstimulus Intervalle (ITI) waren 7,5 bis 9 Sekunden lang.

Während der funktionellen Aufnahmen erfolgte zusätzlich die Messung der elektrodermalen Aktivität (EDA), die als Validierungsmaß für Konditionierung verwendet werden sollte.

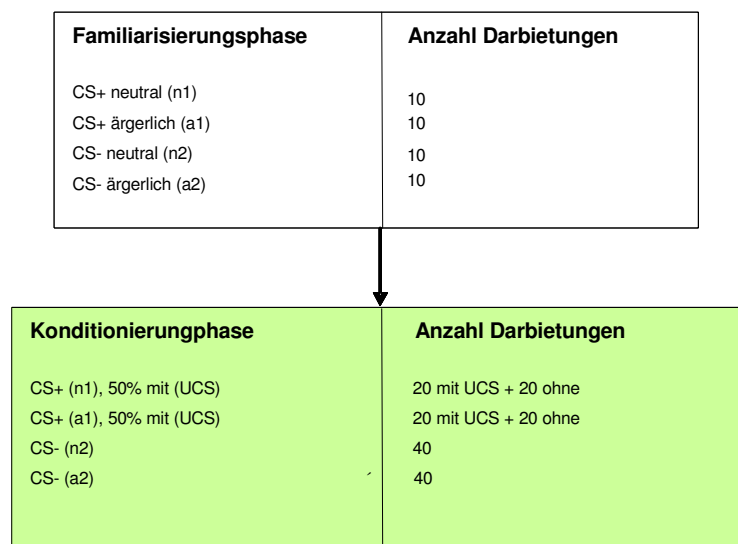


Abb. 5.1: Familiarisierungs- und Konditionierungsphase

Die funktionelle bildgebende Untersuchung dauerte ungefähr 40 Minuten. Sie erfolgte in Rückenlage im Magnetresonanztomographen. Der Kopf befand sich dabei in einer sogenannten Kopfspule (TR-Head). Den Teilnehmerinnen wurden zwei Elektroden auf dem

rechten Fußballen zur Messung der Hautleitfähigkeit (EDA) angelegt. Die Elektroden ermöglichten eine Aufzeichnung der elektrodermalen Aktivität während der Untersuchung. Eine Erhöhung des Hautwiderstandes zeigt eine sympathische Aktivierung und damit das physiologische Korrelat einer Angstreaktion an (Hermann et al., 2002).

5.1.4. Elektrodermale Aktivität (EDA)

Aufgrund einiger technischer Probleme bei der Datenaufnahme waren nicht alle Datensätze auswertbar. Damit konnte die Hautleitfähigkeit als peripherphysiologisches Maß nicht in die Auswertung aufgenommen werden.

5.1.5. Funktionelle Magnetresonanztomographie

Es wurde ein ereigniskorreliertes (event-related fMRI) Auswertungsdesign mit einer Familiarisierungs- und Konditionierungsphase gewählt in Anlehnung an die Studie von Büchel und Kollegen (1998).

Die Datenanalyse der funktionellen Aufnahmen erfolgte mit SPM5. Es wurden first und second level Analysen, sowie eine Full-Factorial-Analyse durchgeführt. Die statistische Analyse der behavioralen Daten erfolgte mittels SPSS 16.0.

5.1.5.1. Einstichproben t-Tests

Es wurden folgende Kontraste in SPM 5 untersucht:

Familiarisierungsphase	}	CS+ > CS-
Konditionierungsphase		
Konditionierungsphase neutrale Gesichter		CS- > CS+
Konditionierungsphase ärgerliche Gesichter		

5.1.5.2. Full-Factorial-Analyse

Es wurde eine Full-Factorial-Analyse (MANOVA) für die dreizehn Teilnehmerinnen durchgeführt, die eine Konditionierungsreaktion aufwiesen. Eine Full-Factorial-Analyse mit zwei fixen Faktoren (Phase und Emotion) berechnet. Anschließend wurden noch Zwei-Stichproben t-Tests zu ausgewählten, signifikanten Kontrasten berechnet, um die Richtung des Zusammenhangs zu klären (Post-hoc Tests).

5.2. Ergebnisse der Pilotstudie

5.2.1. Bewertung der Stimuli im Magnetresonanztomographen

Die Ergebnisse der Gesamtstichprobe ergaben keine Hinweise auf einen Lerneffekt, weder in den Bewertungsdaten der Gesichter nach der Familiarisierungsphase im Vergleich zu den Bewertungen nach der Konditionierungsphase (ANOVA (GLM) Analyse mit nicht signifikanten p-Werten bei allen drei Fragen zwischen 0,68 und 0,42), noch in den funktionellen Aufnahmen. Aus diesem Grund wurde genauer untersucht, wie viele Probandinnen eine eindeutige Angstreaktion, während der Konditionierungsphase bei den ungepaarten konditionierten Reizen aufwiesen. Als Angstreaktion wurden Amygdala und Insula Aktivierungen definiert, da diese in der Literatur als Hinweise für eine Konditionierungsreaktion zitiert werden (siehe Übersichtsartikel von Sehlmeier et al., 2009). Die Gesamtstichprobe wurde somit in zwei Teilstichproben „konditionierte“ und „nichtkonditionierte“ Probandinnen aufgeteilt.

Diese explorative Untersuchung ergab eine Teilstichprobe von dreizehn konditionierten Teilnehmerinnen. Im weiteren Verlauf werden Ergebnisse der Gesamtstichprobe und die Teilstichprobe der Probandinnen, die eine Konditionierungsreaktion aufwiesen, ausgewertet.

5.2.2. Fragebogenmaße

Die Fragebogenmaße der Gesamtstichprobe (N = 29) sind der Tabelle 5.2 zu entnehmen. Die Teilstichproben der Probandinnen, die eine Angstreaktion in ihren funktionellen Aufnahmen zeigten (N = 13) und denen, die keine Konditionierung aufwiesen (N = 16) waren in ihren Fragebogenmaßen nicht signifikant unterschiedlich.

Tab. 5.2: Gesamtstichprobe und Vergleich der nichtkonditionierten Teilstichprobe mit der Teilstichprobe der konditionierten Probandinnen bezüglich des Alters und der Fragebogenmaße

	N = 29	N = 16	N = 13	Gruppenvergleich N = 16 vs. N = 13
Alter	24,56 (4,3)	21,55 (3,8)	27,38 (5,0)	F(1,27) = 0,65 n.s.
SPS	11,23 (7,2)	10,72 (7,7)	11,77 (7,0)	F(1,27) = 0,42 n.s.
SIAS	18,96 (12,3)	18,28 (12,8)	19,54 (11,8)	F(1,27) = 0,22 n.s.
BDI-V	22,12 (9,9)	24,69 (10,5)	27,38 (9,1)	F(1,27) = 1,60 n.s.
ASI	17,64 (7,3)	17,14 (7,3)	18,15 (7,2)	F(1,27) = 0,45 n.s.
GAD-Q-IV	7	4	3	n.s. (p = 0,70)
PHQ-D Panik	1	1	0	n.s. (p = 1,00)
PHQ-D Leicht Dep.	4	3	1	n.s. (p = 0,92)
PHQ-D Major Dep.	3	2	1	n.s. (p = 0,85)
PHQ-D Somato.	2	1	1	n.s. (p = 0,70)

Anmerkungen: Angegeben werden Mittelwerte, in Klammern befinden sich Standardabweichungen bzw. Freiheitsgrade. In den letzten fünf Zeilen werden Häufigkeiten angegeben.

SPS = Social Phobia Scale; SIAS = Social Interaction Anxiety Scale; BDI-V: Beck Depressions-Inventar modifizierte Fassung; ASI: Angst-Sensitivitäts Index (16 Items); PHQ-D: Gesundheitsfragebogen für Patienten mit den Diagnosekategorien: Panik und andere Angststörungen (PHQ-D Panik), Leicht ausgeprägte depressive Symptome (PHQ-D Leicht Dep.), Major Depression (PHQ-D Major Dep.) und somatoforme Störungen (PHQ-D Somato.)

n.s. nicht signifikant; * signifikant; * p < 0,05

5.2.3. Funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT)

Zunächst wurden Einstichproben t-Tests zu jedem Kontrast über die Gesamtstichprobe (N = 29) berechnet. Danach erfolgte eine Fullfactorial Analyse für die Teilstichprobe der konditionierten Probandinnen durchgeführt. Im Folgenden werden ausschließlich

Aktivierungen berichtet, die im Zusammenhang mit Furchtkonditionierung stehen. Alle Tabellen mit den gesamten Aktivierungen befinden sich im Anhang B2.

5.2.3.1. Einstichproben t-Tests der Gesamtstichprobe

In der Familiarisierungsphase waren beide Kontraste ($CS+ > CS-$ und $CS- > CS+$) zwischen den neutralen und ärgerlichen Gesichtern nicht signifikant ($p < 0,001$; unkorrigiert; $k > 10$ Voxel). Damit waren die gewählten Bildpaare, die später in der Konditionierungsphase als konditionierter oder als unkonditionierter Stimulus dienten, vergleichbar.

Die Konditionierungsphase erbrachte im Vergleichskontrast ($CS+ > CS-$) eine linksseitige Cingulum (BA 23) Aktivierung ($p < 0,05$; FDR korrigiert; $k > 10$ Voxel) unabhängig von der Emotion des Stimulus (Anhang B2, Tab. B 2.1). Der unkonditionierte Reiz (Gegenkontrast $CS- > CS+$) erbrachte Aktivierungen für die Insula bilateral, im linksseitigen anterioren Cingulum (BA 32) und im linksseitigen Cingulum (BA 31) ($p < 0,05$; FDR korrigiert; $k > 10$ Voxel) (Anhang B2, Tab. B 2.2). Somit reagierten die Teilnehmerinnen mit höheren Aktivierungen im limbischen Bereich auf die Gesichter, die während der Konditionierungsphase nicht mit dem aversiven Ton gekoppelt waren.

Die Auswertung der einzelnen Emotionen erbrachte für das ärgerliche ungepaarte Gesicht beim Vergleich ($CS- > CS+$) von unkonditioniertem Reiz ($CS-$) mit dem konditionierten Stimulus ($CS+$) Aktivierungen im rechten anterioren Cingulum (BA 24) und im linken Cingulum (BA 31) ($p < 0,05$; FDR korrigiert; $k > 10$ Voxel) (Anhang B2, Tab. B 2.6).

Beim neutralen Gesicht waren in beiden Vergleichskontrasten ($CS+ > CS-$ und $CS- > CS+$) sowohl beim konditionierten als auch beim unkonditionierten Stimulus die linke Insula und der rechte Thalamus aktiviert ($p < 0,05$; FDR korrigiert; $k > 10$ Voxel) (Anhang B2, Tab. B 2.3 und Tab. B 2.4). Zusätzlich dazu erbrachte das unkonditionierte neutrale Gesicht ($CS-$) eine Aktivierung im rechten anterioren Cingulum (BA 32) ($p < 0,05$; FDR korrigiert; $k > 10$ Voxel).

Da die Ergebnisse trotz der hohen Stichprobengröße und der großen Anzahl von Stimulipräsentationen inkonsistente Ergebnisse erbrachten, stellte sich die Frage, ob eine Konditionierung bei allen Probanden erreicht worden war.

Von den auswertbaren 29 Datensätzen zeigten dreizehn Probandinnen eine eindeutige Konditionierungsreaktion. Als Konditionierungsreaktion werden wie bereits im

Übersichtsartikel von Sehlmeier und Kollegen (2009) erhöhte Aktivierungen der Amygdala und der anterioren Insel betrachtet.

5.2.3.2. Full-Factorial-Analyse

Im weiteren Verlauf wurde eine Full-Factorial-Analyse für die dreizehn Teilnehmerinnen durchgeführt, die eine Konditionierungsreaktion aufwiesen.

Eine Fullfactorial Analyse mit den zwei Faktoren Phase (Familiarisierungsphase / Konditionierungsphase) und Emotion (neutrale Stimuli / ärgerliche Stimuli) wies einen signifikanten Interaktionseffekt von Phase und Stimulus ($p > 0,005$; unkorrigiert; $k > 10$ Voxel). Signifikante Aktivierungen zeigten sich in Arealen des sogenannten Angstnetzwerks (Gorman, Kent, Sullivan & Coplan, 2000), also hauptsächlich in der linken Amygdala (Abb. 5.3), im anterioren cingulären Cortex (ACC), der anterioren Insula, den Basalganglien (z.B. Putamen) und den superioren und mittleren frontalen Cortex (MFC) ($p > 0,005$; unkorrigiert; $k > 10$ Voxel) und waren in post-hoc-Test auf die Konditionierungsphase bei den neutralen Gesichtern und in der Familiarisierungsphase bei den ärgerlichen Gesichtern zurückzuführen.

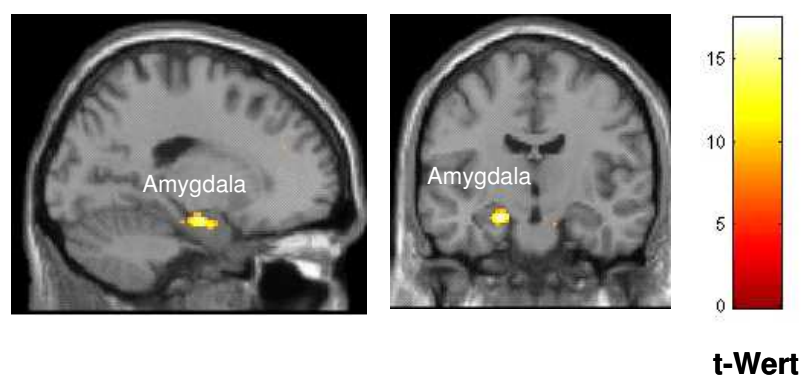


Abb. 5.3: Beispielhafte signifikante Interaktion Phase mit Stimulus. Die linke Amygdala ist dabei signifikant aktiviert ($p = 0.005$, unkorrigiert, 10 Voxels).

Die Daten ergaben, dass neben Amygdala und Insula auch andere bekannte Strukturen des Furchtnetzwerkes wie z.B. die anteriores Cingulum, der medial frontale Cortex (MFC) und die Basalganglien bei erfolgreicher Konditionierung hochsignifikant aktiviert wurden (Abb. 5.4) ($p > 0,005$; unkorrigiert; $k > 10$ Voxel).

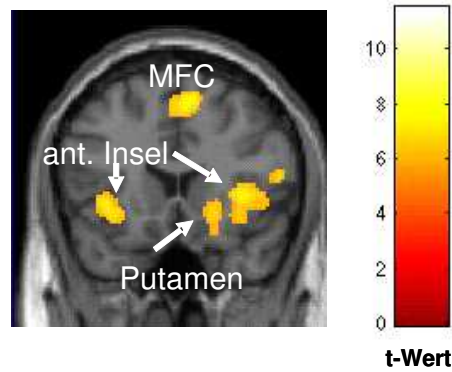


Abb. 5.4: Bei erfolgreicher Konditionierung wurden Areale des Furchtkreislaufs aktiviert ($p > 0,005$; unkorrigiert; $k > 10$ Voxel)

5.3. Diskussion

Die Pilotstudie bot zunächst eine gute Möglichkeit die Parameter für die Hauptstudie zu testen und das Design der Studie zu optimieren. Die Bewertungsdaten ergaben keinen Lerneffekt nach der Konditionierungsphase und ließen vermuten, dass nicht alle Probandinnen gewahr wurden, dass der aversive Ton mit spezifischen Gesichtern gekoppelt wurde. Leider fand nach der Untersuchung keine Änderung in der Bewertung der Stimuli statt, die mit dem aversiven Reizes gekoppelt worden waren.

Die Quote von dreizehn Teilnehmerinnen, die eine Konditionierungsreaktion aufwiesen, entspricht einer Konditionierungsrate von ca. 45%. Diese auf den ersten Blick geringe Rate ähnelt den Befunden aus einer Studie von Büchel und Kollegen (1999). Auch in jener Studie zeigte sich, dass eine Konditionierung in der Umgebung des Magnetresonanztomographen, nur bei circa 50% der gesunden Probanden erreicht werden konnte. Eine der wenigen Studien, die sich mit Einzelfallauswertungen im Bereich Konditionierung befasst haben sind LaBar und Kollegen (1998). Sie zeigen in ihrer fMRT Konditionierungsstudie, dass nur ein Prozentsatz der Teilnehmer von 20% eine Amygdala-Aktivierung, 40% anteriores Cingulum (caudal) und 80% anteriores Cingulum (rostral) Aktivierungen in der frühen Konditionierungsphase sowie eine 60% anteriores Cingulum (caudal) Aktivierungen in der späten Phase der Konditionierung bei zehn untersuchten gesunden Probanden aufwiesen.

Aus der relativ geringen Konditionierungsquote könnte geschlossen werden, dass die Umgebung des Magnetresonanztomographen bereits starke Auswirkungen auf das Angstempfinden der Teilnehmerinnen hatte. Um eine Zunahme an Angstempfinden zu erreichen, hätten die applizierten Reize salienter sein müssen. Darauf folgte für die Hauptstudie eine Erhöhung der Lautstärke des aversiven Tons auf 105 dB.

Desweiteren klagten die Probandinnen, dass sie während der 30-minütigen Konditionierungsphase bereits stark ermüdet waren und sich nicht mehr ausreichend auf die Stimuluspräsentation konzentrieren konnten. Eine Abfolge von 160 Präsentationen der vier Gesichter schien damit zu langwierig zu sein. In der Hauptstudie wurde die Anzahl der Darbietungen auf 28 pro Stimulus gekürzt.

Die Auswertung der Konditionierungsreaktionen aufweisenden Teilstichprobe verdeutlichte, dass neben Amygdala und Insula Aktivierungen auch andere furchtrelevante Gebiete wie anteriores Cingulum, Basalganglien und Gebiete des frontalen Cortex aktiv waren. Damit war ein Hinweis erbracht, dass das Paradigma zumindest bei einem Teil der Probandinnen zu einer erlernten emotionalen Reaktion geführt hat. Wie bereits Phelps und Kollegen (2001) berichteten, vermitteln Insula und das anteriore Cingulum (ACC) möglicherweise eine kortikale Repräsentation von Furcht an die Amygdala und diese Repräsentation scheint bei einigen Personen stärker zu sein.

Aus den Ergebnissen der Pilotstudie konnten zwei wichtige Schlussfolgerungen gezogen werden. Um generell eine höhere Konditionierungsquote zu erlangen, musste zum einen der aversive Reiz in seiner Intensität verstärkt werden, damit er in der Umgebung des Tomographen ausreichend aversiv wirkt. Zum anderen musste das Paradigma zeitlich gekürzt werden, damit während der Lernphase die Aufmerksamkeit der Teilnehmenden bei der gestellten Aufgabe verbleibe.

6. Hauptstudie

6.1. Methoden

6.1.1. Teilnehmerinnen

Die Teilnehmerinnen meldeten sich aufgrund von Presseartikeln in der Regionalpresse und einer Radiosendung (vgl. Pressemitteilung Anhang). Nach einem telefonischen Screening wurden die Teilnehmerinnen zu einem diagnostischen Gespräch eingeladen. Hier wurde das Strukturierte Klinische Interview für DSM-IV (SKID I; Wittchen, H. U., Wunderlich, U., Gruschwitz, S., & Zaudig, M.; 1997) eingesetzt. Ausgeschlossen wurden Frauen, die aufgrund

von ferromagnetischen Metallen im Körper oder körperlichen Erkrankungen nicht an der Magnetresonanztomographischen-Untersuchung (MRT) teilnehmen konnten und Personen mit einer Suchtproblematik oder einer psychotischen Erkrankung. Andere Komorbiditäten waren zugelassen, solange die Soziale Phobie klinisch relevant und im Vordergrund der aktuellen Problematik stand.

Rekrutiert wurden zwanzig Sozialphobikerinnen (41,7% hatten eine komorbide Diagnose: Zehn Personen erfüllten die Kriterien einer zusätzlichen Störung und zwei Personen die Kriterien von zwei weiteren und drei Personen die Kriterien von drei weiteren Störungen. Affektive Störungen: n = 12; Panikstörung: n = 1; Spezifische Phobie: n = 3; Essstörungen: n = 1; Generalisierte Angststörung: n = 5; Somatoforme Störung: n = 1), zwei mussten aufgrund von Bewegungsartefakten aus der Analyse ausgeschlossen werden. Der Altersdurchschnitt lag bei 42 Jahren (SD = 13,7; Altersspanne 21-65). Alle Teilnehmerinnen waren Rechtshänderinnen. Balanciert nach Alter und Händigkeit wurden achtzehn gesunde Probandinnen rekrutiert, die zum Zeitpunkt der Untersuchung und im letzten Lebensjahr keine Kriterien einer DSM-IV-Diagnose erfüllten. Ihr Altersdurchschnitt betrug 40 Jahre (SD = 14,3; Altersspanne 20-65).

Als psychopharmakologische Medikation haben in der Gruppe der Sozialphobikerinnen vier Personen angegeben, ein Antidepressivum und eine davon zusätzlich ein Neuroleptikum einzunehmen. Trotz dieser Medikation wurde das Vollbild einer Sozialen Angststörung zum Zeitpunkt der Datenerhebung erfüllt.

6.1.2. Messinstrumente

6.1.2.1. Erfassung sozialer Ängstlichkeit

Es wurden die Social Phobia Scale (SPS) und Social Interaction Anxiety Scale (SIAS; beide Fragebögen von Mattick & Clarke, 1998; dt. Stangier et al., 1999) zur Erfassung von Angst in sozialen Interaktionen sowie Bewertungssituationen verwendet. Beide Instrumente bestehen aus jeweils 20 Items, die auf fünfstufigen Likertskalen mit den Ausprägungen 0 (überhaupt nicht zutreffend) bis 4 (sehr stark zutreffend) eingeschätzt werden. Werte größer oder gleich 20 in der SPS und größer oder gleich 30 in der SIAS deuten auf das Vorliegen einer Sozialen Angststörung hin.

6.1.2.2. Erfassung depressiver Symptomatik und Stimmung

Das vereinfachte Beck Depressions-Inventar (BDI-V; Schmitt & Maes, 2000; in Anlehnung an: Beck, 1978; Kammer, 1983; Hautzinger et. al., 1994) wurde zur Erfassung des

gegenwärtigen Lebensgefühls hinzugezogen. Das Instrument eignet sich mit seinen ökonomischen 20 Items und der sechsstufigen sprachlich verankerten Antwortskala von „nie“ bis „fast immer“, alle bedeutsamen Symptome einer Depression und deren Schweregrad zu erfassen. Da depressive Symptome vermehrt komorbide zu einer Sozialen Angststörung auftreten, wurde die Skala zur Erfassung des Schweregrades dieser Symptome genutzt. Der Summenwert der 20 Items liegt im Bereich 0 bis 100, wobei Werte, die größer als 35 sind, auf eine klinisch relevante Depressivität mit ungefähr 90%iger Sicherheit hinweisen (Schmitt et al., 2003; Schmitt et. al. 2006).

6.1.2.3. Erfassung allgemeiner Psychopathologie

Mit dem Anxiety Sensitivity Index (ASI; Reiss et al., 1986; dt. Alpers, 2002) wurde eine generelle Neigung der Person, auf uneindeutige Situationen mit Angst zu reagieren, erfasst. Das Instrument besteht aus 16 Items auf fünfstufigen Likertskalen mit der Ausprägung 0 (sehr wenig) bis 4 (sehr viel). Der Summenwert liegt zwischen 0 und 64.

Das Patient Health Questionnaire (PHQ; Spitzer, Kroenke & Williams, 1999; dt. PHQ-D; Löwe, Spitzer, Zipfel & Herzog, 2002) erfasst Depressive Störungen, Panikattacken und Angstsymptome, Somatoforme Störungen, Essstörungen, Alkoholabusus bzw. -abhängigkeit, psychosoziale Funktionsfähigkeit und Stressoren sowie andere körperliche Belastungen. Der PHQ erfragt die Diagnosekriterien des DSM-IV. Die deutsche Fassung wurde von Gräfe, Zipfel, Herzog und Löwe (2004) validiert. Für die vorliegende Studie wurden die ersten drei Module mit insgesamt 44 Items herausgegriffen.

Das Depressionsmodul besteht aus neun Items mit einer vierstufigen verbal verankerten Antwortskala von „überhaupt nicht“ (0), „an einzelnen Tagen“ (1), „an mehr als der Hälfte der Tage“ (2) bis „beinahe jeden Tag“ (3). Die Summe der Punktwerte der Skala variiert zwischen 0 und 27. Ein Punktwert von weniger als 5 ist ein Hinweis auf keine depressiven Symptome, zwischen 5 und 10 ist eine leicht ausgeprägte Depressivität vorhanden. Bei Patienten mit einer Major Depression ist ein Punktwert von 10 oder höher anzunehmen, wobei bei 10 bis 14 von einem mittleren, 15 bis 19 ausgeprägten und 20 bis 27 schwersten Ausmaß an Depressivität angenommen wird (Kroenke et al., 2001; Löwe, Unützer, Callahan, Perkins & Kroenke, 2004; Löwe, Kroenke, Herzog & Gräfe, 2004).

Das Panikmodul hat 15 Items mit dichotomen ja/nein Antwortmöglichkeiten. Die anderen Angststörungen werden mittels sieben Items mit dreistufiger Skala von „überhaupt nicht“ bis „an mehr als der Hälfte aller Tage“ abgebildet. Werden die Fragen bezüglich des Auftretens mehrmaliger Panikattacken, die völlig unerwartet aufkamen und als stark beeinträchtigend

empfunden wurden, bejaht und werden mindestens vier weitere panikrelevante Körperempfindungen bejaht, kann das Vorliegen einer Panikstörung angenommen werden. Liegt übermäßige Nervosität oder Besorgnis an mehr als der Hälfte aller Tage vor und werden zusätzlich drei oder mehr Fragen bezüglich körperlicher Folgen der Nervosität mit an mehr als der Hälfte aller Tage eingeschätzt, kann eine Generalisierte Angststörung vermutet werden.

Das Modul der Somatoformen Störungen wird mit 15 Items erfasst. Die Skalierung der Antworten besteht aus drei Stufen von „nicht beeinträchtigt“ (0) über „wenig beeinträchtigt“ (1) bis „stark beeinträchtigt“ (2) für 13 Items. Zusätzlich kommen noch zwei Items aus dem Depressionsmodul hinzu („Schlafprobleme“ und „Müdigkeit oder Energielosigkeit“). Der Summenwert liegt zwischen 0 und 30. Mindestens drei der Items müssen mit der stärksten Ausprägung bewertet werden, um einen Hinweis auf ein somatisches Syndrom zu geben.

Alle Diagnosen erfordern weitere Abklärung, um z.B. einfache Trauerreaktion, den Einfluss von körperlichen Erkrankungen, Medikamenten oder anderen Drogen als biologische Ursache auszuschließen.

Als weiteres Screening-Instrument wurde der Generalized Anxiety Disorder Questionnaire IV (GAD-Q-IV; Newman et al., 2002) in die Studie aufgenommen, um Teilnehmerinnen mit einer potentiellen Generalisierten Angststörung zu identifizieren. Der Fragebogen besteht aus neun Items und erfragt die Diagnosekriterien der Generalisierten Angststörung nach DSM-IV. Gerlach, Patzelt und Andor (2008) haben hierzu einen Diagnoseschlüssel entwickelt, der die Einteilung in zwei Kategorien, Diagnosekriterien erfüllt oder nicht erfüllt, ermöglicht. Die Kriterien werden erfüllt, wenn Sorgen als übermäßig stark, häufig und belastend wahrgenommen wurden, wenn Schwierigkeiten bestanden die Sorgen zu kontrollieren und wenn es mindestens drei Sorgenthemen gab. Die Sorgen mussten mindestens während des letzten halben Jahres bestehen und mit drei körperlichen Symptomen einhergehen. Es musste ebenfalls eine mäßige Belastung durch die Sorgen und körperlichen Beschwerden bestehen.

6.1.2.4. Erfassung des negativen Interpretationsbias und Bewertung der Stimuli

Im Anschluss an die Untersuchung im Magnetresonanztomographen bewerteten die Teilnehmerinnen, wie häufig und mit welchem Stimulus zusammen während der Konditionierungsphase der aversive Ton (UCS) gepaart wurde. Dies erfolgte mittels einer zehnstufigen Antwortskala von 0 („nie“) bis 100 („immer“).

Abschließend wurden zwei Fragen zum aversiven Reiz gestellt. Eine bezüglich seiner negativen Valenz und eine zu seiner Schreck auslösenden Wirkung. Beide Items wurden mittels einer fünfstufigen Likertskala („gar nicht“, „sehr wenig“, „etwas“, „stark“ bis „sehr stark“) bewertet.

Der Bewertungsbogen befindet sich im Anhang A2.

6.1.3. Stimulusmaterial

Als Stimulusmaterial dienten vier Fotos von vier Männern, mit zwei neutralen und zwei ärgerlichen Gesichtsausdrücken (siehe Abb. 6.1). Die Bilder wurden der Sammlung Karolinska Directed Emotional Faces (KDEF, Lundqvist, Flykt & Öhman, 1998) entnommen. Calvo und Lundqvist (2008) untersuchten wie adäquat einzelne Emotionen der KDEF Bilder von Betrachtern unterschieden werden können. Sie fanden heraus, dass neutrale Gesichter zu 97,4% und ärgerliche Gesichter zu 89,3% richtig erkannt wurden.



Abb. 6.1: Alle verwendeten Stimuli der Bilderserie KDEF (die ersten beiden Bilder a1 und n1 wurden als konditionierte Stimuli (CS+) mit dem aversiven Ton (UCS) gepaart)

Während der Untersuchung im Magnetresonanztomographen wurde die Wirkung der Stimuli auf die Versuchsperson mit Hilfe des Self Assessment Manikin (SAM; Lang, 1985) beurteilt (Abb. 6.2). Es wurden zwei der drei SAM-Dimensionen, Valenz und Arousal, herausgegriffen und mit allen Stimuli sowie zwei Fragen verknüpft dargeboten. Die Dimension Valenz wurde zur Beurteilung der Frage: „Wie angenehm oder unangenehm finden Sie das Bild?“ und Arousal zur Beurteilung der Frage: „Wie angespannt macht Sie das Bild?“ verwendet. Die ursprüngliche neunstufige SAM-Skala wurde im Rahmen der Studie in einer verkürzten fünfstufigen Ausprägung dargeboten. Die Skala Valenz bestand aus fünf Darstellungen eines schematischen Gesichtes, das zwei unterschiedlich starke Grade der Unzufriedenheit, einen

neutralen Gesichtsausdruck sowie zwei Ausprägungen der Zufriedenheit darstellt. Die Skala Arousal bestand aus fünf Darstellungen eines schematischen Männchens, das von Stufe zu Stufe aufgewühlter und nervöser erscheint. Die Versuchspersonen konnten mit Hilfe eines beweglichen Balkens unterhalb der SAM-Skalen ihre Bewertung einstellen.

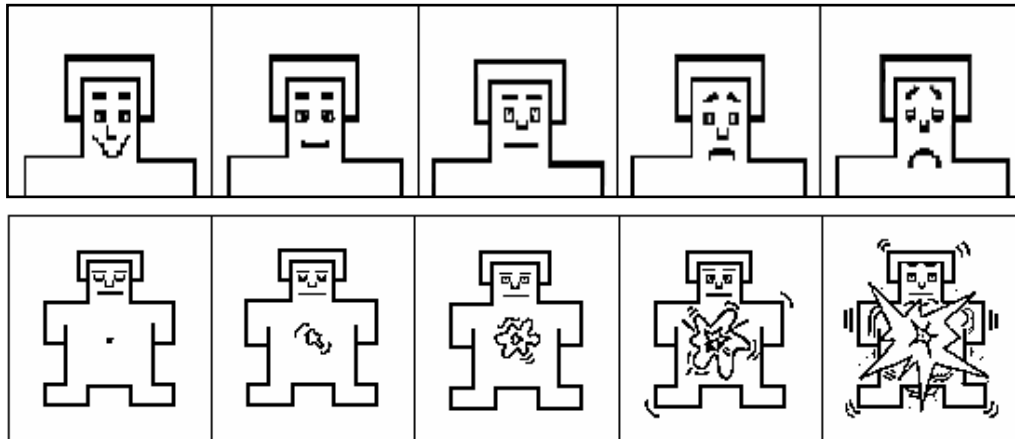


Abb. 6.2: SAM-Skalen Valenz (oben) und Arousal (unten) (Abbildung nach Lang (1965) verändert)

6.1.4. Funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT)

Zunächst wird kurz das experimentelle Design der Hauptstudie erläutert. Danach wird ein Verfahren der Datenauswertung (Region of Interest (ROI) Masken) skizziert und die Full-Factorial-Analysen vorgestellt, die für die gesamte Auswertung der Hauptstudie verwandt wurden.

6.1.4.1. Experimentelles Design (fMRT)

Das in dieser Studie verwendete ereigniskorrelierte fMRT Design („Event-Related-fMRI“) ermöglichte eine differenzierte Messung singulärer Ereignisse. Dabei wird zu jedem Ereignis eine HR Funktion gebildet. Damit alle Bedingungen eine annehmbare Menge an Ereignissen hatten, wurde jede Bedingung 14mal gemessen.

