

Aus dem Institut für klinische Radiologie
– Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Walter Heindel –

Furchtkonditionierung bei Gesunden und der Einfluss des Geschlechts –
eine fMRT-Studie

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung des doctor medicinae
der Medizinischen Fakultät
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von Feldhaus, Frauke Hannah, geb. Sinder
aus Datteln in Westfalen

2016

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-
Universität Münster

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Mathias Herrmann

1. Berichterstatterin: Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Bettina Pfeleiderer

2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Markus Burgmer

Tag der mündlichen Prüfung: 14.10.2016

Aus dem Institut für klinische Radiologie
– Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Walter Heindel –
Referentin: Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Bettina Pfeleiderer
Koreferent: Prof. Dr. med. Markus Burgmer

ZUSAMMENFASSUNG

Feldhaus, Frauke Hannah, geb. Sinder

Furchtkonditionierung bei Gesunden und der Einfluss des Geschlechts – eine fMRT-Studie

In der vorliegenden Arbeit wurden 17 Frauen und 18 Männer im Alter zwischen 20 und 30 Jahren im Rahmen eines Furchtkonditionierungsparadigmas im MRT untersucht. Ziel war es, herauszufinden, ob das Geschlecht der Probanden/-innen einen Einfluss auf die Generierung und zentrale Verarbeitung von Angst hat. Klinischer Hintergrund der Studie ist die soziale Phobie, eine Angsterkrankung, an der überproportional viele Frauen erkranken.

Das Paradigma gliederte sich in drei aufeinander folgende Phasen: Familiarisierungs-, Konditionierungs- und Extinktionsphase. In jeder Phase wurden Photographien von vier unterschiedlichen Männergesichtern gezeigt: Zwei mit einem neutralen und zwei mit einem ärgerlichen Gesichtsausdruck. In der Konditionierungsphase wurden 50 % der Darbietungen eines neutralen und eines ärgerlichen Gesichts mit einem aversiven Ton (UCS) gemeinsam präsentiert (konditionierte Stimuli, CS+). Die beiden übrigen Gesichter dienten der Kontrolle des Konditionierungsprozesses und blieben daher ungepaart (unkonditionierte Stimuli, CS-).

Mittels funktioneller MRT konnte ein Konditionierungseffekt mit jeweils stärkerer Aktivierung angstrelevanter Areale während der Betrachtung des konditionierten ärgerlichen Gesichts in beiden Gruppen nachgewiesen werden (Aktivierung des rechten anterioren Cingulums sowie der Inselrinden beidseits). Interessanterweise kam es im Verlauf der Konditionierungsphase bei den Frauen zu einer zunehmenden Aktivierung von Teilen des zentralen Angstnetzwerks (Amygdala und Insula) als Reaktion auf die unkonditionierten Gesichter. Dies könnte als Hinweis darauf gedeutet werden, dass Frauen schlechter zwischen gefährvollen und weniger gefährvollen Stimuli differenzieren können und somit sensibler sind für die Generalisation von Angst und die Ausprägung einer sozialen Angststörung.

Tag der mündlichen Prüfung: 14.10.2016

ERKLÄRUNG

Ich gebe hiermit die Erklärung ab, dass ich die Dissertation mit dem Titel:

„Furchtkonditionierung bei Gesunden und der Einfluss des Geschlechts – eine fMRT-Studie“

Im Instiut für klinische Radiologie

unter der Anleitung von: Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Bettina Pfliederer

1. selbständig angefertigt,
2. nur unter Benutzung der im Literaturverzeichnis angegebenen Arbeiten angefertigt und sonst kein anderes gedrucktes oder ungedrucktes Material verwendet,
3. keine unerlaubte fremde Hilfe in Anspruch genommen,
4. sie weder in der gegenwärtigen noch in einer anderen Fassung einer in- oder ausländischen Fakultät als Dissertation, Semesterarbeit, Prüfungsarbeit, oder zur Erlangung eines akademischen Grades, vorgelegt habe.

Ort, Datum Name/ Unterschrift

Meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	10
1. Einleitung	12
1.1. Aufbau der Dissertation	12
1.2. Furchtkonditionierung	13
1.3. Neurobiologische Grundlagen der zentralen Angstverarbeitung.....	15
1.4. Funktionelle Magnetresonanztomographie.....	17
1.5. Gesichterwahrnehmung bei Frauen und Männern	19
1.6. Furchtkonditionierung und Extinktion bei Gesunden in der funktionellen Magnetresonanztomographie	22
1.7. Furchtkonditionierung – Geschlechtsunterschiede	25
1.7.1. Furchtkonditionierung und Stress – Geschlechtsunterschiede	28
1.8. Klinischer Hintergrund – soziale Phobie/soziale Angststörung	29
1.8.1. „Die Angst vor den Anderen“ (74).....	29
1.8.2. Ursachen der sozialen Phobie.....	30
2. Hypothesen.....	33
3. Material und Methoden	34
3.1. Experimentelles Design	34
3.1.1. Paradigma	34
3.1.2. Design der funktionellen MRT	36
3.2. Probandenkollektiv	37
3.3. Untersuchungsbedingungen und Materialien	38
3.3.1. Messinstrumente	38
3.3.1.1. Soziale Angst.....	38
3.3.1.2. Angstsensitivität	39
3.3.1.3. Depressivität.....	39
3.3.1.4. Sorgen.....	40

3.3.1.5.	Somatoforme Störung, Depressive Störung, Panikstörung und andere Angststörungen	40
3.3.1.6.	Händigkeit	42
3.3.2.	Messinstrumente zur Erfassung der Verhaltensdaten.....	42
3.3.3.	Messinstrument zur Erfassung eines Interpretationsbias	43
3.4.	Ablauf des Experiments	44
3.5.	Apparate und Software	45
3.6.	Auswertung der Fragebogendaten und der Verhaltensdaten	46
3.7.	Auswertung der funktionellen MRT-Daten	47
3.4.5.	Vorverarbeitung	47
3.4.6.	Analyse auf der ersten Ebene	48
3.4.7.	Analyse auf der zweiten Ebene	50
3.4.8.	Multiple Vergleiche.....	51
3.4.9.	„Regions of interest“ (ROI).....	52
4.	Ergebnisse	54
4.1.	Fragebogenmaße	54
4.2.	Bewertung der Gesichtsausdrücke	56
4.2.	Analyse der Verhaltensdaten	58
4.2.2.	Gibt es Unterschiede hinsichtlich der Bewertung der Stimuli zwischen den einzelnen Phasen?	59
4.2.1.1	Erregung (Arousal)	59
4.2.1.2.	Angenehm – Unangenehm (Valenz)	61
4.2.3.	Gibt es einen Geschlechtseffekt hinsichtlich der Bewertung der beiden ärgerlichen Gesichter (konditioniert / unkonditioniert) innerhalb einer Phase?.....	61
4.3.4.	Erregung (Arousal).....	62
4.3.5.	Angenehm – Unangenehm (Valenz)	64
4.3.6.	Gibt es Unterschiede hinsichtlich der Bewertung der beiden konditionierten Gesichter (neutral / ärgerlich) innerhalb einer Phase?.....	68
4.3.	Bewertung der Stimuli nach der Untersuchung im MRT	68
4.3.1.	Negativer Interpretationsbias	68
4.3.2.	Bewertung des aversiven Tons (UCS)	71
4.4.	Gesamthirn-Analyse („whole brain analysis“) der funktionellen MRT-Daten	72

4.4.2. Konditionierung	73
4.4.2.1. Gibt es Geschlechtsunterschiede hinsichtlich der Aktivierungsmuster, der Konditionierbarkeit oder etwa der Reaktion auf ärgerliche Stimuli?	73
4.4.2.1. Ist Furchtkonditionierung mit ärgerlichen Gesichtsausdrücken leichter als mit neutralen?	79
4.5. Aktivierungsintensitäten in den „regions of interest“ (ROIs).....	81
4.5.1. Ergebnisse der 1. ANOVA.....	81
4.5.1.1. Konditionierter neutraler Stimulus (CS+ (n1)).....	82
4.5.1.2. Konditionierter ärgerlicher Stimulus (CS+ (a1)).....	84
4.5.1.3. Unkonditionierter ärgerlicher Stimulus (a2 (CS-)).....	85
4.5.2. Ergebnisse der 2. ANOVA.....	91
4.5.3. Ergebnisse der 3. ANOVA.....	91
5. Diskussion.....	96
5.1. Probandenkollektiv	96
5.2. Bewertung der Gesichter.....	98
5.3. Verhaltensdaten	99
5.3.1. Allgemeine Beobachtungen	99
5.3.2. Gibt es Geschlechtsunterschiede hinsichtlich der Bewertung der emotionalen Stimuli? 99	
5.3.3. Gibt es einen Einfluss der Emotion auf die Bewertung der Stimuli?.....	101
5.4. Ergebnisse der funktionellen MRT-Messung	101
5.4.1. Wurden die Probanden erfolgreich konditioniert?	98
5.4.2. Einfluss der Konditionierungsphase	100
5.4.3. Gibt es Geschlechtsunterschiede bezüglich der neuronalen Aktivität in den angstrelevanten Zentren des Gehirns während der Konditionierungsphase?.....	104
5.4.4. Gibt es Geschlechtsunterschiede hinsichtlich der Konditionierungsreaktion in Abhängigkeit von der Emotion der Stimuli (neutrale Gesichter versus ärgerliche Gesichter?)	109
5.5. Bewertung des Paradigmas und Grenzen der Studie	109
5.6. Ausblick und neue Forschungsfragen.....	112
6. Literaturverzeichnis	114

7. Anhang	I
7.1. Anhang A: Probandeninformation, Einverständniserklärung etc.	I
7.2. Anhang B: Messinstrumente.....	XIV
7.3. Anhang C: Ergebnisse	XXX
Anhang C1: Bewertung der Stimuli während der Messung im MRT (Abbildungen zu den nicht signifikanten Ergebnissen)	XXX
Anhang C2: Bewertung der konditionierten Gesichter (neutral und ärgerlich) innerhalb einer Phase	XXXIII
Anhang C3: Ergebnisse der Ganzhirn – Analyse.....	XXXV
Anhang C4: Nicht signifikante Ergebnisse der ROI-Analyse.....	XLVI

Abkürzungsverzeichnis

ACC – Anteriorer Cingulärer Cortex

ALM – Allgemeines Lineares Modell

ANOVA – Analysis Of Variance, Varianzanalyse

ASI – Anxiety Sensitivity Index

BA – Brodmann Areal

BDI-V – Becks Depression Inventory, modifizierte Version

BOLD – Blood Oxygen Level Dependency

CS+ – Konditionierter Stimulus

CS- – Unkonditionierter Stimulus

dACC – dorsaler Anteriorer Cingulärer Cortex

dB – Dezibel

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

EPI – Echo Planar Imaging

FDR – False Discovery Rate

fMRT – funktionelle Magnetresonanztomographie

FWE - Family Wise Error Rate

GAD-Q-IV – Generalized Anxiety Disorder Questionnaire IV

GE-EPI – Gradientenecho, Echo Planar Imaging

HPA - Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse

HRF – Hemodynamic Response Function

ITI – Inter Trail Interval

KDEF – Karolinska Directed Emotional Faces

LQ – Lateralisationsquotient

MANOVA – Multivariate Analysis Of Variance

MATLAB – Matrix Laboratory

MR – Magnetresonanz

MRT – Magnetresonanztomographie

NCS – National Comorbidity Survey

PET – Positronen-Emissions-Tomographie

PHQ – Patient Health Questionnaire

PHQ-D – Patient Health Questionnaire, deutsche Fassung

PPH – Parahippocampus, parahippocampaler Gyrus

ROI – Region of Interest, Region von Interesse

SAM – Self Assessment Manikin

SD – Standard Deviation, Standardabweichung

SIAS – Social Interaction Anxiety Scale

SPM – Statistical Parametric Mapping

SPS – Social Phobia Scale

TAL – Talairach Koordinaten

TE – Time to Echo, Echozeit

TR – Time to Repeat, Repetitionszeit

UCS – Unkonditionierter Stimulus, bzw. aversiver Reiz

1. Einleitung

Die vorliegende Dissertation geht der Frage nach, ob das biologische Geschlecht einen relevanten Einflussfaktor der Furchtkonditionierung darstellt. Klinischer Hintergrund der Studie ist die soziale Phobie, eine der häufigsten Angsterkrankungen in den westlichen Industrienationen (43,96,120). Verschiedene epidemiologische Studien weisen auf einen überproportionalen Anteil erkrankter Frauen hin (43,56,96,120). Furchtkonditionierung als einfache Form des assoziativen Lernens stellt eine in der experimentellen Forschung häufig angewandte Methode dar, um die Entstehung und Aufrechterhaltung von Angsterkrankungen und somit auch der sozialen Phobie zu ergründen (46,52,83,88,99). In Kombination mit der funktionellen Magnetresonanztomographie bietet sich die Möglichkeit, die morphologischen Korrelate der zentralen Angstverarbeitung zu untersuchen (90). In der vorliegenden Studie wurden 17 Frauen und 18 Männer auf eine Konditionierungsreaktion hin untersucht. Das Experiment basierte auf einem klassischen Furchtkonditionierungsparadigma mit Sozialphobie-spezifischen Stimuli: Vier verschiedene Männergesichter, zwei mit einem neutralen und zwei mit einem ärgerlichen Gesichtsausdruck, dienten als Stimulus-Material und ein lauter, aversiver Ton als Schreckreiz. Durch eine zu 50 % gekoppelte Darbietung des Schreckreizes mit jeweils einem der neutralen und einem der ärgerlichen Gesichtsausdrücke wurde eine Konditionierungsreaktion ausgelöst. Die zentrale Verarbeitung in den angstrelevanten Arealen des Gehirns wurde mittels funktioneller MRT visualisiert und speziell in Hinblick auf mögliche Geschlechtsunterschiede ausgewertet.

1.1. Aufbau der Dissertation

Den ersten Teil der vorliegenden Arbeit bildet der theoretische Hintergrund. Zu Beginn werden allgemeine Prinzipien der Konditionierung und speziell der Furchtkonditionierung erklärt. Zudem werden die neurobiologischen Grundlagen der Furchtkonditionierung und der zentralen Angstverarbeitung skizziert. Es folgt eine Einführung in die Methodik der funktionellen Magnetresonanztomographie. Im Anschluss werden aktuelle Studienergebnisse zur Wahrnehmung von Gesichtern sowie zur Furchtkonditionierung von Gesunden mittels funktioneller Bildgebung vorgestellt. Hierbei wird genauer auf diejenigen Studien eingegangen, in denen die Autoren vor

allem der Frage nach möglichen Geschlechtsunterschieden nachgegangen sind. Im Anschluss erfolgt eine Darstellung des klinischen Hintergrunds sowie der Forschungshypothesen, die dieser Arbeit zu Grunde liegen. Im Material- und Methodenteil werden unter anderem das verwendete Paradigma, die Ein- und Ausschlusskriterien, die Probandengruppen, die Messinstrumente sowie die Erhebungs- und Auswertungsmethoden vorgestellt. Schließlich werden die Ergebnisse präsentiert und in der abschließenden Diskussion unter Berücksichtigung des aktuellen Forschungsstandes interpretiert und hinterfragt.

1.2. Furchtkonditionierung

1927 veröffentlichte Ivan Pawlow seine Arbeiten über konditionierte Reflexe (83). Pawlow beschrieb darin erstmals die klassische Konditionierung als einfache Form des assoziativen Lernens: Er ging davon aus, dass es unkonditionierte biologische Reize gibt, die eine unkonditionierte physiologische Reaktion auslösen (im Sinne von Instinkten / Reflexen). In Pawlows wohl bekanntestem Experiment ist dies der Hund, welcher auf die Darbietung von Futter (unkonditionierter Stimulus, UCS) mit Speichelfluss als unkonditionierter Reaktion (UCR) reagiert. Das Futter (UCS) wird nun wiederholte Male gemeinsam mit dem Klingeln einer Glocke (konditionierter Stimulus, CS) dargeboten, was unverändert den Speichelfluss (UCR) provoziert. Nach dieser Kopplungsphase (Assoziation) vermag das Klingeln der Glocke (CS) allein den Speichelfluss auszulösen (nun als konditionierte Reaktion, CR). Somit wird zwischen einem neutralen Stimulus (im Beispiel die Glocke) und einem Stimulus, der eine angeborene, biologische Relevanz für das Verhalten des Organismus hat (im Beispiel das Futter) eine Verbindung hergestellt.¹

Bei der Furchtkonditionierung im Menschen ist der unkonditionierte Stimulus beispielsweise ein elektrischer Schock oder ein lauter, unangenehmer Ton, sodass im Organismus eine physiologische Angstreaktion ausgelöst wird. Ein mit dem aversiven Stimulus gekoppelter Stimulus erhält dadurch ebenfalls eine negative Valenz

¹ Im Experimentaltail dieser Arbeit wird als „konditionierter“ Stimulus (CS+) derjenige, vormals neutrale Reiz bezeichnet, der mit dem aversiven Reiz (UCS) gekoppelt wird und damit eine konditionierte Reaktion auslöst (CR). Als „unkonditionierter“ Stimulus (CS-) wird hingegen derjenige Reiz bezeichnet, der für sich genommen ebenfalls neutral ist und im Gegensatz zum „konditionierten“ Stimulus (CS+) nicht mit dem aversiven Reiz (UCS) gekoppelt wird. Er hat eine Art Kontrollfunktion im Rahmen des Experiments inne.

(konditionierter Stimulus) (59,99). Die ausgelöste konditionierte Angstreaktion kann den Anstieg der Herzfrequenz und des Blutdrucks, vermehrtes Schwitzen (messbar als erhöhte Hautleitfähigkeit), eine Angststarre (Freezing) oder auch eine Aktivierung motorischer Systeme (um eine Fluchtreaktion zu initiieren) beinhalten (3,52). Damit wird auch die überlebenswichtige Bedeutung dieses assoziativen Lernvorgangs deutlich, der eine Anpassung des Organismus an neue Gefahrensituationen ermöglicht (59,99).

Es werden zwei Formen der (Frucht)Konditionierung unterschieden: (1) Das sogenannte "delay conditioning", bei dem sich die Präsentationen des konditionierten Stimulus (CS+) und des unkonditionierten Stimulus (UCS) zeitlich überlappen, sodass beispielsweise der unkonditionierte Stimulus (UCS) bereits im letzten Drittel der Präsentation des konditionierten Stimulus (CS+) erscheint. Und (2) das sogenannte "trace conditioning", bei dem im Gegensatz zum erstgenannten eine Pause zwischen der Präsentation des konditionierten (CS+) und des unkonditionierten Stimulus (UCS) liegt (47,99). Diese zeitliche „Lücke“ muss durch die Aktivierung von Gedächtnissystemen wie dem Hippocampus „überbrückt“ werden (16,71,83,99).

Die konditionierte oder gelernte Angst, kann im Rahmen der sogenannten Extinktion wieder reduziert werden. Dies geschieht durch wiederholte Darbietung des konditionierten Stimulus allein, das heißt des vormals neutralen Stimulus (ohne den aversiven Reiz). Dadurch kommt es zu einer Abschwächung bis hin zu einem vollständigen Ausbleiben der konditionierten Reaktion. Heute geht man davon aus, dass es sich bei der Extinktion wie auch bei der Konditionierung um einen „aktiven Lernprozess“ handelt, durch den es zu einer Inhibition der konditionierten Reaktion kommt. Hierauf deuten insbesondere die Beobachtungen von spontanem Wiederauftreten konditionierter Reaktionen nach erfolgter Extinktion hin. Dabei beschreiben die Begriffe „spontaneous recovery“, „reinstatement“ und „renewal“ das Wiedereinsetzen konditionierter Reaktionen nach einem freien Intervall („spontaneous recovery“), nach alleiniger Präsentation des unkonditionierten Stimulus (UCS, „reinstatement“), oder das Wiederauftreten der konditionierten Reaktion unter den Kontextbedingungen der Konditionierung („renewal“) (67,85,99).

Im Rahmen der Furchtkonditionierung werden daher sowohl die neuronalen Schaltkreise der Angstverarbeitung als auch wesentliche, am Lernvorgang beteiligte

Strukturen aktiviert: „Fear conditioning has proven to be an extremely robust, rapid and precise experimental approach for studying the neurobiological substrates of fear“ (46,52,83,88,99).

1.3. Neurobiologische Grundlagen der zentralen Angstverarbeitung

Durch systematische tierexperimentelle Studien zur Furchtkonditionierung konnten bereits in den 1980er und 1990er Jahren wichtige Erkenntnisse über die zentralen Mechanismen der Angstverarbeitung, -aufrechterhaltung und -extinktion gewonnen werden. Dass diese Mechanismen mit denen beim Menschen größtenteils übereinstimmen, konnte unter anderem von Phelps und Kollegen gezeigt werden (84). Die Amygdala (Mandelkern) spielt eine zentrale Rolle bei der Verarbeitung emotionaler Informationen und insbesondere bei der Furchtkonditionierung (3,52,67). Dieser Aufgabe wird sie durch ihre dichte Verschaltung mit weiteren, an der Verarbeitung von Angst beteiligten Strukturen, gerecht. Die Amygdala selbst besteht aus einer Gruppe von Kernen, denen unterschiedliche Aufgaben im Zusammenhang mit der Furchtkonditionierung zugeschrieben werden. Sie bilden eine mandelförmige Struktur im Temporallappen. Der Einfachheit halber seien hier nur drei Kerngebiete genannt: Ein lateraler und ein basaler Kern, die als Eingangsstrukturen für die Informationen über den konditionierten (CS) und den unkonditionierten (UCS) Stimulus angesehen werden und für die Bildung einer entsprechenden Assoziation zuständig sind (1,46). Die Eingänge entstammen aus unterschiedlichen Hirnarealen, wie dem Thalamus oder dem Hippocampus. Die beiden Kerne stehen mit einem zentralen Kern in Verbindung, der als Ausgangsstruktur dient. Er sendet Informationen unter anderem zum lateralen Hypothalamus, zu motorischen Arealen und anderen Hirnregionen, die an der Aktivierung des Sympathikus beteiligt sind oder zum Beispiel eine Fluchtreaktion initiieren (46). In Läsionsstudien konnte gezeigt werden, dass ohne die Amygdala keine konditionierte Reaktion möglich ist (40,51,67).

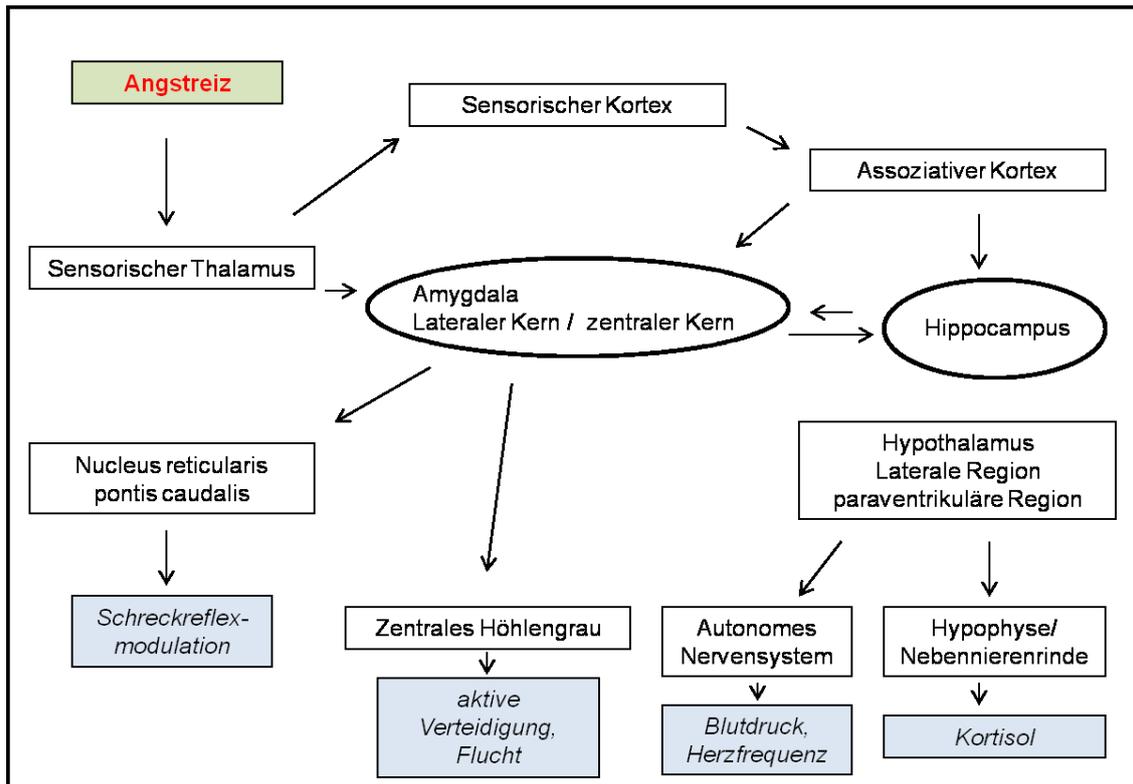


Abb. 1: Vereinfachtes integriertes Modell nach LeDoux (1996), zitiert nach (3).