In der Studie wurde ein pseudorandomisiertes Design verwendet, das in sich eine gänzlich randomisierte Darbietung der Stimuli ermöglicht, jedoch aus Auswertungsgründen nicht jeweils von Versuchsperson zu Versuchsperson neu randomisiert wurde. Als Konditionierungsform wurde das „delayed conditioning“ gewählt, bei dem der aversive Reiz

überlappend am Ende der Darbietungszeit des konditionierten Stimulus (CS+) erfolgt. Damit ist die zeitliche Kopplung beider Reize eindeutiger zu erkennen.

Für die Dauer der intertrail Intervalle (ITI) wurden Jitter von 6250, 6500, 7000 und 7500 Millisekunden gewählt, diese entsprechen intertrail Intervallen von 8,75 bis 10 Sekunden. Somit waren Interstimulus-Intervalle 3,5 bis 4-fach so lang wie eine einzelne Stimulusreizung.

Es wurden keine Nullevents eingebaut, da diese aufgrund des Zeitaufwands eine deutliche Verlängerung des Experiments verursacht hätten.

6.1.4.2. „Region of Interest“ (ROI)

Die Aktivierung in einem bestimmten Bereich (ROI) spielt in der funktionellen Bildgebung eine wichtige Rolle, sie ermöglicht eine differenzierte Untersuchung eines zuvor festgelegten anatomischen bzw. funktionellen Bereichs. Das SPM bietet diverse Möglichkeiten zur Erstellung ausgewählter ROI-Masken mit Hilfe anatomischer Landmarken des normalisierten Gehirns. Die ausgewählten Regionen sollen gleich groß sein. Dabei empfiehlt SPM kugelförmige „Regions of Interest“ mit einem Radius von 6-8mm.

6.1.4.3. Full-Factorial-Analysen

Es wurden mehrere Full-Factorial-Analysen (MANOVA) mit drei fixen Faktoren durchgeführt, da das SPM nicht mehr als drei Faktoren mit in einem Modell integrieren kann. Zum einen wurden die Gruppen separat voneinander untersucht, indem Phase des Experiments (Familiarisierungs-, Konditionierungs- und Extinktionsphase), Emotion (neutral/ ärgerlich) und Stimulus (CS+ ungepaart/ CS-) betrachtet wurden. Zum anderen wurden alle drei Phasen getrennt von einander mit den Faktoren Gruppe (Sozialphobikerinnen/ Kontrollen), Emotion (neutral/ ärgerlich) und Stimulus (CS+ ungepaart/ CS-) analysiert.

Anschließend wurden noch Zwei-Stichproben t-Tests zu ausgewählten Kontrasten berechnet (Post-hoc Tests).

Zusätzlich wurde die Konditionierungsphase in zwei Teile, eine frühe und eine späte Phase, aufgeteilt. Damit entstand die Möglichkeit zeitliche Interaktionen bestimmter Hirnareale zu untersuchen (vgl.: Büchel et al., 1999; Morris & Dolan, 2004). Da bereits in vorgestellten Studien Hinweise auf die zu untersuchenden Areale vorlagen (Amygdala, Anterior Cingulärer Cortex und Insula), konnten Maskierungen des Gesamtgehirns mit Region of Interest (ROI) Masken erfolgen, um die Aktivierungen in ausgewählten Arealen genauer zu analysieren.

Es wurden für die Konditionierungs- und Extinktionsphase zwei unterschiedliche Masken erstellt. In der Konditionierungsphase wurde eine Maske mit vier Arealen im limbischen Bereich (Amygdala, Anterior Cingulärer Cortex und Insula) sowie dem Teil des Fusiform Gyrus, der mit Gesichtererkennung assoziiert ist, mit Hilfe des AAL-Atlases nach Tzourio-Mazoyer und Kollegen (2002) angefertigt. In der Extinktionsphase fand eine genauere Betrachtung des ventro-medialen und superioren präfrontalen Cortex (vmPFC, sPFC), des Hippocampus, der Insula, der Amygdala, und des posterioren und anterioren Cingulum (PCC, ACC) statt.

6.1.5. Untersuchungsablauf

Nach dem diagnostischen Gespräch und der Abklärung körperlicher Tauglichkeit zur MR Untersuchung, wurden die in die Studie eingeschlossenen Teilnehmerinnen gebeten, ins Haus Rosenbach des Universitätsklinikums Münster zu kommen. Dort fanden Aufklärung über mögliche Risiken und das Ausfüllen der Einverständniserklärung statt. Anschließend füllten die Teilnehmenden psychometrische Fragebögen aus.

Die Probandinnen sahen zunächst außerhalb des Tomographen eine verkürzte Demonstration des Untersuchungsablaufs auf einem Laptop. Dabei konnten sich die Teilnehmenden mit dem Bewerten der Stimuli vertraut machen. Es folgte das Lagern und Verkabeln im Tomographen. Neben einer Notklingel, die in der Nähe der linken Hand platziert war, erhielten die Untersuchten einen Taster mit zwei Knöpfen, einen Kopfhörer. Falls eine Kurzsichtigkeit ausgeglichen werden musste, wurde eine entsprechend korrigierende Schwimmbrille eingesetzt, die die Funktionsfähigkeit des Magnetresonanztomographen nicht beeinträchtigte. In der Kopfspule (TR-Head) befand sich ein um 45° gekippter Spiegel, der den Teilnehmerinnen eine Sicht durch die Tomographenöffnung nach hinten bot.

Das Stimulusmaterial wurde mittels eines Projektors (Sharp mit einer speziellen Abschirmung, Firma Convilex, Magdeburg) auf einen Spiegel und anschließend auf eine milchige Plexiglaswand projiziert. Die Projektionsgröße entsprach einem 15-Zoll Monitor. Die Plexiglaswand befand sich am Kopfe der Spulenöffnung.

Die funktionelle MR Untersuchung begann mit einer strukturellen Sequenz von 30 Sekunden Länge, bei der jeweils drei Schichten transversal, sagittal und longitudinal aufgenommen wurden. Dieser Teil diente der Planung des Schichtverlaufes während der funktionellen Aufnahmen.

Das Experiment bestand aus 648 einzelnen Kopfaufnahmen (Dynamiken) und dauerte circa eine halbe Stunde. Es teilte sich in drei Phasen Familiarisierung, Konditionierung und

Extinktion auf (siehe Abb. 6.3). In der Familiarisierungsphase wurden alle vier Gesichter in randomisierter Reihenfolge jeweils sieben Mal für 2,5 Sekunden dargeboten. Die Intertrialintervalle zwischen den Stimulusdarbietungen betragen 6,25 bis 7,5 Sekunden, die Probandinnen sehen dabei eine schwarze Abbildung mit einem weißen Fixationskreuz. Diese Phase diente dazu, die initiale Reaktion der Versuchspersonen auf die Darbietung der Gesichter zu messen. Danach erfolgte die Konditionierungsphase, d.h. Kopplung von jeweils einem neutralen und einem ärgerlichen Gesicht mit einem aversiven Reiz. Als aversiver Reiz wurde ein unangenehmer Ton, (weißes Rauschen von 105 dB) jeweils in den letzten 0,5 Sekunden der Bilddarbietung appliziert (Delay-conditioning). Diese assoziative Kopplung wurde in 50% der Fälle vorgenommen. Vierzehn neutrale und vierzehn ärgerliche Bilder wurden zusammen mit dem aversiven Reiz dargeboten. Insgesamt wurde jeder Stimulus jeweils 28 Mal präsentiert. Während der Extinktion sahen die Teilnehmerinnen die Männergesichter wie in der Familiarisierungsphase jeweils sieben Mal. Jeder Phase folgte eine Bewertung der Gesichter durch die Probandinnen mittels der SAM Skalen. Im Anschluss an die MRT Untersuchung erhielten die Teilnehmerinnen einen Fragebogen zur Erfassung des negativen Interpretationsbias und zur Bewertung der aversiven Reizes (UCS).

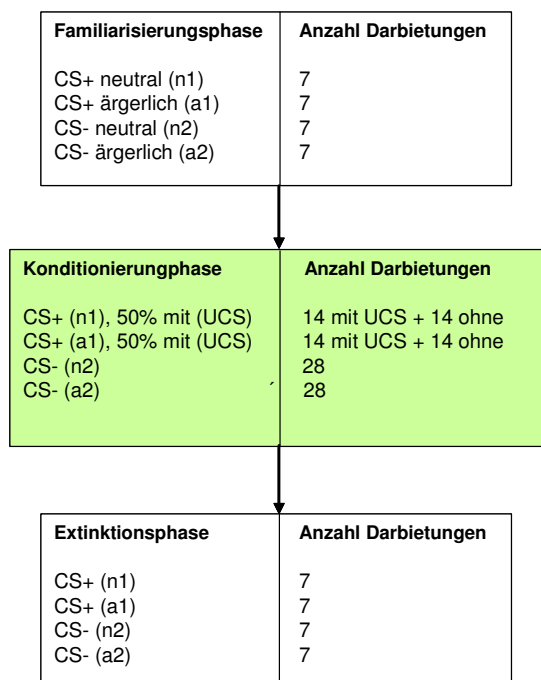


Abb. 6.3: Alle Phasen des Experiments mit Anzahl der Darbietungen des jeweiligen Stimulus

6.2. Ergebnisse

6.2.1. Fragebogenmaße

Erwartungsgemäß unterschieden sich die Sozialphobikerinnen von den gesunden Kontrollpersonen signifikant bezüglich der symptom-spezifischen Fragebogenwerte (Tab. 6.4). Die sozial Ängstlichen Probandinnen und Kontrollen zeigten auf den symptom-spezifischen Fragebögen Werte, die mit denen aus ähnlichen Untersuchungen vergleichbar waren (Stevens, Rist & Gerlach, 2009; Gerlach et al., 2006; Coles & Heimberg, 2005; Gerlach et al. 2001). Im Anhang B sind alle einzelnen Werte einzusehen.

Die Diagnosen für GAD-Q und PHQ-D wurden mittels Fisher's exact Test nach Siegel und Castellan (1988) durchgeführt. Sozialphobikerinnen und Kontrollen unterschieden sich signifikant in der Diagnose Major Depression ($p = 0,001$). Alle anderen Diagnosen waren zwischen den Gruppen nicht signifikant unterschiedlich.

Tab. 6.4: Vergleich von Sozialphobikerinnen und Kontrollpersonen bezüglich des Alters und der Fragebogenmaße

	Sozialphobiker N = 18	Kontrollen N = 18	Gruppenvergleich Soz. vs. Kontrollen
Alter	41,94 (14,1)	40,22 (14,3)	n.s.
SPS	36,22 (13,9)	10,00 (10,8)	F(1, 34) = 40,04**
SIAS	43,78 (17,7)	15,06 (10,1)	F(1, 34) = 35,81**
BDI-V	42,06 (14,4)	17,28 (11,5)	F(1, 34) = 32,48**
ASI	30,56 (11,3)	12,11 (7,2)	F(1, 34) = 34,45**
GAD-Q-IV	7	4	n.s. ($p = 0,23$)
PHQ-D Panik	2	1	n.s. ($p = 0,50$)
PHQ-D Leicht Dep.	1	0	n.s. ($p = 0,50$)
PHQ-D Major Dep.	8	0	($p = 0,001$)*
PHQ-D Somato.	5	2	n.s. ($p = 0,20$)

Anmerkungen: Angegeben werden Mittelwerte, in Klammern befinden sich Standardabweichungen bzw. Freiheitsgrade. In den letzten fünf Zeilen werden Häufigkeiten angegeben.

SPS = Social Phobia Scale; SIAS = Social Interaction Anxiety Scale; BDI-V: Beck Depressions-Inventar modifizierte Fassung; ASI: Angst-Sensitivitäts Index (16 Items); PHQ-D: Gesundheitsfragebogen für Patienten mit den Diagnosekategorien: Panik und andere Angststörungen (PHQ-D Panik), Leicht ausgeprägte depressive Symptome (PHQ-D Leicht Dep.), Major Depression (PHQ-D Major Dep.) und somatoforme Störungen (PHQ-D Somato.)

n.s. nicht signifikant; * signifikant; ** $p < 0,0001$

Die Gruppen unterschieden sich nicht signifikant in ihrer Altersverteilung (siehe Anhang B1).

6.2.2. Bewertung der Stimuli im Magnetresonanztomographen

Zunächst wurden zwei ANOVA (GLM) mit dem Zwischensubjektfaktor Gruppe (Sozialphobikerinnen/ Kontrollen), sowie dem Innersubjektfaktor Phase (Familiarisierung/ Konditionierung/ Extinktion) und den vier Stimuli als Messwiederholung (neutraler CS+/ n1; neutraler CS-/ n2; ärgerlicher CS+/ a1; ärgerlicher CS-/ a2) für die Bewertung der Valenz und des Arousal separat berechnet.

6.2.2.1. Unangenehm – Angenehm (Valenz)

Bei der Valenz wurde nur ein signifikanter Haupteffekt der Phase für das konditionierte ärgerliche Gesicht (a1/ CS+) ($F(1,34) = 7,122$; $p = 0,002$; Effektstärke $\eta^2 = 0,174$) gefunden (Abb. 6.5). Wie in der Abbildung 6.5 zu erkennen ist, veränderte sich die Einschätzung des ärgerlichen Stimulus (CS+), der ärgerliche konditionierte Reiz wurde nach der Konditionierungsphase als unangenehmer und nach der Extinktion wieder leicht positiver beurteilt.

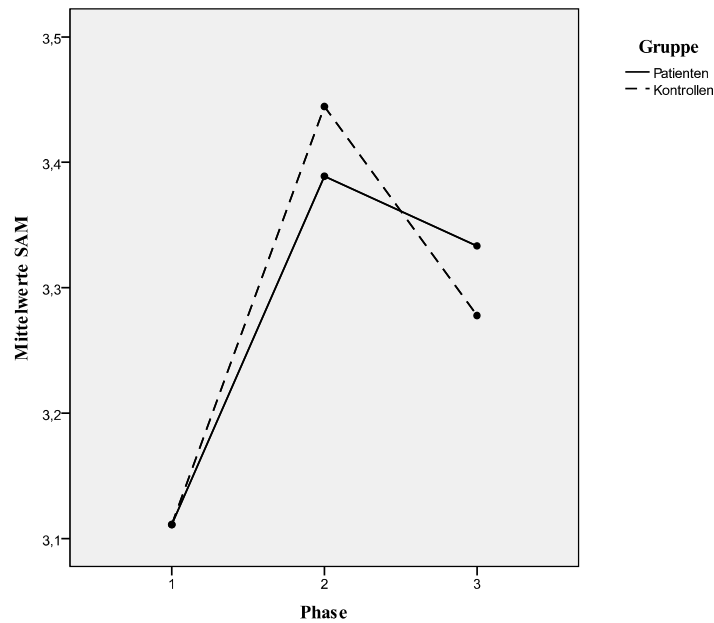


Abb. 6.5: Haupteffekt der Phase beim konditionierten ärgerlichen Gesicht (a1/ CS+) unabhängig von der Gruppenzugehörigkeit für die Einschätzung der Valenz; Phase: 1 - Familiarisierung, 2 - Konditionierung, 3 - Extinktion;

Die Ergebnisse aller anderen Stimuli waren nicht signifikant:

n1 (CS+) (F(1,34) = 0,659; p = 0,520; Effektstärke $\eta^2 = 0,019$)

n2 (CS-) (F(1,34) = 0,606; p = 0,548; Effektstärke $\eta^2 = 0,018$)

a2 (CS-) (F(1,34) = 1,314; p = 0,275; Effektstärke $\eta^2 = 0,037$)

Es war keine Interaktion von Phase und Gruppe signifikant:

n1 (CS+) (F(1,34) = 0,659; p = 0,520; Effektstärke $\eta^2 = 0,019$)

n2 (CS-) (F(1,34) = 0,606; p = 0,548; Effektstärke $\eta^2 = 0,018$)

a1 (CS+) (F(1,34) = 1,314; p = 0,275; Effektstärke $\eta^2 = 0,037$)

a2 (CS-) (F(1,34) = 1,314; p = 0,275; Effektstärke $\eta^2 = 0,037$)

6.2.2.2. Erregung (Arousal)

Die Erregung wies einen signifikanten Haupteffekt der Phase beim konditionierten neutralen Gesicht (n1/ CS+) (F(1,34) = 8,238; p = 0,001; Effektstärke $\eta^2 = 0,195$) (Abb. 6.6) und beim konditionierten ärgerlichen Gesicht (a1/ CS+) (F(1,34) = 9,514; p = 0,0001; Effektstärke $\eta^2 =$

0,232) auf (Abb. 6.7). Beide konditionierten Reize (CS+) zeigten nach der Konditionierungsphase eine stärkere Erregung bei Sozialphobikerinnen und den Kontrollpersonen. Die Gruppen unterschieden sich nicht signifikant von einander.

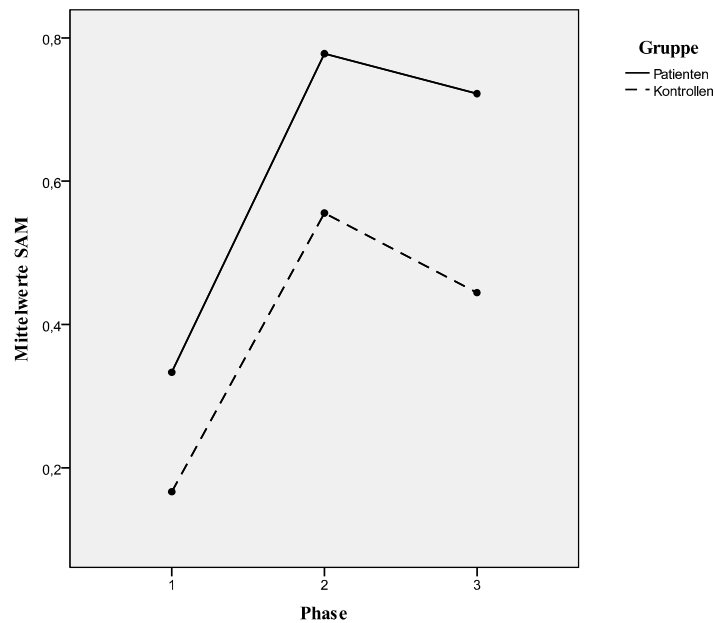


Abb 6.6: Haupteffekt der Phase bezüglich der Erregung beim konditionierten neutralen Gesicht (n1/ CS+) unabhängig von der Gruppe für die Einschätzung der Erregung; Phase: 1 - Familiarisierung, 2 - Konditionierung, 3 -Extinktion;

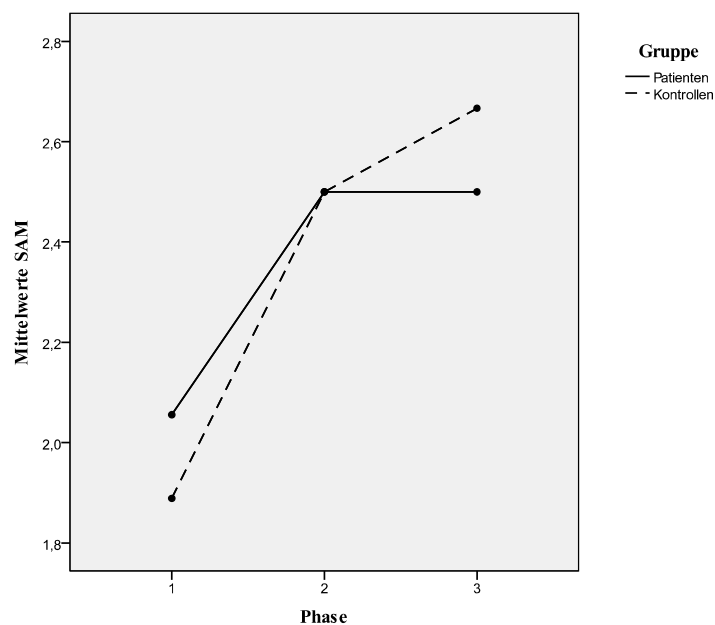


Abb 6.7: Haupteffekt der Phase bezüglich der Erregung beim konditionierten ärgerlichen Gesicht (a1/ CS+) unabhängig von der Gruppe für die Einschätzung der Erregung; Phase: 1 - Familiarisierung, 2 - Konditionierung, 3 - Extinktion;

Es gab keine signifikanten Haupteffekte der Phase für die unkonditionierten Gesichter:

n2 (CS-) (F(1,34) = 0,116; p = 0,890; Effektstärke $\eta^2 = 0,003$)

a2 (CS-) (F(1,34) = 1,048; p = 0,356; Effektstärke $\eta^2 = 0,030$)

Für die Skala Erregung gab es jedoch eine signifikante Interaktion von Phase und Gruppe beim unkonditionierten neutralen Stimulus (n2/ CS-) (F(1,34) = 3,610; p = 0,03; Effektstärke $\eta^2 = 0,096$) (Abb. 6.8). Bei den Sozialphobikerinnen nahm die Erregung gegenüber dem zweiten neutralen Stimulus, der nicht mit dem aversiven Ton (UCS) gepaart wurde, nach der Konditionierungsphase ab und bei den Kontrollen stieg sie nach der Lernphase an.

Abbildungen zu allen nicht signifikanten Ergebnissen befinden sich im Anhang B1 (Abb. B 1.5 – Abb. B 1.8).

Alle weiteren Interaktionen von Phase und Gruppe waren nicht signifikant:

n1 (CS+) (F(1,34) = 0,131; p = 0,878; Effektstärke $\eta^2 = 0,004$)

a1 (CS+) (F(1,34) = 0,602; p = 0,551; Effektstärke $\eta^2 = 0,017$)

a2 (CS-) (F(1,34) = 0,237; p = 0,790; Effektstärke $\eta^2 = 0,007$)

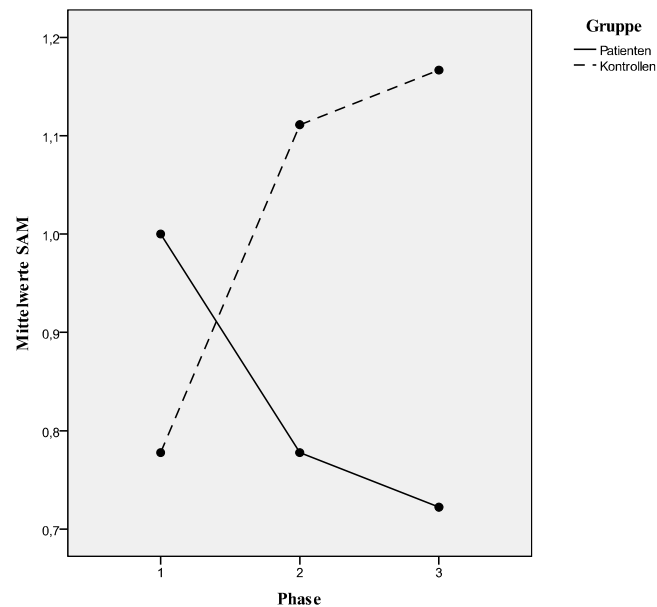


Abb. 6.8: Interaktion von Phase und Gruppe beim unkonditionierten neutralen Stimulus (n2/ CS-)

(* Signifikanzniveau: p < 0,05) für die Einschätzung der Erregung; Phase: 1 - Familiarisierung, 2 - Konditionierung, 3 - Extinktion;

6.2.3. Einschätzung der Stimuli nach der MRT-Untersuchung

6.2.3.1. Negativer Interpretationsbias

Die Ergebnisse der Befragung der Teilnehmerinnen im Anschluss an die Untersuchung im Magnetresonanztomographen werden in der Abbildung der Histogramme vorgestellt (Siehe Abb. 6.9 – 6.12). Bei den unkonditionierten Reizen (CS-/n2 und a2) war eine deutliche linksschiefe Verteilung zu erkennen (Abb. 6.10 und 6.12). Nur beim unkonditionierten ärgerlichen Gesicht (CS-/a2) schätzten sehr wenige Sozialphobikerinnen den Zusammenhang richtig ein und glaubten, dass der Reiz nicht mit dem aversiven Ton gekoppelt wurde (Abb. 6.12 rechts).

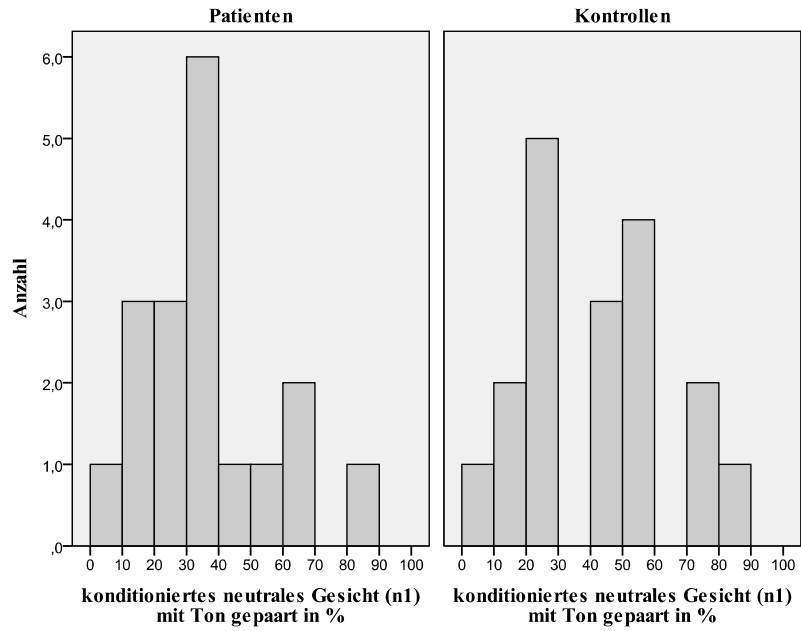


Abb. 6.9: Histogramme von Sozialphobikern und Kontrollen zur Einschätzung der Häufigkeit des applizierten aversiven Tons (UCS) beim konditionierten neutralen Gesicht (CS+/n1)

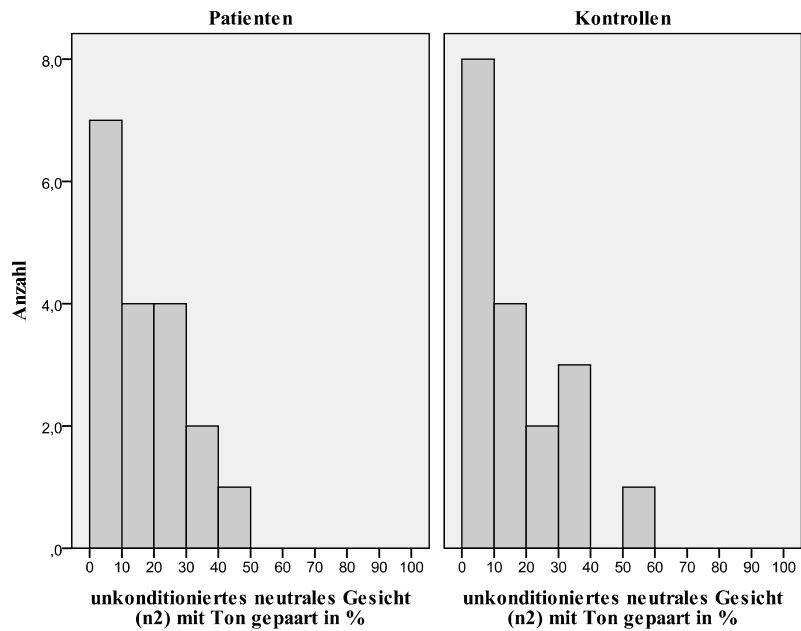


Abb. 6.10: Histogramme von Sozialphobikern und Kontrollen zur Einschätzung der Häufigkeit des applizierten aversiven Tons (UCS) beim unconditionierten neutralen Stimulus (CS-/n2)

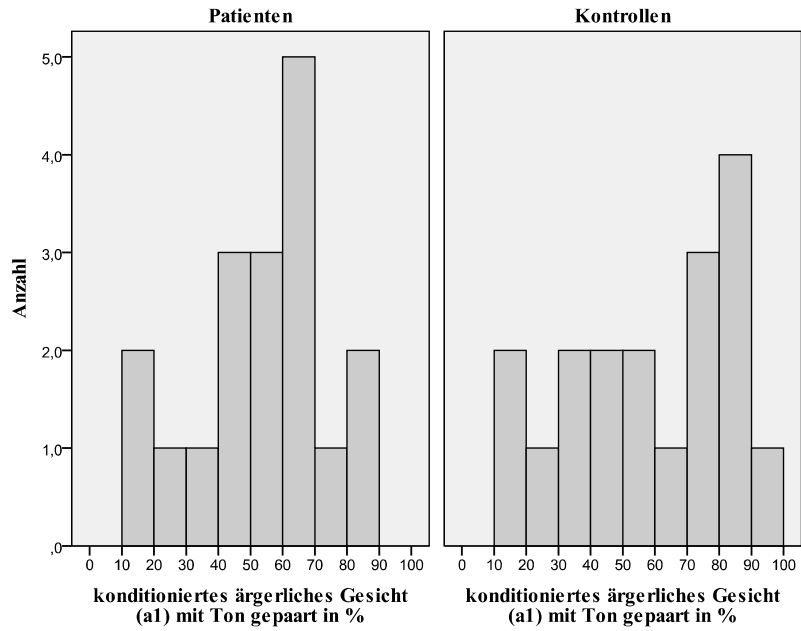


Abb. 6.11: Histogramme von Sozialphobikern und Kontrollen zur Einschätzung der Häufigkeit des applizierten aversiven Tons (UCS) beim konditionierten ärgerlichen Stimulus (CS+/a1)

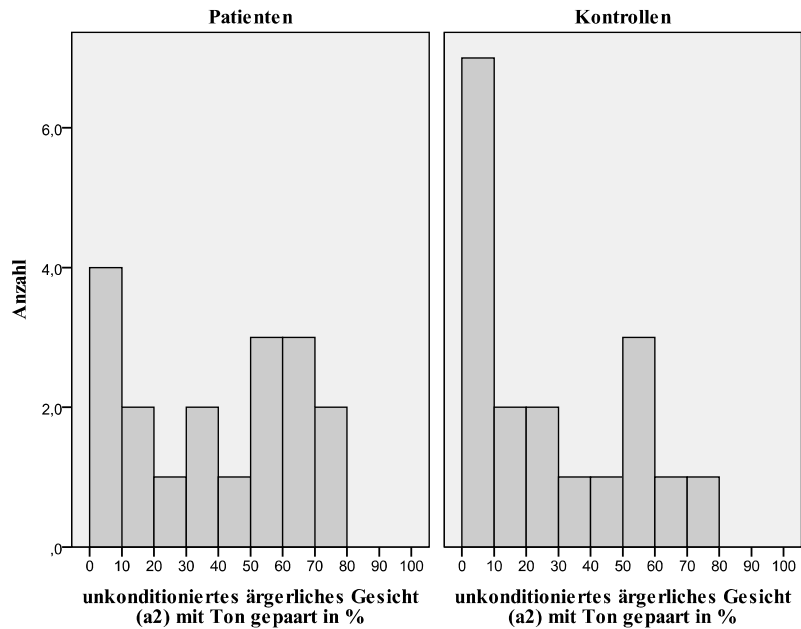


Abb. 6.12: Histogramme von Sozialphobikern und Kontrollen zur Einschätzung der Häufigkeit des applizierten aversiven Tons (UCS) beim unconditionierten ärgerlichen Stimulus (CS-/a2)

Um die Prozentwerte mittels einer ANOVA auswerten zu können, wurde eine arcsinus Transformation der Werte vorgenommen (Wiener, Brown & Michels, 1991).

Es wurde anschließend eine ANOVA (GLM) mit dem Zwischensubjektfaktor Gruppe (Sozialphobikerinnen/ Kontrollen), sowie den Innersubjektfaktoren Emotion (neutral/ ärgerlich) und Stimulus (CS+/ 1; CS-/ 2) für die Bewertung des negativen Interpretationsbias berechnet.

Die Analyse ergab zwei signifikante Haupteffekte: einerseits für Emotion ($F(1,34) = 32,27$; $p = 0,0001$; Effektstärke $\eta^2 = 0,487$) und andererseits für Stimulus ($F(1,34) = 22,04$; $p = 0,0001$; Effektstärke $\eta^2 = 0,393$) (Abb. 6.13). Die Abbildung 6.13 verdeutlicht, dass den ärgerlichen Gesichtern im Vergleich zu den neutralen Reizen eine höhere Kopplung mit dem aversiven Ton (UCS) zugeschrieben wurde. Der zweite Haupteffekt war auf die konditionierten Stimuli (CS+/n1 und a1) zurück zu führen. Die Teilnehmerinnen ordneten diesen Reizen höhere Wahrscheinlichkeiten zu mit dem unangenehmen Ton zusammen präsentiert worden zu sein. Die Gruppen unterschieden sich nicht signifikant in ihren Bewertungen.

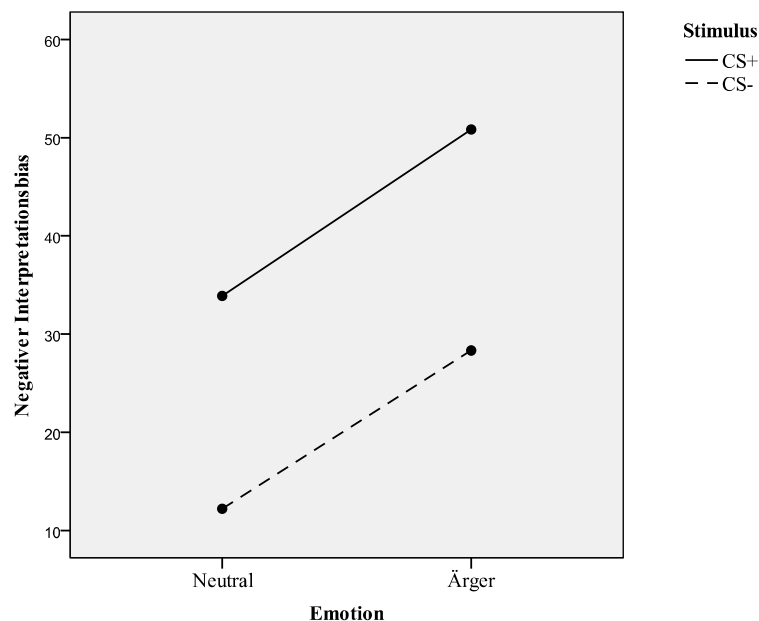


Abb. 6.13: Einschätzungen des negativen Interpretationsbias in Abhängigkeit von der Emotion (neutral/ ärgerlich) und der Bedingung (CS+/ CS-) des Stimulus

6.2.3.2. Bewertung des aversiven Tons (UCS)

Beide Gruppen unterschieden sich nicht signifikant in ihrer Bewertung des aversiven Tons (UCS) nach der Untersuchung (Valenz: $t = 0,334$; $p = 0,74$; Schreckhaftigkeit: $t = -0,160$; $p = 0,87$). Sie schätzten ihn durchschnittlich als stark unangenehm und stark erschreckend ein.

6.2.3.3. Fragebogendaten und Bewertung des Tons

Es fand sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Bewertung des aversiven Tons (UCS) und den Fragebogendaten (SPS, SIAS, BDI, ASI). Die Tabelle mit den Korrelationen befindet sich im Anhang B1 (Tab. B 1.3 – Tab. B 1.4).

6.2.4. fMRT-Analyse

Zunächst wurden die drei Phasen (Familiarisierung, Konditionierung, Extinktion) einzeln untersucht. Es werden im Folgenden die wichtigsten Ergebnisse dargestellt, alle restlichen Aktivierungen befinden sich im Anhang B2.

6.2.4.1. Familiarisierung

In der Familiarisierungsphase sollten zwei wichtige Aspekte geprüft werden:

- Sind die verwendeten Bilderpaare (neutrales und ärgerliches Gesicht), die später als konditionierte (CS+) und unkonditionierte Stimuli (CS-) fungierten, vergleichbar?
- Reagieren Sozialphobikerinnen mit größeren Aktivierungen der furchtrelevanten Zentren im Gehirn auf die Präsentation von ärgerlichen Gesichtern im Vergleich zu neutralen Reizen?

Dabei wurde besonders auf einen Haupteffekt der Stimulusart und eine Interaktion von Gruppe x Emotion geachtet. Es wurden alle Haupteffekte und Interaktionen berechnet. Für jedes signifikante Ergebnis wurde im Anschluß ein t-Test Vergleich (post-hoc-Test) durchgeführt, um die Richtung des Zusammenhangs zu bestimmen.

Die Analyse erbrachte folgende Ergebnisse:

Es lag kein signifikanter Aktivierungsunterschied zwischen dem ungepaarten konditionierten Stimulus (CS+) und dem unkonditionierten Stimulus (CS-) vor (unkorrigiert $p < 0,001$; $k > 10$ Voxel). Es gab keinen signifikanten Haupteffekt für den Faktor Stimulusart, damit waren beide verwendeten Bilderpaare vor der Lernphase vergleichbar.

Eine Full-Factorial-Analyse (ANOVA) mit dem Zwischensubjektfaktor Gruppe (Sozialphobikerinnen/ Kontrollen), sowie den Innersubjektfaktoren Emotion (neutral/

ärgerlich) und Stimulus (CS+/ 1; CS-/ 2) erbrachte zwei signifikante Haupteffekte für Gruppe und Emotion ($p < 0,05$; FDR korrigiert; $k > 10$ Voxel).

Ein Post-Hoc-Test zum Haupteffekt der Gruppe verdeutlichte, dass Kontrollen im rechten Gyrus Fusiformus (BA 37), rechten Anteriemem Cingulum (BA 24) (siehe Abb. 6.14) sowie in einigen visuellen und frontalen Hirnregionen stärker aktivieren als Sozialphobikerinnen ($p < 0,05$; FDR korrigiert; $k > 10$ Voxel) (Anhang B2, Tab. B 2.7).

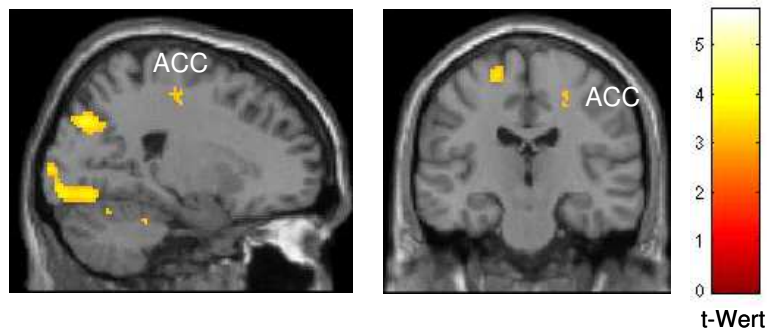


Abb. 6.14: Familiarisierungsphase: Kontrollen zeigen höhere Aktivierungen im rechten anterioren Cingulum (BA 24) als Sozialphobikerinnen ($p < 0,05$; FDR korrigiert; $k > 10$ Voxel)

Der Haupteffekt der Emotion war auf stärkere Aktivierungen bei Betrachtung der neutralen Gesichtsausdrücke im Vergleich zu den ärgerlichen Gesichtern zurückzuführen und erbrachte im rechten Gyrus Fusiformus (BA 19), rechtem Cingulum (BA 31), rechter Insula, in beiden anterioren Cingulae (BA 32) sowie in einigen okzipitalen und frontalen Gebieten signifikant stärkere Aktivierungen ($p < 0,05$; FDR korrigiert; $k > 10$ Voxel) (Anhang B2, Tab. B 2.8). Damit konnte nicht gezeigt werden, dass Sozialphobikerinnen stärkere Aktivierungen bei ärgerlichen Gesichtern aufweisen. Generell zeigten beide Gruppen eher limbische Aktivierungen beim neutralen Gesichtsausdruck.

Es lagen keine signifikanten Interaktionen der einzelnen Faktoren mit der Gruppe oder unter einander auf einem Untersuchungsniveau von unkorrigiertem $p < 0,001$ ($k > 10$ Voxel) vor.

6.2.4.1.1. Zusammenfassung Familiarisierungsphase

Es wurde kein Unterschied in der Verarbeitung der konditionierten (CS+) und der unkonditionierten (CS-) Stimuli festgestellt, somit waren die verwendeten Bilderpaare vor der Lernphase vergleichbar.

Die Gruppen wiesen unterschiedliche Aktivierungsmuster auf. Die Kontrollen zeigten höhere Aktivierungen im anterioren Cingulum (BA 24). Außerdem erzeugten die neutralen Gesichter stärkere Aktivierungen in den limbischen Gebieten wie anteriorem Cingulum (BA 32), Cingulum (BA 31) und Insula. Es lagen keine signifikanten Interaktionen vor. Damit konnte nicht belegt werden, dass Sozialphobikerinnen stärkere Aktivierungen bei ärgerlichen Gesichtern aufweisen. Generell zeigten beide Gruppen eher limbische Aktivierungen bei den neutralen Gesichtern.

6.2.4.2. Konditionierung

Für die Konditionierungsphase wurden vier separate Full-Factorial-Analysen durchgeführt werden. Um die erste Hypothese zu untersuchen, ob Furchtkonditionierung beim ärgerlichen Gesichtsausdruck im Vergleich zu neutralen Gesichtern leichter gelingt, wurden die beiden Gruppen separat von einander betrachtet.

Im zweiten Teil fand ein Gruppenvergleich statt, um die Frage zu überprüfen, ob Sozialphobikerinnen leichter zu konditionieren sind als gesunde Kontrollpersonen. Im Rahmen dieses Vergleiches wurden beide Emotionen separat betrachtet. Anschließend wurde die soziale Ängstlichkeit als Regressor (SPS Fragebogenwerte) mit in die Berechnungen einbezogen. Damit sollte differenziert beleuchtet werden, ob Furchtkonditionierung bei neutralen oder ärgerlichen Stimuli von der Sozialen Angst abhängt.

6.2.4.2.1. Ist Furchtkonditionierung beim ärgerlichen Gesichtsausdruck leichter?

- separate Gruppenbetrachtung

Während der Konditionierungsphase wurden die Gruppen jeweils separat analysiert. Dabei wurde die Lernphase in zwei zeitliche Abschnitte (frühe Phase und späte Phase) unterteilt. Zusätzlich wurde eine „Region of Interest“ (ROI) Maske (siehe Methodenteil) verwendet. Der Übersichtlichkeit halber werden nur die wichtigsten Ergebnisse dargestellt. Alle Aktivierungen werden im Anhang B präsentiert.

6.2.4.2.1.a. Patienten

Bei den Patienten erbrachte eine Full-Factorial ANOVA mit den Innersubjektfaktoren Emotion (neutral/ ärgerlich), Konditionierungsphase (früh = K1/ spät = K2) und Stimulus (CS+/ 1; CS-/ 2) einen signifikanten Haupteffekt für Konditionierungsphase ($p < 0,005$;

unkorrigiert; $k > 10$ Voxel) und eine Interaktion von Konditionierungsphase x Stimulus ($p < 0,005$; unkorrigiert; $k > 10$ Voxel).

Post-Hoc-Tests verdeutlichten, dass in der frühen Konditionierungsphase (K1) der linke Fusiform Gyrus (BA 19) stärker aktiviert war und während der späten Lernphase (K2) stärkere Aktivierungen in der rechten Insula auftraten ($p < 0,005$; unkorrigiert; $k > 10$ Voxel) (Anhang B2, Tab. B 2.9 und Tab. B 2.10). Der Interaktionseffekt von Konditionierungsphase x Stimulusart war auf die Aktivierung der linken basolateralen Amygdala während der Präsentation des konditionierten Stimulus (CS+) in der frühen Konditionierungsphase (K1) und des unkonditionierten Stimulus (CS-) in der späten Lernphase (K2) zurück zu führen ($p < 0,005$; unkorrigiert; $k > 10$ Voxel) (Anhang B2, Tab. B 2.11). Dieses Ergebnis war unabhängig von der Emotion des konditionierten Reizes.

Anschließend wurde eine separate Betrachtung des Faktors Emotion vorgenommen, damit wurde jeweils für die Emotionen Ärger und neutral eine Full-Factorial ANOVA mit den Innersubjektfaktoren Konditionierungsphase (früh = K1/ spät = K2) und Stimulus (CS+/a1; CS-/a2) berechnet.

Für die Emotion Ärger wurde die Interaktion von Konditionierungsphase x Stimulusart signifikant ($p < 0,005$; unkorrigiert; $k > 10$ Voxel).

Der Post-hoc-Test verdeutlichte, dass grundsätzlich der konditionierte Ärger-Stimulus (CS+/a1) im Vergleich zum unkonditionierten Ärger-Reiz (CS-/a2) in der frühen Konditionierungsphase (K1) zu einer stärkeren beidseitigen Amygdala-Aktivierung führte ($p < 0,005$; unkorrigiert; $k > 10$ Voxel) (siehe Abb. 6.15) (Anhang B2, Tab. B 2.12).

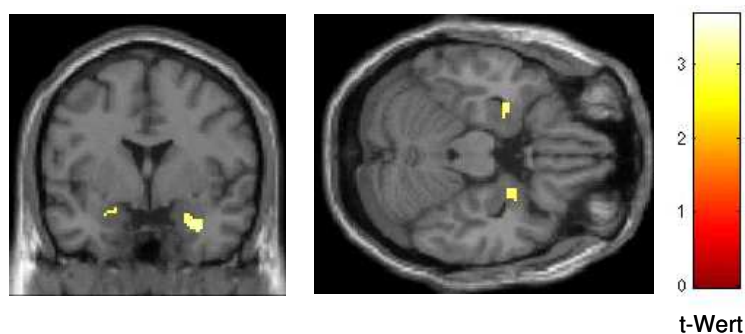


Abb. 6.15: Konditionierungsphase: Das konditionierte ärgerliche Gesicht (CS+/a1) in der frühen Konditionierungsphase (K1) führt bei Patienten zu einer bilateralen Amygdala-Aktivierung ($p < 0,005$; unkorrigiert; $k > 10$ Voxel).

Der unkonditionierte Ärger-Reiz (CS-/a2) zeigte im Vergleich zum konditionierten Ärger-Stimulus (CS+/a1) eine stärkere Aktivierung in der linken Insula und im linken Fusiform Gyrus (BA 19) in der späten Konditionierungsphase (K2) ($p < 0,005$; unkorrigiert; $k > 10$ Voxel) (Anhang B2, Tab. B 2.13).

Die Berechnungen für die separate Betrachtung der neutralen Emotion erbrachten keine signifikanten Ergebnisse.

Damit ist die Konditionierung sowohl beim neutralen wie auch beim ärgerlichen Gesicht anhand der Aktivierungen des Angstnetzwerks belegt (Interaktion von Konditionierungsphase x Stimulus). Betrachtet man den Faktor Emotion separat, so wird deutlich, dass der Ärger-Stimulus stärkere Aktivierungen der angstrelevanten Gebiete aufweist. Somit ist Furchtkonditionierung beim ärgerlichen Gesichtsausdruck bei den Sozialphobikerinnen leicht ausgeprägter als beim neutralen Gesichtsausdruck.

6.2.4.2.1.b. Kontrollen

Die Kontrollen zeigten bei einer Full-Factorial ANOVA mit den Innersubjektfaktoren Emotion (neutral/ ärgerlich), Konditionierungsphase (früh = K1/ spät = K2) und Stimulus (CS+/ 1; CS-/ 2) zwei signifikante Haupteffekte für Konditionierungsphase ($p < 0,05$; FDR korrigiert; $k > 10$ Voxel) und Stimulus ($p < 0,001$; unkorrigiert; $k > 10$ Voxel) sowie ebenfalls eine signifikante Interaktion zwischen Phase x Stimulus ($p = 0,005$; unkorrigiert; $k > 10$ Voxel).

Anschließend durchgeführte Post-Hoc-Tests bestätigten, dass der Haupteffekt der Phase mit stärkeren Aktivierungen in beiden Insulae, beiden lateralen Amygdalae, beiden anterioren Cingulae (links und rechts BA 32; links BA 24) sowie im rechten Fusiform Gyrus (BA 37) auf die späte Konditionierungsphase (K2) im Vergleich zur frühen Konditionierungsphase (K1) zurückzuführen war, unabhängig von der Art der Stimuli ($p < 0,05$; FDR korrigiert; $k > 10$ Voxel) (siehe Abb. 6.16) (Anhang B2, Tab. B 2.14).

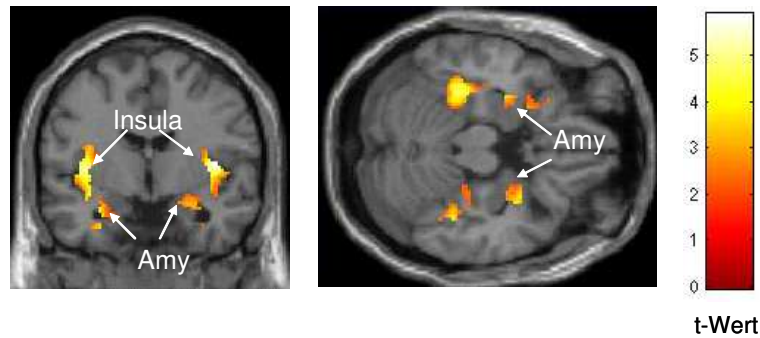


Abb. 6.16: Konditionierungsphase: Stärkere Aktivierungen in beiden Insulae und lateralen Amygdalae in der späten Konditionierungsphase (K2) im Vergleich zur frühen Phase (K1) unabhängig von der Stimulusart ($p < 0,05$; FDR korrigiert; $k > 10$ Voxel)

Der Haupteffekt beim Stimulus war auf stärkere Aktivierungen des konditionierten Reizes (CS+) in der rechten Insula ($p < 0,05$; FDR korrigiert; $k > 10$ Voxel) zurückzuführen (Anhang B2, Tab. B 2.15).

Der Post-Hoc-Test des Interaktionseffektes zwischen Konditionierungsphase x Stimulus erbrachte, wie bereits bei den Patienten, dass die Präsentation des konditionierten Reizes (CS+) in der frühen Lernphase (K1) und des unkonditionierten Reizes (CS-) während der späten Konditionierungsphase (K2) stärkere Aktivierungen in der linken Amygdala, der rechten Insula, dem rechten anterioren Cingulum (BA 24 und BA 32) und beidseitige Aktivierung des Gyrus Fusiformus (BA 20) auslöste ($p < 0,05$; FDR korrigiert; $k > 10$ Voxel) (Anhang B2, Tab. B 2.16).

Anschließend wurde eine separate Betrachtung des Faktors Emotion vorgenommen, damit wurde jeweils für die Emotionen Ärger und neutral eine Full-Factorial ANOVA mit den Innersubjektfaktoren Konditionierungsphase (früh = K1/ spät = K2) und Stimulus (CS+/ 1; CS-/ 2) berechnet.

Für die Emotion Ärger wurde die Interaktion von Konditionierungsphase x Stimulusart signifikant ($p < 0,005$; unkorrigiert; $k > 10$ Voxel).

Der Post-hoc-Test verdeutlichte, dass der konditionierte Ärger-Stimulus (CS+/a1) in der frühen Konditionierungsphase (K1) im Vergleich zum unkonditionierten ärgerlichen Gesicht (CS-/a2) zu einer stärkeren Aktivierung der Insula beidseitig und des linken anteriorem Cingulums (BA 32) führte ($p < 0,005$; unkorrigiert; $k > 10$ Voxel) (siehe Abb. 6.17) (Anhang B2, Tab. B 2.17).

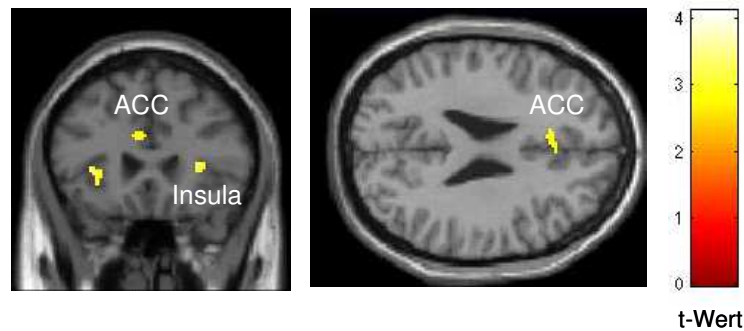


Abb. 6.17: Konditionierter Ärger-Stimulus (CS+) in der frühen Konditionierungsphase (K1) löste Aktivierungen in der Insula und im linken anterioren Cingulum (BA 32) ($p < 0,005$; unkorrigiert; $k > 10$ Voxel)

Das konditionierte ärgerliche Gesicht (CS+/a1) zeigte in der späten Konditionierungsphase (K2) im Vergleich zum unkonditionierten Ärger-Reiz (CS-/a2) eine stärkere Aktivierung in der rechten Insula ($p < 0,005$; unkorrigiert; $k > 10$ Voxel) (Anhang B2, Tab. B 2.18).

Die Berechnungen für die separate Betrachtung der neutralen Emotion erbrachten keine signifikanten Ergebnisse.

Damit ist die Konditionierung sowohl beim neutralen wie auch beim ärgerlichen Gesicht anhand der Aktivierungen des Angstnetzwerks belegt (Interaktion von Konditionierungsphase x Stimulus). Betrachtet man den Faktor Emotion separat, so wird deutlich, dass der Ärger-Stimulus stärkere Aktivierungen der angstrelevanten Gebiete aufweist. Somit ist Furchtkonditionierung beim ärgerlichen Gesichtsausdruck bei den gesunden Teilnehmerinnen ebenfalls leicht ausgeprägter als beim neutralen Gesichtsausdruck.

6.2.4.2.2. Sind Sozialphobikerinnen leichter konditionierbar?

-Vergleich beider Gruppen

Der Vergleich von Sozialphobikerinnen und Kontrollen während der Konditionierungsphase wurde mittels Full-Factorial ANOVA für beide Emotionen separat durchgeführt. Bei der Full-Factorial Analyse wurde zusätzlich eine „Region of Interest“ (ROI) Maske verwendet.

Es wurde jeweils eine Full-Factorial ANOVA mit dem Zwischensubjektfaktor Gruppe (Sozialphobikerinnen/ Kontrollen), sowie den Innersubjektfaktoren Konditionierungsphase (früh = K1/ spät = K2) und Stimulus (CS+/ 1; CS-/ 2) berechnet.

6.2.4.2.2.a. Neutrale Gesichter

Beim neutralen Stimulus erbrachte die Full-Factorial Analyse zwei signifikante Haupteffekte für Gruppe und Konditionierungsphase sowie zwei signifikante Interaktionen für Gruppe x Konditionierungsphase und für Konditionierungsphase x Stimulus.

Der Haupteffekt der Gruppe war auf höhere Aktivierungen bei den Kontrollen im linken Fusiformen Gyrus (BA 37) zurückzuführen ($p < 0,005$; unkorrigiert; $k > 10$ Voxel) (Anhang B2, Tab. B 2.19).

Der Haupteffekt der Phase erbrachte im Post-Hoc-Test, dass in der späten Konditionierungsphase (K2) im Vergleich zu früheren Phase (K1) höhere Aktivierungen in beidseitigen Insulae, bilaterale Amygdalae, im linken anterioren Cingulum (BA 32) und bilateral im Fusiform Gyrus (rechts BA 20; links BA 37) auftraten ($p < 0,005$; unkorrigiert; $k > 10$ Voxel) (Anhang B2, Tab. B 2.20).

Der Interaktionseffekt zwischen Gruppe x Phase konnte durch eine größere Aktivierung in der linken Insula bei den Kontrollen in der späten Konditionierungsphase (K2) und bei den Sozialphobikerinnen in der frühen Phase der Konditionierung (K1) erklärt werden. Hingegen zeigten Sozialphobikerinnen in der späten Lernphase (K2) und Kontrollen in der frühen Konditionierungsphase (K1) höhere Aktivierungen im anterioren Cingulum (rechts BA 33; links BA 24) ($p < 0,005$; unkorrigiert; $k > 10$ Voxel) (Anhang B2, Tab. B 2.21 und Tab B 2.22).

Der Interaktionseffekt zwischen Phase x Stimulus deutete darauf hin, dass Aktivierungen in beiden Insulae während der späten Konditionierungsphase (K2) beim unconditionierten Stimulus (CS-/n2) und während der frühen Lernphase (K1) beim konditionierten Reiz (CS+/n1) auftraten ($p < 0,005$; unkorrigiert; $k > 10$ Voxel) (Anhang B2, Tab. B 2.23).

Sozialphobikerinnen waren entsprechend der Ergebnisse beim neutralen Gesichtsausdruck nicht leichter konditionierbar als gesunde Probandinnen. Beide Gruppen zeigten in den angstrelevanten Gebieten wie Insula und anteriorem Cingulum jedoch unterschiedliche Aktivierungsmuster.

6.2.4.2.2.b. Ärgerliche Gesichter

Die Full-Factorial Analyse des Ärger-Stimulus erbrachte zwei signifikante Haupteffekte für Konditionierungsphase und Stimulus sowie zwei signifikante Interaktionen für Gruppe x Stimulus und für Konditionierungsphase x Stimulus.

Der Haupteffekt der Konditionierungsphase konnte auf höhere Aktivierungen während der frühen Phase der Konditionierung (K1) in beiden Insulae und Fusiformen Gyrus (rechts BA 19) zurückgeführt werden ($p < 0,005$; unkorrigiert; $k > 10$ Voxel) (Anhang B2, Tab. B 2.29).

Der Haupteffekt des Stimulus war auf den konditionierten Reiz (CS+/a1) zurückzuführen und wies höhere Aktivierungen in der rechten Insula auf ($p < 0,005$; unkorrigiert; $k > 10$ Voxel) (Anhang B2, Tab. B 2.30).

Der Interaktionseffekt zwischen Gruppe x Stimulus erbrachte größere Aktivierungen in der rechten Insula, im linken anterioren Cingulum (BA 24 und BA 32) und im linken Fusiformen Gyrus (BA 19) bei den Kontrollen, während sie mit dem konditionierten Reiz (CS+/a1) und bei den Sozialphobikerinnen, während sie das unkonditionierte Gesicht (CS-/a2) betrachteten (Anhang B2, Tab. B 2.31).

Der Interaktionseffekt zwischen Phase x Stimulus deutete darauf hin, dass Aktivierungen in der linken Insula, linker Amygdala und in beiden anterioren Cingulae (BA 32) während der frühen Lernphase (K1) beim konditionierten Stimulus (CS+/a1) und während der späten Konditionierungsphase (K2) beim unkonditionierten Reiz (CS-/a2) auftraten ($p < 0,005$; unkorrigiert; $k > 10$ Voxel) (Anhang B2, Tab. B 2.32).

Sozialphobikerinnen waren entsprechend der Ergebnisse beim ärgerlichen Gesichtsausdruck nicht leichter konditionierbar als gesunde Probandinnen. Gesunde Teilnehmerinnen wiesen stärkere Aktivierungen in angstrelevanten Gebieten wie Insula und anteriorem Cingulum im Vergleich zu Sozialphobikerinnen auf.

6.2.4.2.3. Ist Konditionierung von Sozialer Angst abhängig?

Es wurde jeweils eine Full-Factorial ANOVA mit den Innersubjektfaktoren Konditionierungsphase (früh = 1/ spät = 2) und Stimulus (CS+/ 1; CS-/ 2) und dem Regressor für soziale Ängstlichkeit (Fragebogenwerte der Social Phobia Scale, SPS) für beide Emotionen und beide Gruppen separat berechnet.

6.2.4.2.3.a. Ist Konditionierung bei neutralen Gesichtern abhängig von Sozialer Angst?

Eine separate Betrachtung der Gruppen erbrachte für die Gruppe der Sozialphobikerinnen in der späten Konditionierungsphase (K2) für den neutralen konditionierten Stimulus (CS+/n1) im Vergleich zum unkonditionierten Stimulus (CS-/n2) unter Berücksichtigung der sozialen Ängstlichkeit eine stärkere Aktivierung in der rechten Amygdala ($p < 0,005$; unkorrigiert; $k > 10$ Voxel) (Abb. 6.18) (Anhang B2, Tab. B 2.25).

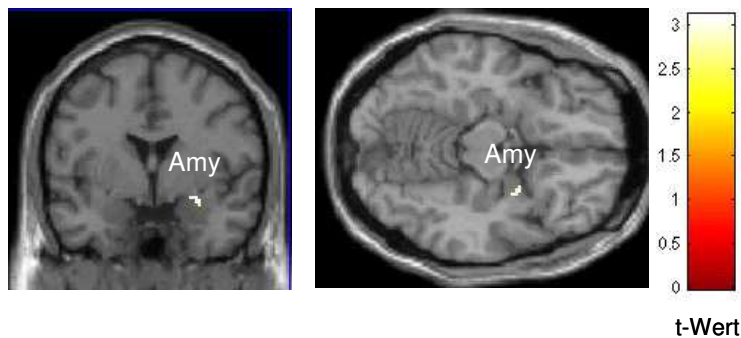


Abb. 6.18: Späte Konditionierungsphase: Sozialphobikerinnen zeigten beim neutralen konditionierten Stimulus (CS+) im Vergleich zum unkonditionierten Stimulus (CS-) unter Berücksichtigung der sozialen Ängstlichkeit eine stärkere Aktivierung in der rechten Amygdala ($p < 0,005$; unkorrigiert; $k > 10$ Voxel).

In der späten Konditionierungsphase zeigten Sozialphobikerinnen beim neutralen unkonditionierten Stimulus (CS-/n2) im Vergleich zum konditionierten Stimulus (CS+/n1) unter Berücksichtigung der sozialen Ängstlichkeit stärkere Aktivierungen in der linken Insula ($p < 0,005$; unkorrigiert; $k > 10$ Voxel) (Anhang B2, Tab. B 2.26).

Gesunde Kontrollen wiesen keine Aktivierungen in relevanten Arealen auf.

Somit zeigten sozial Ängstliche stärkere Konditionierungsreaktionen beim neutralen Reiz in Abhängigkeit von der Ausprägung ihrer Sozialen Phobie.

6.2.4.2.3.b. Ist Konditionierung bei ärgerlichen Gesichtern abhängig von Sozialer Angst?

Eine separate Betrachtung der Gruppen zeigte für Sozialphobikerinnen in der frühen Konditionierungsphase (K1) für den ärgerlichen konditionierten Stimulus (CS+/a1) im Vergleich zum unkonditionierten Stimulus (CS-/a2) unter Berücksichtigung der sozialen

Ängstlichkeit eine stärkere Aktivierung in beiden Amygdalae ($p = 0,005$; unkorrigiert; $k > 10$ Voxel) (Anhang B2, Tab. B 2.33).

Bei dem entgegengesetzten Kontrast zwischen unkonditioniertem Stimulus (CS-/a2) und konditioniertem Stimulus (CS+/a1) unter Berücksichtigung der sozialen Ängstlichkeit zeigten Sozial Phobikerinnen Aktivierungen in der linken Insula ($p < 0,005$; unkorrigiert; $k > 10$ Voxel) (Anhang B2, Tab. B 2.34).

Gesunde Kontrollen wiesen beim gleichen Untersuchungsniveau in der frühen Konditionierungsphase (K1) unter Berücksichtigung der sozialen Ängstlichkeit beim Vergleich des konditionierten Reizes (CS+/a1) mit dem unkonditionierten Reiz (CS-/a2) Aktivierungen in beiden Insulae und im rechten anterioren Cingulum (BA 32) auf ($p < 0,005$; unkorrigiert; $k > 10$ Voxel) (Anhang B2, Tab. B 2.35).

Somit zeigten sozial Ängstliche stärkere Konditionierungsreaktionen beim Ärger-Stimulus in Abhängigkeit von der Ausprägung ihrer Sozialen Phobie. Eine ähnliche Reaktion ist bei den gesunden Teilnehmerinnen zu beobachten. Sie aktivieren beim Ärger-Reiz vermehrt angstrelevante Gebiete des Gehirns in Abhängigkeit von ihrer sozialen Ängstlichkeit.

6.2.4.2.4. Zusammenfassung Konditionierungsphase

Patienten wiesen in der frühen Konditionierungsphase bei den konditionierten Stimuli (CS+) im Vergleichskontrast (CS+>CS-) Aktivierungen in der linken Amygdala auf. Damit zeigten Sozialphobikerinnen eine Furchtkonditionierungs-Reaktion in der frühen Phase der Konditionierung bei beiden Emotionen.

Beim ärgerlichen konditionierten Reiz (CS+) desselben Kontrastes (CS+>CS-) war eine bilaterale Amygdala-Aktivierung während der frühen Phase der Konditionierung festzustellen. Der ärgerliche Gesichtsausdruck wies eine stärkere Amygdala-Reaktion auf, damit zeigten Sozialphobikerinnen stärkere furchtrelevante Aktivierungen bei der unangenehmen Emotion im Vergleich zum neutralen Gesichtsausdruck.

Wurde die Ausprägung der Sozialen Angst als Regressor mit in die Berechnungen aufgenommen, konnten die Aktivierungen beim ärgerlichen Stimulus bestätigt werden. Zusätzlich zeigten Sozialphobikerinnen beim neutralen konditionierten Stimulus (CS+) während der späten Konditionierungsphase im Vergleich zum unkonditionierten Reiz (CS-) Aktivierungen in der rechten Amygdala. Furchtkonditionierung bei ärgerlichen und neutralen Gesichtern konnte mit diesen Ergebnissen in Zusammenhang mit Sozialer Angst gebracht

werden. Wobei frühe Angstkonditionierung beim ärgerlichen Stimulus und späte Konditionierung beim neutralen Reiz beobachtet wurden.

Kontrollen wiesen während der frühen Konditionierungsphase bei den konditionierten Gesichtern (CS+) im Kontrast (CS+>CS-) höhere Aktivierungen in der linken Amygdala, rechten Insula und rechtem anterioren Cingulum (BA 24 und 32) auf. Eine Furchtkonditionierung konnte in der frühen Konditionierungsphase bei gesunden Probandinnen für beide Emotionen belegt werden.

Beim ärgerlichen konditionierten Reiz (CS+) desselben Kontrastes (CS+>CS-) war eine bilaterale Insula und rechte anteriore Cingulum (BA 32) Aktivierung während der frühen Phase der Konditionierung festzustellen. Der ärgerliche Gesichtsausdruck erzeugte deutlich höhere furchtrelevante Aktivierungen.