Es werden zwei Schaltkreise der zentralen Angstverarbeitung unterschieden: Zum einen ein schneller Weg, der unter Umgehung des Kortex unbewusst bleibt und somit eine rasche Anpassung an Gefahrensituationen ermöglicht (3,5,34). Die Informationen werden bei dieser Verbindung direkt vom sensorischen Thalamus an die Amygdala weitergegeben („low road“ nach LeDoux, 1996) (3). Diese sorgt dann für die Aktivierung wichtiger, an der Regulation des autonomen Nervensystems beteiligter Strukturen wie beispielsweise des Nucleus paraventricularis im Hypothalamus, über den die Aktivierung der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (HPA-Achse) und somit die Ausschüttung des Stresshormons Kortisol erfolgt. Eine schnelle Anpassung von Blutdruck und Puls wird durch Verbindungen der Amygdala zum Locus coeruleus ermöglicht. Zum anderen ein zweiter, langsamerer Weg, der die Verschaltungen vom Thalamus zu den primären und sekundären sensorischen Cortices beinhaltet („high road“ nach LeDoux, 1996) (3).

Der Hippocampus steht in direkter Verbindung sowohl mit der Amygdala als auch mit den Assoziationscortices. Dadurch kann er einen Vergleich früherer Erfahrungen,

die in den sekundären Rindenarealen abgespeichert sind, mit neuen, aus der Amygdala eintreffenden Reizen vornehmen und auf dieser Grundlage die aktuelle Situation hinsichtlich der von ihr ausgehenden Gefahr bewerten (5,20,34).

Zu den wesentlichen an der Extinktion beteiligten Strukturen gehören neben der Amygdala und dem Hippocampus der ventromediale präfrontale Cortex sowie der dorsale Abschnitt des anterioren cingulären Cortex (dACC). Nach Morgan, Romanski und LeDoux nimmt der ventromediale präfrontale Cortex regulierend Einfluss auf die Aktivität der Amygdala. Die Autoren konnten zeigen, dass Läsionen dieser Struktur mit einer Behinderung der Extinktion von konditionierten Reaktionen einhergehen (69).

Interessant ist zudem, dass für einen Teil der genannten Strukturen (Amygdala, Hippocampus, anteriorer cingulärer Cortex) ein sexueller Dimorphismus unter anderem in Bezug auf die Volumina nachgewiesen werden konnte (26,29,32,75,82). Im Rahmen morphometrischer MRT-Studien konnte unter anderem gezeigt werden, dass Frauen in Relation zum gesamten Hirnvolumen größere Hippocampi aufweisen als Männer (26,29,32,75) sowie größere relative Volumina der anterioren Cinguli (32,82). Für Männer konnten dagegen größere relative Volumina der Amygdalae nachgewiesen werden (29,32). Als Ursache werden unter anderem regional unterschiedliche Verteilungen von Hormonrezeptoren für Östrogen, Progesteron und Testosteron diskutiert (für einen Überblick siehe Goldstein und Kollegen (32)). Auf Geschlechtsunterschiede funktioneller Art in diesen Hirnregionen wird in den folgenden Kapiteln noch genauer eingegangen.

1.4. Funktionelle Magnetresonanztomographie

Die funktionelle Magnetresonanztomographie stellt ein bildgebendes Verfahren dar, mit dessen Hilfe es möglich ist, die Aktivität der Neurone im Gehirn indirekt über den lokalen Blutfluss zu messen und zu lokalisieren. Die am häufigsten angewandte Methode der funktionellen Bildgebung mittels Magnetresonanztomographie (fMRT) stellt die sogenannte BOLD-fMRT dar (111). BOLD steht für „Blood Oxygen Level Dependency“ und beschreibt den Effekt, dass das MR-Signal vom Oxygenierungsgrad des Blutes abhängt: Oxygeniertes Hämoglobin besitzt in Verbindung mit dem hämoglobin-eigenen Eisenmolekül diamagnetische Eigenschaften, die zu einer Vergrößerung der Querrelaxationszeit T_2^* führen (112). Dieser Effekt wird in T_2^* -

gewichteten Aufnahmen als Verstärkung des MR-Signals messbar. Aktivierte Neurone verbrauchen den mittels Hämoglobin transportierten Sauerstoff im Blut, sodass in der unmittelbaren Umgebung der Anteil an Oxyhämoglobin abnimmt und der Anteil desoxygenierten Hämoglobins zunimmt. Einer drohenden Sauerstoffunterversorgung der Neurone wirkt jedoch der Mechanismus der neurovaskulären Kopplung entgegen. Es kommt zu einer lokalen Vasodilatation und damit zu einer Erhöhung des lokalen Blutflusses (und des Blutvolumens). Aufgrund dieser Form der Überkompensation nimmt der Anteil an Oxyhämoglobin zu, was sich auch auf das MR-Signal in der unmittelbaren Umgebung aktiver Neurone (BOLD-Signal) niederschlägt (112). Vom Zeitpunkt der neuronalen Aktivierung bis zur Erhöhung des lokalen Angebots oxygenierten Hämoglobins vergehen ungefähr vier bis sechs Sekunden. Danach sinkt der Anteil an Oxyhämoglobin wieder auf das Ausgangsniveau ab (Normalisierung des Verhältnisses von oxygeniertem zu desoxygeniertem Hämoglobin). Analog dazu verläuft das MR-Signal als Antwort auf die neuronale Aktivierung, das daher auch als hämodynamische Antwortfunktion bezeichnet wird (HRF, „Hemodynamic Response Function“). Wie in Abbildung 2 zu sehen, kommt es am Ende der Kurve des BOLD-Signals bis zum Erreichen des Ausgangsniveaus zu einem sogenannten Poststimulus-„Undershoot“ (30). Um den Signalverlauf mit einer hohen zeitlichen Auflösung registrieren zu können, werden zumeist sogenannte Echo-Planar-Imaging (EPI-) Sequenzen verwendet, die sich durch eine besonders kurze Messzeit auszeichnen (30,112,113). Nachteile sind dagegen bei der räumlichen Auflösung zu verzeichnen. Zudem gilt es, zu beachten, dass das eigentliche BOLD-Signal als Antwort auf eine neuronale Stimulation in einem 1,5 Tesla MRT nur etwa 2 bis 4 % des gemessenen MR-Signals ausmacht, in einem 3,0 Tesla MRT etwa 6 bis 8 %. Um dennoch das MR-Signal vom Rauschen abgrenzen zu können (günstiges Signal-Rausch-Verhältnis), werden die Voxelgrößen für EPI-Sequenzen zu Ungunsten der räumlichen Auflösung angepasst (30,110).

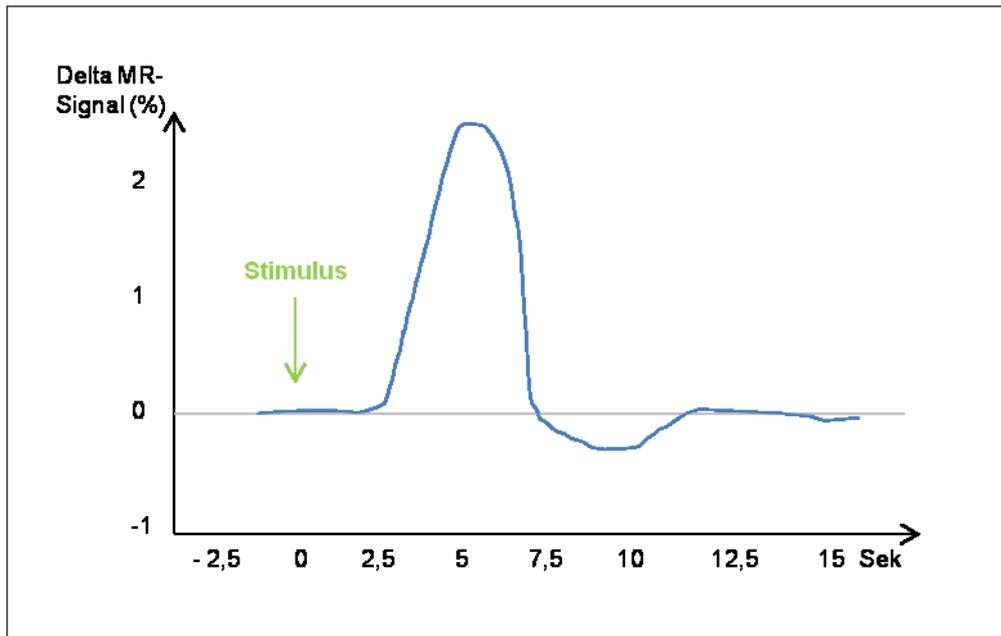


Abb. 2: HRF („Hemodynamic Response Function“) nach Mittelung mehrerer Einzelstimulationen

Beim experimentellen Design gilt es, sowohl die zeitliche Verzögerung des BOLD-Signals als auch dessen relativen Anteil am gesamten MR-Signal zu berücksichtigen. Es wird grob zwischen einem Ereignis-korreliertem Design, welches die Darbietung kurzer, wiederholter Einzelreize beinhaltet und einem Blockdesign, bei welchem die Reize in Blöcken von mehreren Sekunden Dauer dargeboten werden, unterschieden. Auf die jeweiligen Vor- und Nachteile wird im Material- und Methodenteil detaillierter eingegangen.

Zwischen den Stimulationen wird eine Normalisierung der neuronalen Aktivierung und damit des BOLD-Signals durch Ruhebedingungen erzielt. Im Experiment kann hierzu beispielsweise der Anblick eines Fixationskreuzes eingesetzt werden. In der anschließenden Datenanalyse wird es so möglich, die als Antwort auf einen speziellen Reiz erfolgte Aktivierung zerebraler Areale von den Aktivierungen im Ruhezustand abzugrenzen (30,110)

1.5. Gesichterwahrnehmung bei Frauen und Männern

Die neuronale Verarbeitung von Gesichtern ist komplex. Neben der emotionalen Valenz der Gesichter spielen dabei weitere Faktoren wie beispielsweise Aufmerksamkeit,

Gedächtnisfunktion und die subjektive Bewertung eine wichtige Rolle (118). In verschiedenen Bildgebungsstudien konnte gezeigt werden, dass neben visuellen Arealen (inferiorer und mittlerer occipitaler Gyrus, fusiformer Gyrus) unter anderem auch limbische Areale (Amygdala, parahippocampaler Gyrus) sowie der orbitofrontale Cortex, die Inselrinde und das Kleinhirn an der Perzeption von Gesichtern beteiligt sind (28,118). In den letzten Jahren konnten auch erste Hinweise auf unterschiedliche Verarbeitungsprozesse bei Frauen und Männern gefunden werden:

Fusar-Poli und Kollegen (28) verglichen im Rahmen einer Metaanalyse insgesamt 105 fMRT-Studien aus den Jahren 1990 bis 2008 zur Wahrnehmung von neutralen und emotionalen Gesichtern (glücklich, ärgerlich, traurig, ängstlich, abstoßend). Unabhängig von der jeweiligen Emotion der betrachteten Gesichter fanden sie heraus, dass Männer neben einigen limbischen Strukturen wie der rechten Amygdala und dem rechten parahippocampalen Gyrus auch stärkere Aktivierungen im präfrontalen Cortex sowie im linken fusiformen Gyrus aufwiesen als Frauen. Bei Frauen konnten sie hingegen stärkere Aktivierungen des rechten subcallosalen Gyrus feststellen.

Williams und Kollegen (119) untersuchten 20 weibliche sowie 20 männliche Probanden mittels funktioneller MRT und kamen zu dem Ergebnis, dass Frauen auf die Betrachtung ängstlicher Gesichter mit einer stärkeren und länger andauernden, beidseitigen Amygdala-Aktivierung reagierten als Männer. Bei den männlichen Probanden nahm die Aktivierung insbesondere der rechten Amygdala im zeitlichen Verlauf des Experiments dagegen schneller ab. Die Autoren betonen, dass die genannten Geschlechtsunterschiede erst bei genauerer Analyse des zeitlichen Verlaufs der Amygdala-Aktivierung erkennbar gewesen seien.

Auch Derntl und Kollegen (22) analysierten die Amygdala-Reaktivität auf emotionale Gesichter bei weiblichen und männlichen kaukasischen Probanden. Sie schlossen jeweils 25 Frauen und Männer in die Studie ein und präsentierten ihnen im MRT Fotografien, auf denen emotionale Gesichter (wütend, abstoßend, ängstlich, glücklich und traurig) sowie neutrale Gesichter von kaukasischen (50 %) und afroamerikanischen (50 %) Frauen und Männern zu sehen waren. Die Präsentation der Gesichter erfolgte in Kombination mit einer Bewertung der jeweiligen Emotion. Die Autoren stellten fest, dass sowohl die weiblichen als auch die männlichen Probanden

unabhängig von der Emotion der gezeigten Gesichter beidseitige Amygdala-Aktivierungen aufwiesen. Einen Geschlechtseffekt konnten sie lediglich dahingehend feststellen, dass bei den männlichen Probanden eine positive Korrelation zwischen der Amygdala-Aktivierung und der korrekten Bewertung der ängstlichen Stimuli bestand. Allerdings gilt es bei der Interpretation der fMRT-Ergebnisse zu beachten, dass die Autoren der Studie, im Gegensatz zu Williams und Kollegen, in ihrer Analyse keine zeitliche Interaktion der Amygdala-Aktivierung berücksichtigten.

In einer Studie aus dem Jahr 2004 haben McClure und Kollegen (61) den Einfluss des Geschlechts in Abhängigkeit vom Alter der Versuchspersonen (Jugendliche versus Erwachsene) bei der Wahrnehmung neutraler sowie emotionaler (glücklich, ärgerlich, ängstlich) Gesichter im MRT untersucht. Sie kamen zu dem Ergebnis, dass erwachsene Frauen auf die Präsentation von eindeutig gefährlichen Gesichtern (ärgerlich) mit einer stärkeren Aktivierung frontolimbischer Areale wie dem orbitofrontalen Cortex und der Amygdala reagierten als auf die Präsentation mehrdeutiger Gesichter (ängstlich, neutral). Diese selektive Aktivierung hinsichtlich einer eindeutigen beziehungsweise mehrdeutigen Valenz der Stimuli konnte bei Männern nicht nachgewiesen werden. Interessanterweise beschränkte sich der Geschlechtseffekt auf die erwachsenen Probanden, was die Autoren auf Unterschiede in der neuronalen Entwicklung beider Geschlechter zurückführten.

Insgesamt lässt sich festhalten, dass insbesondere die Ergebnisse der Metaanalyse aufgrund ihrer hohen statistischen Power auf unterschiedliche neuronale Verarbeitungsmechanismen neutraler sowie emotionaler Gesichter bei Frauen und Männern hindeuten. McClure und Kollegen konnten einen interessanten Geschlechtseffekt hinsichtlich der Valenz (eindeutig versus mehrdeutig) der Stimuli feststellen. Interessant und bei der Auswertung von fMRT-Studien gegebenenfalls zu berücksichtigen sind die Ergebnisse von Williams und Kollegen zur unterschiedlichen Aktivierung der Amygdala bei Männern und Frauen in Abhängigkeit vom zeitlichen Verlauf des Experiments (119). Einschränkend muss jedoch die große Heterogenität der Studien sowohl hinsichtlich ihres Designs als auch hinsichtlich ihrer Ergebnisse genannt werden.

1.6. Furchtkonditionierung und Extinktion bei Gesunden in der funktionellen Magnetresonanztomographie

Büchel und Dolan (16) haben in ihrem Übersichtsartikel die Ergebnisse der ersten PET- und fMRT-gestützten Studien zur Furchtkonditionierung bei gesunden Probanden zusammengefasst. Sie vergleichen darin unter anderem zwei Studien, die sich das Ereignis-korrelierte fMRT-Design zunutze gemacht haben: LaBar und Kollegen (49) verwendeten geometrische Figuren als konditionierte Stimuli (CS+) und einen elektrischen Schock als unkonditionierten Stimulus (UCS). Dabei konnten sie als Reaktion auf den konditionierten Stimulus erhöhte Aktivierungen in der Amygdala in der frühen Phase der Konditionierung sowie in der frühen Phase der Extinktion nachweisen. Im Verlauf beider Phasen ließen die Aktivierungen jeweils nach, was mit den Beobachtungen aus früheren elektrophysiologischen Untersuchungen übereinstimmte. Auch Büchel und Kollegen (14) konnten die abnehmende Aktivierung der Amygdala im Verlauf der Akquisitionsphase in ihrer Studie nachweisen. Sie verwendeten Gesichter als konditionierte Stimuli, wobei diese in der Konditionierungsphase zu 50 % mit einem unangenehmen 1-kHz Ton gepaart wurden (im Gegensatz zu LaBar und Kollegen, die eine 100prozentige Verstärkung wählten). Durch diese Strategie bestand die Möglichkeit, in der Analyse nur diejenigen konditionierten Stimuli (CS+) zu berücksichtigen, die ohne den Ton präsentiert worden waren (CS+ „unpaired“) und so die durch den Ton bedingten konfundierenden Effekte herauszufiltern. Neben der Amygdala konnten in beiden Studien Aktivierungen der anterioren Cinguli im Zusammenhang mit der Konditionierung nachgewiesen werden. Büchel und Kollegen zeigten in ihrer Studie zusätzliche Aktivierungen motorischer Areale wie dem prämotorischen Cortex. Diesen Sachverhalt interpretierten sie als Ausdruck der Vorbereitung einer Fluchtreaktion (16). Im Gegensatz zu den beiden genannten Studien, denen jeweils ein „delay conditioning“-Paradigma zugrunde lag, verwendeten Büchel und Kollegen (15) in einer weiteren Studie ein „trace conditioning“-Paradigma mit einer „trace“-Periode von einer Sekunde. Sie konnten neben einer Aktivierung des anterioren cingulären Cortex, der Amygdala und der Insula auch verstärkte Aktivierungen des anterioren Hippocampus im Rahmen des Konditionierungsprozesses zeigen. Die Aktivierung des Hippocampus zeigte dabei

ebenso wie die der Amygdala eine zeitliche Abhängigkeit mit abnehmender Signalintensität im Verlauf der Konditionierungsphase.

Sehlmeyer und Kollegen veröffentlichten 2009 eine systematische Übersichtsarbeit über Bildgebungsstudien (PET und fMRT) zur Furchtkonditionierung gesunder Probanden, die in den Jahren 1994 bis 2008 durchgeführt wurden (99). Insgesamt konnten 46 Konditionierungs- und Extinktionsstudien in die Analyse eingeschlossen werden. Sie kamen zu dem Schluss, dass in den meisten Studien während der Konditionierungsphase und auch für den Zeitraum der Extinktion ein „Kern-Angstnetzwerk“ bestehend aus Amygdala, Insula und anteriorem cingulären Cortex (ACC) aktiviert wurde, welches hinsichtlich der beteiligten Strukturen mit den Erkenntnissen aus Tierexperimenten und Läsionsstudien weitestgehend übereinstimmte.

Dass dieser Nachweis nicht allen Studien gelang, führten die Autoren auf Unterschiede im Studiendesign zurück. Insgesamt konnte in 25 der 44 Studien eine Aktivierung der Amygdala während der Konditionierung nachgewiesen werden, wobei in 15 Studien die Amygdala in der frühen Konditionierungsphase eine ansteigende Aktivierung zeigte, die dann im weiteren Verlauf rasch habituierte. Drei Studien konnten lediglich den Anstieg der Amygdala-Aktivierung während der Konditionierungsphase belegen. Die Autoren betonen, dass es aufgrund dieser temporalen Abhängigkeit der Amygdala-Aktivierung wichtig sei, die Konditionierungsphase in unterschiedliche Abschnitte zu unterteilen und diese auf eine zeitliche Interaktion hin zu untersuchen. Andernfalls könne es zu einem „Übersehen“ der Amygdala-Aktivierung in der Analyse kommen. Aktivierungen des anterioren cingulären Cortex zeigten sich in über 50 % und Aktivierungen der Insula in 40 % der analysierten Studien innerhalb der Konditionierungsphase.

In der Extinktionsphase konnten neben den Strukturen des „Kern-Angstnetzwerks“ zusätzliche Aktivierungen im präfrontalen Cortex, im ventromedialen präfrontalen Cortex sowie in einer Studie auch im Hippocampus nachgewiesen werden. Wie schon bei LaBar und Kollegen (49) kam es in vier der sieben Extinktionsstudien zu einer Habituation der Amygdala. In Bezug auf die unterschiedlichen Modalitäten, die als konditionierte Stimuli Verwendung fanden, betonen die Autoren, dass insbesondere

beim Gebrauch menschlicher Gesichter als visuelle Stimuli ein möglicher Gendereffekt berücksichtigt werden sollte (vgl. Williams und Kollegen (119)).

Folgende Studien wurden erst nach Fertigstellung der oben genannten Übersichtsarbeit veröffentlicht: Sehlmeier und Kollegen (100) untersuchten bei 32 gesunden Probanden (20 Frauen und 12 Männer), wie sich das Persönlichkeitsmerkmal Ängstlichkeit auf die Aktivierung angstrelevanter Areale während der Furchtkonditionierung und -extinktion auswirkte. Hierzu wählten sie ein klassisches Furchtkonditionierungs-Paradigma mit zwei neutralen Männergesichtern als Stimulusmaterial, von denen eines während der Konditionierung zu 25 % mit einem aversiven Ton gepaart wurde (CS+), das andere hingegen nicht (CS-). Zusätzlich zur Messung aktivierter Hirnareale mittels fMRT wurden Verhaltensdaten zur „Valenz“ und zum „Arousal“ erhoben. Das Experiment untergliederte sich in eine Familiarisierungs-, zwei Konditionierungs- und eine Extinktionsphase, wobei letztere im Rahmen der Auswertung ebenso wie die Konditionierungsphase in eine frühe und eine späte Phase unterteilt wurde. Die Autoren konnten Amygdala-Aktivierungen während der späten Konditionierungsphase sowie -Deaktivierungen im Verlauf der Extinktionsphase nachweisen. Aktivierungen des dorsalen anterioren Cingulums (dACC) waren in beiden Aquisitionsphasen und in der Extinktionsphase nachweisbar. Interessanterweise korrelierten erhöhte Werte des Persönlichkeitsmerkmals Ängstlichkeit mit einer höheren Aktivität der Amygdala sowie einer reduzierten Aktivierung des dACC während der Extinktionsphase. Die Autoren interpretierten diesen Befund als Hinweis auf eine verminderte Extinktion erlernter Angst bei ängstlichen Personen. Weitere, im Verlauf der Konditionierung aktivierte Areale waren die Insula, das Striatum und der rostrale ACC. Die Insula zeigte zudem auch in der Extinktionsphase signifikante Aktivierungen.

Aktivierungen des von Sehlmeier und Kollegen (99) postulierten „Kern-Angstnetzwerks“ konnten auch Reinhardt und Kollegen (91) im Rahmen einer Furchtkonditionierung mit geometrischen Figuren als konditionierte Stimuli (CS) und einem aversiven Ton als unconditionierten Stimulus (UCS) bestätigen. Bei 20 untersuchten Männern konnten signifikante Aktivierungen der rechten Amygdala, der Insula, des anterioren cingulären Cortex sowie des parahippocampalen Gyrus während der Präsentation des konditionierten (CS+) im Vergleich zum unconditionierten (CS-)

Stimulus in der Konditionierungsphase gefunden werden. Ebenso wie Büchel und Kollegen (14) wählten sie eine 50prozentige Verstärkung für die Konditionierung, sodass es in der anschließenden Analyse möglich war, nur die ungepaarten Stimuli zu berücksichtigen. Während der Extinktionsphase konnten die Autoren keine signifikanten Aktivierungsunterschiede feststellen.

Utz und Kollegen (2015) analysierten ein Furchtkonditionierungs-Paradigma (unkonditionierter Stimulus: elektrischer Schock; konditionierter Stimulus: geometrische Figuren) mit 32 Männern speziell in Hinblick auf Aktivierungen innerhalb des Kleinhirns. Während der Konditionierung konnten sie signifikante Aktivierungen im Bereich der Kleinhirnhemisphären nachweisen, die im Verlauf der Konditionierungsphase habituierten. Während der Extinktion hingegen waren die Aktivierungen vor allem im Bereich des Vermis nachweisbar. Auch hier kam es zu einer Abschwächung des BOLD-Signals im zeitlichen Verlauf.

Zusammenfassend deuten die bisherigen Studienergebnisse zur klassischen Furchtkonditionierung auf die Aktivierung eines „Kern-Angstnetzwerks“ bestehend aus der Amygdala, der Insula und dem anterioren Cingulum hin. Bei der Extinktion scheinen zusätzlich zu den genannten Arealen auch der Hippocampus und der ventromediale präfrontale Cortex eine wichtige Rolle zu spielen. Die aktuelle Studie von Utz und Kollegen (117) weist zudem auf eine Beteiligung des Kleinhirns sowohl bei der Konditionierung als auch bei der Extinktion hin. Insgesamt scheint die Berücksichtigung einer temporalen Abhängigkeit der Aktivierungen innerhalb der einzelnen Phasen entscheidend für die Detektion beteiligter Areale zu sein.

1.7. Furchtkonditionierung – Geschlechtsunterschiede

Sowohl verschiedene tierexperimentelle Studien als auch Furchtkonditionierungsstudien mit Menschen deuten, wenn auch mit teils sehr unterschiedlichen Ergebnissen, gleichfalls auf einen Einfluss des Geschlechts hin:

Maren und Kollegen (58) stellten fest, dass männliche Ratten bei der kontextbezogenen Furchtkonditionierung eine schnellere und höhere Erfolgsrate zeigten als weibliche Ratten. Bei der kontextbezogenen Konditionierung wird nicht nur eine Assoziation zwischen dem konditionierten (CS+) und dem unkonditionierten Stimulus

(UCS) geschaffen, sondern auch eine Assoziation mit Kontextfaktoren, das heißt zum Beispiel mit der räumlichen Umgebung, in der die Konditionierung erfolgt (36). Kein signifikanter Geschlechtsunterschied konnte dagegen innerhalb eines klassischen Furchtkonditionierungsparadigmas nachgewiesen werden. Dies führten die Autoren auf Geschlechtsunterschiede hinsichtlich der Neuroplastizität des Hippocampus zurück, welcher spezifisch an der Kontextkonditionierung beteiligt sei.