Wurde die soziale Ängstlichkeit als Regressor mit in die Berechnungen aufgenommen, konnten die Aktivierungen beim ärgerlichen Stimulus in der frühen Phase der Konditionierung bestätigt werden. Konditionierung bei ärgerlichen Gesichtern stand auch bei gesunden Kontrollen im Zusammenhang mit Sozialer Angst.

Der Vergleich beider Gruppen erbrachte wenige signifikante Unterschiede in den Aktivierungsmustern. Es wurden nur zwei signifikante Interaktionen zwischen der Gruppe und der Phase bzw. dem Stimulus beobachtet.

Insgesamt lässt sich schlussfolgern, dass im Gruppenvergleich kein Beleg für eine leichtere Konditionierbarkeit bei Sozialphobikerinnen im Vergleich zu den Kontrollen gefunden wurde.

6.2.4.3. Extinktion

Die Extinktion besteht lediglich aus einer frühen Phase. Aus zeitökonomischen Gründen wurde in der Studie auf eine späte Phase der Extinktion verzichtet. In diesem Teil der Untersuchung sollte der Hypothese nachgegangen werden, ob Sozialphobiker anders als gesunde Personen verlernen.

Aufgrund der Ergebnisse der Studien zur Extinktion wurden vorwiegend folgende limbische und frontale Bereiche des Gehirns eingehender mit einer Region of Interest (ROI) Maske untersucht: Amygdala, Insula, Cingulärer Cortex (anteriorer Cingulärer Cortex (ACC) und posteriorer Cingulärer Cortex (PCC)), präfrontaler Cortex (ventro medialer PFC und superiorer PFC), Hippocampus.

6.2.4.3.1. Verlernen Sozialphobiker anders als Gesunde?

Eine Full Factorial ANOVA mit dem Zwischensubjektfaktor Gruppe (Sozialphobikerinnen/Kontrollen) und den Innersubjektfaktoren Emotion (neutral/ ärgerlich) und Stimulus (CS+/ 1; CS-/ 2) ergab einen signifikanten Haupteffekt für den Stimulus, sowie drei signifikante Interaktionen zwischen Gruppe und Stimulus, Stimulus und Emotion sowie eine Interaktion zwischen allen drei Faktoren (bei allen Haupteffekten und Interaktionen: $p = 0,005$; unkorrigiert; $k > 10$ Voxel).

Mit Hilfe von Post-Hoc-Tests konnte der Haupteffekt des Stimulus auf die konditionierten Gesichter (CS+) zurückgeführt werden. Diese wiesen höhere Aktivierungen in der linken Insula, dem rechten superioren frontalen Gyrus (BA 8 und BA 9), beiden medial frontalen Gyri (links BA 8, rechts BA 9 und rechts BA 10) auf ($p < 0,005$; unkorrigiert; $k > 10$ Voxel) (Anhang B2, Tab. B 2.38).

Die Interaktion von Gruppe und Stimulus erbrachte größere Aktivierungen im linken Hippocampus bei Patienten, wenn sie mit beiden konditionierten Reizen (CS+) und bei den Kontrollen, wenn diese mit den unkonditionierten Stimuli (CS-) konfrontiert wurden ($p < 0,005$; unkorrigiert; $k > 10$ Voxel) (Anhang B2, Tab. B 2.39).

Die Untersuchung der Interaktion zwischen Stimulus und Emotion ergab, dass die rechte Insula und die linke Amygdala stärker aktivierten, wenn beim neutralen Gesicht der Vergleichskontrast (CS+ > CS-) und beim ärgerlichen Gesicht der umgekehrte Kontrast (CS- > CS+) betrachtet wurde ($p < 0,005$; unkorrigiert; $k > 10$ Voxel) (Anhang B2, Tab. B 2.40).

Die Interaktion aller drei Faktoren erbrachte höhere Aktivierungen in der linken Insula bei Patienten, wenn sie mit dem ärgerlichen konditionierten Reiz (CS+) und dem neutralen unkonditionierten Gesicht (CS-) und bei den Kontrollen, wenn sie mit dem neutralen konditionierten Stimulus (CS+) und dem ärgerlichen unkonditionierten Stimulus (CS-) konfrontiert wurden ($p < 0,005$; unkorrigiert; $k > 10$ Voxel) (Anhang B2, Tab. B 2.41).

Separate Betrachtungen beider Gruppen erbrachten bei den Sozialphobikerinnen höhere Aktivierungen im rechten superioren frontalen Cortex (BA 9), in beiden medial frontalen Gyri (BA 8 bilateral; BA 10 rechts) und im linken Hippocampus, wenn ihnen die konditionierten Gesichter (CS+) im Vergleich zu den unkonditionierten Stimuli (CS-) gezeigt wurden ($p < 0,005$; unkorrigiert; $k > 10$ Voxel) (Abb. 6.19) (Anhang B2, Tab. B 2.42). Kontrollen wiesen beim gleichen Kontrast keine Aktivierungen auf.

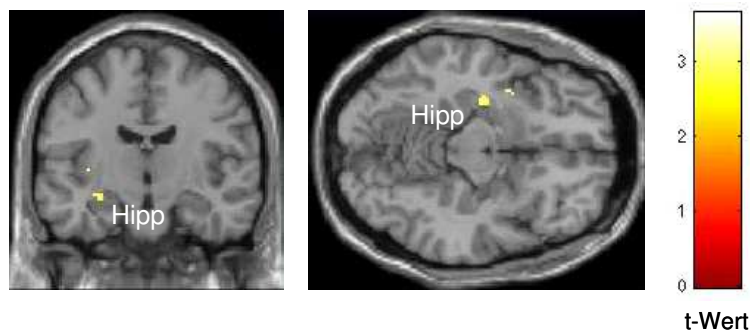


Abb. 6.19: Extinktionsphase: linke Hippocampus-Aktivierung bei Patienten während der konditionierten Gesichter im Vergleich zu unkonditionierten Stimuli (CS+>CS-) ($p < 0,005$; unkorrigiert; $k > 10$ Voxel)

6.2.4.3.2. Zusammenfassung Extinktionsphase

Im direkten Gruppenvergleich gab es keine Unterschiede in den Aktivierungsmustern zwischen Sozialphobikerinnen und gesunden Teilnehmerinnen (nicht signifikanter Haupteffekt der Gruppe). Die Interaktion von Gruppe und Stimulus ergab jedoch einen interessanten Effekt: Sozialphobikerinnen reagierten auf die konditionierten Gesichter mit der Aktivierung des Hippocampus im Gegensatz zu den gesunden Kontrollen, die eher den Hippocampus bei den nicht gepaarten Stimuli aktivierten.

Damit konnte bei ängstlichen Personen belegt werden, dass sie in der frühen Extinktionsphase eine Aktivierung des Gedächtnisses bei den konditionierten Gesichtern aufwiesen.

6.3. Diskussion

In der Diskussion findet zunächst eine Zusammenfassung der Ergebnisse vor dem Hintergrund der gestellten Hypothesen statt. Im Anschluss werden die Befunde in Bezug auf den theoretischen Hintergrund und den momentanen Forschungsstand diskutiert. Anschließend erfolgt eine Bewertung des Paradigmas, und es werden die Grenzen der Studie dargelegt. Abschließend wird ein Ausblick auf mögliche weitere Forschungsfragen dargeboten.

6.3.1. Zusammenfassung der Ergebnisse

Die Zusammenfassung der Ergebnisse ist gegliedert in Betrachtung der Stichprobe, Bewertungsdaten während und nach der Messung, Korrelationen der Bewertungsdaten mit klinischen Werten sowie neuronale Aktivierungen.

6.3.1.1. Stichprobe

Die Stichprobe bestand aus je 18 rekrutierten Sozialphobikerinnen und gesunden Probandinnen, die in ihrem Alter und Händigkeit den Sozialphobikerinnen entsprachen. In der Gruppe der Sozialphobikerinnen wurden Komorbiditäten und Medikation zugelassen, da sich die Rekrutierung sonst als zu langwierig und ineffizient erwiesen hätte. Wie erwartet unterschieden sich beide Gruppen bezüglich der symptom-spezifischen Fragebogenwerte. Damit waren Sozialphobikerinnen deutlich sozial Ängstlicher und depressiv niedergestimmter als die gesunden Kontrollen.

6.3.1.2. Bewertung der Stimuli während und nach der Messung im MRT

Zunächst werden die Ergebnisse der Bewertung des Reizmaterials während der Messung im Magnetresonanztomographen dargelegt. Es handelte sich dabei um die Bewertung der neutralen und ärgerlichen männlichen Gesichterpaare anhand der Skalen Valenz und Erregung. Im zweiten Teil erfolgte die Einschätzung der Wahrscheinlichkeit für die Kopplung von Stimulus und aversivem Ton bei allen Gesichtern (negativer Interpretationsbias).

6.3.1.2.a. Bewertung der Stimuli während der Messung

Die Bewertung der Stimuli während der Messung im Magnetresonanztomographen erbrachte einen eindeutigen Lerneffekt bei beiden Gruppen für die konditionierten Reize (Einschätzung der Erregung). Damit waren sowohl das neutrale als auch das ärgerliche konditionierte Gesicht (CS+) nach der Konditionierungsphase stärker erregend als die beiden nicht mit dem aversiven Ton gekoppelten Reize.

Den gleichen Lerneffekt wies auch der ärgerliche konditionierte Stimulus (CS+) auf der Valenz-Skala auf. Der ärgerliche Gesichtsausdruck des konditionierten Reizes (CS+) wurde von beiden Gruppen nach der Konditionierung als unangenehmer bewertet.

Diese beiden Ergebnisse verdeutlichen, dass die Konditionierungsphase bei beiden Gruppen gleichermaßen zu dem gewünschten Lerneffekt und damit zur Furchtkonditionierung geführt hat. Dieser Konditionierungseffekt wurde außerdem beim ärgerlichen Gesicht stärker deutlich als beim neutralen Reiz und zwar unabhängig von der Gruppenzugehörigkeit der

Teilnehmerinnen. Beide Gruppen unterschieden sich nicht in ihren Bewertungen der gepaarten Gesichter (CS+) während der Messung. Damit konnte innerhalb der Bewertungsdaten nicht nachgewiesen werden, dass Sozialphobikerinnen auf angstrelevante Stimuli sensitiver reagieren als Gesunde. Die Furchtkonditionierung war bei beiden Gruppen auf der Basis der subjektiven Bewertungsdaten gleich.

Interessant erscheint das Ergebnis für die Bewertung der Erregung des nicht gepaarten neutralen Gesichts (CS-). Darin unterschieden sich beide Gruppen deutlich. Für die Gruppe der sozial Ängstlichen wurde der Reiz nach der Lernphase zu einem Sicherheitssignal. Sie bewerteten diesen deutlich weniger erregend. Die gesunden Teilnehmerinnen hingegen bewerteten den Reiz nach der Konditionierung als stark erregend. Selbst nach der Extinktionsphase blieb dieser neutrale Reiz für die Kontrollen annähernd gleich erregend. Damit erlebten nicht-ängstliche Personen den neutralen sicheren Reiz als nicht eindeutig. Dieser Effekt ist deutlich schwächer als der Lerneffekt bei den konditionierten Reizen.

6.3.1.2.b. Bewertung der Stimuli nach der Messung

Die Einschätzung der Wahrscheinlichkeit für das aversive Ereignis, die Darbietung von Bild und Ton gleichzeitig, (negativer Interpretationsbias) für alle vier Gesichter nach der Messung erbrachte zwei wichtige Ergebnisse: Höhere Einschätzungen für das aversive Ereignis (CS+ und Ton) als für den ungepaarten Reiz und höhere Werte für die Emotion Ärger als für das neutrale Gesicht. Es gab keine signifikanten Gruppenunterschiede.

Beide Gruppen, Sozialängstliche wie gesunde Teilnehmerinnen, bewerteten den Zusammenhang zwischen Gesicht und Ton bei den konditionierten Bildern als wahrscheinlicher als bei den nicht gepaarten Stimuli. Obwohl nicht alle Teilnehmerinnen dieser Studie den Zusammenhang zwischen aversivem Ton und konditioniertem Reiz (CS+) richtig eingeschätzt haben, ergab diese Kopplung insgesamt höhere Wahrscheinlichkeiten als bei den unkonditionierten Stimuli (CS-). Damit hat die Mehrheit der Teilnehmerinnen unabhängig von ihrer Gruppenzugehörigkeit den Zusammenhang zwischen aversivem Ereignis (Ton) und Stimulus (CS+) richtig gelernt. Dies verdeutlicht, dass der Lerneffekt selbst einige Minuten nach der Untersuchung im Magnetresonanztomographen abrufbar war.

Außerdem schätzten beide Gruppen ein, dass das ärgerliche Gesicht (CS+) häufiger mit dem aversiven Ton zusammen dargeboten wurde als der neutrale Reiz (CS+). Damit fanden beide

Gruppen den Zusammenhang zwischen negativer Emotion und dem unangenehmen Ereignis potenziell wahrscheinlicher. Dies kann wiederum als ein Hinweis dafür gewertet werden, dass der Konditionierungseffekt beim ärgerlichen Stimulus stärker ausfiel als beim neutralen Gesicht. Damit ist die Stärke der Furchtkonditionierung abhängig von der emotionalen Valenz des Basisreizes (Vgl. Lissek et al., 2008).

6.3.1.3. Korrelationen der Bewertungsdaten und klinischer Werte

Die klinischen Werte und die Bewertungen der Gesichter nach der Messung (negativer Interpretationsbias) ergaben keine signifikanten Zusammenhänge. Damit gab es keinen Hinweis darauf, dass soziale Ängstlichkeit oder andere klinisch relevante Störungen mit der Bewertung der dargebotenen Stimuli im Zusammenhang stehen. Soziale Phobie führte nicht, wie erwartet, zu einer Überschätzung des Zusammenhangs zwischen dem konditionierten Reiz und dem aversiven Ton.

6.3.1.4. Neuronale Aktivierungen

In diesem Abschnitt werden kurz die wichtigsten Ergebnisse der neuronalen Aktivierungen für die drei Untersuchungsphasen - Familiarisierungs-, Konditionierungs- und Extinktionsphase – zusammengefasst und vor dem Hintergrund der aufgestellten Hypothesen gedeutet.

6.3.1.4.1. Ergebnisse der Familiarisierungsphase

Während der Familiarisierungsphase erzeugten beide Stimuluspaare, neutrale und ärgerliche Gesichter, die gleichen Aktivierungen. Damit kann von einer Vergleichbarkeit der ausgewählten Reize ausgegangen werden.

In der Familiarisierungsphase konnte gezeigt werden, dass die gesunden Teilnehmerinnen mit stärkeren Aktivierungen des Gehirns auf das dargebotene Stimulusmaterial reagierten. Ihre Aktivierungen waren insgesamt höher, auch in den Gebieten des Angstnetzwerks, als bei den Sozialphobikerinnen. Damit lassen die Daten keinen Hinweis darauf zu, dass sozial Ängstliche eine ausgeprägtere Verarbeitung potentiell angstrelevanter Reize per se zeigen.

Bemerkenswert an den Ergebnissen der Familiarisierungsphase ist außerdem, dass generell unabhängig von der Gruppenzugehörigkeit neutrale Gesichter während der ersten Phase des Experiments limbisch intensiver verarbeitet wurden als ärgerliche Gesichter. Dabei könnte

man vermuten, dass neutrale Reize nicht eindeutig einer Emotion zuzuordnen sind und damit mehr emotionale Analyseaktivität auslösen.

Die aufgestellte Hypothese, dass während der Familiarisierungsphase Sozialphobiker mit einer vermehrten Aktivierung der rechten Amygdala beim ärgerlichen Gesichtsausdruck reagieren würden, kann aufgrund der vorliegenden Ergebnisse nicht gestützt werden. Die Ergebnisse von Straube et al. (2007) und Evans et al. (2008) konnten in dieser Studie damit nicht repliziert werden.

6.3.1.4.2. Ergebnisse Konditionierungsphase

6.3.1.4.2.a. Allgemeine Beobachtung

Einen wichtigen Unterschied zwischen den beiden Gruppen stellte die Tatsache dar, dass die Daten der Patientinnen schwächere Aktivierungen aufwiesen als die Daten der gesunden Teilnehmerinnen und zwar während jeder Phase des Experiments bei allen Kontrasten. Dies veranschaulichen die unkorrigierten p-Werte bei den Sozialphobikerinnen.

Die Daten der Kontrollen wiesen dagegen hochsignifikante Ergebnisse auf. Eine FDR-Korrektur (False Discovery Rate) der Aktivierungen war bei vielen Kontrasten der Konditionierungsphase möglich.

6.3.1.4.2.b. Fand eine Furchtkonditionierung statt?

Eine Konditionierung konnte in beiden Gruppen während der frühen Phase des Lernens nachgewiesen werden, und zwar unabhängig von der Emotion (linke Amygdala-Aktivierung bei beiden konditionierten Stimuli (CS+)). Gesunde Probandinnen zeigten außerdem signifikante Aktivierungen in weiteren Teilen des Angstnetzwerks wie Insula und anteriorem Cingulum.

6.3.1.4.2.c. Ist die Emotion Ärger leichter konditionierbar?

Um diesen Aspekt zu untersuchen wurden die Aktivierungen der Gruppen separat betrachtet. Die Aktivierungen während der Konditionierungsphase waren bei ärgerlichen Gesichtern stärker ausgeprägt, und zwar bei beiden Gruppen. Dabei muss jedoch deutlich gemacht werden, dass lediglich Sozialphobikerinnen bilaterale Amygdala-Aktivierungen aufwiesen. Gesunde Teilnehmerinnen zeigten hingegen Aktivierungen in anderen limbischen Arealen. Somit ist die Reaktion auf die Konditionierung mit unterschiedlichen emotionalen Reizen

differenzierbar. Das Angstnetzwerk ist sensitiv gegenüber der dargebotenen Emotion des Basisreizes. Es reagiert auf ärgerliche Gesichter mit einer deutlich größeren Aktivität.

Sozialphobikerinnen wiesen beim ärgerlichen Gesicht eine deutliche Angstreaktion auf. Dies wird in der bilateralen Amygdala-Aktivierung deutlich. Auf der anderen Seite zeigten Gesunde, dass sie ebenfalls, auch wenn keine Amygdala-Aktivierungen vorlagen, beim ärgerlichen Gesichtsausdruck größere Teile des Angstnetzwerks aktivierten.

Damit konnte die angenommene Hypothese, dass ärgerliche Gesichter bei Sozialphobikern stärkere Aktivierungen des Angstnetzwerks erzeugen als der neutrale Gesichtsausdruck, nachgewiesen werden. Bei gesunden Probandinnen wurde der gleiche Unterschied ebenfalls ermittelt, womit der Teil der Hypothese, dass Kontrollprobandinnen keine unterschiedliche Konditionierungsreaktion aufweisen würden, widerlegt wäre. Beide Gruppen zeigen deutlich, dass die Emotion des Basisreizes eine Auswirkung auf die Konditionierungsreaktion hat. Außerdem lassen die Ergebnisse beider Gruppen darauf schließen, dass eine negative Emotion zu einer stärkeren neuronalen Reaktion bei der Furchtkonditionierung führt.

Dieses Ergebnis wird durch die Bewertungsdaten gestützt, die ebenfalls beim ärgerlichen Gesicht deutlich stärker erregend und negativ ausfielen.

6.3.1.4.2.d. Sind Sozialphobiker leichter konditionierbar als gesunde Probanden?

Um diese Frage, unter Einbezug aller Untersuchungsfaktoren (Gruppe, Emotion, Stimulus und Phase), eindeutig beantworten zu können, wäre ein faktorielles Design mit vier Faktoren zu wählen, das momentan die technischen Möglichkeiten der funktionellen Datenanalyse sprengt. Damit musste bei der Betrachtung der Ergebnisse ein um einen Faktor gesenktes Faktorenniveau herangezogen werden, auch wenn dies zu einer Unschärfe in den Ergebnissen führt. Im Ergebnisteil wurden deshalb beide Emotionen unabhängig von einander ausgewertet.

Zusätzlich ist wichtig zu bemerken, dass Sozialphobikerinnen insgesamt mit weniger starken Aktivierungen des Gehirns auf das vorliegende Paradigma reagiert haben als die gesunden Kontrollen. Damit war der Vergleich beider Gruppen komplizierter. Um eine möglichst genaue Betrachtung der relevanten Hirnbereiche zu ermöglichen und die Fehlerwahrscheinlichkeit zu minimieren, wurden die Daten durch eine ROI-Maske („Region of Interest“-Maske) gefiltert. Insgesamt sind die Unterschiede zwischen den Gruppen und die Interaktionen statistisch schwach. Das wird anhand der hohen unkorrigierten p-Werte veranschaulicht.

Die beiden Gruppen unterschieden sich in Ihren Aktivierungen bei zwei wesentlichen Aspekten von einander: In der Betrachtung der neutralen Gesichter während der frühen und späten Konditionierungsphase sowie bei der Betrachtung des ärgerlichen konditionierten und unkonditionierten Gesichts.

Beide neutralen Männergesichter in der frühen Konditionierungsphase erzeugten bei den Kontrollen Aktivierungen im anterioren Cingulum und bei den Patientinnen in der Insula; dieser Effekt wechselte dann in der späten Phase der Konditionierung. Da dieser Effekt unabhängig von der Art des Stimulus (konditionierter und unkonditionierter) war, lässt sich nur allgemein vermuten, dass beide Gruppen die neutralen Reize generell unterschiedlich verarbeiteten. Da es während der Betrachtung neutraler Reize keine weiteren signifikanten Interaktionen zwischen den beiden Gruppen gab, kann angenommen werden, dass während der Furchtkonditionierung bei beiden Gruppen gleiche Hirnbereiche aktiv waren.

Der zweite wesentliche Unterschied in den Aktivierungen beider Gruppen war bei den ärgerlichen konditionierten und unkonditionierten Gesichtern festzustellen. Die Kontrollen aktivierten die Insula, das anteriore Cingulum und den Fusiformen Gyrus stärker beim konditionierten Reiz. Die Sozialphobikerinnen taten dies beim unkonditionierten Stimulus. Damit wäre anzunehmen, dass die Gruppe der gesunden Probandinnen das Angstnetzwerk beim Erlernen des Zusammenhangs während der Furchtkonditionierung stärker aktivierte. Sozialphobikerinnen aktivierten das Angstnetzwerk dagegen eher bei dem nicht konditionierten ärgerlichen Männergesicht.

Dieses Ergebnis ist zunächst verwunderlich. Wenn jedoch die Ergebnisse der separaten Gruppenbetrachtung hinzu genommen werden, die belegen, dass beide Gruppen stärkere Aktivierungen des Angstnetzwerks beim konditionierten ärgerlichen Gesicht (CS+) aufweisen, dann kann dieser Interaktionseffekt wie schematisch in Abbildung 6.20 dargestellt als ein die beiden Gruppen differenzierender Aspekt verstanden werden. Der schwache Interaktionseffekt bedeutet, dass Sozialphobikerinnen im Vergleich zu gesunden Kontrollen zwar ebenfalls beim konditionierten Reiz höhere Aktivierungen des Angstnetzwerks zeigten, wie bereits in den vorherigen Erläuterungen dargelegt, jedoch im Vergleich zu den gesunden Probandinnen eine geringere Differenz in den Aktivierungen beim konditionierten und nicht-konditionierten Reiz vorliegt. Dieser Befund könnte darauf hinweisen, dass Sozialphobikerinnen neuronal schlechter zwischen dem sicheren (CS-) und dem unsicheren ärgerlichen Gesicht (CS+) unterscheiden können als gesunde Probandinnen.

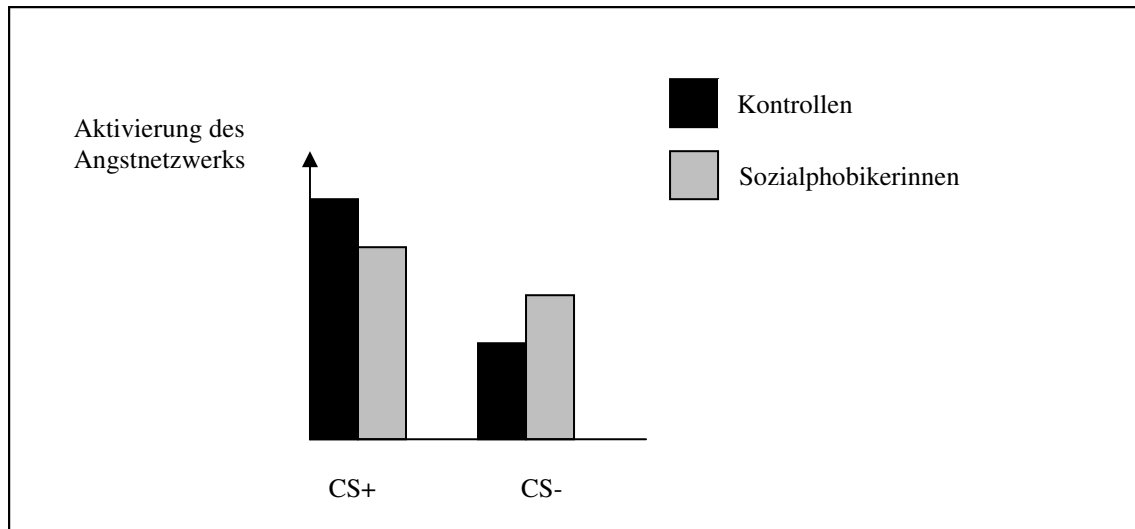


Abb. 6.20: Schematische Darstellung der Aktivierungen des Angstnetzwerks für den Interaktionseffekt von Gruppe x Stimulus bei der Emotion Ärger

Insgesamt kann die Hypothese, dass Sozialphobiker stärkere Aktivierungen in der Amygdala, im anterioren Cingulum und in der Insula während der Konditionierungsphase beim konditionierten Stimulus (CS+) aufweisen, anhand der vorliegenden Daten nicht bestätigt werden. Die Auswertung des neutralen Stimulus hat keine signifikanten diesbezüglichen Unterschiede erbracht. Der ärgerliche konditionierte Gesichtsausdruck hingegen verdeutlichte, dass die Kontrollprobandinnen neuronal besser zwischen dem unsicheren (CS+) und dem sicheren (CS-) ärgerlichen Reiz unterscheiden konnten als die sozial Ängstlichen Personen. Sozial Ängstliche zeigten ebenfalls höhere Aktivierungen des Angstnetzwerks beim konditionierten ärgerlichen Gesicht, jedoch war die Differenz der Aktivierungen zwischen gepaartem (CS+) und nicht-konditioniertem (CS-) ärgerlichem Stimulus geringer.

Damit wiesen Sozialphobikerinnen schwächere Aktivierungen des Angstnetzwerks beim ärgerlichen konditionierten Reiz (CS+) auf und differenzierten schlechter zwischen den beiden ärgerlichen Gesichtern als die gesunden Probandinnen.

Neben den beiden interessanten Interaktionen verdeutlichen die weiteren Ergebnisse, dass unabhängig von der Gruppenzugehörigkeit die Emotion Ärger deutliche Angst-Aktivierungen (Insula, Amygdala und anteriores Cingulum) in der frühen Phase der Konditionierung beim konditionierten Reiz (CS+) aufwies. Dieser Befund war bei den neutralen Stimuli nicht belegbar. Das Ergebnis wird ebenfalls von den Daten der vorherigen Analyse gestützt (Vgl.: Ist die Emotion Ärger leichter konditionierbar?).

6.3.1.4.2.e. Ist die Konditionierbarkeit abhängig von Sozialer Angst?

Wurde Soziale Angst als Regressor (Schwere der Erkrankung bzw. Ausmaß der sozialen Ängstlichkeit; SPS-Fragebogenwerte) in die Berechnungen mit einbezogen, so konnte bei beiden Gruppen separat bestätigt werden, dass das Ausmaß selbstberichteter Sozialer Angst im Zusammenhang mit der Konditionierungsreaktion steht.

Bei den Sozialphobikerinnen stand die Schwere der Erkrankung im Zusammenhang mit den Amygdala-Aktivierungen beim ärgerlichen konditionierten Gesicht in der frühen Konditionierungsphase und beim neutralen konditionierten Gesicht in der späten Konditionierungsphase. Je sozial Ängstlicher die Probandinnen waren, desto stärker aktivierten sie die Amygdala bei den konditionierten Gesichtern.

Damit wurden die Ergebnisse der separaten Gruppenbetrachtung beim ärgerlichen gepaarten Reiz (CS+) bestätigt. Die Entdeckung von Aktivierungen der Amygdala beim neutralen konditionierten Stimulus während der späten Phase der Konditionierung in Abhängigkeit von der Ausprägung Sozialer Angst erscheint zunächst überraschend. Dies könnte ein Hinweis darauf sein, dass Amygdala-Aktivierungen beim neutralen Gesicht nur bei hoher sozialer Ängstlichkeit nach einer längeren Konditionierungsphase auftreten. Das Angstnetzwerk von Sozialphobikerinnen mit starker Ausprägung Sozialer Angst reagiert somit sensitiver auf die Bestrafung des emotional neutralen Reizes.

Beide Ergebnisse machen deutlich, dass die Konditionierungsreaktion von der Valenz des Ausgangsreizes abhängt und die Angstreaktion stärker ausfällt, je sozial Ängstlicher die Probandin ist.

Auch bei den Kontrollen stand das Ausmaß von Sozialer Angst im Zusammenhang mit den Aktivierungen beim ärgerlichen konditionierten Gesicht in der frühen Konditionierungsphase. Die gesunden Kontrollen, deren Ausprägung sozialer Ängstlichkeit größer war, zeigten beim ärgerlichen konditionierten Stimulus Aktivierung in den Insulae und im anterioren Cingulum. Damit war das Angstnetzwerk der sozial Ängstlicheren Kontrollprobandinnen beim ärgerlichen gepaarten Reiz stärker aktiviert als bei den anderen Kontrollen.

Der emotional neutrale konditionierte Reiz löste bei den gesunden Kontrollen keine Aktivierungen im Angstnetzwerk aus.

Mit diesen Ergebnissen konnte die Annahme, dass Konditionierung im Zusammenhang mit Sozialer Angst steht, bestätigt werden. Dies gilt für beide Gruppen bei der Emotion Ärger und für Sozialphobikerinnen ebenfalls beim neutralen Reiz. Sozialphobikerinnen verarbeiten

störungsrelevante Reize wie ärgerliche Gesichter und sogar neutrale Gesichter anders als gesunde Personen. Sie reagierten in Abhängigkeit von der Ausprägung ihrer Erkrankung sensitiver auf die konditionierten Reize. Dieser Aspekt müsste in weiteren Studien mit zusätzlichen emotionalen Gesichtern differenzierter untersucht werden, um genau zu belegen, ob Ärger die einzige, beziehungsweise wichtigste Emotion bei der Furchtkonditionierung bei sozial Ängstlichen ist.

6.3.1.4.3. Ergebnisse Extinktionsphase

Es waren keine signifikanten Unterschiede in den Aktivierungsmustern zwischen Sozialphobikerinnen und gesunden Kontrollen belegbar. Damit kann die anfangs aufgestellte Hypothese, dass Sozialphobiker im Vergleich zu Gesunden stärkere Aktivierungen der angstrelevanten Zentren während der Extinktion aufweisen, nicht verifiziert werden.

Wurden die Gruppen jedoch separat untersucht, wiesen Sozialphobikerinnen bei den konditionierten Gesichtern höhere Aktivierungen im Hippocampus, ventro-medialen und superioren präfrontalen Gebieten auf. Diese Gebiete werden in der Forschung als Strukturen des Gedächtnisses besprochen (Hippocampus: Lepage et al., 1998; Dolan und Fletcher, 1999; Präfrontaler Cortex: Nyberg et al., 2003; Flechter und Henson, 2001). Damit war bei den Sozialphobikerinnen ein Hinweis auf die Aktivierung der Gedächtnisspur bei den gepaarten Reizen belegbar. Aufgrund der schwachen neuronalen Aktivierungen von Sozialphobikerinnen und der damit schwachen statistischen Power der Ergebnisse, sind diese nur mit Vorsicht zu interpretieren. Sozial Ängstliche würden demnach möglicherweise länger benötigen, um die erlernte Gedächtnisspur wieder zu verlernen bzw. zu löschen.

6.3.2. Diskussion der Befunde

6.3.2.1. Stichprobe

Die meisten Studien, die Sozialphobiker mit gesunden Kontrollen vergleichen und eine funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT) als Messmethode verwenden, basieren auf gemischten Stichproben aus Männern und Frauen (Stein et al., 2002; Straube et al., 2004 und 2005; Phan et al., 2006; Blair et al., 2008; etc.). Der Stichprobenumfang ist mit zehn bis 20 Teilnehmern je Gruppe vergleichbar mit der vorliegenden Studie. Der Altersdurchschnitt von circa 25 Jahren ist jedoch deutlich niedriger als in dieser Untersuchung. Lediglich eine Studie von Stein und Kollegen (2002) konnte gefunden werden, die 15 Sozialphobiker mit genauso

vielen gesunden Männern und Frauen unterschiedliche emotionale Gesichter präsentierte, die eine Altersspanne von 25 bis 55 Jahren aufwies. Die einzige Konditionierungsstudie (Schneider et al., 1999) mit ähnlicher Gruppengröße, die bereits im theoretischen Hintergrund zitiert wurde, untersuchte jeweils zwölf sozialphobische und gesunde Männer im Alter von 18 bis 45 Jahren.