Pryce und Kollegen (87) hingegen konnten in ihrer Studie einen signifikanten Geschlechtsunterschied sowohl hinsichtlich eines kontextbezogenen als auch hinsichtlich eines klassischen Furchtkonditionierungsparadigmas nachweisen. Hier zeigten sich ebenfalls bei den männlichen Ratten höhere Erfolgsraten als bei den weiblichen Ratten. Keinen signifikanten Geschlechtsunterschied bei der Akquisition der Furchtkonditionierung konnten dagegen Baran und Kollegen (6) finden.

Guimaraes und Kollegen (37) untersuchten jeweils zehn gesunde Frauen und Männer im Alter zwischen 21 und 36 Jahren: Als Reaktion auf die Furchtkonditionierung mit einem aversiven Ton konnten sie in ihrem Experiment eine signifikant höhere Hautleitfähigkeit bei den Frauen im Vergleich zu den Männern nachweisen.

Auch Milad und Kollegen (66) untersuchten die Hautleitfähigkeit gesunder Frauen und Männer im Rahmen eines Furchtkonditionierungsparadigmas. Sie unterteilten die Frauen zusätzlich nach ihrer Zyklusphase in zwei Gruppen (frühe versus späte Follikular-Phase), um differenziertere Aussagen über eine mögliche Hormonabhängigkeit der Ergebnisse treffen zu können. Als Stimulusmaterial diente ein visueller Kontext (Foto von einem Büro). In diesem war entweder eine rote oder eine blaue Lampe enthalten, von denen eine während der Konditionierungsphase zu 100 % mit einem elektrischen Schock gekoppelt präsentiert wurde (CS+). Im Gegensatz zu den Ergebnissen von Guimaraes und Kollegen (37) reagierten Männer, gemessen an der Hautleitfähigkeit, mit einer signifikant höheren Konditionierungsreaktion als Frauen. Die beiden Frauengruppen unterschieden sich dagegen nicht signifikant. Während der sich an die Konditionierung anschließenden Extinktionsphase bestand kein signifikanter Geschlechtseffekt.

Kelly und Forsyth (44) verwendeten in ihrem Experiment eine simulierte Panikattacke als unkonditionierten Stimulus (UCS). Sie stellten fest, dass nach der Kopplungsphase sowohl Frauen (n=30) als auch Männer (n=29) eine konditionierte Reaktion (erhöhte Hautleitfähigkeit) zeigten, ohne dass sich die Gruppen hinsichtlich der Höhe der autonomen Reaktion unterschieden. Allerdings fiel die Bewertung der Valenz des konditionierten Stimulus (CS+) im Vergleich zum unkonditionierten Stimulus (CS-) bei den Frauen signifikant negativer aus als bei den Männern.

Eine der wenigen Bildgebungsstudien, die sich einem möglichen Geschlechtsunterschied bei der Furchtkonditionierung widmet, stammt von Lebron-Milad und Kollegen (50). Sie untersuchten zwölf Frauen und zwölf Männer mit Hilfe eines Paradigmas, in welchem ein visueller Kontext (Foto von einem Büro) als Stimulusmaterial diente. In diesem war entweder eine rote, blaue oder gelbe Lampe enthalten, die während der Konditionierungsphase zu 62,5 % mit einem elektrischen Schock gepaart (blaue und rote Lampe; CS+), beziehungsweise ohne den aversiven Stimulus präsentiert wurde (gelbe Lampe; CS-). Die Autoren fanden heraus, dass Frauen während der Konditionierungsphase eine signifikant höhere Aktivierung sowohl des rostralen und dorsalen anterioren Cingulums (rACC und dACC) als auch der Amygdala für den Kontrast CS+ > CS- aufwiesen als Männer. Letztgenannte zeigten dagegen als Antwort auf den konditionierten Stimulus (CS+) stärkere Aktivierungen des rostralen anterioren Cingulums (rACC) in der zweiten Extinktionsphase (Recall). Innerhalb dieser letzten Phase des Experiments wiesen Frauen im Vergleich zu Männern dagegen stärkere Aktivierungen der Insula auf. Als zusätzliches Instrument zur Ermittlung einer Konditionierungsreaktion maßen die Autoren ebenfalls die Hautleitfähigkeit der Probanden, wobei sich hier kein signifikanter Einfluss des Geschlechts auf die Höhe der Hautleitfähigkeit ergab. Die Autoren deuteten die Ergebnisse dahingehend, dass beide Gruppen (Frauen und Männer) teils unterschiedliche neuronale Verarbeitungsstrategien für die Furchtkonditionierung zeigten, diese sich jedoch nicht in der physiologischen „äußeren“ Reaktion (erhöhte Hautleitfähigkeit) widerspiegelten.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Studien, in denen die Messung der Hautleitfähigkeit als Maß für die konditionierte Reaktion herangezogen wurde, zum

Teil gegensätzliche Resultate mit Blick auf einen Geschlechtsunterschied aufweisen. Die fMRT-Studie von Lebron-Milad und Kollegen (50) weist auf eine stärkere Aktivierung des Angstnetzwerks in der Konditionierungsphase bei den Frauen hin, wohingegen Männer in der zweiten Extinktionsphase stärkere Aktivierungen der entsprechenden Areale zeigten.

1.7.1. Furchtkonditionierung und Stress – Geschlechtsunterschiede

Maeng und Milad (55) zeigen in ihrer Übersichtsarbeit, dass bei der Verarbeitung angstinduzierender Stimuli im Rahmen der Furchtkonditionierung zum Teil die gleichen neuronalen Schaltkreise aktiviert werden wie bei der Verarbeitung von Stress. In den letzten Jahren haben sich daher vermehrt Studien mit dem Einfluss von Stress auf die Aktivierung des Angstnetzwerks bei Frauen und Männern beschäftigt.

Wie sich Stress auf die Furchtkonditionierung von Männern und Frauen auswirkt, haben unter anderem Stark und Kollegen (108), Merz und Kollegen (2010) (63) sowie Merz und Kollegen (2013) (65) mittels funktioneller MRT untersucht. Stark (108) und Merz (63) unterteilten sowohl weibliche als auch männliche Probanden in zwei verschiedene Gruppen: Die Mitglieder der ersten Gruppe erhielten unmittelbar vor der Furchtkonditionierung 30mg Cortisol, die Mitglieder der zweiten Gruppe lediglich ein Placebo. Sie stellten fest, dass Frauen im Vergleich zu Männern unter Einfluss von Cortisol eine signifikant stärkere Konditionierungsreaktion in der Insula (63) sowie im anterioren Cingulum, im lateralen orbitofrontalen Cortex und im medialen präfrontalen Cortex (108) zeigten. Bei diesen kam es hingegen unter dem Einfluss des Stresshormons zu reduzierten Aktivierungen in den genannten Regionen. Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen auch Merz und Kollegen (2013) (65), wobei sie anstelle der oralen Gabe von Cortisol einen psychosozialen Stresstest als Stressor verwendeten. Hier fanden sich bei den Frauen im Vergleich zu den Männern ebenfalls höhere Aktivierungen des anterioren Cingulums als Antwort auf die Furchtkonditionierung unter dem zusätzlichen Einfluss von Stress. Zudem wurden die Amygdala sowie der Nucleus accumbens bei den Frauen stärker aktiviert als bei den Männern. Die Ergebnisse geben somit wichtige Hinweise auf unterschiedliche neuronale Verarbeitungsmechanismen von Furcht unter dem zusätzlichen Einfluss von Stress bei Frauen und Männern.

Die Studienergebnisse sprechen dafür, dass Frauen unter Stress eine stärkere Konditionierungsreaktion im Sinne einer stärkeren Aktivierung von Strukturen der zentralen Angstverarbeitung zeigen als Männer. Dieser Aspekt ist insbesondere dahingehend interessant, dass die Umgebung im Scanner unter anderem aufgrund der Lärmemissionen sowie der Enge während der Untersuchung per se angstausslösend wirken kann. Die Ergebnisse verdeutlichen, dass der Faktor Stress ein möglicher Konfounder der Studienergebnisse von fMRT-Studien zum Geschlechtsunterschied bei der Furchtkonditionierung sein kann.

1.8. Klinischer Hintergrund – soziale Phobie / soziale Angststörung

Eine Reihe von Studien unterstützt die Annahme, dass Furchtkonditionierung sowie eine fehlerhafte beziehungsweise ausbleibende Extinktion mögliche Ursachen für die Entstehung von Angsterkrankungen darstellen (12,88,95,126). Adriana Ewert (25) ging dieser Annahme in ihrer Dissertationsstudie speziell mit Blick auf die soziale Phobie nach. Im Folgenden werden daher kurz das Krankheitsbild der sozialen Phobie sowie das Entstehungsmodell nach Rapee und Heimberg skizziert. Es werden insbesondere aktuelle epidemiologische Daten zur Geschlechtspräferenz der Erkrankung vorgestellt. Abschließend erfolgt die Formulierung der Forschungshypothesen für die vorliegende Arbeit.

1.8.1. „Die Angst vor den Anderen“ (70)

Mit dem Begriff „soziale Phobie“ wird eine Angsterkrankung beschrieben, bei der die Betroffenen unter übermäßig starken Ängsten vor der negativen Bewertung durch Andere leiden. Sie fürchten, in bestimmten Situationen, wie zum Beispiel beim Essen, Schreiben oder Trinken, durch ihre Mitmenschen beobachtet zu werden und sich vor ihnen zu blamieren. Die emotionale Belastung äußert sich in Angstsymptomen wie Zittern, Schwitzen oder Erröten. Diese Symptome werden von den Betroffenen wiederum als ursächlich für die Angst interpretiert und zu vermeiden beziehungsweise zu verstecken versucht. Des Weiteren fürchten sie, in zwischenmenschlichen Interaktionen zu versagen, indem sie das Falsche sagen könnten oder, bedingt durch ihre Angstsymptome, „komisch“ wirken könnten. Insgesamt nehmen sozial Ängstliche ihre Mitmenschen als sehr kritisch wahr. Die Ausprägung der sozialen Ängste ist dabei so

groß, dass die Betroffenen in ihrer beruflichen und sozialen Lebensführung funktionell eingeschränkt sind (70).

Seit 1980 gibt es definierte Diagnosekriterien für die soziale Phobie im amerikanischen Diagnoseschema für psychiatrische Erkrankungen DSM-IV (damals noch DSM-III). Auch in der internationalen Klassifikation für Erkrankungen, ICD-10, werden seit 1991 entsprechende Kriterien benannt (70).

Angststörungen weisen eine 12-Monats-Prävalenz von 15,3% in der deutschen Bevölkerung auf (43). Basierend auf den aktuellen DSM-IV-Kriterien ist die soziale Phobie mit einer Jahresprävalenz von 2,7% nach den spezifischen Phobien und der Agoraphobie die dritthäufigste Angsterkrankung. Mehrere Studien deuten darauf hin, dass es, wie auch bei den meisten anderen psychischen Erkrankungen, einen signifikanten Geschlechtsunterschied bezüglich der Erkrankungswahrscheinlichkeit gibt: Den Daten von Jacobi und Kollegen (43) zufolge liegt die 12-Monats-Prävalenz bei Frauen mit 3,6% um den Faktor 1,9 höher als bei Männern (1,9% 12-Monatsprävalenz). Im Rahmen des „National Comorbidity Survey“ (NCS) wurde für Frauen in den USA ein 1,4mal höheres Erkrankungsrisiko berechnet (56). Wittchen und Fehm (120) beschreiben in ihrem Review ein über die Studienergebnisse gemitteltes Erkrankungsverhältnis von 3:2 zu Ungunsten von Frauen. Sie weisen jedoch darauf hin, dass nicht alle Studien einen signifikanten Geschlechtsunterschied belegen konnten.

1.8.2. Ursachen der sozialen Phobie

Verschiedene Konzepte und Theorien zur Ursache und Aufrechterhaltung der sozialen Phobie wurden in den letzten Jahren entwickelt. An dieser Stelle wird vorzugsweise auf das kognitive Modell von Rapee und Heimberg (Abbildung 3) eingegangen, da es wesentlich für das Verständnis des der Studie zu Grunde liegenden Paradigmas ist.

Rapee und Heimberg (89) setzten die soziale Situation an die Spitze ihres Modells. Innerhalb dieser Situation sieht sich die an sozialer Phobie leidende Person einer ständigen Bewertung durch Andere ausgesetzt und entwickelt eine eigene Vorstellung darüber, wie die Anderen sie wahrnehmen und evaluieren. Diese Vorstellung ist veränderbar und hängt im Wesentlichen von den Informationen aus zwei verschiedenen Kanälen ab: Zum einen wird den Reaktionen des eigenen Körpers eine gesteigerte

Aufmerksamkeit geschenkt, sodass die betreffende Person mögliche Angstsymptome wie Schwitzen, Erröten oder einen beschleunigten Puls verstärkt wahrnimmt (internale Informationen). Zum anderen werden die Reaktionen aus dem Publikum, sei es in Form von Gesichtsausdrücken, verbalen Äußerungen oder anderen Hinweisen genau studiert, wobei hier ein negativer Aufmerksamkeitsbias hin zu angstverstärkenden Informationen angenommen wird (externale Informationen). Letztlich werden die Informationen zu einer Vorstellung darüber, wie diejenige Person durch andere wahrgenommen wird, integriert und mit angenommenen gesellschaftlichen Standards verglichen. Je größer die Diskrepanz zwischen beiden Vorstellungen, desto größer wird die Wahrscheinlichkeit einer negativen Bewertung durch das Publikum eingeschätzt. Dadurch steigt das Ausmaß der empfundenen sozialen Angst (89).

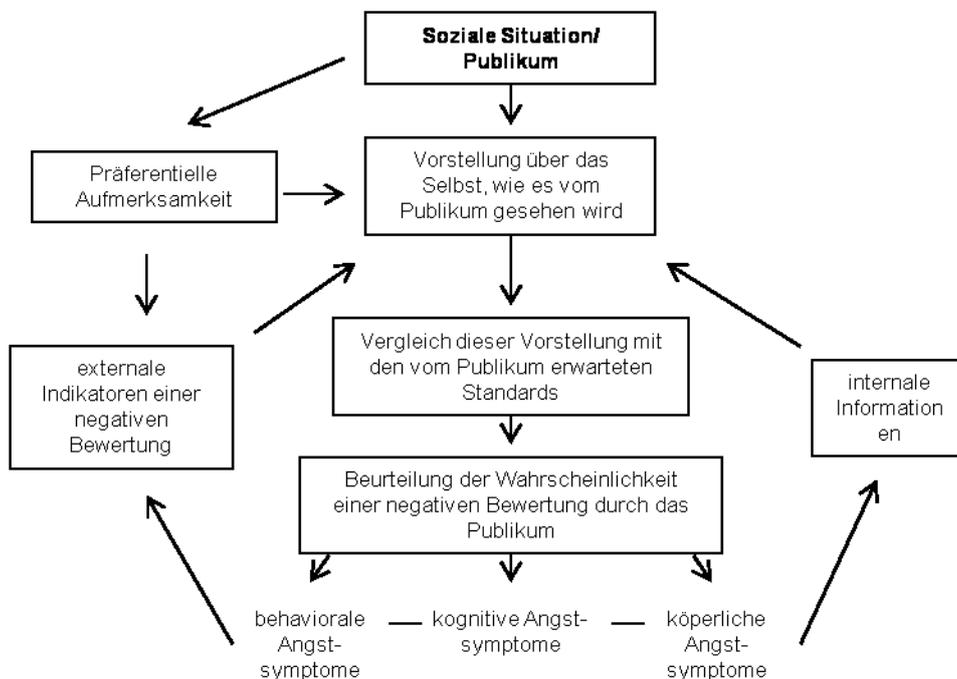


Abb. 3: Kognitives Modell der Sozialphobie nach Rapee und Heimberg (1997)

Im vorliegenden Experiment wurden, dem Modell nach Rapee und Heimberg entsprechend, die externalen Informationen mit Hilfe der verwendeten Stimuli (Gesichtsausdrücke unterschiedlicher Valenz) moduliert. Dadurch konnte von Ewert (25) bereits deren Einfluss auf die Konditionierungsreaktion bei Sozialphobikerinnen und gesunden Kontrollprobandinnen untersucht werden. Sie konnte so zeigen, dass gesunde Probandinnen stärkere limbische Aktivierungen beim konditionierten

ärgerlichen Gesicht im Vergleich zum konditionierten neutralen Gesicht aufwiesen, als dies bei Sozialphobikerinnen der Fall war. Dieses Ergebnis wurde dahingehend interpretiert, dass Sozialphobikerinnen die Differenzierung zwischen sicheren und unsicheren Reizen schlechter gelingt.

Die vorliegende Arbeit basiert auf dem gleichen Paradigma, um der Frage nachzugehen, ob Frauen im Vergleich zu Männern leichter furchtkonditionierbar sind. Dies erfolgte vor dem Hintergrund des häufigeren Auftretens der sozialen Phobie bei Frauen. Basierend auf dem aktuellen Kenntnisstand zur Furchtkonditionierung wurden folgende Hypothesen formuliert:

2. Hypothesen

1) Gibt es Geschlechtsunterschiede bezüglich der neuronalen Aktivität in den angstrelevanten Zentren des Gehirns während der Konditionierungsphase?

Lebron-Milad und Kollegen (50) lassen einen Geschlechtseffekt dahingehend vermuten, dass Frauen in der Konditionierungsphase stärkere Aktivierungen in Arealen des Angstnetzwerks (insbesondere Amygdala und anteriorer Cingulärer Cortex) aufweisen als Männer. Wir nehmen daher ebenfalls an, dass Frauen eine stärkere Aktivierung in diesen Arealen aufweisen als Männer.

2) Gibt es Geschlechtsunterschiede hinsichtlich der Bewertung der emotionalen Stimuli?

In der Studie von Kelly und Forsyth fiel die Bewertung der Valenz des konditionierten Stimulus (CS+) im Vergleich zum unkonditionierten Stimulus (CS-) bei den Frauen signifikant negativer aus als bei den Männern, ohne dass sich dieser Geschlechtseffekt in der konditionierten Reaktion widerspiegelte. Darauf aufbauend nehmen wir ebenfalls eine negativere Bewertung der Stimuli durch die Frauen im Vergleich zu den Männern an.

3) Gibt es Geschlechtsunterschiede hinsichtlich der Konditionierungsreaktion in Abhängigkeit von der Emotion der Stimuli (neutrale Gesichter versus ärgerliche Gesichter)?

Die Studienergebnisse zur Gesichterwahrnehmung bei Frauen und Männern sind sehr heterogen. Nach der sogenannten „Preparedness-Theorie“ gibt es aber bestimmte biologische Reize, die leichter konditionierbar sind. Dazu gehören auch ärgerliche Gesichter im Vergleich zu neutralen (78,79). In dieser Studie nehmen wir an, dass dieser Effekt für beide Gruppen nachgewiesen werden kann. Die fehlende Datenlage hinsichtlich eines Geschlechtseffekts lässt diesbezüglich keine Hypothese zu.

3. Material und Methoden

Die in der vorliegenden Studie verwendeten Materialien, das Paradigma, das experimentelle Design der funktionellen MRT sowie sämtliche Messinstrumente wurden mit freundlicher Genehmigung vollständig aus der Dissertationsstudie „Einflussfaktoren der Furchtkonditionierung: eine fMRT-Studie bei Sozialphobikerinnen“² von Frau Dr. phil. Dipl.-Psychologin Adriana Ewert übernommen.

3.1. Experimentelles Design

Zunächst soll an dieser Stelle das der Studie zu Grunde liegende Paradigma erläutert werden. Im zweiten Abschnitt wird dann auf das Design der funktionellen MRT genauer eingegangen.

3.1.1. Paradigma

Das Paradigma bestand aus drei Phasen: Einer Familiarisierungs-, einer Konditionierungs- und einer Extinktionsphase. In jeder Phase wurden nacheinander vier unterschiedliche Gesichter von männlichen Modellen für jeweils 2500 Millisekunden präsentiert. Die Stimuli wurden in pseudorandomisierter Reihenfolge präsentiert. Das heißt, zu Beginn wurde eine in sich randomisierte Reihenfolge festgelegt, die sodann für alle Probanden beibehalten wurde. Zwischen der Präsentation der Stimuli wurde für wenige Sekunden ein weißes Fixationskreuz auf schwarzem Grund gezeigt.

Das für die Studie verwendete Stimulusmaterial stammte aus einer Sammlung von Fotografien von Lundqvist, Flykt und Öhman (<http://www.emotionlab.se/resources/kdef>). Dafür wurden die Gesichter von insgesamt 70 weiblichen und männlichen Modellen auf eine standardisierte Weise fotografiert. Zu jedem Modell existieren sieben verschiedene emotionale Gesichtsausdrücke. Für die vorliegende Studie wurden je zwei neutrale sowie zwei ärgerliche Gesichter aus der Sammlung ausgewählt (Abb. 4).

² In diesem Teil wird von Probanden oder Teilnehmern gesprochen (die feminine Form mit eingeschlossen), wenn beide Gruppen gleichermaßen gemeint sind. Diese grammatikalische Form wurde zugunsten einer einfacheren Lesbarkeit gewählt.



Abb. 4: Von links nach rechts: Das neutrale Gesicht n1 und das ärgerliche Gesicht a1 wurden mit dem aversiven Ton gepaart und dienten somit als konditionierte Stimuli CS+. Das neutrale Gesicht n2 und das ärgerliche Gesicht a2 dienten der Kontrolle.

Die Familiarisierungsphase diente der Gewöhnung an die Bilder (siehe Abb. 5). Jedes Gesicht wurde siebenmal präsentiert. Zur fMRT-unabhängigen Erfassung des Konditionierungsprozesses erfolgte unmittelbar im Anschluss an jede Phase eine Bewertung der Stimuli durch die Probanden. Hierfür wurde den Probanden jedes Gesicht erneut zusammen mit einer Frage zur Valenz („Wie angenehm finden Sie das Bild“) sowie zum Arousal („Wie angespannt macht Sie das Bild“) gezeigt. Geantwortet wurde im Sinne eines Ratings mit Hilfe von Piktogrammen und einer fünfstufigen Likert Skala (von 1 = „sehr unangenehm“ bis 5 = „sehr angenehm“ für die erste Frage und von 1 = „sehr angespannt“ bis 5 = „sehr entspannt“ für die zweite Frage).

In der Konditionierungsphase wurde jedes Gesicht 28mal präsentiert, wobei 50 % der Darbietungen eines neutralen ((n1) dadurch CS+) sowie eines ärgerlichen Gesichts ((a1) dadurch CS+) mit einem aversiven Ton (weißes Rauschen (UCS)) von ungefähr 100 dB gekoppelt wurden (siehe Abb. 5). Die Kopplung erfolgte als sogenanntes „delayed conditioning“. Das heißt, es fand eine sich zeitlich im letzten Teil der jeweiligen Präsentation überlappende Darbietung des aversiven Tons und des Stimulus statt. Das Ende der Konditionierungsphase bildete die erneute Bewertung der Stimuli.

In der Extinktionsphase wurde, analog zur Familiarisierungsphase, jedes Gesicht siebenmal gezeigt. Abschließend erfolgte eine letzte Bewertung der Stimuli.

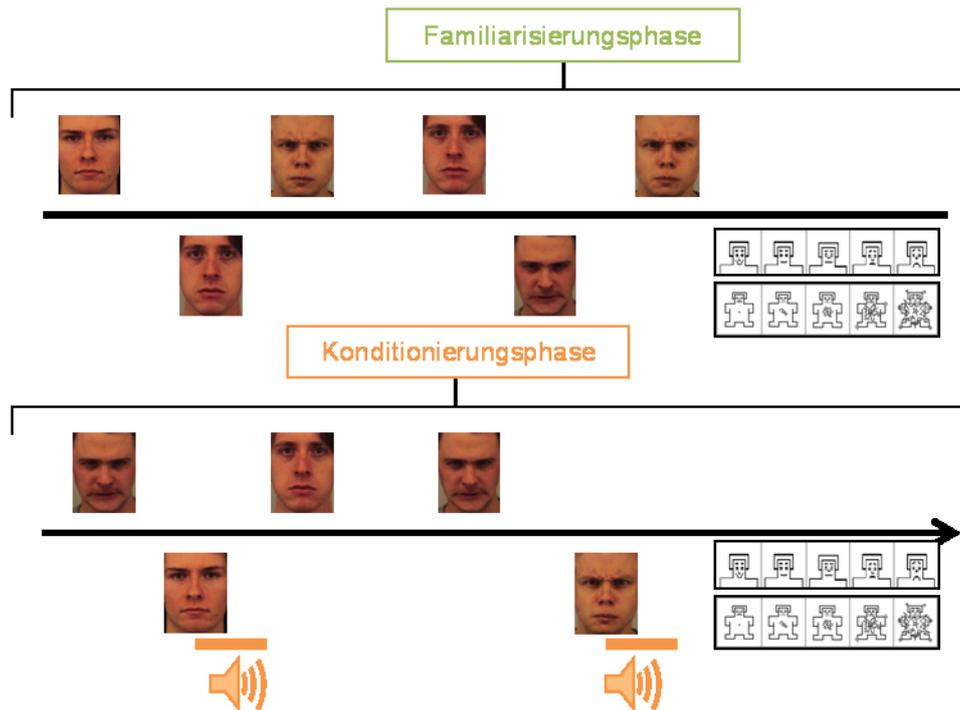


Abb. 5: Schematische Darstellung des Paradigmas am Beispiel der Familiarisierungs- und Konditionierungsphase.

3.1.2. Design der funktionellen MRT

Für die vorliegende Studie wurde ein ereigniskorreliertes fMRT-Design („event-related“-Design) gewählt. Der Vorteil des ereigniskorrelierten Designs besteht unter anderem in einer flexibleren Abfolge der Stimuli, da die hämodynamische Antwortfunktion (HRF) für randomisierte, verkürzte Einzelreize („single trials“) registriert werden kann. Das heißt, dass die einzelnen Stimuli nicht in einer festen, sich stets wiederholenden Reihenfolge dargeboten werden müssen wie dies beim Blockdesign der Fall ist, sondern zufällig und somit statistisch unabhängig voneinander erscheinen können. Dadurch verbessert sich zwar die zeitliche Auflösung, die Amplitude des registrierten BOLD-Signals fällt jedoch kleiner aus als beim Blockdesign. Um dennoch ein ausreichendes Maß registrierbarer Aktivierung zu erhalten, müssen die Einzelreize entsprechend häufiger dargeboten werden (30,121).

Die Interstimulusintervalle betragen 8,75 bis 10 Sekunden, wobei diese Dauer durch Jitter von 6250, 6500, 7000 und 7500 Millisekunden erreicht wurde. Damit waren die

Intertrail Intervalle (ITI) 3,4 bis 4mal so lang wie die Präsentation der Stimuli (6,25–7,5 Sekunden). Aus messökonomischen Gründen wurde auf Nullevents verzichtet (25).

3.2. Probandenkollektiv

Insgesamt wurde das Experiment mit 24 Frauen und 19 Männern durchgeführt. Es konnten in die endgültige Auswertung nur 17 Frauen und 18 Männern eingeschlossen werden. Sieben Probandinnen schieden aufgrund überschrittener Cut-off Werte in den zuvor bearbeiteten Fragebögen aus der Stichprobe aus. Ein Proband konnte wegen ausgeprägter Bewegungsartefakte in der fMRT nicht in die Auswertung einfließen.

Das Durchschnittsalter der Stichprobe betrug 24,59 Jahre bei den Frauen (SD 3,08) und 24,72 Jahre bei den Männern (SD 2,97), sodass hier kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen vorlag ($p = 0,897$). Die Rekrutierung erfolgte von April 2012 bis April 2013 über den Semesterverteiler der medizinischen Fakultät der Universität Münster. Vier Probandinnen konnten aus der Vorgängerstudie von Frau Dr. Adriana Ewert übernommen werden (25). Als Aufwandsentschädigung erhielten die Probanden 10 Euro sowie eine anatomische MR-Aufnahme ihres Gehirns auf CD.

Folgende Einschlusskriterien mussten erfüllt sein: Alter zwischen 20 und 30 Jahren, körperliche und geistige Gesundheit (siehe unten), Rechtshändigkeit sowie die Abwesenheit ferromagnetischer Gegenstände am und im Körper.

Ein allgemeiner Screeningfragebogen diente der Erfassung der körperlichen Eignungsfähigkeit. Das mögliche Vorhandensein ferromagnetischer Gegenstände am und im Körper wurde darin explizit anhand einiger Beispiele erfragt (z. B. Metallprothesen nach Knochenbrüchen, Kupferspirale, Piercings, Herzschrittmacher etc.) (Anhang A5). Zudem lassen sich mit dem Fragebogen wichtige, dem Probanden vorbekannte Erkrankungen erfassen (Herz-Kreislauf-Erkrankungen, neurologische Erkrankungen wie Epilepsie oder Schlaganfälle in der Vergangenheit), um so mögliche Kontraindikationen für die Untersuchung im MRT detektieren zu können.

Von großer Relevanz für die vorliegende Arbeit war, dass die Probanden psychisch gesund waren. Insbesondere folgende Erkrankungen sollten als mögliche Confounder der Studienergebnisse kontrolliert werden und stellten somit ein jeweiliges Ausschlusskriterium dar: Soziale Phobie, Depression, generalisierte Angststörung,

somatoforme Störung, Panikstörung und andere Angststörungen. Entsprechende Messinstrumente wurden eingesetzt, um sicherzustellen, dass die Probanden unter keiner der genannten Erkrankungen litten. Die dafür verwendeten Messinstrumente werden im folgenden Abschnitt (3.3.1.) näher erläutert.

3.3. Untersuchungsbedingungen und Materialien

3.3.1. Messinstrumente

3.3.1.1. Soziale Angst

Als Screening-Instrument zur Detektion einer sozialen Phobie wurden die deutschen Versionen der „Social Phobia Scale“ (SPS) sowie der „Social Interaction Anxiety Scale“ (SIAS) eingesetzt (105). Die Fragebögen wurden ursprünglich von Mattick und Clarke zur Erfassung sozialer Angststörungen entwickelt und validiert (1989, publiziert 1998) (60). Die Instrumente beziehen sich auf zwei verschiedene Kategorien sozialer Situationen, in denen sich eine soziale Phobie manifestieren kann: Mit der „Social Phobia Scale“ wird vor allem die Angst vor der kritischen Beobachtung durch andere erhoben. Die „Social Interaction Anxiety Scale“ erfasst hingegen eher Ängste, die in Zusammenhang mit alltäglichen zwischenmenschlichen Interaktionen auftreten. Zur differenzierten Erfassung einer Sozialen Phobie empfehlen die Autoren den kombinierten Einsatz der Fragebögen (60).

Es handelt sich um Selbstbeurteilungsskalen, bestehend aus je 20 Items. Im SPS beziehen sich die Items vor allem auf Alltagssituationen, wie: „Es würde mir schwer fallen, in einer Gruppe etwas zu trinken“ oder „Im Aufzug bin ich angespannt, wenn andere Leute mich anschauen“ (siehe Anhang B1). Die Aussagen im SIAS beschreiben in erster Linie zwischenmenschliche Interaktionen, beispielsweise: „Ich habe Schwierigkeiten, Blickkontakt mit anderen herzustellen“ oder „Ich bin nervös, wenn ich Leute treffe, die ich nicht gut kenne“ (Anhang B1). Die Aussagen können anhand einer fünfstufigen Likert-Skala individuell bewertet werden von „0 = überhaupt nicht typisch für mich“ bis „4 = extrem typisch für mich“. Für die Auswertung müssen zunächst die Itemwerte zu den Aussagen fünf, neun und elf der „Social Interaction Scale“ invertiert werden. Anschließend werden alle Itemwerte zu einem Summenwert addiert (41). Stangier, Heidenreich, Berardi, Golbs und Hoyer empfehlen für die deutschsprachigen

Versionen Cut-off Werte von ≥ 20 für die „Social Phobia Scale“ und ≥ 30 für die „Social Interaction Scale“ (105).

3.3.1.2. Angstsensitivität

Der Begriff Angstsensitivität beschreibt die Fähigkeit eines Individuums, Angst vor Angstsymptomen zu entwickeln, da diese mit negativen Konsequenzen in Verbindung gebracht werden. So entsteht bei Personen mit einer hohen Angstsensitivität zum Beispiel die Sorge, aufgrund der vermehrten Herzarbeit im Rahmen einer angstbedingten Sympathikus-Aktivierung einen Herzinfarkt zu erleiden (45,93). Auf diese Weise wirken die Symptome selbst wie eine Art endogene Verstärker der empfundenen Angst. Der von Reiss, Peterson, Gurksy und Mc Nally 1986 entwickelte Angstsensitivitätsindex (ASI) (92) dient der Quantifizierung einer erhöhten Angstsensitivität. Für die vorliegende Studie wurde die deutsche Version von Alpers und Pauli (2001) verwendet (2).

Es handelt sich um ein Selbstbeurteilungsinstrument bestehend aus 16 Items (Anhang B2). Jedes Item enthält eine Aussage zu Angstsymptomen und wie diese bewertet werden, zum Beispiel: „Es macht mir Angst, wenn ich mich ‚wackelig‘ (zittrig) fühle“ oder „ungewöhnliche körperliche Empfindungen machen mir Angst“. Geantwortet wird auch hier mit Hilfe einer fünfstufigen Likert-Skala (0 = sehr wenig, 1 = ein wenig, 2 = etwas, 3 = stark, 4 = sehr stark). Die Auswertung erfolgt durch Addition der Itemwerte. Ein Punktwert über 20 wurde für diese Studie als Ausschlusskriterium definiert.

3.3.1.3. Depressivität

Zur Erfassung depressiver Symptome wurde das Beck Depressions-Inventar (BDI-V) (97) ausgewählt. Ursprünglich als BDI-O entwickelt (9,39), stellt das BDI-V eine vereinfachte Version mit verbesserter Messökonomie dar (98).

Der Fragebogen besteht aus 20 Items mit Aussagen zum gegenwärtigen Lebensgefühl (Anhang B3). Mit Hilfe einer sechsstufigen Likert-Skala wird die Testperson gebeten anzugeben, „wie häufig“ sie „die genannte Stimmung oder Sichtweise“ erlebt. Die Skala reicht von „0 = nie“ bis „5 = fast immer“. Der

Summenwert der Items reicht somit von 0 bis 100. Die Autoren Schmitt und Kollegen (98) haben nach Auswertung einer großen Stichprobe gesunder Probanden (N= 4494) Normwerte für den BDI-V in der Allgemeinbevölkerung ermittelt. Sie empfehlen, als Orientierungswert, die Grenze bei einem Summenwert > 35 zu ziehen. Bei Werten > 35 könne ihren Schätzungen zufolge mit circa 90prozentiger Sicherheit von einer klinisch relevanten Depression ausgegangen werden. Die Autoren weisen jedoch darauf hin, dass Messfehler sowie mögliche Geschlechtsunterschiede bei der Festlegung dieses Grenzwertes nicht berücksichtigt wurden.

3.3.1.4. Sorgen

Zum Ausschluss einer generalisierten Angststörung wurde der an die DSM-IV Kriterien angepasste „Generalized Anxiety Disorder Questionnaire“ IV (GAD-Q-IV) eingesetzt (GAD-Q-IV (76) ; GAD-Q (94), Anhang B4).

Mit Hilfe von neun Items wird unter anderem ermittelt, ob sich der Proband übermäßige Sorgen macht, welcher Art diese Sorgen sind, wie oft sie in den letzten sechs Monaten auftraten und ob sie mit Begleitsymptomen verbunden sind. Ein Hinweis für eine generalisierte Angststörung liegt vor, wenn der Proband angibt, übermäßig häufig unter Sorgen zu leiden, er diese als übermäßig stark und übermäßig belastend empfindet, wenn er zudem Probleme hat, die einmal angefangenen Sorgen zu kontrollieren und mindestens drei Themengebiete benennen kann, über die er sich Sorgen macht. Außerdem muss der Proband in den letzten sechs Monaten an der Mehrzahl der Tage unter den Sorgen gelitten haben und es müssen mindestens drei Symptome angegeben werden, die in Zusammenhang mit den Sorgen auftreten. Als letztes Kriterium wird gefordert, dass sich der Proband durch die Sorgen und die körperlichen Symptome mindestens „mäßig belastet“ fühlt.

3.3.1.5. Somatoforme Störung, Depressive Störung, Panikstörung und andere Angststörungen

Aus der deutschen Version des Patient Health Questionnaire (PHQ-D (54); PHQ (104)) wurden insgesamt drei Module zur Erfassung von somatoformen Störungen, depressiven Symptomen sowie Angststörungen ausgewählt (Anhang B5). Die Autoren betonen, dass für eine vollständige Diagnostik der genannten Störungen noch

ergänzende Interviews und Untersuchungen notwendig seien. Die Ergebnisse des Gesundheitsfragebogens seien daher lediglich auf Syndromebene zu interpretieren (54).

Im ersten Modul werden verschiedene körperliche Beschwerden, die im Rahmen einer somatoformen Störung auftreten können benannt und es wird erfragt, wie stark sich der Proband durch die Symptome in den letzten vier Wochen beeinträchtigt gefühlt hat. Die Antwortmöglichkeiten reichen von „nicht beeinträchtigt“, „wenig beeinträchtigt“ bis „stark beeinträchtigt“. Das Modul besteht aus insgesamt 13 Items, wobei für die Auswertung noch zwei Items aus dem Depressionsmodul berücksichtigt werden, da sie ebenfalls somatische Symptome benennen (Item 2c: Schlafstörungen; Item 2d: Müdigkeit / Energielosigkeit). Die Antworten werden mit Punktwerten („nicht beeinträchtigt“ = 0 Punkte, „wenig beeinträchtigt“ = 1 Punkt, „stark beeinträchtigt“ = 2 Punkte, beziehungsweise für die Items 2c und 2d aus dem Depressionsmodul: „überhaupt nicht“ = 0 Punkte, „an einzelnen Tagen“ = 1 Punkt, „an mehr als der Hälfte der Tage“ = 2 Punkte, „beinahe jeden Tag“ = 3 Punkte) versehen und dann miteinander addiert (54).

Das Depressionsmodul beinhaltet neun Items zu typischen depressiven Symptomen, wobei nach der Häufigkeit einer möglichen Beeinträchtigung durch die Symptome in den letzten zwei Wochen gefragt wird. Die Antwortmöglichkeiten reichen von „überhaupt nicht“ (0 Punkte) über „an einzelnen Tagen“ (1 Punkt) und „an mehr als der Hälfte der Tage“ (2 Punkte) bis „beinahe jeden Tag“ (3 Punkte). Der Summenscore liegt somit zwischen 0 und 27 Punkten (54). Den Autoren zufolge könne bei einem Summenwert unter 5 Punkten eine depressive Störung mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden. Für eine milde Ausprägung einer depressiven Störung spräche den Validierungsstudien zufolge ein Summenwert zwischen 5 und 10 Punkten. Ein Summenwert von 10 Punkten und mehr deute hingegen auf eine Major Depression hin und wird daher als Cutt-off Wert für Screening-Zwecke empfohlen (48,54).

Das Modul zur Erfassung von Panikstörungen und anderen Angststörungen besteht aus insgesamt 22 Items. Auf das Panikmodul entfallen dabei 15 Items, die mit „ja“ oder „nein“ beantwortet werden können. Den Auswertungskriterien zufolge kann von dem Vorliegen eines Paniksyndroms ausgegangen werden, wenn die Items 3a–d alle mit „ja“

beantwortet wurden und zusätzlich mindestens vier weitere der Items 4a–k. Die übrigen Fragen (5a–g) beziehen sich auf mögliche Beschwerden im Rahmen anderer Angststörungen. Der Proband soll angeben, wie oft er sich durch die Beschwerden (unter anderem Nervosität, Ängstlichkeit, Schlafstörungen, Reizbarkeit) im Verlauf der letzten vier Wochen beeinträchtigt gefühlt hat. Die Antwortmöglichkeiten reichen von „überhaupt nicht“ über „an einzelnen Tagen“ bis „an mehr als der Hälfte der Tage“, wobei ein Angstsyndrom vorliegt, wenn Item 5a und mindestens drei weitere mit „an mehr als der Hälfte der Tage“ beantwortet wurden (54).

3.3.1.6. Händigkeit

Um die Rechtshändigkeit der Probanden zu verifizieren, wurde das „Edinburgh Handedness Inventory“ eingesetzt (80). Es werden zehn Alltagsaktivitäten beschrieben wie zum Beispiel Zähneputzen, Schreiben oder die Benutzung eines Messers (siehe Anhang B6). Der Proband wird gebeten anzukreuzen, ob er die Aktivität ausschließlich mit der rechten beziehungsweise mit der linken Hand durchführt oder ob er beide Hände gleichermaßen dafür einsetzt. Die Auswertung erfolgt durch Bildung eines Lateralisationsquotienten (LQ): Aufgaben, die ausschließlich mit der rechten Hand durchgeführt werden, werden mit +10 Punkten gewertet. Aufgaben, die hingegen ausschließlich mit der linken Hand durchgeführt werden, mit -10 Punkten. Werden beide Hände gleichermaßen eingesetzt fließen 0 Punkte in die Auswertung mit ein ($LQ = (P \text{ rechts} - P \text{ links} / P \text{ rechts} + P \text{ links}) \times 100$; P = Punktzahl). Der Quotient reicht demzufolge von -100 Punkten für extreme Linkshändigkeit bis +100 Punkte für extreme Rechtshändigkeit. Alle in die Studie mit eingeschlossenen Probanden wiesen einen Lateralisationsquotienten von mindestens +50 Punkten auf.

3.3.2. Messinstrumente zur Erfassung der Verhaltensdaten

Zur Erfassung einer individuellen Bewertung der Stimuli in Abhängigkeit vom zeitlichen Verlauf (Familiarisierung, Konditionierung, Extinktion) des Experiments wurde das „Self Assessment Manikin“ (SAM) verwendet. Dabei handelt es sich um Piktogramme von Gesichtern, die die Emotion des Betrachters in fünf verschiedenen Abstufungen widerspiegeln sollen (Abb. 6 und 7). In Verbindung mit einer fünfstufigen Likert-Skala kann so die affektive Reaktion des Probanden und damit dessen indirekte Bewertung der Stimuli sprachunabhängig wiedergegeben werden. Entwickelt wurde das

„Self Assessment Manikin“ 1980 von Lang und Bradley (13). Für das vorliegende Experiment wurden die Dimensionen Valenz und Arousal verwendet.

Jeweils am Ende der Familiarisierungs-, der Konditionierungs- sowie der Extinktionsphase erschien mit dem Ziel der Erfassung der Valenz zu jedem der vier Stimuli die Frage „Wie angenehm finden Sie das Bild?“ Für die Beantwortung der Frage wurden dann die in Abbildung 6 gezeigten Piktogramme präsentiert. Die Abstufung reichte von „sehr angenehm“ (linkes Piktogramm) bis „sehr unangenehm“ (rechtes Piktogramm).

Die Erfassung des Arousal erfolgte mit der Frage „Wie angespannt macht Sie das Bild?“ Als Antwortmöglichkeiten erschienen die in Abbildung 7 gezeigten Piktogramme. Die Abstufung reichte hier von „sehr entspannt“ (linkes Piktogramm) bis „sehr angespannt“ (rechtes Piktogramm).

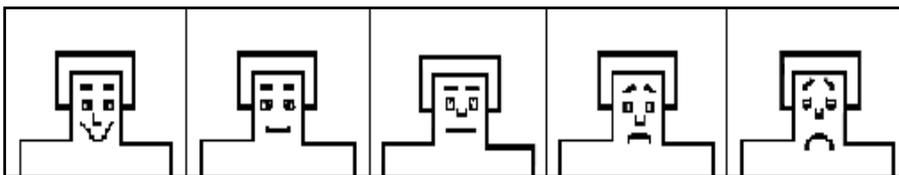


Abb. 6: SAM Valenz: „Wie angenehm finden sie das Bild?“

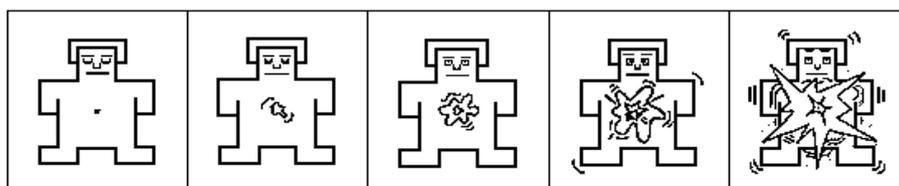


Abb. 7: SAM Arousal: „Wie angespannt macht Sie das Bild?“

3.3.3. Messinstrument zur Erfassung eines Interpretationsbias

Zur Erfassung eines möglichen Interpretationsbias wurde von Ewert (2011) im Rahmen ihrer Dissertationsstudie ein spezieller Fragebogen entwickelt (25). Auf diesem sind die vier Stimuli mit dazugehörigen Intervallskalen abgebildet. Die Intervallskalierung reicht in 10 %-Schritten von 0 % bis 100 %. Die Aufgabe der Probanden besteht darin, innerhalb der Prozentränge anzukreuzen, „wie häufig das jeweilige Bild mit dem Ton gepaart dargeboten wurde“. Ergänzend wird zum einen nach der Emotion gefragt, die

die Probanden den jeweiligen Stimuli zuordnen würden: Traurigkeit, Ekel, Angst, Freude, Wut oder neutral, beziehungsweise keine Emotion. Zum anderen sollen die Probanden angeben, „wie ärgerlich“ sie „das Gesicht einschätzen“: Gar nicht, sehr wenig, etwas, stark oder sehr stark. Zum Schluss folgen zwei Fragen zum aversiven Ton (UCS): „Wie unangenehm war der Ton für Sie?“ und „Hat Sie der Ton erschreckt?“ Diese Fragen können ebenfalls mit „gar nicht“, „sehr wenig“, „etwas“, „stark“ oder „sehr stark“ beantwortet werden (Anhang B7).

3.4. Ablauf des Experiments

Für die Messung im Kernspintomographen wurden mit den Probanden individuelle Termine vereinbart. Zuvor waren ihnen bereits Aufklärungsbögen und Informationsmaterialien über mögliche Kontraindikationen und Nebenwirkungen für die Untersuchung im Kernspintomographen zugeschickt worden. Außerdem erhielten sie die bereits im Abschnitt „Untersuchungsbedingungen und Materialien“ erläuterten Messinstrumente zum Ausschluss der genannten psychiatrischen Erkrankungen vorab per E-Mail. Die ausgefüllten Fragebögen wurden von den Probanden zum Untersuchungstermin mitgebracht. Unmittelbar vor der Untersuchung erfolgte zusätzlich eine persönliche Aufklärung, sodass noch offene Fragen geklärt werden konnten. Nach Ausschluss von Kontraindikationen sowie nach schriftlicher Einwilligung in die Untersuchung erfolgte eine kurze Einweisung der Probanden in den experimentellen Ablauf. Hierzu wurde ihnen eine Demoversion des später im Scanner gezeigten Paradigmas auf einem Laptop präsentiert.

Vor der Untersuchung im Scanner wurde eine eventuell bestehende Kurz- oder Weitsichtigkeit mittels Kunststoffsehhilfen ausgeglichen. Die Lagerung im Scanner erfolgte unter der Aufsicht einer erfahrenen medizinisch-technischen Assistentin. Zum Schutz vor Lärmemissionen durch den Kernspintomographen wurde den Probanden ein Hörschutz angelegt. Über diesen konnten im Verlauf des Experiments zudem die weitere Kommunikation mit dem Probanden sowie die Darbietung des unkonditionierten Stimulus (UCS) erfolgen. Die Lautstärke des Tons (UCS) wurde jeweils individuell an das Lautstärkeempfinden der Probanden angepasst, sodass er nicht zu laut aber trotz der Hintergrundgeräusche durch den Scanner noch als unangenehm, also aversiv, wahrgenommen wurde. Um Bewegungsartefakte zu

vermeiden, wurden fixierende Schaumstoffpolster rechts und links zwischen Kopf und Spule eingebracht.

Die Präsentation der visuellen Stimuli, also der neutralen sowie ärgerlichen Gesichtsausdrücke sowie der Piktogramme zur Akquisition der Verhaltensdaten, erfolgte über einen Beamer (Sharp mit spezieller Abschirmung, Firma: Convilex, Magdeburg). Dieser stand seitlich hinter dem Kernspintomographen. Über einen Spiegel auf der gegenüberliegenden Seite erfolgte die Reflexion auf eine Plexiglasplatte am Kopf des Tomographen. Über einen weiteren kleinen Spiegel, der um 45° gekippt an der Kopfspule angebracht war, wurde den Probanden die Sicht auf die Plexiglasplatte ermöglicht. Die Erhebung der SAM-Ratings erfolgte über eine Computermaus in der einen Hand des Probanden. Mit der anderen Hand bestand die Möglichkeit einen Notfallknopf zu bedienen, um das Experiment bei Problemen direkt abubrechen.

3.5. Apparate und Software

Die kernspintomographischen Untersuchungen wurden im Institut für klinische Radiologie des Universitätsklinikums Münster in einem 3,0 Tesla MRT der Firma Philips Medical Systems mit Standardspule (TR-Head) durchgeführt.

Zunächst wurde eine anatomische Übersichtsaufnahme des Kopfes mit einer Dauer von 30 Sekunden Länge angefertigt (Echozeit: TE = 4,6 ms; Messwiederholungszeit: TR = 11 ms, Flipwinkel: 15°; Matrix: 256 x 128; „field of view“ FoV 250 mm; 36 sagittale Schichten; Schichtdicke 10 mm; Schichtabstand 10 mm). Anhand dieser konnte dann eine anatomische Justierung der Schnittbildachsen für die funktionellen Messungen durchgeführt werden (in der Transversalebene parallel zur anterioren/posterioren Kommissur (AC-PC)-Linie). Die funktionellen Aufnahmen wurden mittels T2* gewichteter EPI-Sequenz (echo planar imaging) erstellt (T2* (Gradientenecho-)GE-EPI; TE = 35 ms; TR = 2,5 s; Flipwinkel 90°; Matrix: 64 x 64; FoV = 230 mm; 36 sagittale Schichten; Schichtdicke 3,6 mm; Schichtabstand 0 mm; Voxelgröße 3,6 x 3,59 x 3,59 mm). Insgesamt wurden während des 30 minütigen Paradigmas 23.328 EPI-Bilder akquiriert. Das eigentliche Experiment im Tomographen dauerte etwa 30 Minuten. Danach wurde eine erneute anatomische Aufnahme (T1-Wichtung) des Kopfes erstellt, welche zum einen dem Ausschluss kortikaler Anomalien

beziehungsweise Pathologien diene und zum anderen den Probanden als Aufwandsentschädigung auf CD mitgegeben wurde.