Damit soll verdeutlicht werden, dass sich die vorliegende Studie sowohl durch ihre Beschränkung auf das weibliche Geschlecht als auch durch die große Spannweite des Lebensalters von den im theoretischen Hintergrund zugrunde gelegten Studien unterscheidet.

Unterschiede in der neuronalen Verarbeitung von Gesichtern und Furchtkonditionierung bei Frauen und Männern werden seit einigen Jahren intensiver beforscht. Das Geschlecht ist demzufolge sowohl bei der emotionalen Verarbeitung als auch beim Erlernen von Angst ein wichtiger Faktor (Vgl.: Atkins et al., 2010; Zorawski et al., 2006; Dalla & Shors, 2009).

Nur wenige Studien beschäftigen sich mit den Unterschieden in der Hirnaktivierung in unterschiedlichen Phasen des Erwachsenenalters. Die Studien von Gunning-Dixon und Kollegen (2003) sowie von Fischer und Mitarbeitern (2010), die sich diesem Aspekt gewidmet haben und emotionale Gesichter als Stimulusmaterial darboten, zeigten beide, dass sich die Verarbeitung von emotionalen Gesichtern mit höherem Lebensalter verändert. Fischer und seine Gruppe (2010) fanden heraus, dass negative Emotionen im höheren Alter eher von den Strukturen des Neocortex verarbeitet werden als im jungen Erwachsenenalter. Ähnliche Ergebnisse berichtet Gunning-Dixon und Kollegen (2003), die Forschungsgruppe fand heraus, dass jüngere Teilnehmer bei der Gesichterverarbeitung eher limbische und subkortikale Strukturen aktivieren und ältere Personen eher temporale und frontale Bereiche. Leider wurden bisher keine spezifischen Studien zu Unterschieden in Aktivierungen bei Erwachsenen während der Furchtkonditionierung publiziert.

6.3.2.2 Bewertungsdaten

Die dargelegten Ergebnisse verdeutlichen, dass beide Gruppen erfolgreich aversiv konditioniert wurden.

Sie belegen jedoch auch, dass es nicht die erwarteten Gruppenunterschiede in den Bewertungsdaten gab, wie bei Schneider und Kollegen (1999). Diese konditionierten sozialphobische und nicht-ängstliche Männer im Rahmen ihrer Studie auf ein neutrales Gesicht. Sie ließen den gepaarten Stimulus anhand der Self Assessment Manikin Skala

(SAM; Lang, 1985; siehe Methodenteil) bezüglich seiner Valenz bewerten und erhielten höhere Werte nach der Konditionierungsphase bei beiden Gruppen. Sie fanden jedoch zusätzlich einen Unterschied zwischen den beiden Gruppen, so bewerteten Sozialphobiker das konditionierte neutrale Gesicht signifikant negativer als die gesunden Probanden nach der Konditionierung. Dies ist jedoch die einzige vom Design vergleichbare Studie, die zum Vergleich der Bewertungsdaten herangezogen werden kann.

Untersucht man Studien, die Gesichterbewertungen von Ärger und anderen Emotionen bei Sozialphobikern und Gesunden vorgenommen haben, belegen deren Ergebnisse, dass beide Gruppen sich in ihren Bewertungen ärgerlicher Gesichter nicht unterscheiden. Sowohl die Einschätzung der Valenz als auch der Erregung sind bei beiden Gruppen gleich (Merckelbach et al., 1989; Stein et al., 2002; Straube et al., 2005; Stevens et al., 2008). Zwei interessante Ausnahmen bilden Studien von Furmark und Kollegen (2009) und Goldin und Mitarbeitern (2009), die Sozialphobikern und Gesunden unterschiedliche emotionale Gesichter präsentierten und alle Teilnehmer nach der Valenz und dem Angstgefühl zu den jeweiligen Gesichtern befragten. Sie fanden heraus, dass die Valenz unabhängig von den Angstwerten sei. Die Valenz wurde von beiden Gruppen gleich eingeschätzt, jedoch gaben Sozialphobiker höhere Angsteinschätzungen zu den jeweiligen Gesichtern ab als Gesunde.

Eine mögliche Erklärung für gleiche Einschätzungen in Valenz und Erregung bei Sozialphobikern und Gesunden bietet Staugaard (2010) in seinem Übersichtsartikel zu Sozialer Angst und angsteinflössenden Gesichtern. Er schlussfolgert, dass Soziale Angst erst während einer angenommenen oder realen Interaktion mit einer anderen Person auftritt. Da in den Studien jedoch primär Bewertungen vorgenommen werden, die keine mögliche Interaktion beinhalten, haben Sozialphobiker keinen Grund, die Gesichter anders als Gesunde einzuschätzen.

De Jong und Kollegen (1998) untersuchten den negativen Interpretationsbias in ihrer Studie bei Sozialphobikern und Gesunden. Niedrig und hoch sozialängstlichen Frauen wurden ärgerliche, neutrale und fröhliche Männer- oder Frauengesichter gezeigt. Dabei wurde eine Kopplung der Gesichter mit einem elektrischen Schlag, einem Sirenton oder keinem Ereignis zu jeweils gleichen Teilen vorgenommen. Die Probandinnen sollten während und nach der Untersuchung einschätzen, wie häufig die Kopplung mit den aversiven Reizen stattgefunden hat und eine Bewertung der Stimuli vornehmen. Dabei fanden de Jong und seine Kollegen heraus, dass bei einem ärgerlichen Gesicht die Wahrscheinlichkeit mit einem

elektrischen Schock gekoppelt zu werden generell überschätzt wurde. Diese illusorische Korrelation war bei beiden Gruppen gleich ausgeprägt und unabhängig vom Geschlecht der gezeigten Gesichter. Dieses Ergebnis belegt, ähnlich wie in dieser Studie, dass die Valenz des Ausgangsreizes eine größere Rolle bei der Einschätzung des aversiven Ereignisses spielt als die Soziale Angst.

6.3.2.3 Neuronale Aktivierungen

6.3.2.3.a. Familiarisierungsphase

Die Ergebnisse der Familiarisierungsphase verdeutlichen, dass sozial Ängstliche in dieser Untersuchung keine präferenzielle Verarbeitung angstrelevanter Reize, Gesichter mit ärgerlichem Ausdruck, per se zeigen.

Bei Konditionierungsstudien wurde die Familiarisierungsphase bisher nicht separat ausgewertet und somit wurden keine Ergebnisse dazu veröffentlicht. Damit ist ein Vergleich der vorliegenden Ergebnisse mit ähnlich aufgebauten Studien nicht möglich.

Gegenteilige Ergebnisse werden in Studien berichtet, die Sozialphobikern und Gesunden unterschiedliche Emotionen präsentieren und die Gehirnaktivierungen der beiden Gruppen vergleichen. Sozial Ängstliche zeigen dabei im Gruppenvergleich häufig höhere limbische Aktivierungen (Stein et al., 2002; Straube et al., 2004; Straube et al., 2005; Phan et al., 2006; Blair et al., 2008). Alle Studien bestanden neben der Perzeption aus einer zusätzlichen kognitiven Aufgabe und basieren auf Stichproben, die im Altersrange zwischen 20 und 40 Jahren liegen und in der klinischen Gruppe keine zusätzlichen Komorbiditäten aufweisen.

Die Erkenntnis aus der vorliegenden Studie, dass generell, unabhängig von der Gruppenzugehörigkeit, neutrale Gesichter während der ersten Phase des Experiments limbisch intensiver verarbeitet wurden als ärgerliche Gesichter, eröffnet die Vermutung, dass neutrale Reize nicht eindeutig einer Emotion zuzuordnen sind und damit mehr kognitive Verarbeitungsprozesse in Gang setzten. Wie bereits geschildert, ist es nicht möglich, diese These mit Ergebnissen ähnlicher Studien zu vergleichen.

Zieht man Studien heran, die gesunde Probanden während der Betrachtung von neutralen und anderen emotionalen Gesichtern untersuchten, so ist festzustellen, dass diese ihre Probanden zu einer gleichzeitigen Einschätzungsaufgabe veranlassten. Fitzgerald und Kollegen (2006) fanden dabei heraus, dass sowohl neutrale wie auch ärgerliche Gesichter gleiche limbische Aktivierungen erzeugen (linke Amygdala). Studien von Gur und Mitarbeitern (2002) sowie Yang und Kollegen (2002) konnten einen Unterschied in limbischen Aktivierungen bei

emotional unterschiedlich gefärbten Gesichtern feststellen. Sie fanden heraus, dass emotionale Gesichter im Vergleich zu neutralen stärkere Aktivierungen erzeugen. Strauss und Mitarbeiter (2005) konnten in einem ähnlichen Experiment nachweisen, dass ärgerliche Gesichter zu einer Sensibilisierung des limbischen Gebietes, der Insula, des Cingulum, des Thalamus, der Basalganglien und des Hippocampus führten. Im Gegensatz zu Fitzgerald und Kollegen (2006) schlussfolgerten die Wissenschaftler Gur, Yang, Strauss und ihre Mitarbeiter (2001), dass emotionale Gesichter präferentiell verarbeitet werden.

Studien, die Sozialphobiker mit gesunden Kontrollen vergleichen und ebenfalls während der Betrachtung eine kognitive Entscheidungsaufgabe erfordern, berichten höhere limbische Aktivierungen bei sozial Ängstlichen Personen während der Betrachtung emotionaler Gesichter im Vergleich zu neutralen Gesichtern (Stein et al., 2002; Veit et al., 2002; Straube et al., 2004 und 2005; Phan et al., 2006; Yoon et al., 2007).

Einen wichtigen Unterschied zwischen den genannten Studien und der vorliegenden Untersuchung stellt die Entscheidungsaufgabe während der Gesichterbetrachtung dar. Diese erfordert eine zusätzliche kognitive Leistung und kann ausschlaggebend für die Aktivierungen des limbischen Systems sein. Es bliebe zu untersuchen, ob eine Entscheidungsaufgabe während der Betrachtung emotionaler und neutraler Gesichter einen entscheidenden Einfluss auf die Aktivierungen im Angstnetzwerk hat.

Zusätzlich unterschieden sich die genannten Studien bis auf die Studien von Veit und Kollegen (2002) und Straube und Mitarbeitern (2004 und 2005) durch das Untersuchungsdesign. Alle Studien waren im Block-Design konzipiert, wodurch die Erhobenen Daten mehr statistische Power aufweisen als die in der vorliegenden Studie angewandte Event-related Methode. Außerdem waren die Messwiederholungen der gleichen Bedingung bei diesen Studien ungefähr drei Mal so hoch wie die Messwiederholungen der jeweiligen Gesichter in der Familiarisierungsphase der vorliegenden Studie.

Die Studien von Veit und Kollegen (2002) und Straube und Mitarbeitern (2004 und 2005) wandten als Untersuchungsdesign die Event-related Methode an, boten jedoch mehr als doppelt so häufig einen Stimulus dar. Damit waren die Messwiederholungen und somit auch die statistische Power in diesen Studien ungleich größer als in dieser Studie.

6.3.2.3.b. Konditionierungsphase

In der vorliegenden Untersuchung fand eine Furchtkonditionierung in der frühen Phase der Konditionierung statt. Das Ergebnis ist konsistent mit Konditionierungsstudien, in denen keine hohen Aufmerksamkeitsleistungen in Form von zusätzlichen Entscheidungsaufgaben

von den Teilnehmenden verlangt wurden (Büchel et al., 1998; LaBar et al., 1998; Morris et al., 2004; Straube et al., 2007). Insgesamt kann angenommen werden, dass das Angstnetzwerk sowohl bei den Sozialphobikerinnen als auch bei den gesunden Kontrollen früh aktiviert und schnell an die einfache Lernaufgabe habituiert hat.

Hingegen widersprechen diese Ergebnisse der Studie von Sehlmeier und Kollegen (2010), die Aktivierungen der Amygdala während der späten Phase der Konditionierung berichten. Der Vergleich des experimentellen Designs verdeutlicht, dass beide Studien unterschiedliche Verstärkerraten verwendet haben. Die von Sehlmeier und Kollegen gewählte 30%-ige Kopplung des konditionierten, neutralen Gesichtes mit dem aversiven Ton könnte einen Hinweis liefern, warum die Verbindung zwischen beiden Reizen erst in der späten Phase der Konditionierung erlernt wurde. Aufgrund der wenigen aversiven Ereignisse haben die Probanden wahrscheinlich länger benötigt, um den Zusammenhang zu erlernen. Da in der Studie ausschließlich ein neutraler konditionierter Reiz verwendet und eine gesunde Stichprobe untersucht wurde, ist der Vergleich beider Studien aufgrund dieser Unterschiede im Studiendesign problematisch.

Schneider und Kollegen (1999) konditionierten sozialphobische und nicht-ängstliche Männer auf ein neutrales Gesicht. Dabei zeigten Sozialphobiker während der Konditionierungsphase höhere Amygdala- und Hippocampus-Aktivierungen. In der vorliegenden Studie wiesen Sozialphobikerinnen und gesunde Teilnehmerinnen keine signifikanten Unterschiede in der Verarbeitung des konditionierten neutralen Stimulus auf. Obwohl auch in dieser Studie sozial Ängstliche häufiger Amygdala-Aktivierungen bei beiden konditionierten Stimuli aufwiesen, ließ sich im Gruppenvergleich keine Hyperaktivität des Angstnetzwerks belegen. Damit konnten die Ergebnisse von Schneider und Mitarbeitern (1999) nicht repliziert werden. Die beiden Studien unterscheiden sich außer im Geschlecht der Stichproben auch bezüglich der Verstärkerrate während der Konditionierung. Diese betrug bei Schneider und Mitarbeitern hundert Prozent.

Der Gruppenvergleich im Rahmen dieser Studie erbrachte eine interessante Erkenntnis und zwar, dass Sozialphobikerinnen bei der Emotion Ärger schlechter zwischen dem furchterregendem und dem sicheren Reiz unterscheiden können.

Bei der separaten Gruppenbetrachtung der Konditionierungsreaktionen wurde deutlich, dass sowohl Sozialphobikerinnen als auch nicht-ängstliche Probandinnen stärkere Aktivierungen des Angstnetzwerks beim ärgerlichen konditionierten Gesicht aufwiesen. Inwieweit der

emotionale Ausdruck des Ausgangsreizes einen Einfluss auf die Konditionierungsreaktion hat, wurde in einer interessanten Studie, die sich mit der Generalisierung der Angstreaktion auf verwandte Reize beschäftigt hat, untersucht. Dunsmoor und Kollegen (2009) führten ein Konditionierungsexperiment an Gesunden durch. Sie untersuchten dabei, ob der Konditionierungseffekt von der Ausprägung der Emotion beim verwendeten Ausgangsreiz abhängt. Als Stimulus wurden fünf gemorphte Gesichter mit unterschiedlichen Ängstlichkeitsstufen ausgewählt. Als abhängiges Maß wurde die Hautleitfähigkeit erhoben. Die Wissenschaftler führten zwei Experimente durch. Im ersten war der gepaarte Stimulus ein zu 55% ängstliches Gesicht und der ungepaarte Reiz ein zu 11% ängstliches Gesicht, das eher neutral wirkte. Das zweite Experiment bestand aus dem gleichen konditionierten Reiz wie das erste und präsentierte als unkonditionierten Stimulus ein zu 100% ängstliches Gesicht. Der Unterschied in den Hautleitfähigkeiten zwischen den beiden Gesichtern beim ersten Experiment war höher als beim zweiten Experiment. Im zweiten Experiment waren beide Gesichter eher als gleiche Emotion zu erkennen. Dies kann als Hinweis dafür betrachtet werden, dass die Ausprägung der Emotion des Basisreizes eine Auswirkung auf die Furchtkonditionierung hat.

Für die vorliegende Studie bedeutet dieses Ergebnis, dass die Emotion des Basisreizes eine größere Effektstärke aufweist als der potentielle Unterschied zwischen den Gruppen. Um untersuchen zu können, ob Sozialphobikerinnen limbische Bereiche des Gehirns tatsächlich stärker oder anders aktivieren als gesunde Kontrollen, wäre es wichtig weitere Untersuchungen mit größeren Stichproben durchzuführen. Im Rahmen der vorliegenden Untersuchung muss zunächst geschlussfolgert werden, dass es einen Effekt für die Emotion des Ausgangsreizes gibt. Damit ist die Konditionierungsreaktion von der Valenz des Basisreizes abhängig.

6.3.2.3.c. Extinktionsphase

Der Gruppenvergleich erbrachte keine signifikanten Unterschiede zwischen den Sozialphobikerinnen und den gesunden Kontrollen. Dieses Ergebnis ist konsistent mit der bereits zitierten Studie von Schneider und Kollegen (1999). Die Forscher fanden ebenfalls keinen Gruppenunterschied in den Aktivierungen während der Extinktionsphase.

Wurden Aktivierungen von Sozialphobikerinnen separat betrachtet, so wiesen diese bei den konditionierten Gesichtern Aktivierungen der Gedächtnisstrukturen auf. Ähnliche Ergebnisse wurden bereits in den Studien von Phelps und Kollegen (2004) sowie von Knight und

Mitarbeitern (2004) für den Prozess des Verlernens beobachtet. Die Autoren fanden zusätzlich zu präfrontalen Strukturen und dem Hippocampus aber noch Amygdala-Aktivierungen und deuteten alle Aktivierungen als Gedächtnisspur der gelernten Reizverbindungen.

Interessanterweise berichten die genannten Arbeitsgruppen die Ergebnisse für gesunde Probanden. Im Rahmen dieser Studie zeigten die nicht-ängstlichen Probandinnen jedoch keine ähnlichen Aktivierungsmuster bei der Extinktion. Es bleibt zu spekulieren, dass bei Sozialphobikerinnen, im Gegensatz zu gesunden Personen, das Verlernen ebenso wie die Konditionierung unterschiedliche Aktivierungsmuster aufweisen. In der Gesamtanalyse für die Extinktionsphase war jedoch keine Interaktion zwischen den Gruppen signifikant, damit müssten weitere Untersuchungen hierzu erfolgen.

6.3.3. Bewertung des Paradigmas und Grenzen der Studie

Die Altersspanne der Stichprobe reflektiert die natürliche Altersspanne der von der Sozialen Angststörung betroffenen Personen und erhöht dadurch die externe Validität der Stichprobe. Im Vergleich zu den vorgestellten Studien im Bereich funktioneller Bildgebung, ist die Altersspanne jedoch außergewöhnlich weit. Damit gewinnen potentiell Faktoren wie unterschiedliche Aktivierungsmuster aufgrund der sich verändernden hormonellen Einflüsse im Alter an Einfluss auf die Ergebnisse. In der Studie wurden gonodale Hormone, die bei Frauen eine wichtige Rolle spielen nicht berücksichtigt. Außerdem ist möglicherweise die Verarbeitung emotionaler Bilder im höheren Erwachsenenalter unterschiedlich. Es bleibt unklar, inwieweit dies die Ergebnisse beeinflusst hat. Somit muss die Aussagekraft der Studie dahingehend begrenzt werden.

Des Weiteren ist eine Generalisierung der Ergebnisse auf alle Sozialphobiker, das heisst Männer und Frauen nicht möglich. Die Unterschiede zwischen Männern und Frauen in der Forschung belegen, dass Frauen sowohl anders auf emotionale Reize wie auf Angstkonditionierung reagieren (Vgl.: Atkins et al., 2010; Zorawski et al., 2006; Dalla & Shors, 2009).

Eine weitere mögliche Einschränkung stellen die Komorbiditäten in der klinischen Gruppe dar. Diese wurden aufgrund von ökologischen Gesichtspunkten zugelassen. Damit sind Einflüsse anderer psychischer Störungen zu einem gewissen Teil in den Daten enthalten. Insbesondere der Zusammenhang von Sozialer Angst mit depressiver Erkrankung konfundiert möglicherweise die Ergebnisse.

Um den Zusammenhang von Sozialer Angst und depressiver Erkrankung genauer zu untersuchen, fand eine Reanalyse der Bewertungsdaten im Magnetresonanztomographen unter der Berücksichtigung der Komorbidität statt. Die Gruppe der Sozialphobikerinnen wurde dafür in zwei Subgruppen aufgeteilt. Dabei hatten zehn Sozialphobikerinnen wenige depressive Symptome (nurSP) und acht Sozialphobikerinnen hatten ausgeprägten depressive Symptome (DepSP). Die Aufteilung erfolgte anhand der Fragebogenwerte des PHQ-D für Symptome der Major Depression.

Es wurden zwei ANOVA (GLM) mit dem Zwischensubjektfaktor Subgruppe (Sozialphobikerinnen/ Sozialphobikerinnen mit Depression), sowie dem Innersubjektfaktor Phase (Familiarisierung/ Konditionierung/ Extinktion) und den vier Stimuli als Messwiederholung (neutraler CS+/ n1; neutraler CS-/ n2; ärgerlicher CS+/ a1; ärgerlicher CS-/ a2) für die Bewertung der Valenz und des Arousal separat berechnet. Dabei konnten die Haupteffekte des Ergebnisteils der Hauptstudie bei der Valenz und beim Arousal erneut nachgewiesen werden (Alle Ergebnisse im Anhang C). Zusätzlich war bei der Valenz ein Haupteffekt der Phase beim nichtkonditionierten Ärger-Reiz (CS-/ a2) signifikant ($F(1,16) = 3,736$; $p = 0,035$; Effektstärke $\eta^2 = 0,189$) und ein Interaktionseffekt von Phase und Subgruppe für den nichtkonditionierten Ärger-Reiz (CS-/ a2) ($F(1,16) = 3,736$; $p = 0,035$; Effektstärke $\eta^2 = 0,189$) (siehe Abb. 6.21).

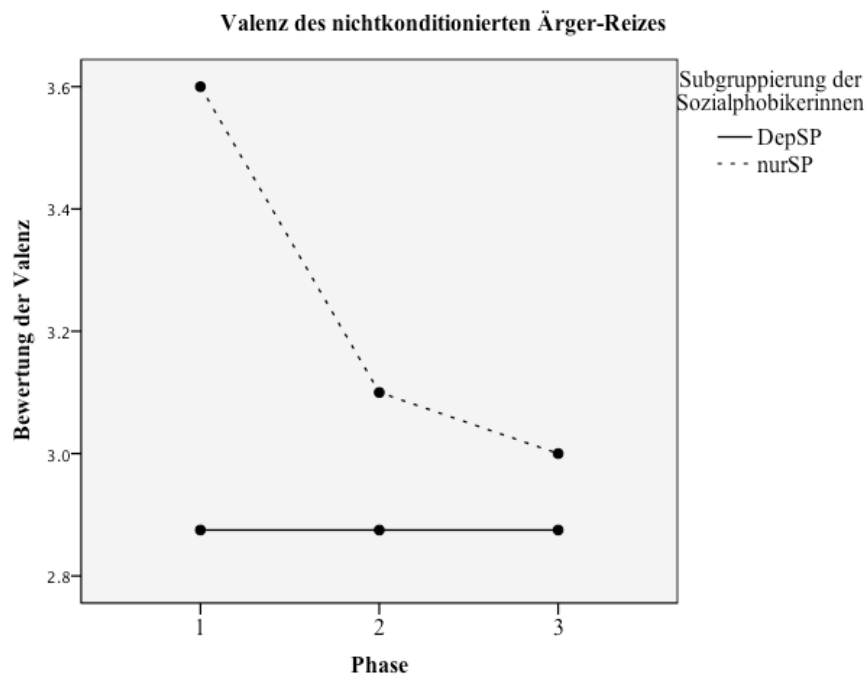


Abb. 6.21: Interaktionseffekt zwischen Phase und Subgruppe beim nichtkonditionierten ärgerlichen Gesicht (a2/ CS-) für die Einschätzung der Valenz; Phase: 1 - Familiarisierung, 2 - Konditionierung, 3 - Extinktion; DepSP: Sozialphobikerinnen mit Depression; nurSP: Sozialphobikerinnen ohne Depression

Beim Arousal wies ein Interaktionseffekt von Phase und Subgruppe für den konditionierten Ärger-Reiz (CS+/ a1) eine Tendenz auf ($F(1,16) = 2,562$; $p = 0,093$; Effektstärke $\eta^2 = 0,138$) (siehe Abb. 6.22). Alle weiteren nicht signifikanten Ergebnisse befinden sich im Anhang C.

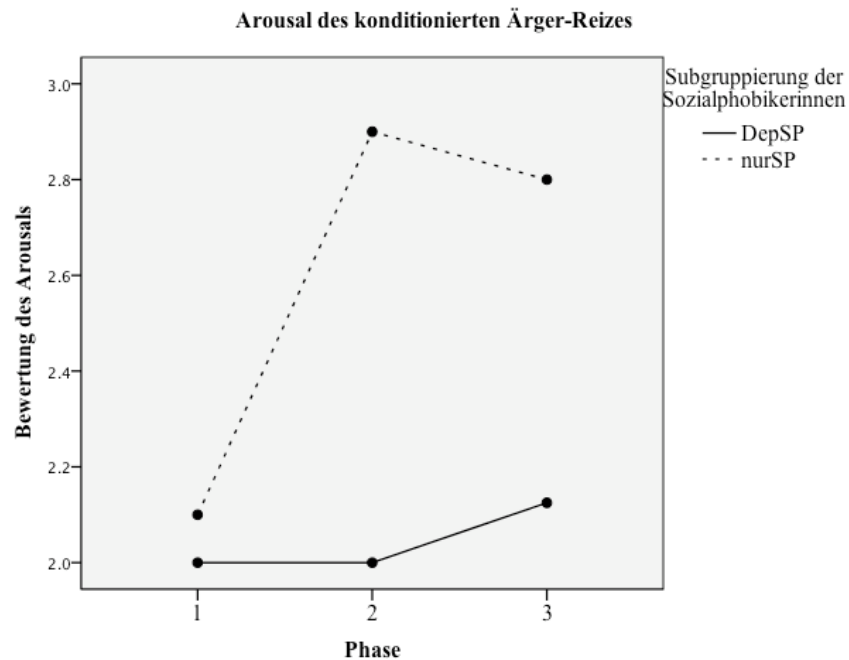


Abb. 6.22: Interaktionseffekt zwischen Phase und Subgruppe beim konditionierten ärgerlichen Gesicht (a1/ CS+) für die Einschätzung des Arousal; Phase: 1 - Familiarisierung, 2 - Konditionierung, 3 - Extinktion; DepSP: Sozialphobikerinnen mit Depression; nurSP: Sozialphobikerinnen ohne Depression

Beide Ergebnisse deuten darauf hin, dass die depressiven Sozialphobikerinnen bei der Emotion Ärger die beiden Männergesichter anders als die Sozialphobikerinnen ohne depressive Symptome bewertet haben. Es wird deutlich, dass beim konditionierten Ärger-Reiz nach der Konditionierungsphase das Arousal bei der depressiven Subgruppe (DepSP) nicht wie erwartet ansteigt ganz im Gegensatz zu den Sozialphobikerinnen ohne depressive Symptome (nurSP). Beim nichtkonditionierten Ärger-Reiz wiesen die depressiven Sozialphobikerinnen nahezu keinerlei Varianz in ihren Bewertungen auf. Sozialphobikerinnen ohne depressive Symptome hingegen bewerteten das ärgerliche Gesicht nach der Konditionierungsphase als deutlich weniger aversiv.

Zusammenfassend ergab die Reanalyse der Bewertungsdaten unter der Berücksichtigung der Komorbidität von Sozialer Angst und Depression Hinweise darauf, dass beide Subgruppen sich teilweise in ihren Bewertungen der wahrgenommenen Reize unterschieden und dass depressive Sozialphobikerinnen deutlich weniger phobisch auf die Sozialphobie relevanten

Reize reagiert haben. Dieser Sachverhalt könnte möglicherweise auch eine plausible Erklärung für die schwachen neuronalen Aktivierungen in der Gruppe der Sozialphobikerinnen bieten. Aus zeitlich-ökonomischen Gründen konnte eine Reanalyse der Bildgebungsdaten nicht im Rahmen dieser Dissertation vorgenommen werden.

Insgesamt dauerte das Experiment relativ lang. Es erforderte von den Teilnehmerinnen viel Geduld und eine hohe Konzentrationsleistung, da lediglich vier unterschiedliche Reize dargeboten wurden. Während der Datenerhebung im Magnetresonanztomographen konnte nicht sichergestellt werden, dass die Probandinnen stets aufmerksam waren und jeden Reiz wahrgenommen hatten.

Die Extinktion ist aufgrund der Länge des Experiments zudem sehr kurz gehalten. Um die Phasen des Verlernens sowie die gänzliche Löschung des Gelernten genauer zu untersuchen zu können, müsste dieser Teil der Untersuchung gegebenenfalls verlängert werden. Andererseits waren die Aktivierungen der limbischen Bereiche bereits in der frühen Phase der Konditionierung am stärksten und konnten innerhalb der späten Phase der Konditionierung extingieren, so dass die Extinktionsphase wahrscheinlich generell wenige Aktivierungen aufweisen konnte.

Eine Auswertung aller vier Einflussgrößen, wie Gruppe, Phase, Emotion und Stimulusart, im Rahmen einer Berechnung war aufgrund technischer Grenzen ausgeschlossen. Deshalb war die Berechnung aller vier Faktoren auf einmal nicht möglich. Damit konnten nicht alle Zusammenhänge gleichzeitig betrachtet und ausgewertet werden.

Andere Studien nehmen zudem peripherphysiologische Daten als Beleg für die Konditionierungsreaktion auf. In der vorliegenden Studie musste aufgrund von technischen Schwierigkeiten auf diese zusätzliche Informationsquelle leider verzichtet werden. Andererseits konnte die Auswirkung der Konditionierung sowohl auf Ebene der BOLD Reaktion als auch im Selbstbericht klar nachgewiesen werden.

6.3.4. Ausblick auf Forschungsfragen

Im Rahmen der vorliegenden Studie konnte belegt werden, dass Sozialphobikerinnen veränderte Furchtreaktionen aufweisen im Vergleich zu gesunden Probandinnen. Sie reagieren auf einen emotional bedrohlichen Reiz mit einer stärkeren Angstreaktion während der Konditionierung. Um genauer zu prüfen, ob die Ergebnisse auf sozialphobische Männer

übertragbar sind, müssten zusätzliche Untersuchungen und Vergleiche beider Geschlechter erfolgen.

Es wurden Hinweise darauf gefunden, dass die Gruppe der Sozialphobikerinnen, aufgrund der häufigen Komorbidität mit depressiven Symptomen, teilweise unterschiedliche Bewertungen des Reizmaterials während der Untersuchung aufwies. Ganz besonders spannend war die Tatsache, dass Sozialphobikerinnen mit zusätzlicher depressiver Symptomatik die ärgerlichen Gesichter weniger bedrohlich einschätzten. Dieser Aspekt müsste in weiteren Studien eingehender untersucht werden.

Inwieweit die Angstreaktion von der Intensität der Emotion des Ausgangsreizes abhängt müsste ebenfalls in weiterführenden Untersuchungen differenzierter erforscht werden. Hierzu wurden bisher eingehende Untersuchungen zur Betrachtung von emotionalen Gesichtern unterschiedlicher Intensität durchgeführt. So bei Klumpp und Kollegen (2010), die Belegen, dass sozial Ängstliche höhere Amygdala-Aktivierungen bei hoher und mittlerer Intensität des Ausgangsreizes aufweisen. Ähnliche Ergebnisse berichten Yoon und Mitarbeiter (2007) in ihrer Studie. Sie zeigten, dass die Reaktion von Sozialphobikern bei hoher emotionaler Stärke des Gesichtes stärker ist als die von gesunden Probanden und das unabhängig von der Emotion des Gesichtes. Um diese Erkenntnisse auf das Erlernen einer Furchtreaktion übertragen zu können, wären weitere Konditionierungsstudien mit Sozialphobikern dringend notwendig.

Eine weitere wichtige Erkenntnis stellte die Tatsache dar, dass die Angstreaktion im direkten Zusammenhang mit der Ängstlichkeit der Teilnehmerin steht. Die Furchtkonditionierung fiel stärker aus, je sozial Ängstlicher die Probandin war. Dieser Aspekt ist in der Hirnforschung bisher nur wenig untersucht worden. Der Einfluss von Sozialer Phobie auf die Stärke der Konditionierungsreaktion könnte im Rahmen einer größeren Stichprobe deutlicher abgesichert werden. In der vorliegenden Studie war eine Angstreaktion während der Konditionierung beim neutralen Reiz lediglich bei hoher Ausprägung der Sozialen Angst signifikant messbar. Diese Konditionierungsreaktion war außerdem verspätet. Weitere Studien könnten eingehender untersuchen inwieweit Soziale Angst Furchtkonditionierung begünstigt und selbst bei nicht bedrohlichen Ausgangsreizen wie neutralen Gesichtern in einer Angstreaktion mündet.