Unmittelbar im Anschluss an die kernspintomographische Untersuchung wurde von den Probanden der Fragebogen zur Erfassung eines möglichen Interpretationsbias (siehe Anhang B7) ausgefüllt.

Die Präsentation des Paradigmas erfolgte mit der Software *Presentation 15.0* (Firma: Neurobehavioral Systems, USA). Das Paradigma wurde mit dem Scanner synchronisiert und durch den Scanner getriggert. So wurde gewährleistet, dass jeder fMRT-Aufnahme die entsprechende Bedingung des Paradigmas zugeordnet werden konnte.

3.6. Auswertung der Fragebogendaten und der Verhaltensdaten

Für die Auswertung der Fragebogendaten sowie der Verhaltensdaten wurde die Software IBM SPSS Statistics, Version 22, verwendet.

Zur Überprüfung der Verteilung der erhobenen Fragebogendaten wurde der Kolmogorov-Smirnov-Test durchgeführt. Die Fragebogenmaße der Messinstrumente SPS, BDI-IV und ASI wiesen jeweils normalverteilte Daten auf (nicht signifikante Testergebnisse im Kolmogorov-Smirnov-Test). Zur Berechnung signifikanter Gruppenunterschiede wurden daher t-Tests für unabhängige Stichproben gerechnet. Die Werte der SIAS wiesen keine Normalverteilung auf, sodass hier der Mann-Whitney-U-Test für unabhängige Stichproben zur Berechnung signifikanter Gruppenunterschiede gewählt wurde. Die Auswertung des GAD-Q-IV sowie der PHQ-D-Module erfolgte in Kategorien (trifft zu/trifft nicht zu). Als Test auf signifikante Gruppenunterschiede wurde der exakte Test nach Fisher verwendet.

Um die Verhaltensdaten auf mögliche Einflüsse beziehungsweise Interaktionen der Phase (früh und spät), des Stimulus (konditioniert und unkonditioniert), des Geschlechts (Frauen und Männer) sowie der Emotion (neutral und ärgerlich) zu überprüfen, wurden zunächst zweifaktorielle ANOVAs für Messwiederholungen gerechnet. Im Anschluss wurden signifikante Haupteffekte und Interaktionen mittels t-Tests für verbundene beziehungsweise unverbundene Stichproben aufgelöst (Post hoc Test).

Auch die nach der Untersuchung im MRT erhobenen Daten zur Kontingenzschätzung wurden mittels zweifaktorieller ANOVAs für Messwiederholungen und anschließenden t-Tests für verbundene beziehungsweise unverbundene Stichproben (Post hoc Test) analysiert.

Die Analyse der Bewertung des aversiven Tons erfolgte mittels Mann-Whitney-U-Test.

3.7. Auswertung der funktionellen MRT-Daten

Die statistische Auswertung der funktionellen MRT-Daten erforderte zunächst eine Vorverarbeitung der Datensätze. Im Anschluss wurde eine „Analyse auf der ersten Ebene“ („first level analysis“), einzeln für die jeweilige Versuchsperson, vorgenommen. Hierbei wurde der gemessene Signalverlauf mit dem zeitlichen Verlauf der experimentellen Bedingungen verglichen. In einer „Analyse auf der zweiten Ebene“ („second level analysis“) wurden schließlich die Ergebnisse der beiden Gruppen (Männer und Frauen) miteinander verglichen.

Die Auswertung erfolgte mit den Programmen SPM5 (Statistical Parametric Mapping, Functional Imaging Laboratory, Methods Group, University College London, UK, <http://fil.ion.ucl.ac.uk/spm>) und MATLAB R2010a (The Math Works Incorporated, Natick, Massachusetts, USA).

3.4.5. Vorverarbeitung

Die Vorverarbeitung beinhaltete im Wesentlichen drei Schritte: Die Korrektur von Kopfbewegungen, die anschließende Normalisierung aller Probandengehirne auf ein Standardgehirn sowie die Glättung der Bilddaten (122).

Die Bewegungskorrektur (sogenanntes „realignment“) erfolgte als sogenannte „Rigid body“-Transformation für jeden Probanden. Dabei diente das erste registrierte EPI-Bild einer Messreihe als Referenzbild, auf welches alle weiteren EPI-Bilder durch korrigierende Translations- und Rotationsbewegungen entgegen ihrer artifiziellen Abweichungen reorientiert wurden (123). Nach Abschluss dieses Vorverarbeitungsschritts sind nur die Probanden in die weitere Analyse mit

eingeflossen, deren Bildserien jeweils in den drei Raumrichtungen weniger als 3,5 mm korrigierende Translation erforderten.

Als Voraussetzung für einen interindividuellen Vergleich der Probandengehirne wurde als nächstes eine räumliche Normalisierung vorgenommen, das heißt die Anpassung jedes Gehirns auf ein Standardgehirn („EPI-Template“). Innerhalb dieses anatomischen Standardraums als Vorlage kann dann mit Hilfe eines Koordinatensystems (nach Talairach und Tournoux (115)) jeder Punkt einer definierten anatomischen Struktur zugeordnet werden (124).

Im letzten Schritt der Vorverarbeitung wurden die Bilder räumlich geglättet („smoothing“). Dabei werden große Signalunterschiede zwischen benachbarten Voxeln miteinander verrechnet, sodass stufenlose Übergänge zwischen den Voxeln entstehen. Dies geschieht mit Hilfe einer dreidimensionalen Gauß-Verteilung, wobei das zentrale Voxel den höchsten Anteil an der Aktivierung innerhalb der Verteilung hat. Die Glättung ermöglicht es einerseits, die Spezifität für signifikante Signalveränderungen zu erhöhen, da falsch positive Signale durch die Verrechnung mit den umliegenden Voxeln herausgefiltert werden. Andererseits wird durch die Mittelung der Aktivierungen benachbarter Voxel auch die Sensitivität für das Erkennen gleicher Aktivierungsmuster zwischen den Probanden verbessert (25,125).

3.4.6. Analyse auf der ersten Ebene

Die Analyse auf der ersten Ebene erfolgte im Sinne einer Einzelfallanalyse („within subjects analysis“) für jeden Probanden separat. Ziel der Analyse war es, zu vergleichen, wie gut der empirisch gemessene Signalverlauf innerhalb eines Voxels durch die Experimentalbedingungen zum jeweiligen Zeitpunkt erklärt werden konnte. Die statistische Grundlage bildete das Allgemeine Lineare Modell (ALM): Hierfür musste zunächst eine Designmatrix erstellt werden, die alle Informationen über das Paradigma in Form von Regressoren enthielt (beispielsweise die Messwiederholungszeiten, die Anzahl der Stimuli und die Dauer der Stimuluspräsentationen) sowie die zugehörigen Scans des Probanden (121). Für die vorliegende Studie konnten die Modellangaben bereits als vorgeschriebene „spm.mat“-Datei aus der Dissertationsstudie von Frau Dr. phil. Dipl.-Psychologin Adrianna Ewert

übernommen werden. Für eine differenzielle Betrachtung zeitlicher Interaktionen innerhalb der Konditionierungsphase (99) war zusätzlich eine „spm.mat“ erstellt worden, die diese in eine frühe und eine späte Phase unterteilte (25). Bei der Analyse wurden auch die Angaben zu den erfolgten Bewegungskorrekturen (Translations- und Rotationsparameter) als zusätzliche Regressoren berücksichtigt. Letztlich fand eine varianzanalytische Schätzung statt, um, unter Berücksichtigung einer Fehlervarianz, den Varianzanteil jedes Regressors an der Gesamtvarianz (gemessener Signalverlauf) zu bestimmen. Die ermittelten Anteile wurden in Form von β -Gewichten (Regressionskoeffizienten) angegeben.

Es wurden F-Kontraste zu allen Versuchsbedingungen berechnet, hier unterteilt nach Phase (früh und spät), Emotion (ärgerlich und neutral) und Stimulus (CS+ und CS-). Die Aufstellung von Kontrasten ermöglichte es nun, Aussagen über die aktivierten Hirnareale unter bestimmten experimentellen Bedingungen zu treffen (Tab. 1).

<i>Familiarisierungsphase</i>			
Ärgerlich (a1, a2) > neutral (n1, n2)	Neutral (n1, n2) > ärgerlich (a1, a2)	CS+ (n1, a1) > CS- (n2, a2)	CS- (n2, a2) > CS+ (n1, a1)
<i>Konditionierungsphase</i>			
<i>Frühe Phase</i>			
Ärgerlich (a1, a2) > neutral (n1, n2)	Neutral (n1, n2) > ärgerlich (a1, a2)	CS+ (n1, a1) > CS- (n2, a2)	CS- (n2, a2) > CS+ (n1, a1)
<i>Späte Phase</i>			
Ärgerlich (a1, a2) > neutral (n1, n2)	Neutral (n1, n2) > ärgerlich (a1, a2)	CS+ (n1, a1) > CS- (n2, a2)	CS- (n2, a2) > CS+ (n1, a1)
<i>Extinktionsphase</i>			
Ärgerlich (a1, a2) > neutral (n1, n2)	Neutral (n1, n2) > ärgerlich (a1, a2)	CS+ (n1, a1) > CS- (n2, a2)	CS- (n2, a2) > CS+ (n1, a1)

Tab. 1: Kontraste der Einzelfallanalyse

Das Ergebnis bildeten dann F- und t-Werte für jedes Voxel zu jedem definierten Kontrast für einen einzelnen Probanden, die, sobald sie eine zuvor festgelegte Signifikanzschwelle überschritten, als farbig unterlegte Punkte auf einem schematisch dargestellten Gehirn erschienen. Diese Form der Darstellung wird auch als „statistisch-parametrische Karte“ („statistical parametric map“, SPM) bezeichnet (22).

3.4.7. Analyse auf der zweiten Ebene

Im nächsten Schritt wurden die Kontrastfiles der Einzelfallanalyse einer Gruppenanalyse zugeführt: Hierzu wurden die Ergebnisse in eine Frauen- und eine Männergruppe aufgeteilt, um dann im Rahmen der „Random-Effect“-Analyse zu berechnen, inwieweit die gemittelten Aktivierungen innerhalb einer Gruppe von der „baseline“ abweichen.

Um herauszufinden, ob bestimmte Faktoren, wie zum Beispiel das Geschlecht oder der Stimulus, die neuronale Aktivität unter den unterschiedlichen Bedingungen (Kontrasten) beeinflussen, wurde im Anschluss eine „Full-Factorial“-Analyse durchgeführt. Diese Analyse berücksichtigt sowohl die Variabilität hinsichtlich des Signalverlaufs zwischen den einzelnen Scans („within-subject“ oder „between-scans“) als auch die Unterschiede zwischen den einzelnen Studienteilnehmern („between-subject“). Dadurch wird es möglich, Aussagen über die den Teilnehmergruppen zu Grunde liegenden Populationen und den Einfluss verschiedener Faktoren auf die Hirnaktivierung zu treffen (27). Allen Analysen auf zweiter Ebene lagen die parametrischen Karten zu den erstellten Kontrasten der Einzelfallanalysen zu Grunde und es wurde analog zur Analyse auf der ersten Ebene eine varianzanalytische Schätzung vorgenommen:

Mittles der „Full-Factorial“-Analyse wurden insgesamt acht Varianzanalysen (MANOVAs) berechnet. Die erste ANOVA wurde für die Familiarisierungsphase separat durchgeführt, wobei zwei Faktoren (Gruppe und Emotion) berücksichtigt wurden. Die ANOVAs für die Konditionierungsphase wurden jeweils mit drei Faktoren berechnet. Dabei wurden zum einen die Emotionen (ärgerlich und neutral) separat analysiert, sodass die Gruppe, die Phase und der Stimulus jeweils fixe Faktoren bildeten. Zum anderen wurden auch separate ANOVAs für die Stimuli (CS+ und CS-) und für die Gruppen (Frauen und Männer) berechnet. Die Extinktionsphase konnte dann

wieder mit einer dreifaktoriellen ANOVA aufgeschlüsselt werden. Signifikante Haupteffekte (F-Kontraste) konnten anschließend mit Hilfe von t-Kontrasten (Post hoc t-Tests, Zweistichproben-t-Tests) weiter analysiert werden, um so die Richtung des Effekts (beispielsweise ärgerlicher Stimulus (a1) > neutraler Stimulus (n1)) zu ermitteln. Desweiteren wurde in allen Analysen auf mögliche Interaktionen zwischen den unterschiedlichen Faktoren hin untersucht; waren Interaktionen signifikant, wurden diese weiter durch Post hoc t-Tests und Zweistichproben-t-Tests weiter aufgeschlüsselt.

3.4.8. Multiple Vergleiche

Sowohl in der Analyse auf der ersten Ebene als auch in der Analyse auf der zweiten Ebene wurden die statistischen Tests für jedes Voxel und jeden Zeitpunkt der Messung gerechnet. Durch dieses Vorgehen erhöht sich die Wahrscheinlichkeit eines Fehlers erster Art (α -Fehler) um die Anzahl der durchgeführten Tests und damit einhergehend die Anzahl falsch positiver Aktivierungen. Diese tatsächliche Fehlerwahrscheinlichkeit über alle Tests wird auch als „Family Wise Error Rate“ (FWE) bezeichnet (72,121).

Verschiedene Vorgehensweisen wurden entwickelt, um trotz der multiplen Vergleiche eine Fehlerwahrscheinlichkeit von 5 % zu erzielen (72). Die wohl bekannteste Methode stellt die Bonferroni-Korrektur dar: Hierbei werden die Irrtumswahrscheinlichkeiten eines jeden Voxels so angepasst, dass trotz der multiplen, unabhängigen Tests eine Fehlerwahrscheinlichkeit von 5 % erreicht wird. Ein Problem dieser Methode liegt darin, dass zwischen den Voxeln eine gewisse räumliche Abhängigkeit besteht und somit auch die durchgeführten Tests nicht als unabhängig voneinander betrachtet werden können. Die Methode wird daher oft als zu konservativ für die fMRT erachtet (73,74,121).

In der fMRT Forschung werden mehrere Ansätze zur Korrektur für multiple Vergleiche angewendet: a) die „Family Wise Error Rate“ (FWE) (72), die „False Discovery Rate“ (FDR) (73) und c) Korrektur durch die Clustergröße (103,121).

Wie bereits oben genannt, beschreibt die „Family Wise Error Rate“ (FWE) die Chance eines beziehungsweise mehrerer falsch positiv entdeckter Voxel innerhalb eines fMRT-Datensatzes. Mit Hilfe der Bonferroni-Korrektur ist es möglich, eine konstante Fehlerwahrscheinlichkeit von beispielsweise 5% zu erhalten (72). Außerdem stehen für die Korrektur der FWE die „Random Field Theory“ sowie „Permutation Tests“ zur

Verfügung, auf die hier jedoch nicht weiter eingegangen wird (72). Kritiker erachten die FWE-Korrektur als zu konservativ und daher wenig sensitiv (73).

Mittels „False Discovery Rate“ (FDR) hingegen wird eine Korrektur der Rate falsch positiv entdeckter Voxel oder „Cluster“ durchgeführt. Die Methode wurde von Benjamini und Hochberg (10) erstmals definiert und zeichnet sich im Gegensatz zur FWE-Korrektur durch eine hohe Sensitivität aus (73).

Die Theorie der Gauß-Felder wird der räumlichen Abhängigkeit der Voxel gerecht: Sie berücksichtigt zur Korrektur der „Family Wise Error Rate“ die räumliche Glättung der Daten. Dadurch kann die Anzahl der unabhängigen Tests reduziert werden und es sind weniger Korrekturen der p-Werte notwendig (103). Eine Methode, die sich diese Theorie zunutze macht, ist die Korrektur auf „Cluster“-Ebene: Es wird davon ausgegangen, dass neuronale Aktivität nicht nur zur Aktivierung einzelner Voxel führt, sondern sich durch Aktivierung von „Clustern“, das heißt Gruppen benachbarter Voxel, zeigt (121). Für diese „Cluster“ lassen sich mit Hilfe der Theorie der Gauß-Felder korrigierte Fehlerwahrscheinlichkeiten berechnen. Da dieses Verfahren in vielen Fällen für die Auswertung von fMRT-Daten besser geeignet ist als Voxel-basierte Verfahren (103), wurden die Ergebnisse der vorliegenden Studie einer solchen „Cluster“-basierten Korrektur unterzogen. Die Korrektur der Fehlerwahrscheinlichkeit erfolgte dabei in Abhängigkeit von der Größe der „Cluster“.

3.4.9. „Regions of interest“ (ROI)

Mit Hilfe der ROI-basierten Analyse ist es unter anderem möglich, ausgewählte Hirnareale, die zum Beispiel aufgrund vorangegangener Studien in Bezug auf die Fragestellung als funktionell relevant gelten, genauer zu untersuchen. Im Gegensatz zu den Analysen auf der ersten und zweiten Ebene, bei denen das gesamte Gehirn („whole brain-analysis“) betrachtet wird und die sichtbaren Aktivierungen vom ausgewählten Signifikanzniveau beziehungsweise dem verwendeten Korrekturverfahren abhängen, kann der Signalverlauf bei der ROI-Analyse innerhalb definierter Voxel quantitativ bestimmt werden. In der vorliegenden Studie wurden innerhalb der Konditionierungsphase ROI-Masken für die Insula, die Amygdala und das anteriore Cingulum jeweils in beiden Hemisphären erstellt. Diese Areale stellten sich in der bereits zitierten Metaanalyse von Sehlmeier und Kollegen (99) als besonders relevant

in Zusammenhang mit Furchtkonditionierung heraus. Da die Ergebnisse der vorangegangenen Auswertungsschritte zudem auf eine auffallend häufige Aktivierung des parahippocampalen Gyrus im Verlauf der Konditionierungsphase hindeuteten, wurde diese Struktur ebenfalls in der ROI-Analyse explorativ berücksichtigt.

Die Auswertung der gemessenen Intensitäten innerhalb der ROIs erfolgte mit der Software IBM SPSS Statistics, Version 22. Es wurden dreifaktorielle ANOVAs für Messwiederholungen gerechnet, um mögliche Einflüsse des Geschlechts (Frauen und Männer), der Phase (früh und spät), der Lateralisation (rechts und links), des Stimulus (konditioniert und unkonditioniert), der Emotion (neutral und ärgerlich) sowie mögliche Interaktionen zwischen den genannten Faktoren zu analysieren. Zur Auflösung signifikanter Haupteffekte und Interaktionen wurden anschließend t-Tests für abhängige beziehungsweise unabhängige Stichproben gerechnet.

4. Ergebnisse

4.1. Fragebogenmaße

Die Tabelle 2 gibt einen Überblick über die Ergebnisse.

Tab. 2: *Vergleich von Frauen und Männern in Hinblick auf das Alter und die Fragebogenmaße*

	Frauen N = 17	Männer N = 18	Gruppenvergleich Frauen vs. Männer
Alter	24,59 (\pm 3,08)	24,72 (\pm 2,97)	n. s. (p = 0,90)
SPS	6,53 (\pm 4,87)	3,72 (\pm 3,18)	n. s. (p = 0,051)
SIAS	12,06 (\pm 6,31)	10,00 (\pm 5,10)	n. s. (p = 0,295)
BDI-V	15,47 (\pm 8,06)	7,00 (\pm 5,33)	(p = 0,001) **
ASI	10,29 (\pm 7,16)	10,67 (\pm 5,76)	n. s. (p = 0,866)
GAD-Q-IV	0	0	n. s.
PHQ-D Panik	0	0	n. s.
PHQ-D Leichte depr. St.	6	0	(p = 0,008) **
PHQ-D Major Depr.	0	0	n. s.
PHQ-D Somato.	0	0	n. s.

Anmerkungen: Angaben der Mittelwerte und in Klammern der Standardabweichungen; in den unteren fünf Zeilen werden jeweils Häufigkeiten angegeben; SPS: „Social Phobia Scale“; SIAS: „Social Interaction Anxiety Scale“; BDI-V: Becks Depressions-Inventar modifiziert; ASI: Angst-Sensitivitäts-Index; GAD-Q-IV: „Generalized Anxiety Disorder Questionnaire“-IV; PHQ-D: „Patient Health Questionnaire“ – Panik: Panikmodul, - Leichte depr. St.: Leichte depressive Störung, - Major Depr.: Major Depression, - Somato.: somatoforme Störung

n. s. nicht signifikant; * signifikant; ** p < 0,01

Es lag kein signifikanter Altersunterschied zwischen den Gruppen vor (t-Test für unabhängige Stichproben).

Die Fragebogenmaße zeigen einen signifikanten Gruppenunterschied bei der Bearbeitung des BDI-V (Becks Depressions-Inventar) mit $p = 0,001$ (Tab. 2, Abb. 7).

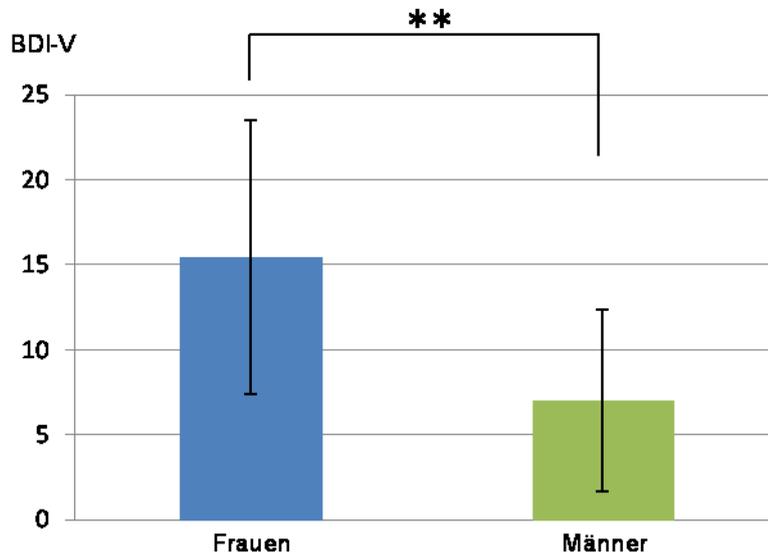


Abb. 7: Mittelwerte und Standardabweichungen des BDI-V (Becks Depressions-Inventar, modifizierte Fassung); die Mittelwertdifferenz zwischen den Gruppen ist signifikant (*t*-Test für unabhängige Stichproben; $p = 0,001$).

Der signifikante Gruppenunterschied hinsichtlich der Mittelwerte im BDI-V spiegelte sich auch in der Bearbeitung des PHQ-D („Patient Health Questionnaire“) wider. Sechs Frauen erfüllten demnach die Kriterien einer leichten depressiven Störung, wohingegen die Auswertungskriterien für keinen Probanden aus der Männergruppe zutrafen. Der Gruppenunterschied war somit signifikant (exakter Test nach Fisher; $p = 0,008$).

Auffallend war der Unterscheid zwischen beiden Gruppen bezüglich der Summenwerte in der „Social Phobia Scale“ (SPS) (Abb. 8). Frauen erreichten auch hier wesentlich höhere Werte als Männer, wobei der Unterschied statistisch zwar nicht signifikant war, aber doch ein Trend erkennbar ist ($p = 0,051$, *t*-Test für unabhängige Stichproben).

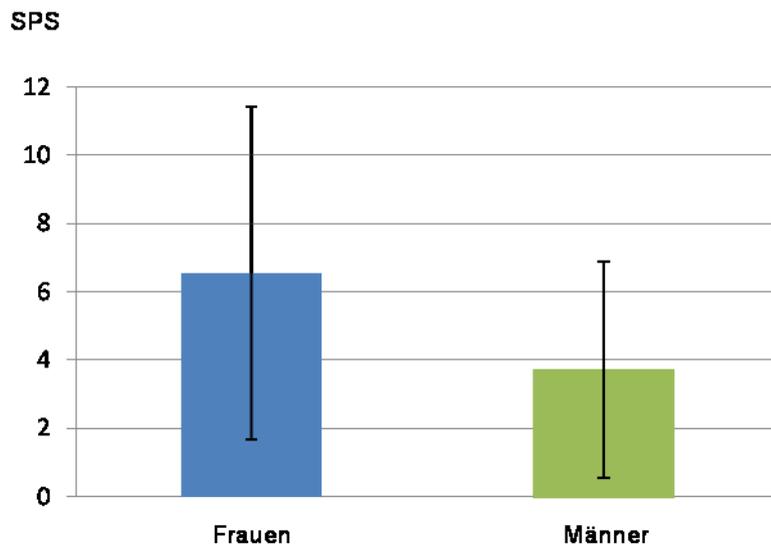


Abb. 8: Mittelwerte und Standardabweichungen der SPS („Social Phobia Scale“).

4.2. Bewertung der Gesichtsausdrücke

Im Anschluss an die Untersuchung im MRT wurden die Probanden gefragt, welche Emotion sie den vier Gesichtsausdrücken jeweils zuordnen würden. Die Tortendiagramme illustrieren die unterschiedlichen Bewertungen (Abb. 9–12). Angegeben sind die gewählten Emotionen mit entsprechender Probandenanzahl (n).

„Welche Emotion würden Sie dem Gesicht zuordnen?“

Dem ärgerlichen konditionierten Gesicht (a1 (CS+)) zugeordnete Emotion:

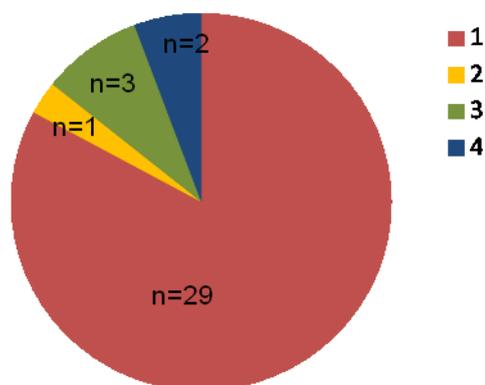


Abb. 9: a1 (CS+); 1 = Wut, 2 = Angst, 3 = Ekel, 4 = Traurig; Anzahl (n)

Dem neutralen konditionierten Gesicht (n1 (CS+))
zugeordnete Emotion:

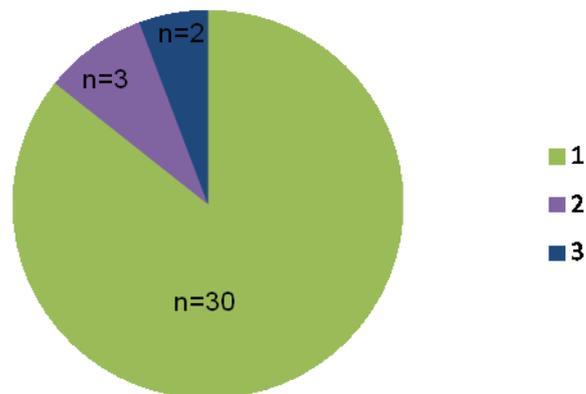


Abb. 10: n1 (CS+); 1 = Neutral, 2 = Freude, 3 = Traurig; Anzahl (n)

Dem neutralen unkonditionierten Gesicht (n2 (CS-))
zugeordnete Emotion:

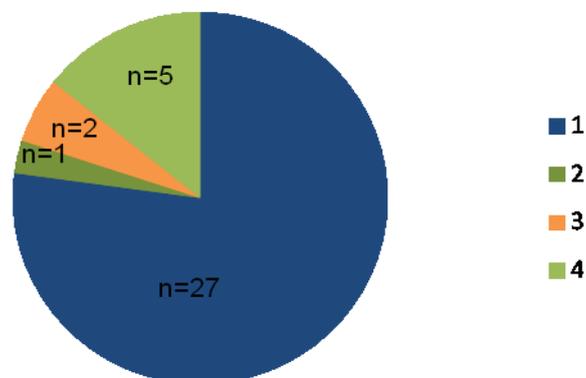


Abb. 11: n2 (CS-); 1 = Traurig, 2 = Ekel, 3 = Angst, 4 = Neutral; Anzahl (n)

Dem ärgerlichen unkontingierten Gesicht (a2 (CS-))
zugeordnete Emotion:

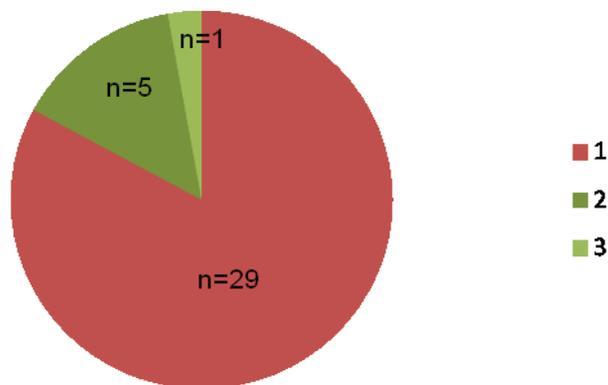


Abb. 12: a2 (CS-); 1 = Wut, 2 = Ekel, 3 = Neutral; Anzahl (n)

Es wird deutlich, dass die Emotionen der Gesichter a1, a2 sowie n1 überwiegend korrekt zugeordnet wurden. Allerdings wurde das neutrale, im Verlauf des Experiments unkontingierte, Gesicht n2 nicht als neutral, sondern als traurig bewertet. Damit musste auf alle weiteren Auswertungsschritte verzichtet werden, die auf einem Vergleich der jeweiligen Stimuli (a1, a2, n1) mit dem unkontingierten „neutralen“ Stimulus (n2) beruhten.

4.2. Analyse der Verhaltensdaten

Die Verhaltensdaten dienten der Kontrolle des Konditionierungsprozesses. Es wurden drei Aspekte untersucht: Zum einen wurde ein möglicher Einfluss der Phase sowie des Geschlechts auf die Bewertung der Stimuli analysiert, wobei dies für jeden der drei Stimuli getrennt erfolgte. In einem weiteren Schritt wurde überprüft, ob es innerhalb der einzelnen Phasen (Familiarisierungs-, Konditionierungs- und Extrinktionsphase) signifikante Unterschiede bei der Bewertung des konditionierten und des unkontingierten Stimulus gab und ob das Geschlecht der Probanden hierbei einen Einfluss hatte. Zuletzt wurde untersucht, ob die Emotion der Gesichter (neutral und ärgerlich) einen Einfluss auf die Bewertung derselben hatte.

4.2.2. Gibt es Unterschiede hinsichtlich der Bewertung der Stimuli zwischen den einzelnen Phasen?

Mit Hilfe des Allgemeinen Linearen Modells (ALM) für Messwiederholungen wurden für die Bewertungen des Arousal und der Valenz ANOVAs für Messwiederholungen mit dem Zwischensubjektfaktor Gruppe (Männer / Frauen) und dem Innersubjektfaktor Phase (Familiarisierung / Konditionierung / Extinktion) jeweils für die drei Stimuli (a1 (CS+), n1 (CS+) und a2 (CS-)) berechnet. Im Falle eines signifikanten Ergebnisses im Mauchly-Test auf Sphärizität wurde eine Greenhouse-Geisser-Korrektur der Ergebnisse vorgenommen.

4.2.1.1 Erregung (Arousal)

Ein signifikanter Haupteffekt der Phase konnte für die Bewertung der Erregung (Arousal) beim konditionierten ärgerlichen Gesicht (a1) ($F(2;66) = 6,72$; $p = 0,002$; Effektstärke $\eta^2 = 0,17$) (Abb. 13) gezeigt werden. Die Abbildung 13 illustriert, dass beide Geschlechter angaben, sich bei Betrachtung des konditionierten ärgerlichen Gesichts nach der Konditionierungsphase angespannter zu fühlen als nach der vorangegangenen Familiarisierungsphase. Am Ende der Extinktionsphase wurde weder bei den Frauen noch bei den Männern das Ausgangsniveau der Familiarisierungsphase erreicht. Die Unterschiede zwischen den Phasen 1 und 2 sowie zwischen den Phasen 1 und 3 sind mit $p = 0,01$ (Phase 1-2) und $p = 0,016$ (Phase 1- 3) jeweils signifikant. Der Unterschied zwischen Phase 2 und 3 ist nicht signifikant ($p = 1,000$) (jeweils t-Test für abhängige Stichproben). Das Geschlecht hatte keinen signifikanten Einfluss auf die Höhe der Bewertung (kein signifikanter Haupteffekt des Geschlechts ($F(1;33) = 2,74$; $p = 0,107$; Effektstärke $\eta^2 = 0,08$). Es lag keine signifikante Interaktion vor (Phase x Geschlecht; $F(2;66) = 1,54$; $p = 0,222$; Effektstärke $\eta^2 = 0,05$).

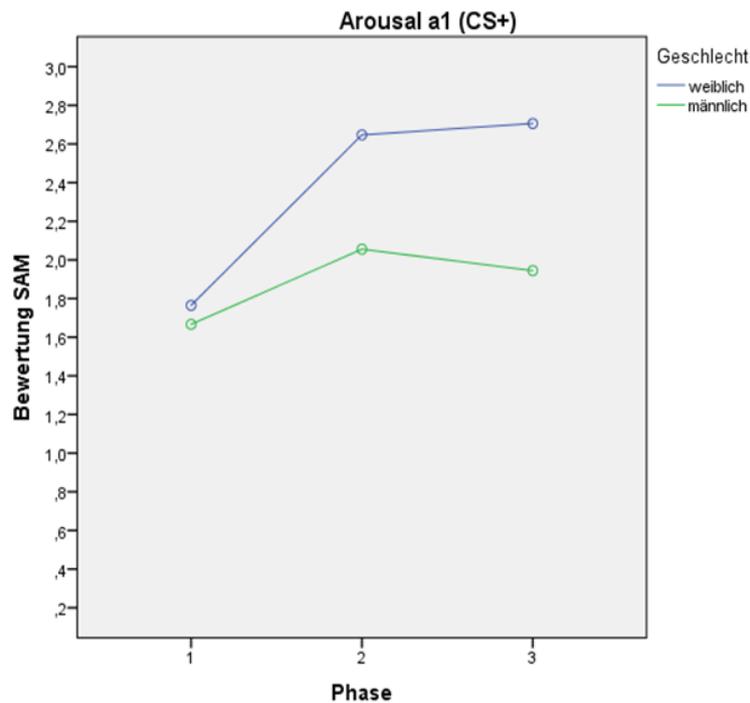


Abb. 13: Bewertung des Arousal beim konditionierten ärgerlichen Gesicht (a1 (CS+)). Die Unterschiede zwischen den Phase 1 und 2 sowie 1 und 3 sind jeweils signifikant. Die Gruppen unterscheiden sich nicht signifikant. Phase: 1: Familiarisierung, 2: Konditionierung, 3: Extinktion

Weder n1 (CS+) noch a2 (CS-) zeigten signifikante Haupteffekte für die Phase oder das Geschlecht bezüglich des Arousal und es lagen auch keine signifikanten Interaktionen vor (Tab. 3, Grafiken siehe Anhang C1):

n1 (CS+)	Phase:	F (1,45;47,73) = 0,97; p = 0,361; Effektstärke $\eta^2 = 0,03$
	Geschlecht:	F (1;33) = 0,95; p = 0,336; Effektstärke $\eta^2 = 0,03$
	Phase x Geschlecht:	F (1,45;47,73) = 0,14; p = 0,804; Effektstärke $\eta^2 < 0,01$
	a2 (CS-)	Phase:
	Geschlecht:	F (1;33) = 0,02; p = 0,877; Effektstärke $\eta^2 < 0,01$
	Phase x Geschlecht:	F (1,52;50,22) = 0,28; p = 0,699; Effektstärke $\eta^2 < 0,01$

Tab. 3: *Bewertung des Arousal, getrennt nach Stimuli: Nicht signifikante Haupteffekte und Interaktionen*

4.2.1.2. Angenehm – Unangenehm (Valenz)

Bezüglich der Valenz fand sich weder bei a1 (CS+), n1 (CS+) noch a2 (CS-) ein signifikanter Haupteffekt für die Phase oder das Geschlecht und es lagen auch keine signifikanten Interaktionen vor (Tab. 4, Grafiken siehe Anhang C1):

a1 (CS+)	Phase:	F (1,55;50,98) = 2,64; p = 0,094; Effektstärke $\eta^2 = 0,07$
	Geschlecht:	F (1;33) = 0,55; p = 0,466; Effektstärke $\eta^2 = 0,02$
	Phase x Geschlecht:	F (1,55;50,98) = 1,73; p = 0,193; Effektstärke $\eta^2 = 0,05$
n1 (CS+)	Phase:	F (1,64;54,12) = 0,78; p = 0,439; Effektstärke $\eta^2 = 0,02$
	Geschlecht:	F (1;33) = 2,80; p = 0,104; Effektstärke $\eta^2 = 0,08$
	Phase x Geschlecht:	F (1,64;54,12) = 0,30; p = 0,701; Effektstärke $\eta^2 < 0,01$
a2 (CS-)	Phase:	F (1,5;49,53) = 0,36; p = 0,639; Effektstärke $\eta^2 = 0,01$
	Geschlecht:	F (1;33) = 2,07; p = 0,160; Effektstärke $\eta^2 = 0,06$
	Phase x Geschlecht:	F (1,5;49,53) = 0,12; p = 0,829; Effektstärke $\eta^2 < 0,01$

Tab. 4: *Bewertung der Valenz, getrennt nach Stimuli: Nicht signifikante Haupteffekte und Interaktionen*

4.2.3. Gibt es einen Geschlechtseffekt hinsichtlich der Bewertung der beiden ärgerlichen Gesichter (konditioniert / unkonditioniert) innerhalb einer Phase?

In einem weiteren Schritt wurde untersucht, ob sich Männer und Frauen hinsichtlich ihrer Bewertung der Stimuli innerhalb einer Phase unterschieden. Hierfür wurden zweifaktorielle ANOVAs für Messwiederholungen mit dem Innersubjektfaktor Stimulus (konditioniert / unkonditioniert) sowie dem Zwischensubjektfaktor Geschlecht (Frauen / Männer) für die ärgerlichen Gesichter (a1 (CS+), a2 (CS-)) gerechnet.

4.3.4. Erregung (Arousal)

Bei der Bewertung der Stimuli im Anschluss an die Familiarisierungsphase zeigte sich weder ein signifikanter Haupteffekt noch eine signifikante Interaktion (Tab. 5). Die beiden ärgerlichen Gesichter waren somit hinsichtlich des Arousal, das sie ausgelöst haben, miteinander vergleichbar.

a1 (CS+)/ a2 (CS-)	Stimulus:	F (1;33) = 0,25; p = 0,621; Effektstärke $\eta^2 < 0,01$
	Geschlecht:	F (1;33) = 0,04; p = 0,844; Effektstärke $\eta^2 < 0,01$
	Stimulus x Geschlecht:	
	Geschlecht:	F (1;33) = 0,03; p = 0,859; Effektstärke $\eta^2 < 0,01$

Tab. 5: *Bewertung des durch die Stimuli ausgelösten Arousal nach der Familiarisierungsphase: Nicht signifikante Haupteffekte und Interaktionen*

Nach der Konditionierungsphase zeigte sich hingegen ein signifikanter Haupteffekt des Stimulus (F (1;33) = 13,41; p = 0,001 Effektstärke $\eta^2 = 0,29$; Abb. 16). Der Post hoc Test verdeutlicht, dass dieser auf einer signifikant negativeren Bewertung des konditionierten im Vergleich zum unkonditionierten Gesicht beruhte (a1 (CS+): 2,35 ($\pm 1,0$); a2 (CS-): 1,71 ($\pm 1,22$), p = 0,001, t-Test für verbundene Stichproben).

Der Haupteffekt des Geschlechts war nicht signifikant und es zeigte sich auch keine signifikante Interaktion (Tab. 6). Somit waren die Bewertungen unabhängig vom Geschlecht der Probanden.

a1 (CS+)/ a2 (CS-)	Geschlecht:	F (1;33) = 0,74; p = 0,396; Effektstärke $\eta^2 = 0,02$
	Stimulus x Geschlecht:	
	Geschlecht:	F (1;33) = 3,05; p = 0,090; Effektstärke $\eta^2 = 0,09$

Tab. 6: *Bewertung des durch die Stimuli ausgelösten Arousal nach der Konditionierungsphase: Nicht signifikante Haupteffekte und Interaktionen*

Direkt nach der Extinktionsphase zeigten sich sowohl ein signifikanter Haupteffekt des Stimulus (F (1;33) = 23,62; p < 0,001; Effektstärke $\eta^2 = 0,42$; Abb. 16) als auch eine signifikante Interaktion Geschlecht x Stimulus (F (1;33)=15,45; p < 0,001; Effektstärke $\eta^2 = 0,32$; Abb. 14). Die Post hoc Tests verdeutlichten, dass der Haupteffekt des

Stimulus auf einer signifikant negativeren Bewertung des konditionierten im Vergleich zum unkonditionierten Gesicht beruhte (a1 (CS+): 2,33 (\pm 1,08); a2 (CS-): 1,74 (\pm 1,26), $p < 0,001$, t-Test für abhängige Stichproben).

Die Auflösung der Interaktion zeigte, dass dieser eine signifikant negativere Bewertung des konditionierten Stimulus im Vergleich zum unkonditionierten Stimulus bei den Frauen zu Grunde lag (a1 (CS+): 2,71 (\pm 0,92); a2 (CS-): 1,65 (\pm 1,12); $p < 0,001$, t-Test für abhängige Stichproben). Der Unterschied zwischen der Bewertung der beiden Stimuli war bei den Männern hingegen nicht signifikant (a1 (CS+): 1,94 (\pm 1,21); a2 (CS-): 1,83 (\pm 1,38); $p = 0,331$, t-Test für abhängige Stichproben). Die Gruppen unterschieden sich hinsichtlich der Bewertung des konditionierten Gesichts signifikant (Frauen: a1 (CS+): 2,71 (\pm 0,92); Männer: a1 (CS+): 1,94 (\pm 1,21); $p = 0,045$, t-Test für unabhängige Stichproben). Die Gruppen unterschieden sich hingegen nicht signifikant in der Bewertung des unkonditionierten Gesichts (Frauen: a2 (CS-): 1,65 (\pm 1,12); Männer: a2 (CS-): 1,83 (\pm 1,38); $p = 0,665$, t-Test für unabhängige Stichproben).

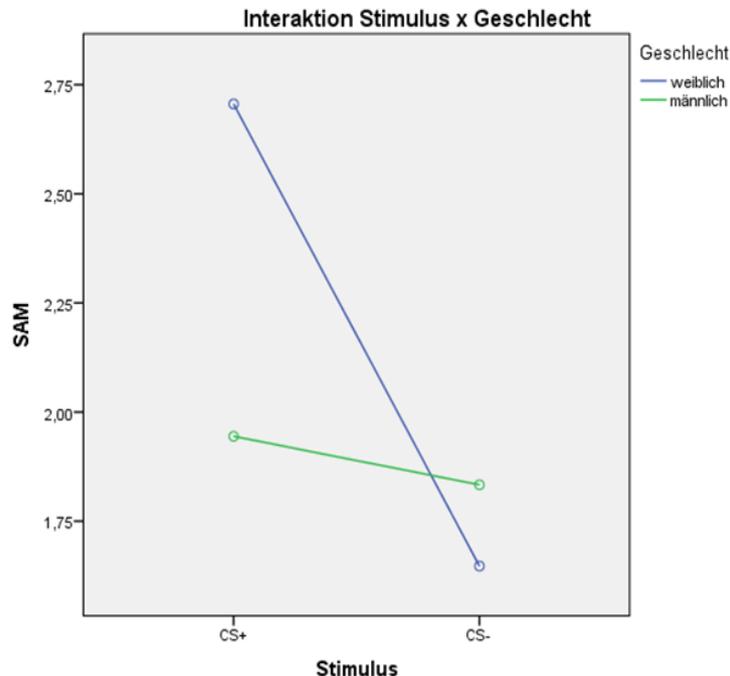


Abb. 14: *Interaktion Geschlecht x Stimulus bei der Bewertung des Arousal nach der Extinktionssphase: Frauen bewerteten den konditionierten im Vergleich zum*

unkonditionierten Stimulus signifikant negativer (höheres SAM-Rating, $p < 0,001$). Bei den Männern war dieser Unterschied nicht signifikant. Frauen bewerteten zudem den konditionierten Stimulus signifikant negativer als Männer ($p = 0,045$).

4.3.5. Angenehm – Unangenehm (Valenz)

Bei der Bewertung der Stimuli im Anschluss an die Familiarisierungsphase bezüglich der Valenz zeigten sich weder ein signifikanter Haupteffekt noch eine signifikante Interaktion (Tab. 7). Die beiden ärgerlichen Gesichter waren somit hinsichtlich der Valenz miteinander vergleichbar.

a1 (CS+)/ a2 (CS-)	Stimulus:	F (1;33) = 3,05; $p = 0,090$; Effektstärke $\eta^2 = 0,09$
	Geschlecht:	F (1;33) = 0,66; $p = 0,422$; Effektstärke $\eta^2 = 0,02$
	Stimulus x Geschlecht:	
	Geschlecht:	F (1;33) = 1,01; $p = 0,323$; Effektstärke $\eta^2 = 0,03$

Tab. 7: Bewertung der Valenz der Stimuli nach der Familiarisierungsphase: Nicht signifikante Haupteffekte und Interaktionen

Im Anschluss an die Konditionierungsphase zeigte sich sowohl ein signifikanter Haupteffekt des Stimulus (F (1;33) = 28,52; $p < 0,001$; Effektstärke $\eta^2 = 0,46$; Abb. 17) als auch eine signifikante Interaktion Geschlecht x Stimulus (F (1;33) = 11,55; $p = 0,002$; Effektstärke $\eta^2 = 0,26$; Abb. 15). Die Post hoc-Tests verdeutlichen, dass der Haupteffekt des Stimulus auf einer signifikant negativeren Bewertung des konditionierten im Vergleich zum unkonditionierten Gesicht beruhte (a1 (CS+): 3,29 ($\pm 0,79$); a2 (CS-): 2,69 ($\pm 0,83$), $p < 0,001$, t-Test für abhängige Stichproben).

Die Auflösung der Interaktion zeigte, dass dieser in der Gruppe der Frauen, ebenso wie bei der Bewertung des Arousal, eine negativere Bewertung des konditionierten Stimulus im Vergleich zum unkonditionierten Stimulus zu Grunde lag (a1 (CS+): 3,47 ($\pm 0,72$); a2 (CS-): 2,47 ($\pm 0,80$); $p < 0,001$, t-Test für abhängige Stichproben). Der Unterschied zwischen der Bewertung der beiden Stimuli war bei den Männern hingegen nicht signifikant (a1 (CS+): 3,11 ($\pm 0,83$); a2 (CS-): 2,89 ($\pm 0,83$); $p = 0,104$, t-Test für abhängige Stichproben). Die Gruppen unterschieden sich hinsichtlich der Bewertung des konditionierten und unkonditionierten Gesichts ebenfalls nicht signifikant (Frauen: a1 (CS+): 3,47 ($\pm 0,72$), Männer: a1 (CS+): 3,11 ($\pm 0,83$); $p = 0,182$; Frauen: a2 (CS-):

2,47 ($\pm 0,80$), Männer: a_2 (CS-): 2,89 ($\pm 0,83$); $p = 0,139$, jeweils t-Test für unabhängige Stichproben).

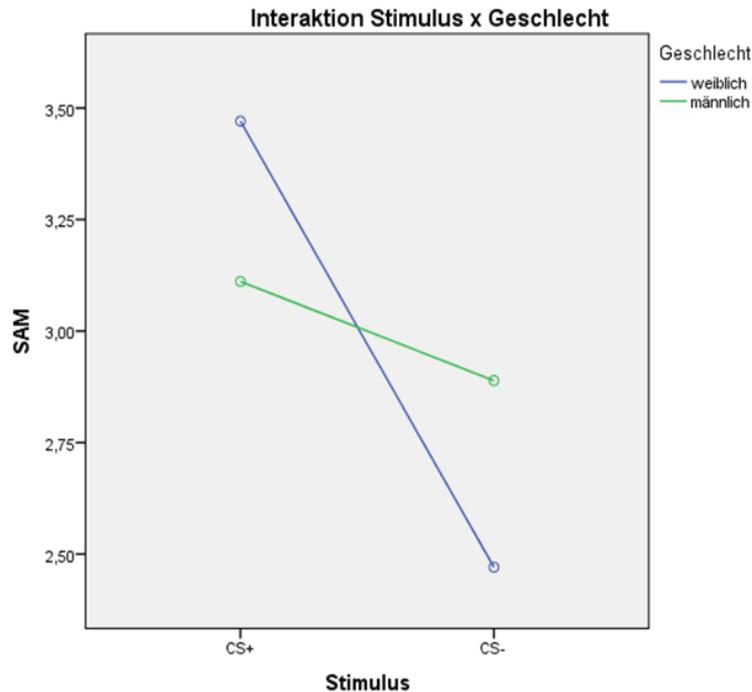


Abb. 15: *Interaktion Geschlecht x Stimulus bei der Bewertung der Valenz nach der Konditionierungsphase: Frauen bewerteten den konditionierten im Vergleich zum unkonditionierten Stimulus signifikant negativer (höheres SAM-Rating, $p < 0,001$). Bei den Männern war dieser Unterschied nicht signifikant.*

Direkt nach der Extinktionsphase zeigte sich ein signifikanter Haupteffekt des Stimulus ($F(1;33) = 6,57$; $p = 0,015$ Effektstärke $\eta^2 = 0,17$; Abb. 17). Der Post hoc Test verdeutlicht, dass dieser auf einer signifikant negativeren Bewertung des konditionierten im Vergleich zum unkonditionierten Gesicht beruhte (a_1 (CS+): 3,09 ($\pm 0,89$); a_2 (CS-): 2,69 ($\pm 0,96$), $p = 0,015$, t-Test für abhängige Stichproben).