7. Zusammenfassung

Diese Studie untersuchte den Prozess der Furchtkonditionierung in Abhängigkeit von der Emotion des Ausgangsreizes bei Sozialphobikerinnen und gesunden Kontrollen mit Hilfe funktioneller Magnetresonanztomographie. Der Studie wurde das Modell Sozialer Phobie von Rapee und Heimberg (1996) zugrundegelegt. Dieses geht davon aus, dass Sozialphobiker Situationen fürchten, in denen sie negativ beurteilt werden könnten. Einen wichtigen Aspekt des Modells stellen internale und externale Informationen dar, wie das Erröten und die gleichzeitige Fehlinterpretation des Gesichtsausdrucks des Interaktionspartners. Diese Informationen führen zu einer Angstreaktion und zur Bildung von kognitiven Fehlannahmen. Das Ziel der Studie war es, den Einfluss von unterschiedlichen sozialen externalen Informationen wie neutralen und ärgerlichen Gesichtern auf die Furchtkonditionierung bei Sozialphobikerinnen zu untersuchen.

In einer Pilotstudie wurde bei 29 gesunden weiblichen Studentinnen das Konditionierungsparadigma erprobt und anschließend optimiert.

In der Hauptstudie wurden 18 Sozialphobikerinnen und 18 gesunde Probandinnen im Magnetresonanztomographen zwei neutrale und zwei ärgerliche Männergesichter präsentiert. Unter der Verwendung eines Event-related Designs wurde ein Paradigma durchgeführt, das aus drei Phasen bestand: Familiarisierungs-, Konditionierungs- und Extinktionsphase. In der Konditionierungsphase wurden ein neutrales und ein ärgerliches Männergesicht jeweils zu 50% mit einem aversiven Ton (105 dB) gekoppelt. Nach jeder Phase der Untersuchung mussten die Teilnehmerinnen jedes Gesicht auf einer fünfstufigen Skala bezüglich der Valenz und der Erregung beurteilen. In der ersten und dritten Phase fand keine aversive Verstärkung statt. Im Anschluss an die Untersuchung im Tomographen beurteilten die Teilnehmerinnen, wie häufig das jeweilige Gesicht mit dem aversiven Ton gepaart wurde.

Die Untersuchung der Gehirnaktivierungen belegte, dass beide Gruppen erfolgreich konditioniert worden waren (Aktivierung in der linken Amygdala). Nicht belegt wurde dagegen, dass Sozialphobikerinnen im Vergleich zu Gesunden leichter konditionierbar seien. Eine separate Betrachtung beider Gruppen verdeutlichte, dass die Furchtreaktion beim ärgerlichen Gesicht stärker ausgefallen war. Sozialphobikerinnen wiesen bilaterale Amygdala-Aktivierungen und gesunde Probandinnen Aktivierungen in der Insula und im anterioren Cingulum auf. Der Vergleich beider Gruppen erbrachte einen Unterschied in den Aktivierungen während der Konditionierungsphase beim ärgerlichen Gesicht.

Kontrollprobandinnen wiesen stärkere limbische Aktivierungen beim konditionierten ärgerlichen Gesicht auf als Sozialphobikerinnen. Damit konnte belegt werden, dass Sozialphobikerinnen beim Ärger-Reiz schlechter zwischen dem sicheren und dem unsicheren Stimulus differenzieren können als gesunde Probandinnen. Außerdem wurde ein Zusammenhang zwischen der Ausprägung der Konditionierungsreaktion und der Stärke der Sozialen Angst nachgewiesen: Je ausgeprägter die soziale Ängstlichkeit, desto stärker auch die Konditionierungsreaktion.

8. Literaturverzeichnis

Alpers, G. & Pauli, P. (2002). *Angstsensitivitäts-Index*. PsychScience, Würzburg.

Anders, S., Lotze, M., Wildgruber, M. E., Grodd, W. & Birbaumer, N. (2005). Processing of a simple aversive conditioned stimulus in a divided visual field paradigm: an fMRI study. *Experiments in Brain Research*, 162, 213-219.

Arrais, K., Mchado-de-Sousa, J., Trzesniak, C., Filho, A., Ferrari, M., Osorio, F., Lourerio, S., Nardi, A., Hetem, L., Zuardi, A., Hallak, J. und Crippa, J. (2010). Social anxiety disorder women easily recognize fearfull, sad and happy faces: The influence of gender. *Journal of Psychiatric Research*, 44, 535-540.

Atkins, D., Anticevic, A., Kiehl, K. & Krystal, J. (2010). Sex-related differences in amygdala activity influences immediate memory. *Neuroreport*, 21, 273-276.

Beck, A. T. (1978). *The depression inventory*. Philadelphia: Center for Cognitive Therapy.

Beck, A. T., Emery, G. & Greenberg, R. L. (1985). *Anxiety disorders and phobias: A cognitive perspective*. New York: Basic Books.

Birn, R. M., Cox, R. W. & Bandettini, P. A. (2000). Rapid communication - Detection versus Estimation in Event-Related fMRI: Choosing the Optimal Stimulus Timing. *Neuro Image*, 15, 252-264.

Blair, K., Shaywitz, J., Smith, B. W., Rhodes, R., Geraci, M., Jones, McCaffrey, M., Vythilingam, M., Finger, E., Mondillo, K., Jacobs, M., Charney, D., Blair, R., Drevets, W. and Pine, D. (2008). Response to emotional expressions in generalized social phobia and generalized anxiety disorder: Evidence for separate disorders. *American Journal of Psychiatry*, 165, 1193.

Bogels, S. M. & Mansell, W. (2004). Attention processes in the maintenance and treatment of social phobia: Hypervigilance, avoidance and self-focused attention. *Clinical Psychological Review*, 24, 827-856.

- Brand, M. & Markowitsch, H. (2006). Lernen und Gedächtnis aus neurowissenschaftlicher Perspektive – Konsequenzen für die Gestaltung des Schulunterrichts. In U. Herrmann (Hrsg.): *Neurodidaktik*. Weinheim, Basel: Beltz, S. 69-85.
- Brand, M. & Markowitsch, H. (2003). The principle of bottleneck structures. In Kluwe, R., Lüer, G. und Rösler, F. (Hrsg.): *Principles of learning and memory*. Basel: Birkhäuser, S. 171-184.
- Brodmann, K. (1909). *Vergleichende Lokalisationslehre der Grosshirnrinde in ihren Prinzipien dargestellt aufgrund des Zellenbaues*. Leipzig: Barth.
- Brodmann, K. (1914). Physiologie des Gehirns. In P. von Bruns (Hrsg.): *Neue deutsche Chirurgie*. Bd. 11, 1, 85-426. Stuttgart: Enke.
- Büchel, C., Morris, J., Dolan, R. J., & Friston, K. J. (1998). Brain systems mediating aversive conditioning: an event-related fMRI study. *Neuron*, 20, 947-957.
- Büchel, C., Dolan, R. J., Armony, J. & Friston, K. J. (1999). Amygdala-hippocampal involvement in human aversive trace conditioning revealed through event-related functional magnetic resonance imaging. *Neuroscience*, 19, 10869-10876.
- Büchel, C. & Dolan, R. J. (2000). Classical fear conditioning in functional neuroimaging. *Current Opinion in Neurobiology*, 10, 219-223.
- Calvo, M. G. & Lundqvist, D. (2008). Facial expressions of emotion (KDEF): identification under different display-duration conditions. *Behavioral Research Methods*, 40, 109-115.
- Campbell, D. W., Sareen, J., Paulus, M. P., Goldin, P. R., Stein, M. B. & Reiss, J. P. (2007). Time-varying amygdala response to emotional faces in generalized social phobia. *Biological Psychiatry*, 62, 455-463.
- Cannon, W. B. (1927). The James-Lange theory of emotions: a critical examination and an alternative theory. *American Journal of Psychology*, 39, 106 – 124.
- Chen, Y. P., Ehlers, A., Clark, D. M., & Mansell, W. (2002). Patients with generalized social phobia direct their attention away from faces. *Behaviour Research and Therapy*, 40, 677-687.

- Clark, B. M., Siddle, D. A. T., & Bond, N. W. (1992). Effects of social anxiety and facial expression on habituation of the electrodermal orienting response. *Biological Psychology*, *33*, 211-223.
- Clark, D. M. & Wells, A. (1995). A cognitive model of social phobia. U. Stangier & T. Fydrich (Hrsg.), *Soziale Phobie und soziale Angststörung* (157-180). Göttingen: Hogrefe.
- Coles, M. & Heimberg, R. (2005). Recognition bias for critical faces in social phobia: a replication and extension. *Behaviour Research and Therapy*, *43*, 109-120.
- Critchley, H., Mathias, C. & Dolan, R. (2002). Fear conditioning in humans: the influence of awareness and autonomic arousal on functional neuroanatomy. *Neuron*, *14*, 653-663.
- Dalla, C. & Shors, T. (2009). Sex differences in learning processes of classical and operant conditioning. *Physiologic Behavior*, *97*, 229-238.
- De Jong, P. J., Merckelbach, H., Bögels, S. & Kindt, M. (1998). Illusory correlation and social anxiety. *Behaviour Research and Therapy*, *36*, 1063-1073.
- Desmond, J. E. & Glover, G. H. (2002). Estimating sample size in functional MRI (fMRI) neuroimaging studies: statistical power analyses. *Journal of Neuroscience Methods*, *118*, 115-128.
- D'Esposito, M (2000). Functional neuroimaging of cognition. *Seminar Neurology*, *20*, 487-498.
- Dimberg, U. & Öhman, A. (1983). The Effects of Directional Facial Cues on Electrodermal Conditioning to Facial Stimuli. *Psychophysiology*, *20*, 160-167.
- Dolan, R. J. & Fletcher, P. C. (1999). Encoding and retrieval in human medial temporal lobes: an empirical investigation using functional magnetic resonance imaging (MRI). *Hippocampus*, *9*, 25-34.
- Dunsmoor, J. & Schmajuk, N. (2009). Interpreting patterns of brain activation in human fear conditioning with an attentional-associative learning model. *Behavioral Neuroscience*, *123*, 851-855.

Duong, T. Q., Kim, D-S., Ugurbil, K. & Kim, S-G. (2000). Spatiotemporal dynamics of the BOLD fMRI signals: toward mapping submillimeter cortical columns using the early negative response. *Magnetic Resonance in Medicine*, 44, 231-242.

Etkin, A. & Wager, T. D. (2007). Functional neuroimaging of anxiety: a meta-analysis of emotional processing in PTSD, social anxiety disorder and specific phobia. *American Journal of Psychiatry*, 164, 1476-1488.

Evans, K. C., Wright, C. I., Wedig, M. M., Gold, A. L., Pollack, M. H. & Rauch, S. L. (2008). A functional MRI study of amygdala responses to angry schematic faces in social anxiety disorder. *Depression and Anxiety*, 25, 496-505.

Fletcher, P. C. & Henson, R. N. A. (2001). Frontal lobes and human memory: insights from functional neuroimaging. *Brain*, 124, 849-881.

Fitzgerald, D. A., Angstadt, M., Jelsone, L. M., Nathan, P. J. & Luan Phan, K. (2006). Beyond threat: Amygdala reactivity across multiple expressions of facial affect. *Neuroimage*, 30, 1441-1448.

Fischer, H., Nyberg, L. & Bäckman, L. (2010). Age-related differences in brain regions supporting successful encoding of emotional faces. *Cortex*, 46, 490-497.

Friston, K. J., Holmes, A. P. & Worsley, K. J. (1999). How many subjects constitute a study? *Neuro Image*, 10, 1-5.

Friston, K. J., Zarahn, E., Josephs, O., Henson, R. N. A. & Dale, A. M. (1999). Stochastic designs in Event-Related fMRI. *Neuro Image*, 10, 607-619.

Furmark, T., Henningson, S., Appel, L., Ahs, F., Linnman, C. & Pissiota, A. (2009). Genotype over-diagnosis in amygdala responsiveness: Affective processing in social anxiety disorder. *Journal of Psychology and Neuroscience*, 34, 30-40.

Gentili, C. Gobbini, M. I., Ricciardi, E., Vanello, N., Pietrini, P., Haxby, V. & Guazzelli, M. (2008). Differential modulation of neural activity throughout the distributed neural system for face perception in patients with Social Phobia and healthy subjects. *Brain Research Bulletin*, 77 (5), 286 – 292.

Gerlach, A. L., Patzelt, J. & Andor, T. (2008). Die Bedeutung von Unsicherheitsintoleranz für die Generalisierte Angststörung: Modellüberlegungen und Entwicklung einer deutschen Version der Unsicherheitsintoleranz-Skala. *Zeitschrift für Klinische Psychologie und Psychotherapie*, 37, 190-199.

Gerlach, A. L., Schiller, A., Wild, C. & Rist, F. (2006). Effects of alcohol on the processing of social threat-related stimuli in socially phobic women. *British Journal of Clinical Psychology*, 45, 279-295.

Gerlach, A. L., Wilhelm, F. H., Gruber, K. & Roth, W. T. (2001). Blushing and physiological arousability in social phobia. *Journal of Abnormal Psychology*, 110, 247-258.

Giesel, F. L., Wüstenberg, T., Bongers, A., Weber, M. A., Zechmann, C., Baudendistel, K. T., von Tengg-Kobligk, H., Hahn, H. K., Essig, M. & Kauczor, H-U. (2005). MR-basierte Methoden der funktionellen Bildgebung des zentralen Nervensystems. *RöFö- Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen und der bildgebenden Verfahren*, 177, 714-730.

Glover, G.H. (1999). Deconvolution of impulse response in event-related BOLD fMRI. *NeuroImage*, 9:416-429.

Goldin, P. R., Manber, T., Hakimi, S., Canli, T. & Gross, J. J. (2009). Neural bases of social anxiety disorder: Emotional reactivity and cognitive regulation during social and physical threat. *Archives of General Psychiatry*, 66, 170-180.

Gorman, J. M., Kent, J. M., Sullivan, G. M. & Coplan, J.D. (2000). Neuroanatomical hypothesis of panic disorder, revised. *American Journal of Psychiatry*, 157 (4), 493 – 505.

Gottfried, J. & Dolan, R. (2004). Human orbitofrontal cortex mediates extinction learning while accessing conditioned representations of value. *Nature Neuroscience*, 7, 1145-1153.

Gräfe, K., Zipfel, S., Herzog, W. und Löwe, B. (2004). Screening psychischer Störungen mit dem "Gesundheitsfragebogen für Patienten (PHQ-D)". Ergebnisse der deutschen Validierungsstudie. *Diagnostica*, 50(4), 171-181.

Gunning-Dixon, F., Gur, R., Perkins, A., Schroeder, L., Turner, T., Turetsky, B., Chan, R., Loughhead, J., Asop, D., Maldjian, J. & Gur, R. (2003). Age related differences in brain activation during emotional face processing. *Neurobiology of aging*, 24, 285-295.

Gur, R., Schroeder, L., Turner, T., McGarth, C., Chan, R., Turetsky, B., Alsop, D. Maldjian, J. & Gur, R. (2002). Brain activation during facial emotion processing. *Neuroimage*, 16, 651-662.

Hackmann, A., Clark, D. M. & McManus, F. (2000). Recurrent images and early memories in social phobia. *Behaviour Research and Therapy*, 38, 601-610.

Hautzinger, M., Bailer, M., Worall, H. & Keller, F. (1994). *Beck-Depressions-Inventar (BDI)*. Bern: Huber.

Heeger, D. J., Huk, A. C., Geisler, W. S. & Albrecht, D. G. (2000). Spikes versus BOLD: what does neuroimaging tell us about neuronal activity? *Nature Neuroscience*, 3, 716-723.

Henson, R. N., Rylands, A., Ross, E., Vuilleumier, P. & Rugg, M. D. (2004). The effect of repetition lag on electrophysiological and hemodynamic correlates of visual object priming. *NeuroImage* 21, 1674-1689.

Henson, R. N. (2006). *Efficient experimental design for fMRI*. In Statistical Parametric Mapping: The analysis of functional brain images. Friston, K., Ashburner, J., Kiebel, S., Nichols, T. & Penny, W. (Hsg.). London: Elsevier, 15, 193-210.

Hermann, C., Ziegler, S., Birbaumer, N., & Flor, H. (2002). Psychophysiological and subjective indicators of aversive pavlovian conditioning in generalized social phobia. *Biological Psychiatry*, 52, 328-337.

Hermann, C. (2002). Neurobiologische Aspekte und lerntheoretische Grundlagen der Sozialen Phobie. In U. Stangier & T. Fydrich (Hrsg.), *Soziale Phobie und Soziale Angststörung (112-156)*. Göttingen Hogrefe.

- Hernson, R. N. (2006). Efficient experimental design for fMRI. In K. Friston, J. Ashburner, S. Kiebel, T. Nichols and W. Penny (Eds.), *Statistical Parametric Mapping: The analysis of functional brain images*. Elsevier, London, 2006. pp. 193-210.
- Horley, K., Williams, L. M., Gonsalvez, C. und Gordon, E. (2004). Face to face: visual scanpath evidence for abnormal processing of facial expressions in social phobia. *Psychiatry Research*, 127, 43-53.
- James, W. & Lange, C. G. (1922). *The emotions*. Oxford, UK: Williams & Wilkins.
- Kammer, D. (1983). Eine Untersuchung der psychometrischen Eigenschaften des deutschen Beck-Depressionsinventars (BDI). *Diagnostica*, 29, 48-60.
- Kim, J. J. & Jung, M. W. (2006). Neural circuits and mechanisms involved in Pavlovian fear conditioning: a critical review. *Neuroscience Biobehavioral Review*, 30, 188-202.
- Klumpp, H., Angstadt, M., Pradeep, J. und Phan, L. (2010). Amygdala reactivity to faces at varying intensities of threat in generalized social phobia: An event-related functional MRI study. *Neuroimaging*, 183, 167-169.
- Knight, D. C., Smith, C. N., Cheng, D. T., Stein, E. A. & Helmstetter, F. J. (2004). Amygdala and hippocampal activity during acquisition and extinction of human fear conditioning. *Cognitive, Affective & Behavioral Neuroscience*, 4, 317-325.
- Kolb, B. & Wishaw, Q. (1996). *Neuropsychologie*. Spektrum Verlag: Heidelberg.
- Kroenke, K., Spitzer, R. L. & Williams, J.B. (2001). The PHQ-9. Validity of a brief depression severity measure. *Journal of General Internal Medicine*, 16(9), 606-613.
- LaBar, K. S., Gatenby, J. C., Gore, J. C., LeDoux, J. E. & Phelps, E. A. (1998). Human amygdala activation during conditioned fear acquisition and extinction: a mixed-trial fMRI study. *Neuron*, 20, 937-945.
- Lang, P. J. (1985). *The cognitive psychophysiology of emotion: Anxiety and the anxiety disorders*. Hillsdale, New York: Lawrence Erlbaum.
- LeDoux, J. E. (1994). Emotion, memory and the brain. *Scientific American*, 270, 32-39.
- LeDoux, J. E. (1996). *The emotional brain*. New York: Simon & Schuster.

- LeDoux, J. E. (2000). The amygdale and emotion: A view through fear. In J. P. Aggleton (Ed.), *The amygdala* (289-310). Oxford: Oxford University Press.
- LeDoux, J. E. & Phelps, E. A. (2000). Emotional networks in the brain. In M. Lewis & J. M. Haviland-Jones (Eds.), *Handbook of emotions* (157-172). New York: Guilford Press.
- Lepage, M., Habib, R. & Tulving, E. (1998). Hippocampal PET activations of memory encoding and retrieval: the HIPER model. *Hippocampus*, 8, 313-322.
- Lissek, S., Levenson, J., Biggs, A. L., Johnson, L. L., Ameli, R., Pine, D. S. & Grillon C. (2008). Elevated fear conditioning to socially relevant unconditioned stimuli in social anxiety disorder. *American Journal of Psychiatry*, 165, 124-132.
- Löwe, B., Spitzer, R. L., Zipfel, S. & Herzog, W. (2002). *PHQ-D, Gesundheitsfragebogen für Patienten*. Karlsruhe: Pfeizer Verlag
- Löwe, B., Unützer, J., Callahan, C. M., Perkins, A. J. & Kroenke, K.(2004). Monitoring depression treatment outcomes with the Patient Health Questionnaire-9. *Medical Care*, 42(12), 1194-1201.
- Löwe, B., Kroenke, K., Herzog, W., & Gräfe, K.(2004). Measuring depression outcome with a brief self-report instrument: Sensitivity to change of the Patient Health Questionnaire (PHQ-9). *Journal of Affective Disorders*, 81 (1), 61-66.
- Lundh, L. G. & Öst, L. G. (1996). Recognition Bias for Critical Faces in Social Phobics. *Behaviour Research and Therapy*, 34, 787-794.
- Lundh, L. G., Thulin, U., Czyzykow, S., & Öst, L. G. (1998). Recognition Bias for Safe Faces in Panic Disorder with Agoraphobia. *Behaviour Research and Therapy*, 36, 323-337.
- Lundqvist, D. & Litton, J. E. (1998). *The Karolinska directed emotional faces - KDEF, CD ROM from the Department of Clinical Neuroscience, Psychology section*. Karolinska Institutet: ISBN 91-630-7164-9.
- Mansell, W., Clark, D. M., Ehlers, A., & Chen, Y. P. (1999). Social anxiety and attention away from emotional faces. *Cognition and Emotion*, 13, 673-690.
- Markowitsch, H. (2000). The anatomical bases of memory. In Gazzaniga, M. (Hrsg.): *The new cognitive neurosciences* (2nd ed.) Cambridge: The MIT Press, S. 781-795.

- Mattick, R. P. & Clarke, J. C. (1998). Development and validation of measures of social phobia scrutiny fear and social interaction anxiety. *Behaviour Research and Therapy*, 36(4), 455-470.
- Merckelbach, H., Van Hout, W. J., van den Hout, M. A., & Mersch, P. P. (1989). Psychophysiological and Subjective Reactions of Social Phobics and Normals to Facial Stimuli. *Behaviour Research and Therapy*, 27, 289-294.
- Mogg, K., Philippot, P., & Bradley, B. P. (2004). Selective attention to angry faces in clinical social phobia. *Journal of Abnormal Psychology*, 113, 160-165S.
- Morris, J. S., Buchel, C. & Dolan, R. J. (2001). Parallel neural responses in amygdala subregions and sensory cortex during implicit fear conditioning. *Neuroimage*, 13, 1044-1052.
- Morris, J. S. & Dolan, R. J. (2004). Dissociable amygdala and orbitofrontal responses during reversal fear conditioning. *Neuro Image*, 22, 372-380.
- Murphy, K. & Garavan, H. (2004). An empirical investigation into the number of subjects required for an event-related fMRI study. *Neuro Image*. 22, 879-885.
- Murphy, K. & Garavan, H. (2005). Deriving the optimal number of events for an event-related fMRI study based on the spatial extent of activation. *Neuro Image*. 27, 771-777.
- Newman, M. G., Zuellig, A. R., Kachin, K. E., Constantino, M. J., Przeworski, A., Erickson, T. & Cashman-McGrath, L. (2002). Preliminary reliability and validity of the Generalized Anxiety Disorder Questionnaire-IV: A revised self-report diagnostic measure of generalized anxiety disorder. *Behavior Therapy*, 33, 215-233.
- Nyberg, L., Marklund, P., Persson, J., Cabezza, R., Forkstam, C., Petersson, K. M. & Ingvar, M. (2003). Common prefrontal activations during working memory, episodic memory and semantic memory. *Neuropsychologia*, 41, 371-377.
- Öhman, A. (1986). Face the beast and fear the face: Animal and social fears as prototypes for evolutionary analysis of emotion. *Psychophysiology*, 23, 123-145.
- Öhman, A. & Dimberg, U. (1978). Facial Expressions As Conditioned Stimuli for Electrodermal Responses - Case of Preparedness. *Journal of Personality and Social Psychology*, 36, 1251-1258.

Öhman, A. & Mineka, S. (2001). Fears, phobias, and preparedness. Toward an evolved model of fear and fear learning. *Psychological Review*, 108, 483-522.

Panksepp, J. (1998). *Affective neuroscience*. New York: Oxford University Press.

Papez, J. W. (1937). A proposed mechanism of emotion. *Archives of Neurology and Psychiatry*, 38, 725-743.

Pawlow, I. P. (1927). *Conditioned Reflexes: An Investigation of the Physiological Activity of the Cerebral Cortex*. London: Oxford University Press.

Petrovic, P., Kalisch, R., Pessiglione, M., Singer, T. & Dolan, R. J. (2008). Learning affective values for faces is expressed in amygdala and fusiform gyrus. *SCAN*, 3, 109-118.

Phan, K. L., Fitzgerald, D. A., Pradeep, J. N. & Tancer, M. E. (2006). Association between amygdala hyperactivity to harsh faces and severity of social anxiety in generalized social phobia. *Biological Psychiatry*, 59, 424-429.

Phelps, E. A., O'Connor, K. J., Gatenby, J. C., Gore, J. C., Grillon, C. & Davis, M. (2001). Activation of the left amygdala to a cognitive representation of fear. *Nature Neuroscience*, 4 (4), 437 – 441.

Phelps, E. A., Delgado, M. R., Nearing, K. I. & LeDoux, J. E. (2004). Extinction learning in humans: role of the Amygdala and vmPFC. *Neuron*, 43, 897-905.

Pitman, R. K. & Orr, S. P. (1986). Test of the Conditioning Model of Neurosis: Differential Aversive Conditioning of Angry and Neutral Facial Expressions in Anxiety Disorder Patients. *Journal of Abnormal Psychology*, 95, 208-213.

Pritzel, M., Brand, M. & Markowitsch, H. J. (2003). *Gehirn und Verhalten - Ein Grundkurs der physiologischen Psychologie*. Berlin: Spektrum.

Rachman, S. (1977). The conditioning theory of fear-acquisition: A critical examination. *Behavior Research and Therapy*, 15, 375-387.

- Rapee, R. M. und Heimberg, R. G. (1997). A cognitive-behavioral model of anxiety in social phobia. *Behavior Research and Therapy*, 35, 741-756.
- Reiss, S., Peterson, R. A., Gursky, M. & McNally, R. J. (1986). Anxiety, sensitivity, anxiety frequency, and the prediction of fearfulness. *Behaviour Research and Therapy*, 24, 1-8.
- Rubén, C.G., Schroeder, L., Turner, T., McGrath, C., Chan, R. M., Turetsky, B. I., Alsop, D., Maldjian, J. & Gur, R. E. (2001). Brain activation during facial emotion processing. *Neuroimage*, 16, 651-662.
- Salter, A. (1949). *Conditioned reflex therapy*. New York: Farrar & Straus.
- Schiller, D., Levy, I., Niv, Y., LeDoux, J. E. & Phelps, E. A. (2008). From fear to safety and back: reversal of fear in the human brain. *Journal of Neuroscience*, 28, 11517-11525.
- Schmitt, M. & Maes, J. (2000). Vorschlag zur Vereinfachung des Beck-Depressions-Inventars (BDI). *Diagnostica*, 46, 38-46.
- Schmitt, M., Beckmann, M., Dusi, D., Maes, J., Schiller, A. & Schonauer, K. (2003). Messgüte des vereinfachten Beck-Depressions-Inventars (BDI-V). *Diagnostica*, 49, 147-156.
- Schmitt, M., Altstötter-Gleich, C., Hinz, A., Maes, J. & Brähler, E. (2006). Normwerte für das vereinfachte Beck-Depressions-Inventars (BDI-V) in der Allgemeinbevölkerung. *Diagnostica*, 52, 51-59.
- Schneider, F., Weiss, U., Kessler, C., Müller-Gärtner, H.-W., Posse, S., Salloum, J. B., Grodd, W., Himmelmann, F., Gaebel, W. & Birbaumer, N. (1999). Subcortical Correlates of Differential Classical Conditioning of Aversive Emotional Reactions in Social Phobia. *Society of Biological Psychiatry*, 45, 863-871.
- Sehlmeyer, C., Schöning, S., Zwitterlood, P., Pfeleiderer, B., Kircher, T., Arolt, V. & Konrad, C. (2009). Human fear conditioning and extinction in neuroimaging: a review. *PloS One*, 4, 6, e5865.
- Sehlmeyer, C., Dannlowski, U., Schöning, S., Kugel, H., Pyka, M., Pfeleiderer, B., Zwitterlood, P., Schifftbauer, H., Heindel, W., Arolt, V. & Konrad, C. (2010). Neural correlates of trait anxiety in fear extinction. *Psychological Medicine*, 16, 1-10.

Seligman, M. (1970). On the generality of the laws of learning. *Psychological Review*, 77, 406-417.

Seligman, M. E. P. (1971). Phobias and preparedness. *Behavior Therapy*, 2, 307-321.

Siebert, M., Markowitsch, H. & Bartel, P. (2003). *Amygdala, affect and cognition: Evidence from ten patients with Urbach-Wiethe disease*. *Brain*, 126, S. 2627-2637.

Siegel, S. & Castellan, N. J. (1988). *Nonparametric Statistics for the Behavioral Sciences*. (Second Edition ed.) New York: McGraw-Hill Book Company.

Spitzer, R. L., Kroenke, K. & Williams, J. (1999) *Research Quick Guide to Patient Health Questionnaire (PHQ) and Brief PHQ*. Unpublished Work. New York: New York State Psychiatric Institute, 1999.

Spurr, J. M. & Stopa, L. (2002). Self-focused attention in social phobia and social anxiety. *Clinical Psychology Review*, 22, 947-975.

Stangier, U., Clark, D. & Ehlers, A. (2006). *Soziale Phobie – Fortschritte der Psychotherapie*. (S. 21) Göttingen: Hogrefe.

Stangier, U., Heidenreich, T., Berardi, A., Golbs, U. & Hoyer, J. (1999). Die Erfassung Sozialer Phobie durch Social Interaction Anxiety Scale (SIAS) und die Social Phobia Scale (SPS). *Zeitschrift für Klinische Psychologie*, 28(1), 28-36.

Stangier, U., Heidenreich, T. & Peitz, M. (2009). *Soziale Phobien, ein kognitiv verhaltenstherapeutisches Behandlungsmanual*. (S. 3) Basel: Beltz Verlag.

Staugaard, S. R. (2010). Threatening faces and social anxiety: a literature review. *Clinical Psychology Review*, 30, 669-690.

Stein, M. B., Goldin, P. R., Sareen, J., Zorrilla, L. T. E. & Brown, G. G. (2002). Increased amygdala activation to angry and contemptuous faces in generalized social phobia. *Archives of General Psychiatry*, 59, 1027 – 1034.

Stevens, S., Gerlach, A. L. & Rist, F. (2008). Effects of alcohol on rating of emotional facial expressions in social phobics. *Journal of Anxiety Disorders*, 22 (6), 940 - 946.

Stevens, S., Rist, F. & Gerlach, A. L. (2009). Influence of alcohol on the processing of emotional facial expressions in individuals with social phobia. *British Journal of Clinical Psychology*, 48, 125-140.

Straube, T., Kolassa, I-T., Glauer, M., Mentzel, H-J. & Miltner, W. H. R. (2004). Effect of task conditions on brain responses to threatening faces in social phobics: an event-related functional magnetic resonance imaging study. *Biological Psychiatry*, 56, 921-930.

Straube, T., Mentzel, H-J. & Miltner, W. H. R. (2005). Common and distinct brain activation to threat and safety signals in social phobia. *Neuropsychobiology*, 52, 163-168.

Straube, T., Weiss, T., Mentzel, H. J. & Miltner, W. H. (2007). Time course of amygdala activation during aversive conditioning depends on attention. *Neuroimage*, 34, 462-469

Strauss, M. M., Makris, N., Aharon, I., Vangel, M. G., Goodman, J., Kennedy, D. N., Gasic, G. P. & Breiter, H. C. (2005). fMRI of sensitization to angry faces. *Neuroimage*, 26, 389-413.

Tabbert, K., Stark, R., Kirsch, P. & Vaitl, D. (2005). Hemodynamic responses of the amygdala, the orbitofrontal cortex and the visual cortex during a fear conditioning paradigm. *Psychophysiology*, 57, 15-23.

Talairach, J. & Tournoux, P. (1988). *Co-planar stereotactic atlas of the human brain*. New York: Thieme Medical Publishers.

Tzourio-Mazoyer, N., Landeau, B., Papathanassiou, D., Etard, O., Delcroix, N., Mazoyer, B. & Joliot, M. (2002). Automated anatomical labelling of activations in SPM using a macroscopic anatomical parcellation of the MNI MRI single-subject brain. *Neuroimage*, 15, 273-289.

Veit, R., Flor, H., Erb, M., Hermann, C., Lotze, M., Grodd, W. & Birbaumer, N. (2002). Brain circuits involved in emotional learning in antisocial behavior and social phobia in humans. *Neuroscience letters*, 328, 233-236.

Walter, H. (2005). *Funktionelle Bildgebung in Psychiatrie und Psychotherapie*. Stuttgart: Schattauer Verlag.

Wiener, B. J., Brown, D. R. & Michels, K. M. (1991). *Statistical principles in experimental design*. (3rd Edition). New York: McGraw-Hill Book Company.

Wittchen, H. U., Wunderlich, U., Gruschwitz, S., & Zaudig, M. (1997). *SKID-I - Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV - Achse I: Psychische Störungen*. Göttingen: Hogrefe-Verlag.