Der Haupteffekt des Geschlechts war nicht signifikant und es zeigte sich auch keine signifikante Interaktion (Tab. 8). Somit waren die Bewertungen unabhängig vom Geschlecht der Probanden.

a_1 (CS+)/ a_2 (CS-)	Geschlecht:	$F(1;33) < 0,01$; $p = 0,981$; Effektstärke $\eta^2 < 0,01$
--------------------------	-------------	---

	Stimulus x Geschlecht:	F (1;33) = 3,48; p = 0,071; Effektstärke $\eta^2 = 0,10$
--	---------------------------	--

Tab. 8: Bewertung der Valenz der Stimuli nach der Extinktionsphase: Nicht signifikante Haupteffekte und Interaktionen

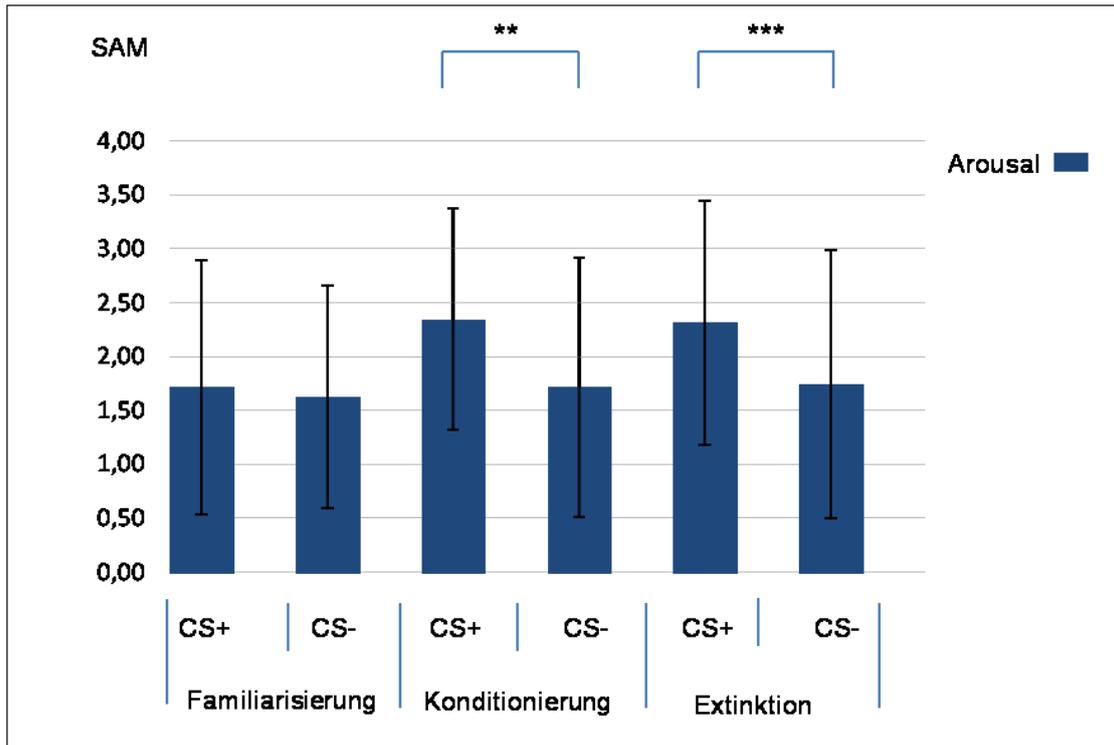


Abb. 16: SAM-Rating für das Arousal der ärgerlichen Gesichtsausdrücke: Der Unterschied zwischen CS+ und CS- am Ende der Konditionierungsphase war geschlechtsunabhängig. Der Stimulus-Effekt am Ende der Extinktionsphase ist durch eine signifikant negativere Bewertung des konditionierten im Vergleich zum unkonditionierten Stimulus in der Frauengruppe erklärbar. Bei den Männern war der Unterschied hingegen nicht signifikant.

* signifikant; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$

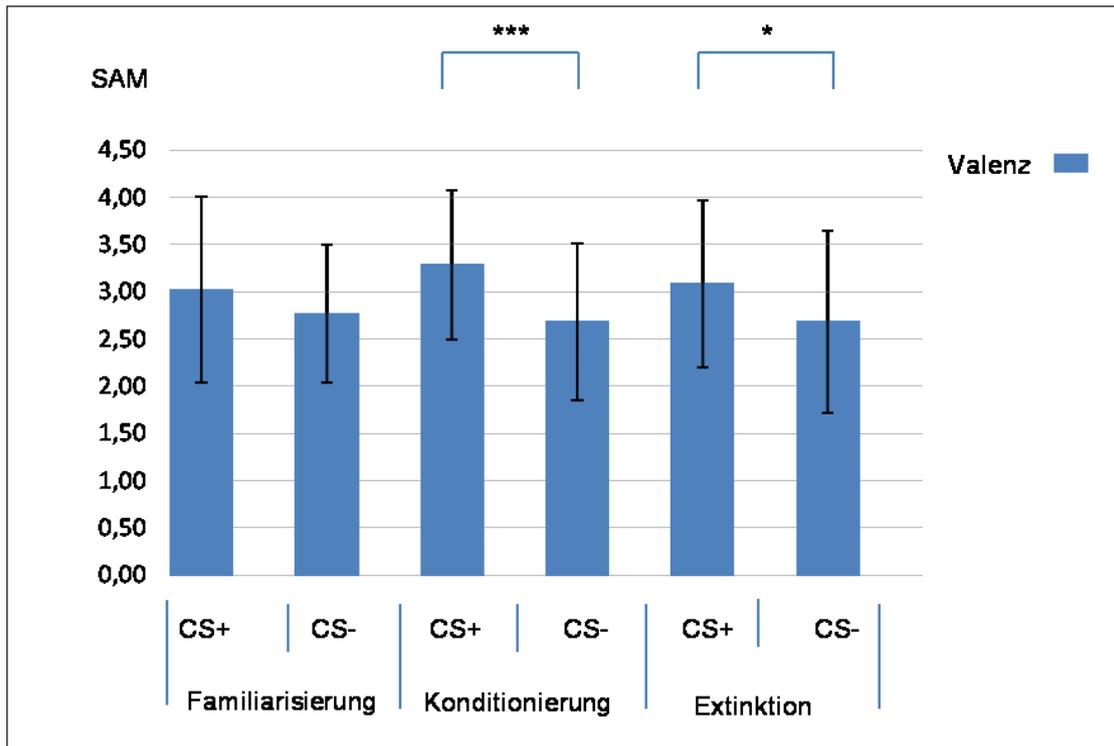


Abb. 17: SAM-Rating für die Valenz der ärgerlichen Gesichtsausdrücke: Der signifikante Stimulus-Effekt am Ende der Konditionierungsphase beruhte auf einer signifikant negativeren Bewertung des konditionierten im Vergleich zum unkonditionierten Stimulus in der Frauengruppe. Bei den Männern war der Unterschied hingegen nicht signifikant. Der Stimulus-Effekt am Ende der Extinktionsphase zeigte keine Abhängigkeit vom Geschlecht.

* signifikant; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$

In der Zusammenschau der Ergebnisse kann somit auf der Basis der Verhaltensdaten für den ärgerlichen Gesichtsausdruck von einem erfolgreichen Konditionierungsprozess bei den Frauen ausgegangen werden. In dieser Gruppe fand sich eine signifikant negativere Bewertung sowohl der Valenz als auch des Arousal in Bezug auf den konditionierten im Vergleich zum unkonditionierten Stimulus nach der Konditionierungsphase. Es zeigte sich allerdings, dass es im Verlauf der Extinktionsphase zu keiner vollständigen Löschung der Assoziation von konditioniertem Stimulus und aversivem Ton kam und weiterhin eine signifikant negativere Bewertungen des konditionierten im Vergleich zum unkonditionierten Stimulus nach der Extinktionsphase bestand. Bei den Männern zeigten sich weniger

ausgeprägte Änderungen durch die Konditionierung auf Basis der Verhaltensdaten. Sie werteten nach der Konditionierungsphase lediglich das Arousal durch den konditionierten Stimulus signifikant negativer als durch den unkonditionierten Stimulus. Am Ende der Extinktionsphase galt dieser Effekt bei ihnen nur für die Valenz.

4.3.6. Gibt es Unterschiede hinsichtlich der Bewertung der beiden konditionierten Gesichter (neutral / ärgerlich) innerhalb einer Phase?

Zuletzt wurde untersucht, ob es Unterschiede in der Bewertung der beiden konditionierten Stimuli gab (neutral und ärgerlich). Hierfür wurden zweifaktorielle ANOVAs mit dem Innersubjektfaktor Emotion (neutral / ärgerlich) und dem Zwischensubjektfaktor Geschlecht (Frauen / Männer) für die konditionierten Gesichter (a_1 (CS+), n_1 (CS+)) gerechnet.

Es zeigten sich sowohl hinsichtlich des Arousals als auch hinsichtlich der Valenz jeweils signifikante Haupteffekte der Emotion. Die Post hoc Tests verdeutlichten, dass diese jeweils auf einer signifikant negativeren Bewertung des ärgerlichen im Vergleich zu dem neutralen Stimulus beruhten (t-Test für verbundene Stichproben, Ergebnisse siehe Anhang C2).

4.3. Bewertung der Stimuli nach der Untersuchung im MRT

4.3.1. Negativer Interpretationsbias

Für die Analyse eines möglichen Interpretationsbias wurde mit Hilfe des Allgemeinen Linearen Modells (ALM) für Messwiederholungen eine zweifaktorielle ANOVA für die konditionierten Gesichter mit dem Zwischensubjektfaktor Gruppe (Frauen / Männer) und dem Innersubjektfaktor Emotion (neutral / ärgerlich) gerechnet.

Die Analyse ergab signifikante Haupteffekte sowohl für die Emotion (neutral / ärgerlich) ($F(1;33) = 16,17$; $p < 0,001$; $\eta = 0,33$) als auch für das Geschlecht ($F(1;33) = 6,41$; $p = 0,016$; $\eta = 0,16$). Der Post hoc Test verdeutlicht, dass der Haupteffekt der Emotion auf signifikant höheren Angaben zur Kopplungsrate beim ärgerlichen Stimulus im Vergleich zum neutralen Stimulus beruhte (a_1 (CS+): 58,86 % ($\pm 18,44$); n_1 (CS+): 41,14 % ($\pm 19,37$); $p < 0,001$, t-Test für verbundene Stichproben). Der Gruppenunterschied beruhte auf signifikant höheren Angaben zur Kopplungsrate der

konditionierten Gesichter mit dem aversiven Ton bei den Frauen (Frauen: 55,59 ($\pm 12,70$), Männer: 44,72 ($\pm 12,70$), $p = 0,016$, t-Test für unabhängige Stichproben) (Abb. 18). Eine signifikante Interaktion konnte nicht nachgewiesen werden (Tab. 9).

a1 (CS+)/ n1 CS+	Emotion x Geschlecht:	F (1;33) = 0,79; p = 0,381; Effektstärke $\eta^2 = 0,02$
------------------	--------------------------	--

Tab. 9: *Negativer Interpretationsbias, Einfluss der Emotion / des Geschlechts: Nicht signifikante Haupteffekte und Interaktionen*

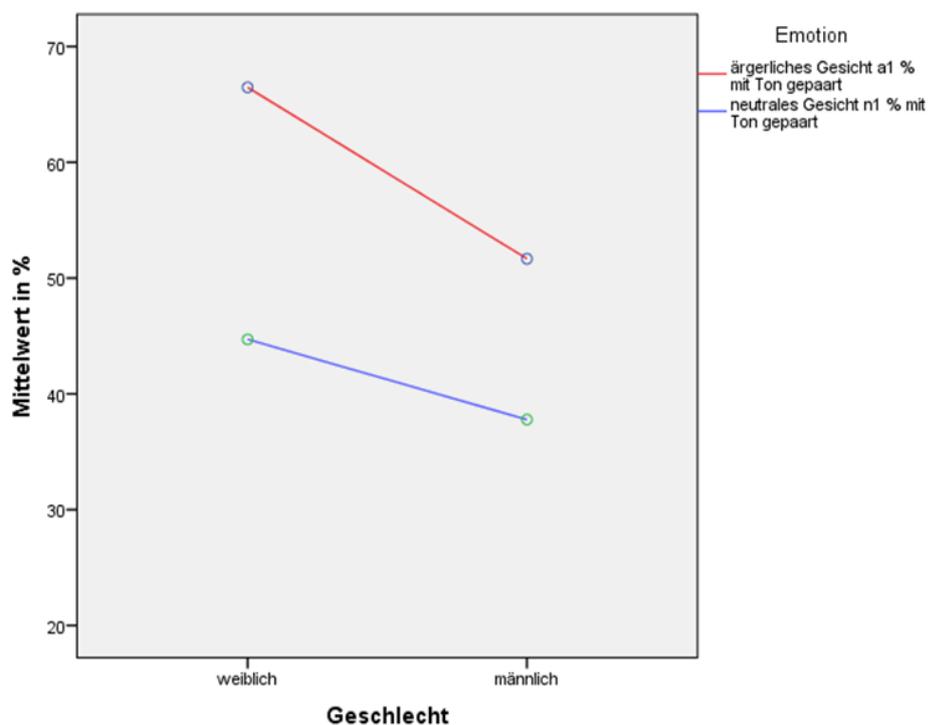


Abb. 18: *Kopplungsraten (%) des konditionierten ärgerlichen und neutralen Stimulus (a1 und n1 (CS+)) mit dem aversiven Ton (UCS). Dem ärgerlichen konditionierten Stimulus wurde im Durchschnitt eine signifikant höhere Kopplungsrate mit dem aversiven Ton zugeordnet als dem neutralen konditionierten Stimulus ($p < 0,001$). Frauen gaben durchschnittlich höhere Kopplungsraten an als Männer ($p = 0,016$).*

Um den Einfluss des Stimulus (konditioniert/unkonditioniert) zu untersuchen, wurde mit Hilfe des Allgemeinen linearen Modells für Messwiederholungen eine zweifaktorielle ANOVA mit dem Zwischensubjektfaktor Gruppe (Frauen / Männer) und

dem Innersubjektfaktor Stimulus (konditioniert / unkonditioniert) für die ärgerlichen Gesichter gerechnet.

Es zeigte sich ein signifikanter Haupteffekt des Stimulus ($F(1;33) = 39,95$; $p < 0,001$; $\eta^2 = 0,55$), der auf einer signifikant höheren Angabe zur Kopplungsrate beim konditionierten Stimulus beruhte ($a1 (CS+)$: $58,86 (\pm 18,44)$; $a2 (CS-)$: $27,71 (\pm 27,98)$, $p < 0,0001$, t-Test für abhängige Stichproben). Ein weiterer Haupteffekt oder eine Interaktion waren nicht nachweisbar (Tab. 10).

a1 (CS+) / a2 (CS-)	Geschlecht:	$F(1;33) = 1,41$; $p = 0,244$; Effektstärke $\eta^2 = 0,04$
	Stimulus x	
	Geschlecht:	$F(1;33) = 2,27$; $p = 0,142$; Effektstärke $\eta^2 = 0,06$

Tab. 10: *Negativer Interpretationsbias, Einfluss des Stimulus / des Geschlechts: Nicht signifikante Haupteffekte und Interaktionen*

Somit war der Effekt der Konditionierung (unkonditioniert vs. konditioniert) unabhängig vom Geschlecht der Probanden (Abb. 19).

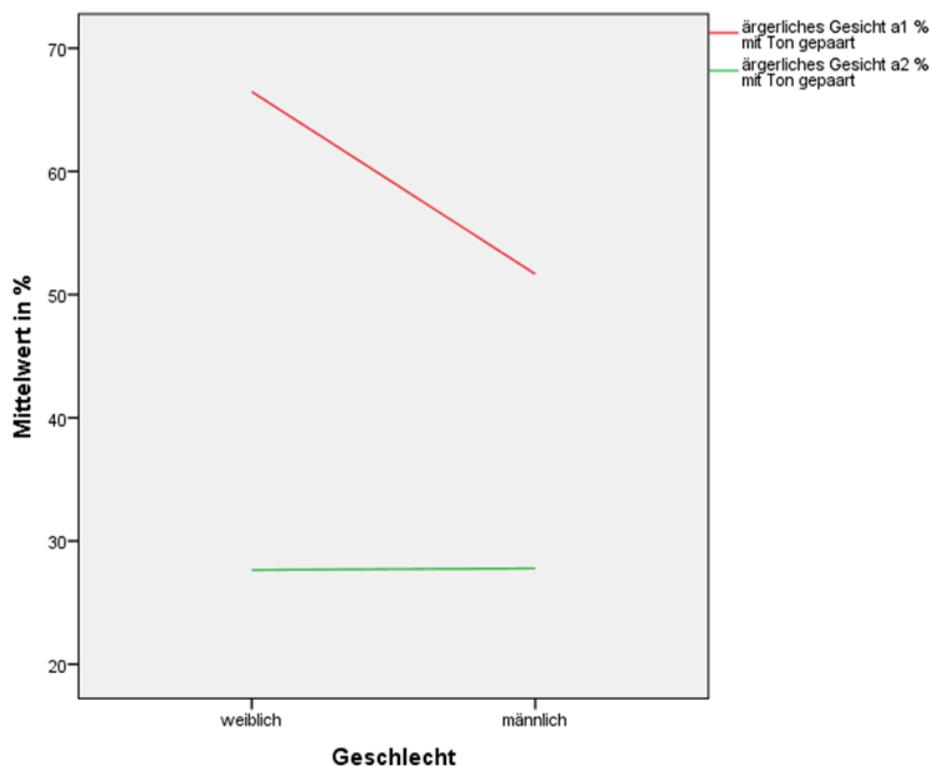


Abb.19: Kopplungsraten (%) des konditionierten ärgerlichen und des unkonditionierten ärgerlichen Stimulus (a1 (CS+) und a2 (CS-)) mit dem unangenehmen Ton (UCS). Dem ärgerlichen konditionierten Stimulus wurde im Durchschnitt eine signifikant höhere Kopplungsrate mit dem aversiven Ton zugeordnet als dem ärgerlichen unkonditionierten Stimulus ($p < 0,001$).

4.3.2. Bewertung des aversiven Tons (UCS)

In der Bewertung des aversiven Tons unterschieden sich die Gruppen bezüglich der Frage „Wie unangenehm war der Ton für Sie?“ nicht signifikant ($p = 0,405$, Mann-Whitney-U-Test). Hier lag der Median sowohl in der Männer- als auch in der Frauengruppe bei der Bewertung des Tons als „stark unangenehm“ (Abb. 20). Ebenso keinen signifikanten Gruppenunterschied gab es hinsichtlich der Frage „Hat Sie der Ton erschreckt?“ ($p = 0,072$, Mann-Whitney-U-Test): Hier lag als Trend der Median in der Frauengruppe höher und entsprach der Antwort „stark erschreckend“, in der Männergruppe lag er zwischen den beiden Antwortmöglichkeiten „etwas erschreckend“ und „stark erschreckend“ (Abb. 21).

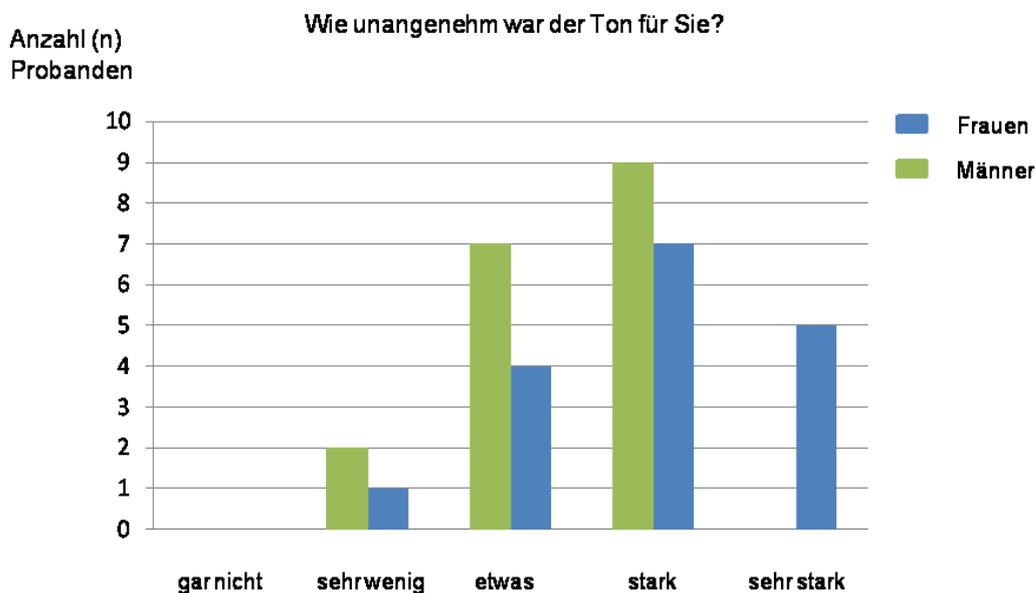


Abb. 20: Anzahl (n) der gewählten Antworten auf die Frage „Wie unangenehm war der Ton für Sie?“, getrennt nach Frauen (blaue Balken) und Männern (grüne Balken). Die Gruppen unterschieden sich nicht.

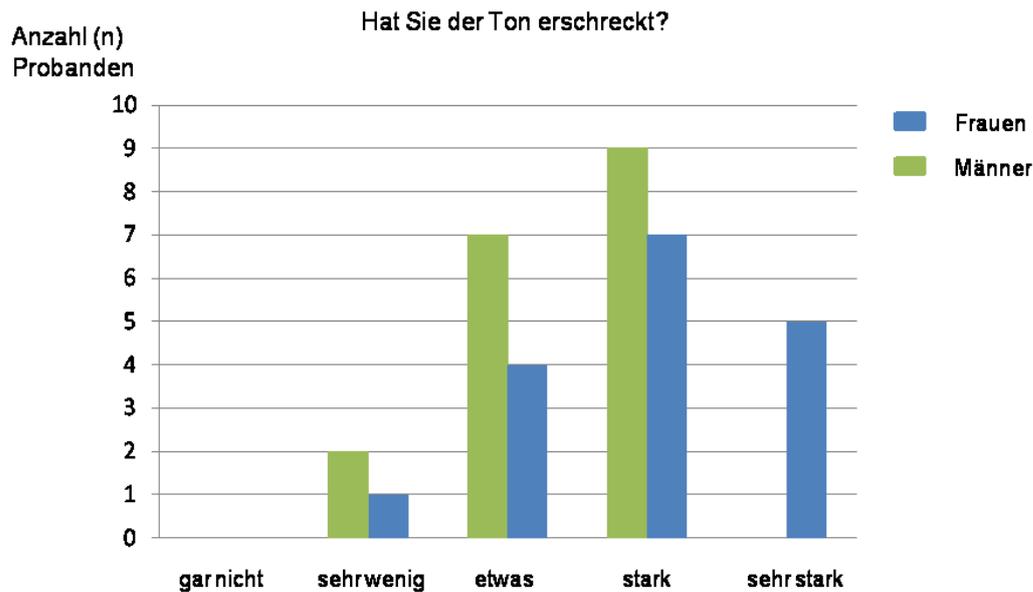


Abb. 21: Anzahl (n) der gewählten Antworten auf die Frage „Hat Sie der Ton erschreckt?“, getrennt nach Frauen (blaue Balken) und Männern (grüne Balken). Die Gruppen unterschieden sich nicht. Allerdings wurden die Frauen im Trend stärker durch den Ton erschreckt als die Männer.

4.4. Gesamthirn-Analyse („whole brain analysis“) der funktionellen MRT-Daten

Die Analyse der funktionellen MRT-Daten erfolgte nur in Hinblick auf die Konditionierungsphase. Hierfür wurden insgesamt zwei ANOVAs erstellt. Das heißt, es wurden dreifaktorielle ANOVAs getrennt für die ärgerlichen Stimuli (a1 (CS+)/a2 (CS-)) und die konditionierten Stimuli (a1 (CS+)/n1 (CS+)) berechnet. Zunächst wurden die jeweiligen Haupteffekte und Interaktionen berechnet. Sodann wurden diese im Rahmen einer Post hoc Analyse weiter aufgeschlüsselt, um so die Richtung des Effekts bestimmen zu können. Im Anschluss an die „whole brain“-Analyse werden die entsprechenden Ergebnisse der ROI-Analyse dargestellt.

4.4.2. Konditionierung³

Bei der genaueren Betrachtung der Konditionierungsphase sollten im Wesentlichen folgende Fragen beantwortet werden:

- Kann aufgrund der Aktivierungsmuster von einer erfolgreichen Furchtkonditionierung ausgegangen werden?
- Führt Furchtkonditionierung mit ärgerlichen Stimuli bei Männern oder Frauen zu einer stärkeren Aktivierung angstrelevanter Zentren und damit zu einem erfolgreicherem Konditionierungsprozess?
- Liegen in den beiden Konditionierungsphasen unterschiedliche Aktivierungsmuster vor?
- Gibt es Geschlechtsunterschiede bei der neuronalen Aktivierung innerhalb der Konditionierungsphase?

4.4.2.1. Gibt es Geschlechtsunterschiede hinsichtlich der Aktivierungsmuster, der Konditionierbarkeit oder etwa der Reaktion auf ärgerliche Stimuli?

Um Aussagen über einen möglichen Einfluss des Geschlechts (Frauen / Männer), der Phase (früh / spät) oder des Stimulus (CS+ / CS-) auf die Konditionierungsreaktion treffen zu können, wurde eine Full-Factorial ANOVA für die Emotion „ärgerlich“ separat berechnet. Die Gruppe (Frauen / Männer) diente als Zwischensubjektfaktor, der Stimulus (CS+ / CS-) sowie die Phase (früh / spät) bildeten die Innersubjektfaktoren.

Jeweils für $p < 0,005$ („cluster size“ korrigiert mit $k > 70$ Voxel) zeigten sich signifikante Haupteffekte der Gruppe, der Konditionierungsphase sowie des Stimulus. Zudem ergab die Analyse vier signifikante Interaktionen: Gruppe x Phase, Phase x Stimulus, Gruppe x Stimulus sowie eine Dreifach-Interaktion Gruppe x Phase x Stimulus.

³ In diesem Teil wird von konditionierten (CS+) und unkonditionierten Stimuli (CS-) gesprochen. Dabei flossen in die Auswertung der Konditionierungsphase nur diejenigen Scans mit ein, bei denen die konditionierten Stimuli (CS+) jeweils ohne den aversiven Ton dargeboten wurden (ungepaarte konditionierte Stimuli). Somit beeinflussten die durch den Ton hervorgerufenen neuronalen Aktivierungen die Analyse nicht.