Wolpe, J. (1958). *Psychotherapy by reciprocal inhibition*. Stanford: Stanford University Press.

Wüstenberg, T., Giesel, F. L. & Strasburger, H. (2005). Methodische Grundlagen der Optimierung funktioneller MR-Experimente. *Radiologe*, 45, 99-112.

Yang, T. T., Menon, V., Eliez, S., Blasey, C., White, C. D., Reid, A. J., Gotlib, I. H. & Reiss, A. L. (2002). Amygdalar activation associated with positive and negative facial expression. *Neuro Report*, 13, 1737-1741.

Yoon, K. L., Fitzgerald, D. A., Angstadt, M., McCarron, R. A. & Phan, K. L. (2007). Amygdala reactivity to emotional faces at high and low intensity in generalized social phobia: A 4-Tesla functional MRI study. *Psychiatry research neuroimaging*, 154, 93-98.

Zorawski, M., Blanding, N., Kuhn, C. & LaBar, K. (2006). Effects of stress and sex on acquisition and consolidation of human fear conditioning. *Lerning & Memory*, 13, 441-450.

9. Anhang

Anhang A

Anhang A1: Pressemitteilung

Forscherinnen schauen dem Gehirn bei der Entstehung von Ängsten zu

In der Radiologie der Universitätsklinik Münster in Zusammenarbeit mit dem psychologischen Institut der Universität Münster findet zur Zeit eine Untersuchung im Magnetresonanztomographen unter der Projektleitung von Prof. Dr. Alexander L. Gerlach und Prof. Dr. Dr. Bettina Pfleiderer statt. Die Studie dient der Untersuchung wie Ängste im Gehirn entstehen können. Dabei werden gesunde und sozial-ängstliche Frauen einer Wahrnehmungs- und Bewertungsaufgabe im Magnetresonanztomographen unterzogen. Während die Teilnehmerinnen mit der Darbietung von unterschiedlichen emotionalen Gesichtsausdrücken konfrontiert werden, werden ihre Gehirnaktivitäten gemessen. Damit können Erkenntnisse über die unterschiedlichen Angstverarbeitungsprozesse und Angstzentren im Gehirn gewonnen werden. Ferner wird dadurch erforscht, welche Prozesse bei der Entstehung sozialer Angst von zentraler Bedeutung sind.

Für die beschriebene Studie werden Frauen zwischen 18 und 65 Jahren gesucht. Es werden sowohl sozial Ängstliche als auch gesunde Probandinnen gesucht. Die entscheidenden Kriterien einer sozialen Angst sind: Angst vor Aufmerksamkeit und negativer Bewertung durch andere, Vermeiden sozialer Situationen oder Gruppen aufgrund von Ängsten vor Blamage.

Die Untersuchung dauert ca. 3 Stunden. Probandinnen, die die Kriterien einer sozialen Angst erfüllen, bekommen eine verhaltenstherapeutische Gruppenbehandlung angeboten. Gesunde Probandinnen werden finanziell vergütet.

Wenn Sie Interesse haben, melden Sie sich bei der Diplom-Psychologin Adrianna Ewert unter der Telefonnummer 0251 – 83 56 141 oder per Mail unter SozialeAngst@angstinfo.org. Außerdem steht die Internetseite www.angstinfo.org für weitere Informationen zur sozialen Angststörung zur Verfügung.

Anhang A2: Fragebogen nach der MRT Untersuchung

Die Untersuchung bestand aus drei Teilen. Im ersten Teil wurden Ihnen vier Gesichter präsentiert. Im zweiten Teil wurden einige mit Ton gepaart dargeboten. Im dritten Teil sahen Sie die Bilder erneut ohne Ton.

Bitte beurteilen Sie lediglich den zweiten Teil!

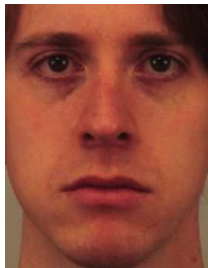
Kreuzen Sie bitte an, wie häufig das jeweilige Bild mit einem Ton gepaart dargeboten wurde:



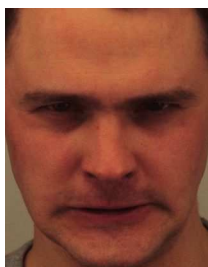
nie					immer					
0	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100



nie					immer					
0	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100



nie					immer					
0	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100



nie					immer					
0	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100

Wie unangenehm war der Ton für Sie?

- gar nicht
 sehr wenig
 etwas
 stark
 sehr stark

Hat Sie der Ton erschreckt?

- gar nicht
 sehr wenig
 etwas
 stark
 sehr stark

Anhang B

Anhang B1: Tabellen und Abbildungen zur Stichprobe, Fragebogenmaßen und Bewertungen

Tab. B 1.1: Mittelwerte und Standardabweichungen von Sozialphobikern und Kontrollen auf symptomsspezifischen Fragebögen in verschiedenen Studien

	Gerlach et al. (2006)	Stevens et al. (2009)	Vorliegende Studie
Sozialphobiker			
Alter	32,5 (1,6)	28,8 (8,5)	41,94 (14,1)
Geschlecht (% Frauen)	100	59	100
SPS	36,6 (2,3)	37,7 (11,0)	36,22 (13,9)
SIAS	39,9 (1,6)	47,59 (15,1)	43,78 (17,7)
BDI-V			42,06 (14,4)
BDI	19,9 (1,1)	15,4 (8,7)	
ASI	33,5 (1,4)	30,6 (9,7)	30,56 (11,3)
Kontrollen			
Alter	31,0 (1,6)	29,2 (8,6)	40,22 (14,3)
Geschlecht (% Frauen)	100	59	100
SPS	3,3 (2,3)	3,7 (6,2)	10,00 (10,8)
SIAS	12,1 (1,6)	8,9 (6,2)	15,06 (10,1)
BDI-V			17,28 (11,5)
BDI	2,5 (1,1)	2,0 (2,8)	
ASI	11,7 (1,4)	14,5 (9,2)	12,11 (7,2)

Anmerkungen: Angegeben werden Mittelwerte, in Klammern befinden sich Standardabweichungen.

SPS = Social Phobia Scale; SIAS = Social Interaction Anxiety Scale; BDI-V: Beck Depressions-Inventar modifizierte Fassung; BDI: Beck Depressions-Inventar; ASI: Angst-Sensitivitäts Index (16 Items)

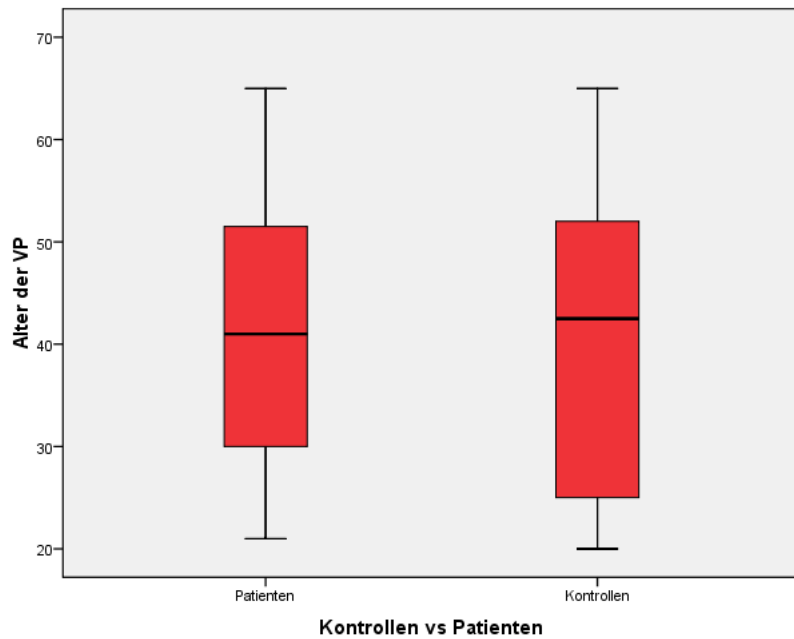


Abb. B 1.2: Boxplot der Altersverteilung von Sozialphobikerinnen und Kontrollen

Tab. B 1.3: Korrelationen zwischen der Bewertung des aversiven Tons (UCS) und den Fragebogendaten (SPS, SIAS, BDI, ASI) bei den Sozialphobikerinnen (keine signifikanten Werte)

Neg. Interpretationsbias	BDI-V	ASI	SPS	SIAS
Neutrales Gesicht (CS+)	0,317	0,423 [°]	0,216	0,308
Neutrales Gesicht (CS-)	0,011	0,089	0,296	0,127
Ärgerliches Gesicht (CS+)	0,096	0,263	0,102	0,068
Ärgerliches Gesicht (CS-)	-0,024	0,095	0,240	0,174

Anmerkungen: BDI-V: Beck Depressions-Inventar modifizierte Fassung; ASI: Angst-Sensitivitäts Index (16 Items); SPS = Social Phobia Scale; SIAS = Social Interaction Anxiety Scale;

* 2-seitig signifikant bei einem Niveau von $p < 0,05$; ** $p < 0,01$

[°] Tendenz $p < 0,10$

Tab. B 1.4: Korrelationen zwischen der Bewertung des aversiven Tons (UCS) und den Fragebogendaten (SPS, SIAS, BDI, ASI) bei den Kontrollen (keine signifikanten Werte)

Neg. Interpretationsbias	BDI-V	ASI	SPS	SIAS
Neutrales Gesicht (CS+)	0,191	0,082	0,125	0,240
Neutrales Gesicht (CS-)	-0,010	0,042	0,322	0,300
Ärgerliches Gesicht (CS+)	-0,035	0,199	0,180	0,247
Ärgerliches Gesicht (CS-)	0,060	0,345	0,212	0,131

Anmerkungen: BDI-V: Beck Depressions-Inventar modifizierte Fassung; ASI: Angst-Sensitivitäts Index (16 Items); SPS = Social Phobia Scale; SIAS = Social Interaction Anxiety Scale;

* 2-seitig signifikant bei einem Niveau von $p < 0,05$; ** $p < 0,01$

° Tendenz $p < 0,10$

Bewertung der Stimuli im MRT

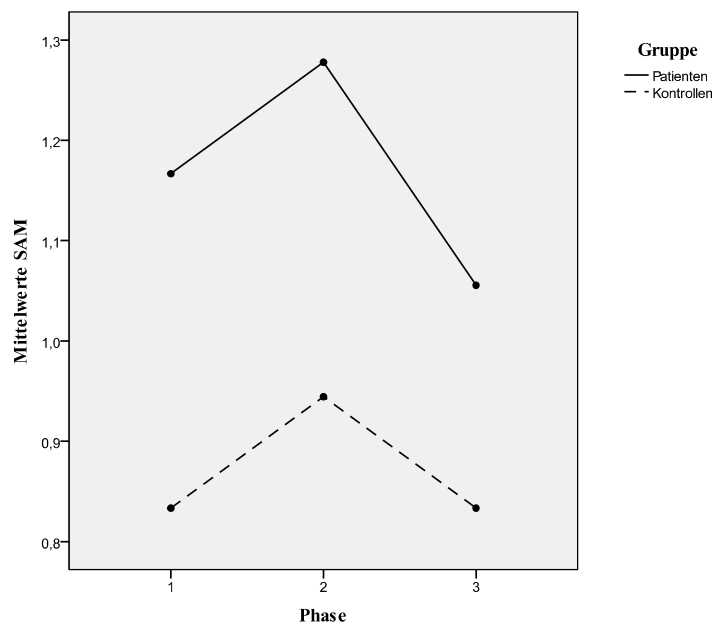


Abb. B 1.5: Einschätzung der Valenz beim konditionierten neutralen Gesicht (n1/ CS+); Phase: 1 - Familiarisierung, 2 - Konditionierung, 3 - Extinktion;

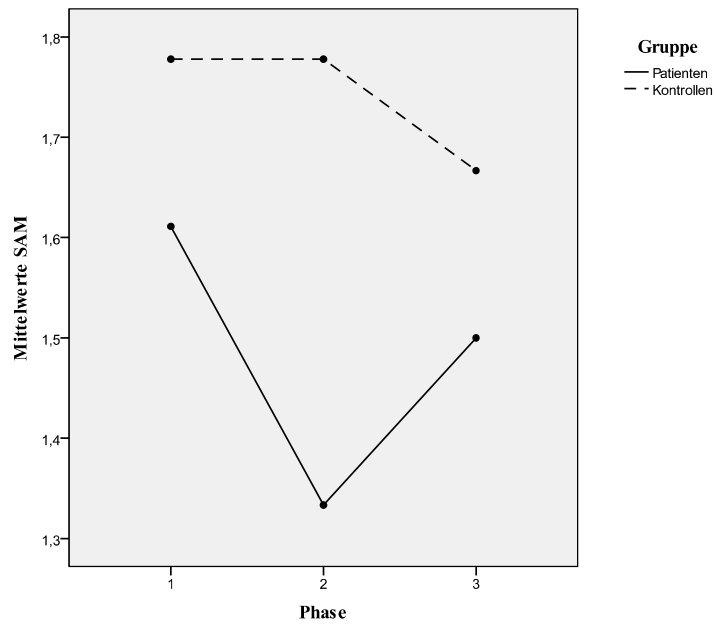


Abb. B 1.6: Einschätzung der Valenz beim nicht-konditionierten neutralen Gesicht (n2/ CS-); Phase: 1 - Familiarisierung, 2 - Konditionierung, 3 - Extinktion;

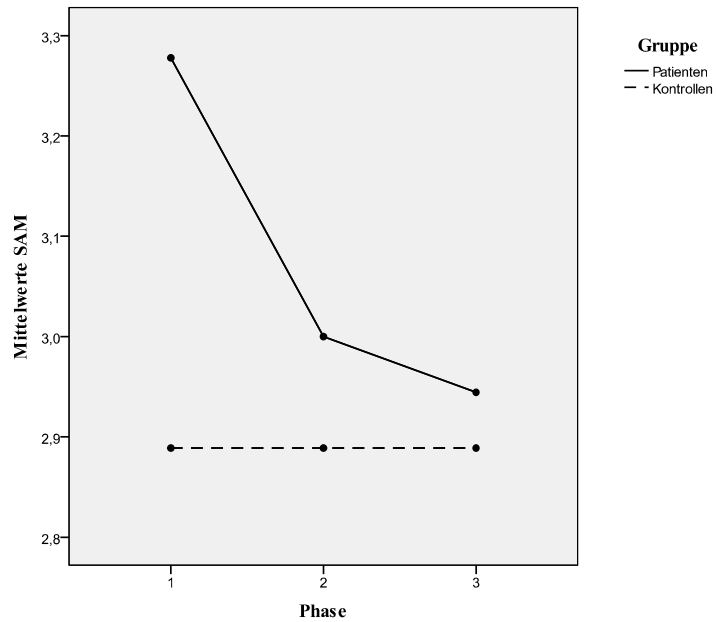


Abb. B 1.7: Einschätzung der Valenz beim nicht-konditionierten ärgerlichen Gesicht (a2/ CS-); Phase: 1 - Familiarisierung, 2 - Konditionierung, 3 - Extinktion;

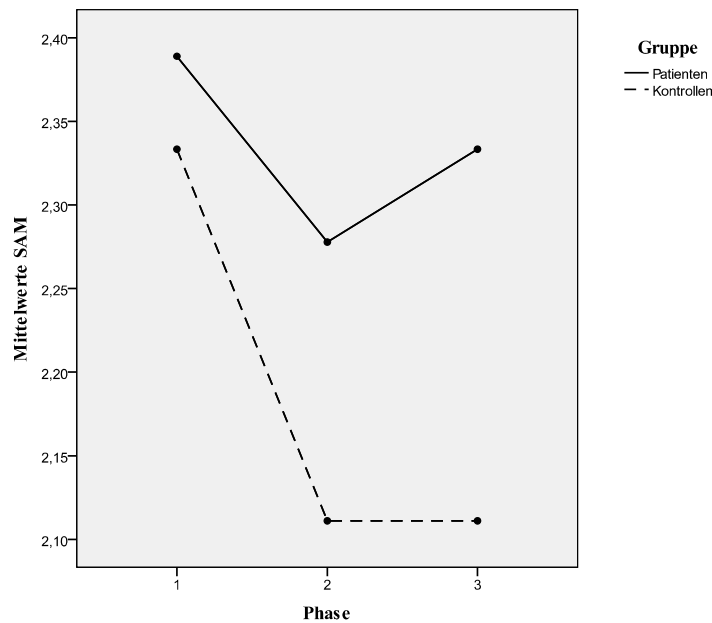


Abb. B 1.8: Einschätzung der Erregung beim nicht-konditionierten ärgerlichen Gesicht (a2/ CS-); Phase: 1 - Familiarisierung, 2 - Konditionierung, 3 - Extinktion;

Anhang B2: Tabellen der MRT-Aktivierungen für Pilotstudie und Hauptstudie

MRT-Aktivierungen der Pilotstudie

Tab. B 2.1: MRT-Aktivierungen der Pilotstudie während der Konditionierungsphase beim Kontrast CS+ >CS-

		R/ L	TAL	t-Wert
Temporal	MTG	R	58 -54 0	3,01
Okzipital	Cuneus	R	16 -102 8	14,54
	Cuneus	L	-14 -102 -2	15,92
	Lingual Gyrus	L	12 -98 -8	13,79
Frontal	MFG	R	54 24 38	4,92
	MFG	L	-40 52 6	3,79
	IFG	L	-32 26 4	4,46
	SFG	L	-32 60 16	3,36
Parietal	Inferior parietal Lobule	R	58 -44 24	3,99
Limbisch	Cingulum	L	-4 -28 26	2,92

FDR korrigiert; $p < 0,05$; Voxel = 10; R: rechts; L: links; TAL: Talairach Koordinaten (x y z)

Tab. B 2.2: MRT-Aktivierungen der Pilotstudie während der Konditionierungsphase beim Kontrast CS- >CS+

		R/ L	TAL	t-Wert
Temporal	ITG	R	64 -8 -16	3,90
	ITG	L	-46 -2 -34	4,26
	MTG	R	64 -4 -2	3,67
	STG	R	66 -12 0	3,72
	Fusiform Gyrus	L	-50 -6 -26	2,85
Frontal	Medial FG	L	0 14 -16	3,35
	SFG	L	-14 60 14	3,30
	Paracentral Lobule	L	-24 -40 46	3,22
Parietal	Precuneus	R	14 -56 56	3,46
	Superior parietal Lobule	L	-10 -62 58	3,24
	Postcentral Gyrus	L	-26 -48 72	2,90
Limbisch	Parahippocampal Gyrus	R	34 -48 2	6,62
	Cingulum	L	-12 -42 42	3,78
	ACC	L	-22 32 14	3,07
	Insula	R	44 -8 -2	2,95
	Insula	L	-44 -6 0	3,65
	Caudate Head	L	0 16 4	3,15
	Thalamus	R	16 -38 12	7,90
	Hypothalamus		-6 -4 -18	3,14

FDR korrigiert; $p < 0,05$; Voxel = 10; R: rechts; L: links;
TAL: Talairach Koordinaten (x y z)

Tab. B 2.3: MRT-Aktivierungen der Pilotstudie während der Konditionierungsphase für die neutralen Gesichter beim Kontrast CS+ >CS-

		R/ L	TAL	t-Wert
Okzipital	Cuneus	R	16 -102 6	10,35
	Cuneus	L	-14 -102 -4	11,82
	Lingual Gyrus	R	12 -98 -8	10,49
Frontal	MFG	R	56 32 22	4,11
	MFG	L	-42 50 4	4,38
	IFG	R	34 28 0	3,87
	IFG	L	-34 26 -2	4,08
Limbisch	Parahippocampal Gyrus	R	22 -30 -2	6,67
	Thalamus	R	6 -10 2	3,29

FDR korrigiert; $p < 0,05$; Voxel = 10; R: rechts; L: links;
TAL: Talairach Koordinaten (x y z)

Tab. B 2.4: MRT-Aktivierungen der Pilotstudie während der Konditionierungsphase für die neutralen Gesichter beim Kontrast CS- >CS+

		R/ L	TAL	t-Wert
Okzipital	MOG	L	-32 -74 6	4,65
Limbisch	Parahippocampal Gyrus	R	36 -52 0	5,02
	Parahippocampal Gyrus	L	-34 -52 0	4,73
	Thalamus	L	-12 -18 20	4,32
	Pulvinar	R	16 -38 12	6,65
	Pulvinar	L	-14 -38 14	4,47
	Caudate Tail	R	16 -22 20	4,50
	Caudate Body	L	-20 -24 22	4,13

FDR korrigiert; $p < 0,05$; Voxel = 10; R: rechts; L: links;
TAL: Talairach Koordinaten (x y z)

Tab. B 2.5: MRT-Aktivierungen der Pilotstudie während der Konditionierungsphase für die ärgerlichen Gesichter beim Kontrast CS+ >CS-

		R/ L	TAL	t-Wert
Okzipital	Cuneus	R	16 -102 8	10,35
	Cuneus	L	-12 -104 -2	10,87
	Lingual Gyrus	R	12 -98 -8	8,96
Parietal	Inferior parietal Lobule	R	58 -44 24	4,18
Limbisch	Parahippocampal Gyrus	R	22 -30 -2	5,34
	Parahippocampal Gyrus	L	-22 -30 -6	4,79

FDR korrigiert; $p < 0,05$; Voxel = 10; R: rechts; L: links;
TAL: Talairach Koordinaten (x y z)

Tab. B 2.6: MRT-Aktivierungen der Pilotstudie während der Konditionierungsphase für die ärgerlichen Gesichter beim Kontrast CS- >CS+

		R/ L	TAL	t-Wert
Temporal	Angular Gyrus	L	-38 -74 30	4,53
	ITG	L	-60 -12 -14	4,24
	MTG	R	-56 -2 -18	3,42
Frontal	SFG	L	-10 60 -10	4,82
	MFG	L	-20 -2 48	4,46
	Medial FG	R	14 60 10	3,61
	Medial FG	L	-6 50 -8	4,44
Oktizipal	Fusiform Gyrus	R	36 -40 -8	5,01
	Precuneus	L	-8 -64 20	4,18
Parietal	Precuneus	L	-34 -80 40	4,85
Limbisch	Parahippocampal Gyrus	R	34 -44 0	4,57
	Parahippocampal Gyrus	L	-38 -48 -4	4,53
	ACC	R	6 38 0	4,33
	Cingulum	L	-18 -42 24	3,57
	Pulvinar	L	-10 -34 10	4,40
	Caudate Body	R	20 24 6	3,88
	Caudate Body	L	-18 -16 30	4,07
	Clastrum	L	-24 0 22	4,35

FDR korrigiert; $p < 0,05$; Voxel = 10; R: rechts; L: links;
TAL: Talairach Koordinaten (x y z)

MRT-Aktivierungen der Hauptstudie

Tab. B 2.7: MRT-Aktivierungen der Hauptstudie während der Familiarisierungsphase
Haupteffekt für die Gruppe, Kontrast Kontrollen > Sozialphobikerinnen

		R/ L	TAL	t-Wert
Temporal	Fusiform Gyrus (BA 37)	R	44 -60 -14	4,92
	(BA 39)	R	44 -60 8	3,85
Okzipital	Lingual Gyrus	L	-12 -102 -8	5,71
	Precuneus	L	-22 -80 28	5,13
	BA 19	R	36 -74 28	4,14
	BA 19	L	-46 -74 4	3,80
Parietal	BA 40	L	-42 -48 52	3,18
Frontal	MFG (BA 10)	R	46 44 20	4,32
	IFG (BA 46)	R	50 36 8	3,30
	Paracentral Lobule	R	14 -36 52	3,62
	Paracentral Lobule	L	-10 -30 54	3,93
	Precentral Gyrus	R	24 -20 54	3,75
	Precentral Gyrus	L	-20 -16 66	3,79
	Subcallosal Gyrus	R	8 22 -10	3,44
Limbisch	Cingulum (BA 24)	R	22 -18 46	3,12
	Caudate Body	R	10 8 12	4,00
	Caudate Body	L	-6 2 10	3,31

FDR korrigiert; $p < 0,05$; Voxel = 10; R: rechts; L: links;
TAL: Talairach Koordinaten (x y z)

Tab. B 2.8: MRT-Aktivierungen der Hauptstudie während der Familiarisierungsphase
Haupteffekt für die Emotion, Kontrast Neutral > Ärgerlich

		R/ L	TAL	t-Wert
Temporal	BA 22	R	64 -6 10	3,12
Okzipital	Cuneus	L	-4 -96 18	5,82
	Fusiform Gyrus (BA 19)	R	20 -62 -8	5,75
	BA 19	R	40 -84 22	3,42
Parietal	Postcentral Gyrus (BA 2)	R	30 -32 42	3,42
	(BA 7)		24 -48 70	3,17
	(BA 43)		56 -12 14	3,92
	Angular Gyrus	R	46 -70 32	3,50
	Precuneus	R	22 -68 46	3,40
Frontal	MFG	R	30 26 36	4,28
	MFG	L	-22 24 36	3,33
	IFG	R	26 32 2	3,65
	SFG	R	24 16 50	4,02
	SFG	L	-10 48 -12	3,92
	Medial FG	L	-14 54 0	3,71
	Paracentral Lobule	R	4 -36 48	3,74
	Precentral Gyrus	R	36 -6 56	3,12
	Precentral Gyrus	L	-12 -16 68	3,01
Limbisch	ACC	R	16 36 4	4,33
	ACC	L	-20 42 2	3,75
	Insula	R	32 28 12	3,67
	Cingulum	R	22 -38 42	3,31
	Clastrum	L	-24 16 -8	4,07
	Culmen	L	-22 -48 -12	4,60
	Putamen	R	30 -20 0	3,32
	Caudate Body	L	-18 10 14	3,25

FDR korrigiert; $p < 0,05$; Voxel = 10; R: rechts; L: links;
TAL: Talairach Koordinaten (x y z)

Tab. B 2.9: MRT-Aktivierungen der Hauptstudie während der Konditionierungsphase bei Sozialphobikerinnen Haupteffekt für die Konditionierungsphase, Kontrast Frühe Konditionierungsphase > Späte Konditionierungsphase

		R/ L	TAL	t-Wert
Okzipital	Fusiform Gyrus	L	-24 -82 -10	3,16
Limbisch	Culmen	R	42 -44 -24	3,37
	Culmen	L	-40 -52 -24	3,14
Kleinhirn	Declive	L	-32 -58 -20	2,75

Unkorrigiert; $p < 0,005$; Voxel = 10; R: rechts; L: links;
TAL: Talairach Koordinaten (x y z)

Tab. B 2.10: MRT-Aktivierungen der Hauptstudie während der Konditionierungsphase bei Sozialphobikerinnen Haupteffekt für die Konditionierungsphase, Kontrast Späte Konditionierungsphase > Frühe Konditionierungsphase

		R/ L	TAL	t-Wert
Limbisch	Insula	R	44 -14 14	3,27
	Culmen	L	-22 -34 -20	2,98

Unkorrigiert; $p < 0,005$; Voxel = 10; R: rechts; L: links;
TAL: Talairach Koordinaten (x y z)

Tab. B 2.11: MRT-Aktivierungen der Hauptstudie während der Konditionierungsphase bei Sozialphobikerinnen, Interaktion zwischen Konditionierungsphase und Stimulusart, Kontraste: Frühe Konditionierungsphase CS+ > CS-; Späte Konditionierungsphase CS- > CS+

		R/ L	TAL	t-Wert
Limbisch	Amygdala	L	-20 0 -18	2,82
	Uncus	R	28 0 -26	3,44
	Clastrum	L	-30 10 10	3,46
Kleinhirn	Declive	L	-30 -58 -12	3,28

Unkorrigiert; $p < 0,005$; Voxel = 10; R: rechts; L: links;
TAL: Talairach Koordinaten (x y z)

Tab. B 2.12: MRT-Aktivierungen der Hauptstudie während der Konditionierungsphase bei Sozialphobikerinnen für die Emotion Ärger, frühe Konditionierungsphase
Kontrast: CS+ > CS-

		R/ L	TAL	t-Wert
Limbisch	Amygdala	R	24 -2 -22	3,22
	Amygdala	L	-28 -4 -22	3,22
	Uncus	R	30 2 -26	3,52
	Culmen	L	-24 -34 -16	3,67

Unkorrigiert; $p < 0,005$; Voxel = 10; R: rechts; L: links;
TAL: Talairach Koordinaten (x y z)

Tab. B 2.13: MRT-Aktivierungen der Hauptstudie während der Konditionierungsphase bei Sozialphobikerinnen für die Emotion Ärger, späte Konditionierungsphase
Kontrast: CS- > CS+

		R/ L	TAL	t-Wert
Okzipital	Fusiform Gyrus	L	-28 -68 -8	2,89
Limbisch	Parahippocampal Gyrus	L	-34 -26 -18	3,12
	Insula	L	-34 -6 18	3,41
	Clastrum	L	-30 12 10	3,01

Unkorrigiert; $p < 0,005$; Voxel = 10; R: rechts; L: links;
TAL: Talairach Koordinaten (x y z)

Tab. B 2.14: MRT-Aktivierungen der Hauptstudie während der Konditionierungsphase bei Kontrollen, Haupteffekt der Phase, Kontrast: Späte Konditionierungsphase > Frühe Konditionierungsphase

		R/ L	TAL	t-Wert
Temporal	Mittlerer temporal Gyrus (BA 21)	R	36 0 -24	4,42
	Fusiform Gyrus	R	44 -42 -16	4,05
Okzipital	Lingual Gyrus	L	-30 -62 -4	3,14
Frontal	Medial FG	L	-12 46 12	3,54
Limbisch	Amygdala	R	26 -6 -16	3,48
	Amygdala	L	-30 -4 -20	3,75
	Parahippocampal Gyrus	L	-34 -32 -18	4,77
	Uncus	L	-32 0 -34	4,06
	Uncus	R	30 4 -20	3,85
	ACC	L	-8 28 24	4,20
	Cingulum	L	-8 2 30	2,70
	Insula	R	42 -4 8	5,89
	Insula	L	-38 -8 6	5,58
	Clastrum	L	-36 6 2	5,47
	Culmen	R	26 -28 -24	2,66

FDR korrigiert; $p < 0,05$; Voxel = 10; R: rechts; L: links;
TAL: Talairach Koordinaten (x y z)

Tab. B 2.15: MRT-Aktivierungen der Hauptstudie während der Konditionierungsphase bei Kontrollen, Haupteffekt des Stimulus, Kontrast: CS+ > CS-

		R/ L	TAL	t-Wert
Temporal	BA 21	R	42 -8 -10	4,20
	STG	L	-46 12 -8	3,71
Frontal	IFG	R	44 14 -10	4,12
	IFG	L	-38 18 -12	3,13
Limbisch	Cingulum	R	4 32 26	2,88
	Insula	R	44 -2 4	3,96
	Culmen	R	46 -44 -26	3,51
	Declive	L	-40 -62 -22	3,39

FDR korrigiert; $p < 0,05$; Voxel = 10; R: rechts; L: links;
TAL: Talairach Koordinaten (x y z)

Tab. B 2.16: MRT-Aktivierungen der Hauptstudie während der Konditionierungsphase bei Kontrollen, Interaktion von Phase und Stimulus, Kontraste:
 Frühe Konditionierungsphase CS+ > CS-
 Späte Konditionierungsphase CS- > CS+

		R/ L	TAL	t-Wert
Temporal	IFG	L	-34 8 -10	2,77
	Fusiform Gyrus	R	46 -32 -18	3,65
	Fusiform Gyrus	L	-38 -10 -26	3,08
Limbisch	Amygdala	L	-24 -2 -26	3,33
	Parahippocampal Gyrus	R	18 0 -18	3,61
	Parahippocampal Gyrus	L	-32 -28 -20	4,04
	Culmen	R	26 -28 -24	3,85
	Culmen	L	-32 -38 -22	4,14
	Insula	R	34 -22 22	3,53
	ACC (BA 24)	R	8 32 12	3,24
	ACC (BA 32)	R	14 40 2	3,10
	Uncus	L	-18 -2 -20	3,85
	Clastrum	L	-32 -6 12	3,40
	Declive	L	-42 -76 -16	3,68

FDR korrigiert; $p < 0,05$; Voxel = 10; R: rechts; L: links;
 TAL: Talairach Koordinaten (x y z)

Tab. B 2.17: MRT-Aktivierungen der Hauptstudie während der Konditionierungsphase bei Kontrollen für die Emotion Ärger, frühe Konditionierungsphase
Kontrast: CS+ > CS-

		R/ L	TAL	t-Wert
Temporal	STG	L	-46 12 -8	3,53
Frontal	IFG	R	28 10 -18	3,61
	IFG	L	-34 28 4	3,45
Okzipital	BA 18	R	28 -86 -12	3,36
Limbisch	Parahippocampal Gyrus	R	22 6 -16	3,54
	ACC	L	-8 26 26	2,92
	Cingulum	L	0 30 28	2,85
	Culmen	R	38 -50 -24	2,86
	Culmen	L	-38 -40 -26	3,00
	Insula	R	30 24 8	3,61
	Insula	L	-46 6 2	3,59
	Declive	R	48 -66 -18	3,71
	Declive	L	-42 -62 -22	4,11

Unkorrigiert; $p < 0,005$; Voxel = 10; R: rechts; L: links;
TAL: Talairach Koordinaten (x y z)

Tab. B 2.18: MRT-Aktivierungen der Hauptstudie während der Konditionierungsphase bei Kontrollen für die Emotion Ärger, späte Konditionierungsphase
Kontrast: CS+ > CS-

		R/ L	TAL	t-Wert
Temporal	BA 21	R	40 -6 -10	3,73
	STG	R	50 8 -4	3,40
Frontal	IFG	R	32 28 4	3,65
Limbisch	Insula	R	44 -2 4	3,04

Unkorrigiert; $p < 0,005$; Voxel = 10; R: rechts; L: links;
TAL: Talairach Koordinaten (x y z)

Tab. B 2.19: MRT-Aktivierungen der Hauptstudie während der Konditionierungsphase, Vergleich beider Gruppen für die neutrale Emotion, Haupteffekt der Gruppe, Kontrast: Kontrollen > Sozialphobikerinnen

		R/ L	TAL	t-Wert
Temporal	Fusiform Gyrus	L	-44 -56 -18	3,34
Okzipital	MOG	R	28 -84 -6	3,24
Kleinhirn	Declive	R	40 -58 -22	3,80
	Declive	L	-30 -80 -18	3,28

Unkorrigiert; $p < 0,005$; Voxel = 10; R: rechts; L: links;
TAL: Talairach Koordinaten (x y z)

Tab. B 2.20: MRT-Aktivierungen der Hauptstudie während der Konditionierungsphase, Vergleich beider Gruppen für die neutrale Emotion, Haupteffekt der Phase, Kontrast: Späte Konditionierungsphase > Frühe Konditionierungsphase

		R/ L	TAL	t-Wert
Temporal	BA 21	L	-36 -2 -12	4,37
	MTG	R	36 0 -24	4,29
	Fusiform Gyrus	R	38 -36 -16	3,71
Okzipital	Fusiform Gyrus	L	-30 -50 -8	2,18
Frontal	MFG	L	36 0 -24	4,29
Limbisch	Amygdala	R	32 -6 -14	3,75
	Amygdala	L	-28 -6 -18	3,20
	Parahippocampal Gyrus	R	30 -28 -20	2,91
	Parahippocampal Gyrus	L	-32 -32 -20	4,01
	ACC	L	-6 42 0	4,09
	Insula	R	44 -14 14	4,71
	Insula	L	-40 0 2	5,03
	Clastrum	L	-32 2 12	4,72
	Uncus	L	-18 0 -22	3,40
	Culmen	R	20 -34 -16	2,94
	Culmen	L	-26 -36 -16	4,70
	Declive	R	34 -54 -8	2,32
	Declive	L	-28 -58 -10	3,11

FDR korrigiert; $p < 0,05$; Voxel = 10; R: rechts; L: links;
TAL: Talairach Koordinaten (x y z)

Tab. B 2.21: MRT-Aktivierungen der Hauptstudie während der Konditionierungsphase, Vergleich beider Gruppen für die neutrale Emotion, Interaktion zwischen Gruppe und Phase, Kontraste:

Sozialphobikerinnen (Frühe Konditionierungsphase > Späte Konditionierungsphase)
 Kontrollen (Späte Konditionierungsphase > Frühe Konditionierungsphase)

		R/ L	TAL	t-Wert
Okzipital	Lingual Gyrus	L	-26 -76 -8	3,35
Limbisch	Insula	L	-36 -8 12	3,60
	Culmen	R	44 -44 -22	4,63
	Culmen	L	-44 -48 -26	2,97

Unkorrigiert; $p < 0,005$; Voxel = 10; R: rechts; L: links;
 TAL: Talairach Koordinaten (x y z)

Tab. B 2.22: MRT-Aktivierungen der Hauptstudie während der Konditionierungsphase, Vergleich beider Gruppen für die neutrale Emotion, Interaktion zwischen Gruppe und Phase, Kontraste:

Sozialphobikerinnen (Späte Konditionierungsphase > Frühe Konditionierungsphase)
 Kontrollen (Frühe Konditionierungsphase > Späte Konditionierungsphase)

		R/ L	TAL	t-Wert
Limbisch	ACC	R	4 10 24	3,39
	ACC	L	0 22 18	2,87
	Cingulum	L	0 2 28	2,82

Unkorrigiert; $p < 0,005$; Voxel = 10; R: rechts; L: links;
 TAL: Talairach Koordinaten (x y z)

Tab. B 2.23: MRT-Aktivierungen der Hauptstudie während der Konditionierungsphase, Vergleich beider Gruppen für die neutrale Emotion, Interaktion zwischen Phase und Stimulus, Kontraste:

Frühe Konditionierungsphase (CS+ > CS-)

Späte Konditionierungsphase (CS- > CS+)

		R/ L	TAL	t-Wert
Frontal	IFG	L	-26 14 -16	4,11
Limbisch	Parahippocampal Gyrus	R	18 0 -18	3,09
	Parahippocampal Gyrus	L	-34 -30 -18	3,43
	Insula	R	32 -22 20	3,45
	Insula	L	-30 -26 16	3,37
	Uncus	R	24 2 -24	3,44
	Uncus	L	-18 -2 -22	3,64
	Culmen	R	26 -28 -22	3,03
	Clastrum	L	-32 -24 8	2,79

Unkorrigiert; $p < 0,005$; Voxel = 10; R: rechts; L: links;
TAL: Talairach Koordinaten (x y z)

Tab. B 2.24: MRT-Aktivierungen der Hauptstudie während der Konditionierungsphase, separate Betrachtung der Gruppe Sozialphobikerinnen für die neutrale Emotion mit dem Regressor Soziale Ängstlichkeit, Kontrast:

Frühe Konditionierungsphase (CS+ > CS-)

		R/ L	TAL	t-Wert
Frontal	IFG	L	-26 14 -18	3,24

Unkorrigiert; $p < 0,005$; Voxel = 10; R: rechts; L: links;
TAL: Talairach Koordinaten (x y z)

Tab. B 2.25: MRT-Aktivierungen der Hauptstudie während der Konditionierungsphase, separate Betrachtung der Gruppe Sozialphobikerinnen für die neutrale Emotion mit dem Regressor Soziale Ängstlichkeit, Kontrast:

Späte Konditionierungsphase (CS+ > CS-)

		R/ L	TAL	t-Wert
Limbisch	Amygdala	R	26 0 -12	3,12

Unkorrigiert; $p < 0,005$; Voxel = 10; R: rechts; L: links;
TAL: Talairach Koordinaten (x y z)

Tab. B 2.26: MRT-Aktivierungen der Hauptstudie während der Konditionierungsphase, separate Betrachtung der Gruppe Sozialphobikerinnen für die neutrale Emotion mit dem Regressor Soziale Ängstlichkeit, Kontrast: Späte Konditionierungsphase (CS- > CS+)

		R/ L	TAL	t-Wert
Limbisch	Insula	L	-34 -22 16	3,62

Unkorrigiert; $p < 0,005$; Voxel = 10; R: rechts; L: links;
TAL: Talairach Koordinaten (x y z)

Tab. B 2.27: MRT-Aktivierungen der Hauptstudie während der Konditionierungsphase, separate Betrachtung der Gruppe Kontrollen für die neutrale Emotion mit dem Regressor Soziale Ängstlichkeit, Kontrast: Frühe Konditionierungsphase (CS+ > CS-)

		R/ L	TAL	t-Wert
Limbisch	Culmen	R	44 -44 -22	3,19
	Declive	R	32 -64 -14	2,83

Unkorrigiert; $p < 0,005$; Voxel = 10; R: rechts; L: links;
TAL: Talairach Koordinaten (x y z)

Tab. B 2.28: MRT-Aktivierungen der Hauptstudie während der Konditionierungsphase, separate Betrachtung der Gruppe Kontrollen für die neutrale Emotion mit dem Regressor Soziale Ängstlichkeit, Kontrast: Späte Konditionierungsphase (CS- > CS+)

		R/ L	TAL	t-Wert
Limbisch	Parahippocampal Gyrus	L	-32 -30 -16	4,05
	Uncus	L	-36 -14 -30	3,26
	Culmen	L	-28 -40 -20	2,75

Unkorrigiert; $p < 0,005$; Voxel = 10; R: rechts; L: links;
TAL: Talairach Koordinaten (x y z)

Tab. B 2.29: MRT-Aktivierungen der Hauptstudie während der Konditionierungsphase, Vergleich beider Gruppen für die Emotion Ärger, Haupteffekt der Phase, Kontrast:

Frühe Konditionierungsphase > Späte Konditionierungsphase

		R/ L	TAL	t-Wert
Okzipital	Fusiform Gyrus	R	22 -82 -14	3,32
Limbisch	Culmen	L	-40 -52 -24	3,42
	Declive	R	42 -64 -20	3,63
	Declive	L	-34 -60 -20	3,39
	Insula	R	30 24 8	3,36
	Insula	L	-46 6 2	3,25

Unkorrigiert; $p < 0,005$; Voxel = 10; R: rechts; L: links;
TAL: Talairach Koordinaten (x y z)

Tab. B 2.30: MRT-Aktivierungen der Hauptstudie während der Konditionierungsphase, Vergleich beider Gruppen für die Emotion Ärger, Haupteffekt des Stimulus, Kontrast:

CS+ > CS-

		R/ L	TAL	t-Wert
Temporal	STG	R	50 8 -2	3,44
	BA 21	R	40 -2 -10	3,43
Frontal	IFG	R	30 24 -18	3,19
Kleinhirn	Declive	R	36 -72 -16	3,22
	Declive	L	-40 -62 -22	3,39
	Culmen		32 -48 -20	2,70
Limbisch	Insula	R	38 4 4	3,44

Unkorrigiert; $p < 0,005$; Voxel = 10; R: rechts; L: links;
TAL: Talairach Koordinaten (x y z)

Tab. B 2.31: MRT-Aktivierungen der Hauptstudie während der Konditionierungsphase, Vergleich beider Gruppen für die Emotion Ärger, Interaktion zwischen Gruppe und Stimulus, Kontraste:

Kontrollen (CS+ > CS-)

Sozialphobikerinnen (CS- > CS+)

		R/ L	TAL	t-Wert
Temporal	BA 21	R	40 -8 -10	3,71
Okzipital	Fusiform Gyrus	L	-20 -82 -10	3,15
Frontal	IFG	R	32 28 8	4,55
Limbisch	ACC	L	-8 26 26	3,38
	Cingulum	L	-10 18 30	3,11
	Insula	R	38 4 4	3,43

Unkorrigiert; $p < 0,005$; Voxel = 10; R: rechts; L: links;
TAL: Talairach Koordinaten (x y z)

Tab. B 2.32: MRT-Aktivierungen der Hauptstudie während der Konditionierungsphase, Vergleich beider Gruppen für die Emotion Ärger, Interaktion zwischen Phase und Stimulus, Kontraste:

Frühe Konditionierungsphase (CS+ > CS-)

Späte Konditionierungsphase (CS- > CS+)

		R/ L	TAL	t-Wert
Temporal	MTG	R	32 2 -30	4,14
Limbisch	Amygdala	L	-30 -2 -22	3,06
	Parahippocampal Gyrus	R	32 -54 -6	2,87
	Parahippocampal Gyrus	L	-30 -28 -22	3,01
	ACC	R	10 40 -2	3,01
	ACC	L	-2 40 0	3,05
	Insula	L	-32 -8 16	3,54
	Culmen	L	-28 -38 -18	4,02
	Declive	R	26 -64 -12	2,86
	Declive	L	-28 -54 -16	2,89

Unkorrigiert; $p < 0,005$; Voxel = 10; R: rechts; L: links;
TAL: Talairach Koordinaten (x y z)

Tab. B 2.33: MRT-Aktivierungen der Hauptstudie während der Konditionierungsphase, separate Betrachtung der Gruppe Sozialphobikerinnen für die Emotion Ärger mit dem Regressor Soziale Ängstlichkeit, Kontrast: Frühe Konditionierungsphase (CS+ > CS-)

		R/ L	TAL	t-Wert
Limbisch	Amygdala	R	24 -2 -22	3,18
	Amygdala	L	-28 -4 -22	3,17
	Uncus	R	30 2 -26	3,96
	Culmen	L	-24 -34 -16	3,55

Unkorrigiert; $p < 0,005$; Voxel = 10; R: rechts; L: links;
TAL: Talairach Koordinaten (x y z)

Tab. B 2.34: MRT-Aktivierungen der Hauptstudie während der Konditionierungsphase, separate Betrachtung der Gruppe Sozialphobikerinnen für die Emotion Ärger mit dem Regressor Soziale Ängstlichkeit, Kontrast: Späte Konditionierungsphase (CS- > CS+)

		R/ L	TAL	t-Wert
Limbisch	Insula	L	-34 -4 18	3,30
	Parahippocampal Gyrus	L	-36 -24 -18	3,21

Unkorrigiert; $p < 0,005$; Voxel = 10; R: rechts; L: links;
TAL: Talairach Koordinaten (x y z)

Tab. B 2.35: MRT-Aktivierungen der Hauptstudie während der Konditionierungsphase, separate Betrachtung der Gruppe Kontrollen für die Emotion Ärger mit dem Regressor Soziale Ängstlichkeit, Kontrast: Frühe Konditionierungsphase (CS+ > CS-)

		R/ L	TAL	t-Wert
Temporal	STG	L	-46 12 -8	3,07
Okzipital	BA 18	R	28 -86 -12	3,32
Frontal	IFG	R	28 10 -18	3,48
	IFG	L	-34 26 2	3,45
Limbisch	ACC	R	18 44 2	3,27
	Uncus	R	20 6 -18	3,17
	Insula	R	30 24 8	3,64
	Insula	L	-46 6 2	3,43
Kleinhirn	Declive	R	44 -68 -20	3,60
	Declive	L	-38 -82 -18	3,87

Unkorrigiert; $p < 0,005$; Voxel = 10; R: rechts; L: links;
TAL: Talairach Koordinaten (x y z)

Tab. B 2.36: MRT-Aktivierungen der Hauptstudie während der Konditionierungsphase, separate Betrachtung der Gruppe Kontrollen für die Emotion Ärger mit dem Regressor Soziale Ängstlichkeit, Kontrast: Späte Konditionierungsphase (CS+ > CS-)

		R/ L	TAL	t-Wert
Temporal	STG	R	50 10 -2	2,97
	BA 21	R	40 -6 -10	3,65
Frontal	IFG	R	32 28 6	3,78

Unkorrigiert; $p < 0,005$; Voxel = 10; R: rechts; L: links; TAL: Talairach Koordinaten (x y z)

Tab. B 2.37: MRT-Aktivierungen der Hauptstudie während der Konditionierungsphase, separate Betrachtung der Gruppe Kontrollen für die Emotion Ärger mit dem Regressor Soziale Ängstlichkeit, Kontrast: Späte Konditionierungsphase (CS- > CS+)

		R/ L	TAL	t-Wert
Limbisch	Parahippocampal Gyrus	L	-30 -28 -22	3,08
	Culmen	L	-30 -36 -20	3,43

Unkorrigiert; $p < 0,005$; Voxel = 10; R: rechts; L: links; TAL: Talairach Koordinaten (x y z)

Tab. B 2.38: MRT-Aktivierungen der Hauptstudie während der Extinktionsphase, Haupteffekt des Stimulus, Kontrast: CS+ > CS-

		R/ L	TAL	t-Wert
Frontal	Medial FG	R	12 62 -4	3,74
	SFG	R	10 42 42	3,33
Limbisch	Insula	L	-42 2 -2	3,12
	Clastrum	L	-36 -8 4	3,13

Unkorrigiert; $p < 0,005$; Voxel = 10; R: rechts; L: links; TAL: Talairach Koordinaten (x y z)

Tab. B 2.39: MRT-Aktivierungen der Hauptstudie während der Extinktionsphase, Interaktion zwischen Gruppe und Stimulus, Kontraste: Patienten (CS+ > CS-) Kontrollen (CS- > CS+)

		R/ L	TAL	t-Wert
Limbisch	Hippocampus	L	-28 -14 -12	3,50

Unkorrigiert; $p < 0,005$; Voxel = 10; R: rechts; L: links; TAL: Talairach Koordinaten (x y z)

Tab. B 2.40: MRT-Aktivierungen der Hauptstudie während der Extinktionsphase, Interaktion zwischen Emotion und Stimulus, Kontraste:

Neutral (CS+ > CS-)

Ärger (CS- > CS+)

		R/ L	TAL	t-Wert
Limbisch	Uncus	L	-24 0 -26	3,24
	Insula	R	38 -22 2	3,75
	Claustrum	R	38 -10 -2	2,96

Unkorrigiert; p < 0,005; Voxel = 10; R: rechts; L: links;

TAL: Talairach Koordinaten (x y z)

Tab. B 2.41: MRT-Aktivierungen der Hauptstudie während der Extinktionsphase, Interaktion zwischen Gruppe und Emotion und Stimulus, Kontraste:

Patienten, Ärger (CS+ > CS-) Neutral (CS- > CS+)

Kontrollen Neutral (CS+ > CS-) Ärger (CS- > CS+)

		R/ L	TAL	t-Wert
Temporal	BA 38	L	-44 4 -8	3,31
Frontal	IFG	L	-36 26 4	2,75
	Claustrum	L	-42 14 4	3,21

Unkorrigiert; p < 0,005; Voxel = 10; R: rechts; L: links;

TAL: Talairach Koordinaten (x y z)

Tab. B 2.42: MRT-Aktivierungen der Hauptstudie während der Extinktionsphase, separate Betrachtung der Gruppe Sozialphobikerinnen, Kontrast:

Patienten (CS+ > CS-)

		R/ L	TAL	t-Wert
Temporal	BA 38	L	-36 4 -12	3,07
Frontal	IFG	L	-26 22 -8	3,21
	SFG	L	12 46 32	3,45
	Medial FG	R	12 34 36	3,62
	Medial FG	L	-12 36 34	3,59
Limbisch	Hippocampus	L	-30 -12 -12	3,02
	Claustrum	L	-34 6 2	2,95

Unkorrigiert; p < 0,005; Voxel = 10; R: rechts; L: links;

TAL: Talairach Koordinaten (x y z)

Anhang C

Reanalyse der Bewertungsdaten der Gesichter im Magnetresonanztomographen nach Aufteilung der Gruppe der Sozialphobikerinnen in zwei Subgruppen

Anhang C1– Valenz

Valenz: Alle weiteren Haupteffekte von Phase, die nicht signifikant waren:

n1 (CS+) (F(1,16) = 0,440; p = 0,648; Effektstärke $\eta^2 = 0,027$)

n2 (CS-) (F(1,16) = 0,890; p = 0,421; Effektstärke $\eta^2 = 0,053$)

Valenz: Alle weiteren Interaktionen von Phase und Subgruppe, die nicht signifikant waren:

n1 (CS+) (F(1,16) = 0,440; p = 0,648; Effektstärke $\eta^2 = 0,027$)

n2 (CS-) (F(1,16) = 1,296; p = 0,288; Effektstärke $\eta^2 = 0,075$)

a1 (CS+) (F(1,16) = 1,156; p = 0,327; Effektstärke $\eta^2 = 0,067$)

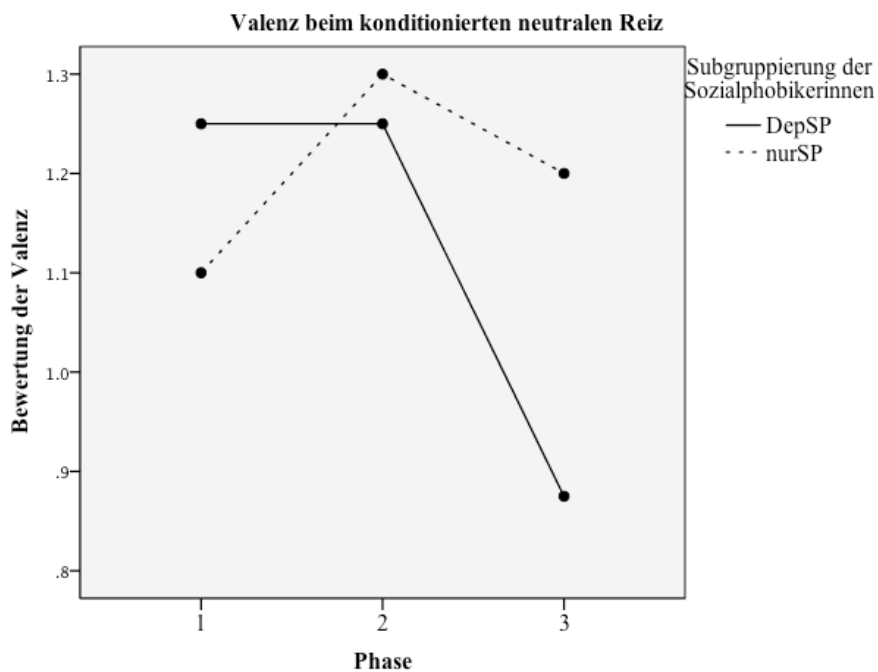


Abb. C 1.1: Einschätzung der Valenz beim konditionierten neutralen Gesicht (n1/ CS+) bei beiden Subgruppen der Sozialphobikerinnen; Phase: 1 - Familiarisierung, 2 - Konditionierung, 3 - Extinktion; DepSP:

Sozialphobikerinnen mit einer Depression; nurSP: Sozialphobikerinnen ohne Depression

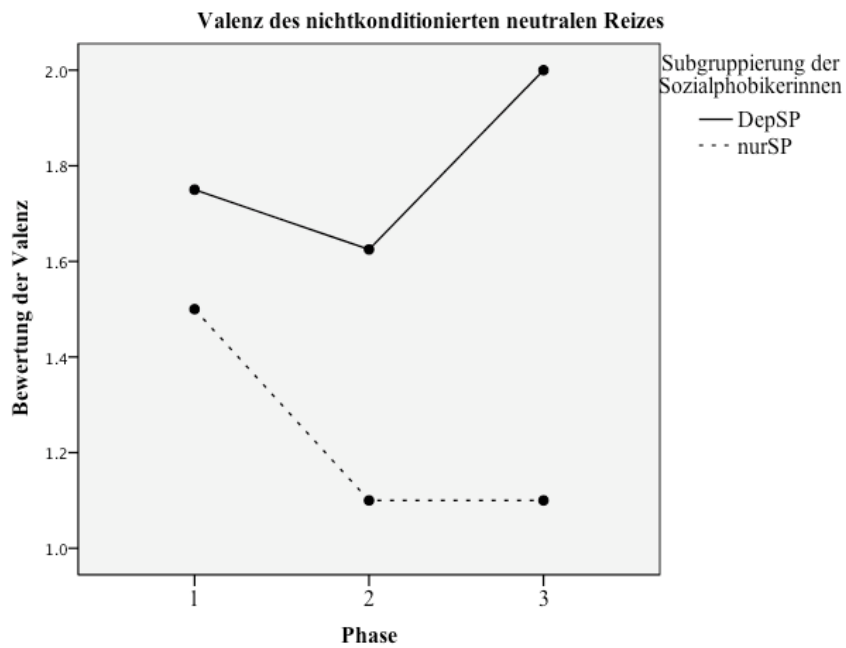


Abb. C 1.2: Einschätzung der Valenz beim nichtkonditionierten neutralen Gesicht (n2/ CS-) bei beiden Subgruppen der Sozialphobikerinnen; Phase: 1 - Familiarisierung, 2 - Konditionierung, 3 - Extinktion; DepSP: Sozialphobikerinnen mit einer Depression; nurSP: Sozialphobikerinnen ohne Depression

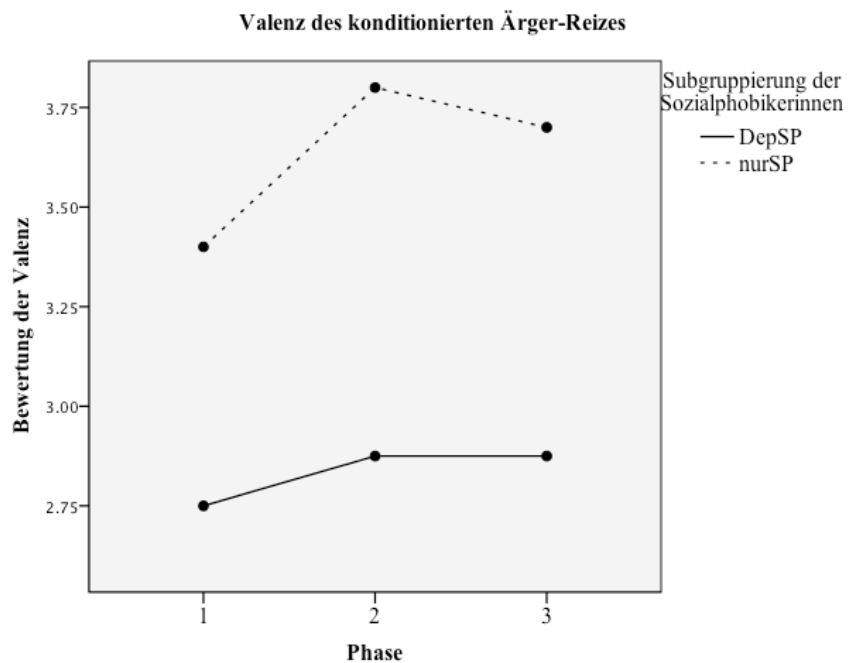


Abb. C 1.3: Einschätzung der Valenz beim konditionierten ärgerlichen Gesicht (a1/ CS+) bei beiden Subgruppen der Sozialphobikerinnen; Phase: 1 - Familiarisierung, 2 - Konditionierung, 3 - Extinktion; DepSP: Sozialphobikerinnen mit einer Depression; nurSP: Sozialphobikerinnen ohne Depression

Anhang C2 – Arousal

Arousal: Alle weiteren Haupteffekte von Phase, die nicht signifikant waren:

n2 (CS-) (F(1,16) = 1,209; p = 0,312; Effektstärke $\eta^2 = 0,070$)

a2 (CS-) (F(1,16) = 0,125; p = 0,883; Effektstärke $\eta^2 = 0,008$)

Arousal: Alle weiteren Interaktionen von Phase und Subgruppe, die nicht signifikant waren:

n1 (CS+) (F(1,16) = 1,653; p = 0,207; Effektstärke $\eta^2 = 0,094$)

n2 (CS-) (F(1,16) = 0,673; p = 0,517; Effektstärke $\eta^2 = 0,040$)

a2 (CS-) (F(1,16) = 0,799; p = 0,458; Effektstärke $\eta^2 = 0,048$)

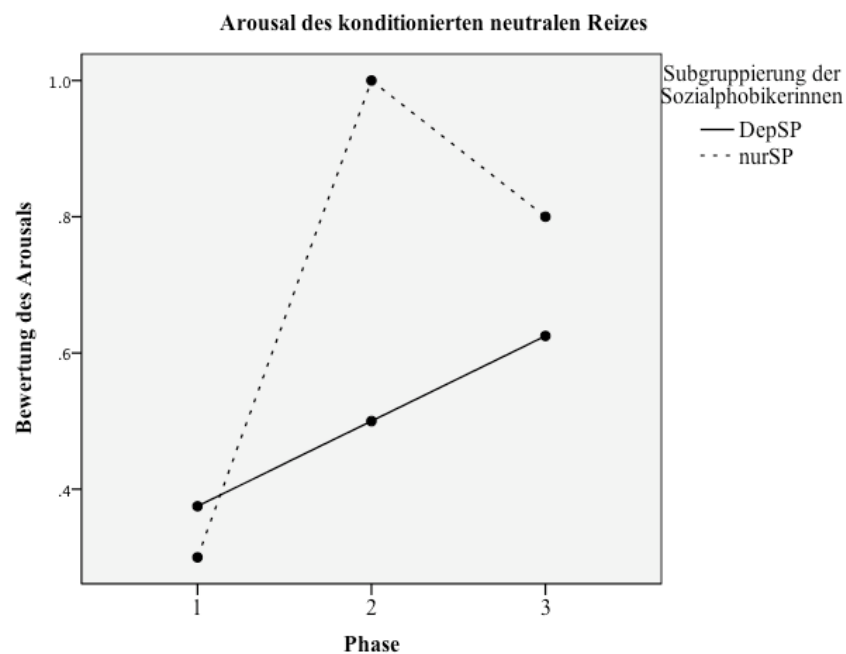


Abb. C 1.4: Einschätzung des Arousals beim konditionierten neutralen Gesicht (n1/ CS+) bei beiden Subgruppen der Sozialphobikerinnen; Phase: 1 - Familiarisierung, 2 - Konditionierung, 3 - Extinktion; DepSP: Sozialphobikerinnen mit einer Depression; nurSP: Sozialphobikerinnen ohne Depression

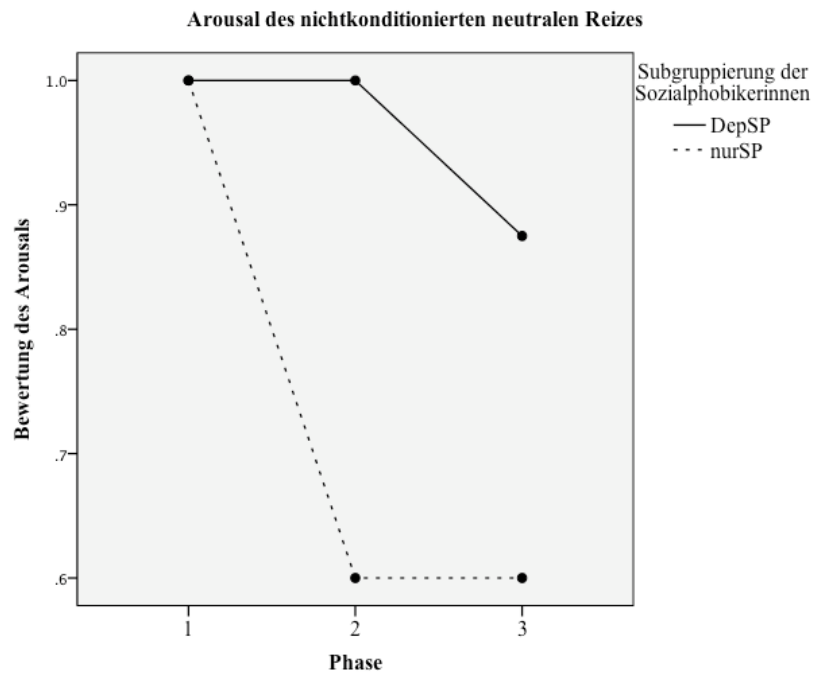


Abb. C 1.5: Einschätzung des Arousals beim nichtkonditionierten neutralen Gesicht (n2/ CS-) bei beiden Subgruppen der Sozialphobikerinnen; Phase: 1 - Familiarisierung, 2 - Konditionierung, 3 - Extinktion; DepSP: Sozialphobikerinnen mit einer Depression; nurSP: Sozialphobikerinnen ohne Depression

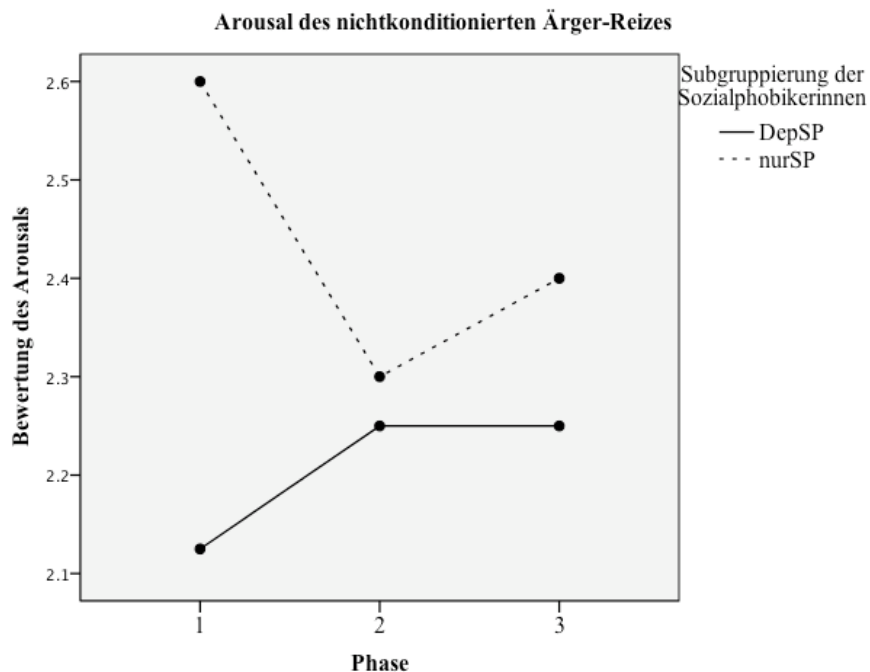


Abb. C 1.6: Einschätzung des Arousals beim nichtkonditionierten ärgerlichen Gesicht (a2/ CS-) bei beiden Subgruppen der Sozialphobikerinnen; Phase: 1 - Familiarisierung, 2 - Konditionierung, 3 - Extinktion; DepSP: Sozialphobikerinnen mit einer Depression; nurSP: Sozialphobikerinnen ohne Depression

10. Lebenslauf