Die Post hoc Analyse ergab, dass der Haupteffekt der Gruppe auf einer höheren Aktivierung des linken parahippocampalen Gyri (BA 27) sowie der fusiformen Gyri beidseits (rechts BA 20, links BA 37) bei den Frauen im Vergleich zu den Männern beruhte (Abb. 22 (oben)) ($p < 0,005$; „cluster size“ korrigiert mit $k > 70$ Voxel; Anhang C3, Tab. C3.1.1). Zusätzlich wurden einige frontale (BA 44), temporale (BA 21, 22, 38, 39, 40), parietale (BA 2, 7, 19, 40), occipitale (BA 18), einige cerebelläre Areale und der linke Globus pallidus stärker aktiviert. Die Auflösung des Gegenkontrastes bestätigte diese auf gleichem Signifikanzniveau und es gab keine signifikant stärkeren Aktivierungen bei den Männern im Vergleich zu den Frauen (Abb. 22 (unten)).

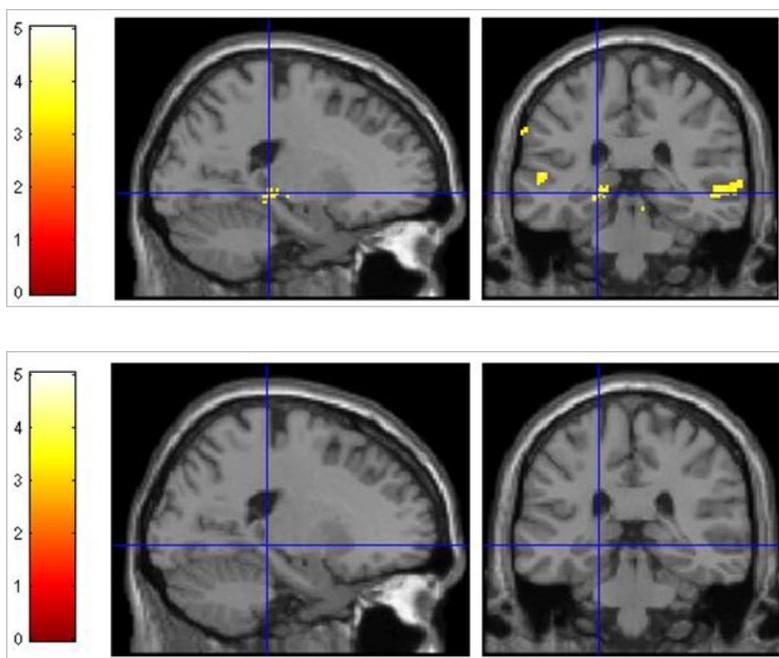


Abb. 22: Der Haupteffekt der Gruppe beruhte bei den ärgerlichen Stimuli (a1 (CS+) und a2 (CS-)) unter anderem auf einer stärkeren Aktivierung des linken parahippocampalen Gyri (Fadenkreuz) im Kontrast: Frauen > Männer (oben) im Vergleich zu dem Gegenkontrast Männer > Frauen (unten), Talairach-Koordinaten jeweils 22; - 6; - 12; $p < 0,005$; „cluster size“ korrigiert mit $k > 70$ Voxel).

Der Haupteffekt der Phase konnte auf eine höhere Aktivierung der rechten Insula, des linken parahippocampalen Gyri (BA 19 und 36) sowie der anterioren Cinguli beidseits (links BA 25 und 32; rechts BA 24) in der späten Konditionierungsphase zurückgeführt werden ($p < 0,005$; „cluster size“ korrigiert mit $k > 70$ Voxel; Anhang C3, Tab. C3.1.2.). Zusätzlich wurden in der späten Phase der linke, medial präfrontale

Cortex (BA 6 und 10) sowie weitere frontale (BA 4, 6, 8), temporale (BA 41), parietale (BA 2 und 5) und occipitale Areale (BA 18) stärker aktiviert. Außerdem waren stärkere Aktivierungen in den Nuclei caudatii beidseits sowie in einigen cerebellären Arealen nachweisbar. Auch hier zeigte der Gegenkontrast (früh > spät) keine signifikanten Aktivierungen ($p < 0,005$; „cluster size“ korrigiert mit $k > 70$ Voxel).

Die Post hoc Analyse für den Haupteffekt des Stimulus ergab, dass der konditionierte Stimulus (CS+) zu einer stärkeren Aktivierung limbischer Areale wie dem linken posterioren Cingulum (BA 30), den cingulären Cortices beidseits (rechts BA 24, links BA 32) sowie dem rechten parahippocampalen Gyrus (BA 27) führte ($p < 0,005$; „cluster size“ korrigiert mit $k > 70$ Voxel; Anhang C3, Tab. C3.1.3.). Zusätzlich wurden einige frontale (BA 6, 31, 45, 47), temporale (BA 21, 22, 38, 40), parietale (BA 3, 10) und occipitale (BA 17, 18) Areale, das Putamen, der Thalamus sowie einige Hirnstammareale stärker aktiviert. Der Gegenkontrast ergab für den unconditionierten Stimulus (CS-) lediglich stärkere Aktivierungen im Bereich zweier frontaler und temporaler Gyri (BA 11 und 39) ($p < 0,005$; „cluster size“ korrigiert mit $k > 70$ Voxel; Anhang C3, Tab. C3.1.4.).

Die Interaktion Phase x Stimulus wurde durch Aufstellung differenzierter Kontraste aufgelöst. Auch hier fanden sich wieder signifikant stärkere Aktivierungen in der späten Konditionierungsphase. Besonders ausgeprägt war dieser Effekt bei den unconditionierten Stimuli. Mit Hilfe der Auflösung des Kontrasts (CS- (spät) > CS- (früh)) konnten signifikante Aktivierungen der folgenden Areale nachgewiesen werden: Linke Inselrinde (BA 13), anteriore Cinguli beidseits (rechts BA 25, links BA 25 und 32), rechtes posteriores Cingulum (BA 23, 29 und 30), linker Hippocampus, linker Parahippocampus (BA 19), einige frontale Rindenareale (BA 5, 6, 44, 46, 47) sowie temporale (BA 37), parietale (BA 2, 3, 7) und occipitale (BA 18) Rindenfelder ($p < 0,005$; „cluster size“ korrigiert mit $k > 70$ Voxel; Anhang C3, Tab. C3.1.5). Die Auflösung des Gegenkontrastes (CS- (früh) > CS- (spät)) ergab keine signifikanten Aktivierungen für $p < 0,005$; „cluster size“ korrigiert mit $k > 70$ Voxel.

Auch der konditionierte Stimulus erzeugte stärkere Aktivierungen in der späten als in der frühen Konditionierungsphase (CS+ (spät) > CS+ (früh)). Sowohl der linke cinguläre Gyrus (BA 31) als auch der linke Parahippocampus (BA 19) und das linke

Pulvinar thalami wurden in der späten Phase stärker aktiviert. Außerdem wies der linke Nucleus caudatus stärkere Aktivierungen auf ($p < 0,005$; „cluster size“ korrigiert mit $k > 70$ Voxel; Anhang C3, Tab. C3.1.6.). Der Gegenkontrast (CS+ (früh) > CS+ (spät)) führte lediglich im linken inferioren Parietallappen (BA 40) zu einer stärkeren Aktivierung ($p < 0,005$; „cluster size“ korrigiert mit $k > 70$ Voxel; Anhang C3, Tab. C3.1.7.).

Es konnte zudem gezeigt werden, dass der konditionierte Stimulus in der frühen Phase der Konditionierung signifikant mehr Aktivierungen verursachte als der unkonditionierte Stimulus, wohingegen letztgenannter in der späten Phase zu stärkeren Aktivierungen führte. Innerhalb der frühen Phase wies dementsprechend der Kontrast (CS+ (früh) > CS- (früh)) stärkere Aktivierungen in der rechten Inselrinde (BA 13), im rechten anterioren Cingulum (BA 32), im rechten cingulären Gyrus (BA 24), in frontalen (BA 9, 10, 46, 47), temporalen (BA 20, 21, 22, 37, 38), parietalen (BA 3, 5, 7, 40), occipitalen (BA 18, 19, 23) sowie im linken Thalamus und linken Nucleus subthalamicus auf ($p < 0,005$; „cluster size“ korrigiert mit $k > 70$ Voxel; Anhang C3, Tab. C3.1.8.). Hier ergab der Gegenkontrast auf dem gleichen Untersuchungsniveau ($p < 0,005$; „cluster size“ korrigiert mit $k > 70$ Voxel) keine stärkeren Aktivierungen.

Innerhalb der späten Phase konnten hingegen für den Kontrast (CS- (spät) > CS+ (spät)) folgende Aktivierungen festgestellt werden: In der linken Inselrinde (BA 13), im medial präfrontalen Cortex beidseits (rechts BA 9 und links BA 32) sowie in weiteren frontalen (BA 6, 10, 11, 8), temporalen (BA 39) und parietalen Cortexarealen (BA 3, 19 und 40) ($p < 0,005$; „cluster size“ korrigiert mit $k > 70$ Voxel; Anhang C3, Tab. C3.1.9.). Der Gegenkontrast (CS+ (spät) > CS- (spät)) zeigte lediglich stärkere Aktivierungen der rechten Inselrinde (BA 13), einiger temporaler Areale (BA 22 und 40) und des linken inferioren Parietallappens (BA 40) ($p < 0,005$; „cluster size“ korrigiert mit $k > 70$ Voxel; Anhang C3, Tab. C3.1.10.).

Die Interaktion Gruppe x Stimulus offenbarte, dass Frauen sowohl auf den konditionierten als auch den unkonditionierten Stimulus jeweils mit einer stärkeren neuronalen Aktivierung reagierten als Männer. Die Auflösung des Kontrasts (Frauen (CS+) > Männer (CS+)) zeigte, dass Frauen stärkere Aktivierungen der linken Inselrinde (BA 13), des linken fusiformen Gyrus (BA 37) sowie einiger frontaler (BA 9 und 46),

temporalen (BA 21, 22, 38 und 40), parietalen (BA 1, 2, 19, 40), occipitalen (BA 18 und 19) und cerebellären Arealen aufwiesen als Männer ($p < 0,005$; „cluster size“ korrigiert mit $k > 70$ Voxel; Anhang C3, Tab. C3.1.11.). Der Gegenkontrast (Männer (CS+) > Frauen (CS+)) ergab keine signifikanten Ergebnisse ($p < 0,005$; „cluster size“ korrigiert mit $k > 70$ Voxel).

Auffallend war eine stärkere limbische Aktivierung bei den Frauen für den Kontrast (Frauen (CS-) > Männer (CS-)). Frauen wiesen demnach als Reaktion auf den unkontingierten Stimulus besonders hohe limbische Aktivierungen auf. Sie aktivierten stärker in der linken Amygdala (BA 28 und 36), in der rechten Insula (BA 13) sowie im rechten und linken medial präfrontalen Cortex (jeweils BA 6). Weitere frontale (BA 3, 4, 6), temporale (BA 20, 21, 38, 41), parietale (BA 3, 5) und cerebelläre Arealen, die fusiformen Gyri beidseits (rechts BA 20, links BA 19 und BA 20) sowie der linke Globus pallidus wurden ebenso bei den Frauen stärker aktiviert als bei den Männern ($p < 0,005$; „cluster size“ korrigiert mit $k > 70$ Voxel; Anhang C3, Tab. C3.1.12.). Die Auflösung des Gegenkontrastes (Männer (CS-) > Frauen (CS-)) ergab auch hier keine signifikanten Aktivierungen ($p < 0,005$; „cluster size“ korrigiert mit $k > 70$ Voxel).

Um die Interaktion Gruppe x Stimulus weiter aufzulösen, wurde eine geschlechtsgetrennte Analyse der Konditionierungsreaktion durchgeführt. Bei den Männern zeigten sich als Reaktion auf den konditionierten Stimulus signifikant stärkere Aktivierungen in folgenden Arealen (Kontrast: CS+ > CS-): Linke Amygdala (BA 28), medial präfrontaler Gyrus beidseits (jeweils BA 6), linkes posteriores Cingulum (BA 30), rechter parahippocampaler Gyrus (BA 19) sowie ein weiteres frontales Cortexareal (BA 6), occipitale Arealen (BA 18 und 19) und ein cerebelläres Areal ($p < 0,005$; „cluster size“ korrigiert mit $k > 70$ Voxel; Anhang C3, Tab. C3.1.13.). Der Gegenkontrast (CS- > CS+) ergab lediglich stärkere Aktivierungen im mittleren und superioren frontalen Gyrus (BA 6, 8, 10, 11) ($p < 0,005$; „cluster size“ korrigiert mit $k > 70$ Voxel; Anhang C3, Tab. C3.1.14.).

Bei den Frauen waren dagegen geringere Unterschiede zwischen dem konditionierten und unkontingierten ärgerlichen Gesicht festzustellen. Sie wiesen für den Kontrast CS+ > CS- stärkere Aktivierungen in folgenden Arealen auf: Rechter Thalamus (Nucleus ventralis anterior), frontale (BA 10), temporale (BA 42), occipitale Cortexareale (BA 18) sowie ein cerebelläres Areal und linker Nucleus caudatus

($p < 0,005$; „cluster size“ korrigiert mit $k > 70$ Voxel; Anhang C3, Tab. C3.1.15.). Der Gegenkontrast (CS- > CS+) ergab lediglich stärkere Aktivierungen im rechten Nucleus caudatus ($p < 0,005$; „cluster size“ korrigiert mit $k > 70$ Voxel; Anhang C3, Tab. C3.1.16.).

Eine noch differenziertere Analyse der Kontraste wurde aufgrund der signifikanten Dreifach-Interaktion Gruppe x Phase x Stimulus durchgeführt. Frauen aktivierten in vielen Hirnarealen sowohl in der frühen als auch in der späten Konditionierungsphase bei der Betrachtung des konditionierten Stimulus stärker als Männer. Auch die differenzierte Betrachtung des unkonditionierten Stimulus wies einen ähnlichen Geschlechts- und Phaseneffekt auf. Der Kontrast (Frauen (früh, CS+) > Männer (früh, CS+)) zeigte stärkere Aktivierungen in frontalen (BA 9, 45, 46, 47), temporalen (BA 21, 22, 38, 39), parietalen (BA 40), occipitalen (BA 18, 19) sowie cerebellären Arealen und in den fusiformen Gyri beidseits (jeweils BA 20) ($p < 0,005$; „cluster size“ korrigiert mit $k > 70$ Voxel; Anhang C3, Tab. C3.1.17.). Die Auflösung des Gegenkontrastes (Männer (früh, CS+) > Frauen (früh, CS+)) brachte keine signifikanten Aktivierungen zum Vorschein ($p < 0,005$; „cluster size“ korrigiert mit $k > 70$ Voxel). In der späten Phase wiesen Frauen während der Betrachtung der konditionierten Stimuli stärkere Aktivierungen im linken posterioren Cingulum (BA 30 und 31), in einigen frontalen (BA 6, 8, 9, 43, 44), temporalen (BA 21, 22, 39, 40), parietalen (BA 2, 40) und cerebellären Arealen sowie einem occipitalen Cortexareal (BA 31), dem linken fusiformen Gyrus (BA 37) und dem rechten Putamen auf als Männer ($p < 0,005$; „cluster size“ korrigiert mit $k > 70$ Voxel; Anhang C3, Tab. C3.1.18.). Die Auflösung des Gegenkontrasts ergab auch hier keine signifikanten Aktivierungen ($p < 0,005$; „cluster size“ korrigiert mit $k > 70$ Voxel).

Besonders ausgeprägt war der Geschlechtsunterschied hinsichtlich der Aktivierungen, welche durch das unkonditionierte Gesicht hervorgerufen wurden innerhalb der späten Phase. Frauen wiesen stärkere Aktivierungen der linken Amygdala (BA 28 und 36), der rechten Insula (BA 13), des rechten cingulären Gyrus (BA 32), des rechten und linken medialen präfrontalen Cortex (jeweils BA 6), weiterer frontaler (BA 6 und 44), temporaler (BA 22 und 41) sowie cerebellärer Areale, des linken fusiformen Gyrus (BA 19 und 20) und des linken Putamens und Claustrums auf, als dies bei Männern der Fall war ($p < 0,005$; „cluster size“ korrigiert mit $k > 70$ Voxel; Anhang C3,

Tab. C3.1.19.). Die Auflösung des Gegenkontrastes zeigte keine signifikant stärkeren Aktivierungen bei den Männern ($p < 0,005$; „cluster size“ korrigiert mit $k > 70$ Voxel).

Zuletzt fiel auf, dass innerhalb der Gruppen die neuronalen Aktivierungen sowohl als Antwort auf das konditionierte als auch auf das unkonditionierte Gesicht jeweils in der späten Phase der Konditionierung stärker ausfielen als in der frühen Phase.

Zusammenfassend lässt sich bis hierhin festhalten, dass die Konditionierung mit ärgerlichen Gesichtern bei Frauen mehr Hirnareale stärker aktivierte als bei den Männern (Haupteffekt der Gruppe). Unabhängig von der Gruppe zeigte sich zudem ein Phaseneffekt mit stärkerer limbischer Aktivität innerhalb der späten Konditionierungsphase (Haupteffekt der Phase). Überdies führte der konditionierte Stimulus zu einer stärkeren limbischen Aktivierung als der unkonditionierte Stimulus (Haupteffekt des Stimulus). Eine differenzierte Analyse der signifikanten dreifach-Interaktion verdeutlichte, dass der Geschlechtseffekt insbesondere auf einer stärkeren Aktivierung von Arealen der zentralen Angstverarbeitung bei den Frauen in der späten Phase der Konditionierung als Reaktion auf das unkonditionierte Gesicht beruhte. Männer hingegen zeigten lediglich innerhalb der frühen Phase limbische Aktivierungen als Antwort auf den konditionierten Stimulus (rechter parahippocampaler Gyrus und medial präfrontaler Cortex beidseits). In der späten Phase konnte bei ihnen kein Stimuluseffekt im Sinne der Aktivierung limbischer Areale festgestellt werden.

4.4.2.1. Ist Furchtkonditionierung mit ärgerlichen Gesichtsausdrücken leichter als mit neutralen?

Um Aussagen über einen möglichen Einfluss der Emotion (neutral / ärgerlich) auf die Konditionierungsreaktion treffen zu können, wurde eine Full-Factorial ANOVA für die konditionierten Stimuli (a_1 (CS+)/ n_1 (CS+)) separat berechnet. Die Gruppe (Frauen/Männer) diente als Zwischensubjektfaktor, die Emotion (neutral / ärgerlich) sowie die Phase (früh / spät) bildeten die Innersubjektfaktoren.

Bei der Analyse der konditionierten Gesichtsausdrücke zeigten sich signifikante Haupteffekte der Emotion, der Konditionierungsphase sowie der Gruppe jeweils für $p < 0,005$; „cluster size“ korrigiert mit $k > 70$ Voxel. Es konnte jedoch keine signifikante Interaktion festgestellt werden.

Die Post hoc Analyse ergab, dass der Haupteffekt der Emotion auf einer höheren Aktivierung des linken parahippocampalen Gyri (BA 19) sowie des linken medialen präfrontalen Cortex (BA 8 und 9) bei der Betrachtung des neutralen Stimulus im Vergleich zum ärgerlichen Stimulus beruhte. Zudem wurden einige frontale (BA 8), temporale (BA 39), parietale (BA 39 und 40) und cerebelläre Areale (u. a. Tonsillen) stärker aktiviert ($p < 0,005$; „cluster size“ korrigiert mit $k > 70$ Voxel; Anhang C3, Tab. C3.2.1.). Die ärgerlichen Stimuli führten lediglich zu einer stärkeren Aktivierung des rechten mittleren temporalen Gyri (BA 22) ($p < 0,005$; „cluster size“ korrigiert mit $k > 70$ Voxel; Anhang C3, Tab. C3.2.2.).

Der Haupteffekt der Phase beruhte auf der stärkeren Aktivierung vor allem limbischer Areale in der späten Konditionierungsphase im Vergleich zur frühen Phase. Es wurden die beiden Inselrinden (jeweils BA 13), die anterioren Cinguli beidseits (BA 24, 25 und 32) sowie die rechten und linken parahippocampalen Gyri (BA 30, 35 und 36) in der späten Phase stärker aktiviert. Zudem wiesen einige frontale (BA 11) und parietale Areale (BA 7) sowie die Nuclei caudatii stärkere Aktivierungen in der späten Phase auf ($p < 0,005$; „cluster size“ korrigiert mit $k > 70$ Voxel; Anhang C3, Tab. C3.2.3.). Im Gegensatz dazu wurden in der frühen Konditionierungsphase frontale (BA 6 und 8) und parietale Rindenareale (BA 40) stärker aktiviert ($p < 0,005$; „cluster size“ korrigiert mit $k > 70$ Voxel; Anhang C3, Tab. C3.2.4.).

Die Post hoc Analyse des Haupteffekts der Gruppe ergab, dass Frauen während der Präsentation der konditionierten Stimuli wesentlich höhere Aktivierungen in einer Vielzahl von Hirnareale aufwiesen als Männer. Sie aktivierten signifikant stärker in mehreren frontalen (BA 6, 8 und 9), temporalen (BA 21, 22 und 39), parietalen (BA 2, 19 und 40), occipitalen (BA 18 und 19) und cerebellären Arealen sowie im rechten Putamen und linken fusiformen Gyri (BA 37) ($p < 0,005$; „cluster size“ korrigiert mit $k > 70$ Voxel; Anhang C3, Tab. C3.2.5.). Männer hingegen wiesen auf dem gleichen Signifikanzniveau keine stärkeren Aktivierungen auf als Frauen.

Zusammenfassend zeigte sich ein Haupteffekt der Emotion, der unter anderem auf der Aktivierung des linken Parahippocampus sowie des linken medial präfrontalen Cortex während der Betrachtung der konditionierten neutralen Gesichter beruhte. Dieses Ergebnis spricht gegen eine leichtere Konditionierbarkeit mit ärgerlichen Gesichtern.

Wie schon in der separaten Analyse der ärgerlichen Stimuli konnte auch für die konditionierten Stimuli eine Phasenabhängigkeit mit stärkerer neuronaler Aktivierung innerhalb der späten Konditionierungsphase nachgewiesen werden. Ein signifikanter Geschlechtseffekt beruhte auf der höheren Aktivierung verschiedener Cortexareale bei den Frauen. Limbische Areale wurden bei den Frauen allerdings nicht stärker aktiviert als bei den Männern.

4.5. Aktivierungsintensitäten in den „regions of interest“ (ROIs)

Um Unterschiede bezüglich der Aktivierungsintensitäten innerhalb der „regions of interest“ gezielt zu analysieren, erfolgten erneut varianzanalytische Berechnungen.

Mit Hilfe des Allgemeinen Linearen Modells (ALM) für Messwiederholungen wurden separat für die drei Gesichter (a1, a2, n1) jeweils dreifaktorielle ANOVAs mit dem Zwischensubjektfaktor Gruppe (Frauen/Männer) und den Innersubjektfaktoren Phase (früh/spät) und Lateralisation (rechts/links) für jede der vier ROIs, die bei der Konditionierung eine Rolle spielen (Amygdala, Insula, anteriores Cingulum, parahippocampaler Gyrus (62,99)), gerechnet (1. ANOVA). Hiermit konnten signifikante Unterschiede bezüglich des Geschlechts, der Lateralisation und der Phase sowie mögliche Interaktionen bestimmt werden. Um auch die Emotionen der Stimuli (ärgerlich/neutral) auf signifikante Unterschiede zu testen, wurden zusätzlich jeweils dreifaktorielle ANOVAs mit dem Zwischensubjektfaktor Gruppe (Frauen/Männer) und den Innersubjektfaktoren Emotion (ärgerlich/neutral) und Phase (früh/spät) für die beiden konditionierten Stimuli (n1 (CS+) und a1 (CS+)) erstellt (2. ANOVA). Der Einfluss des Stimulus (CS+/CS-) wurde durch eine ANOVA mit dem Zwischensubjektfaktor Gruppe (Frauen/Männer) und den Innersubjektfaktoren Stimulus (CS+/CS-) und Phase (früh/spät) für die ärgerlichen Stimuli ermittelt (3. ANOVA). Signifikante Haupteffekte wurden mittels Post hoc t-Tests weiter aufgeschlüsselt, um die Richtung des Effekts bestimmen zu können. Im Falle signifikanter Interaktionen wurden diese ebenfalls mit Hilfe von Post hoc t-Tests aufgelöst.

4.5.1. Ergebnisse der 1. ANOVA

Die Tabelle 11 soll zunächst einen Überblick über alle signifikanten Haupteffekte und Interaktionen, die im Rahmen der 1. ANOVA berechnet wurden, verschaffen.

Detaillierte Darstellungen der nicht signifikanten Ergebnisse finden sich im Anhang (Anhang C4.1.).

	Amygdala	ACC	Insula	PPH
n1 (CS+)				<i>Interaktion: Geschlecht x Phase x Lateralisation</i>
a1 (CS+)		<i>Haupteffekt der Gruppe: Frauen > Männer</i>	<i>Haupteffekt der Gruppe: Frauen > Männer</i>	
a2 (CS-)	<i>Interaktion: Phase x Geschlecht x Lateralisation</i>	<i>Haupteffekt der Phase: spät > früh</i>	<i>Interaktion: Phase x Geschlecht</i>	<i>Haupteffekt der Gruppe: Frauen > Männer Interaktion: Phase x Lateralisation x Geschlecht</i>

Tab. 11: *Signifikante Haupteffekte und Interaktionen im Rahmen der 1. ANOVA. ACC=anteriöer cingulärer Cortex, PPH=Parahippocampus, parahippocampaler Gyrus*

4.5.1.1. Konditionierter neutraler Stimulus (CS+ (n1))

Im Rahmen der dreifaktoriellen ANOVA (Phase: früh / spät; Lateralisation: rechts / links; Geschlecht: Frauen / Männer) zeigte sich eine signifikante Interaktion (Phase x Lateralisation x Geschlecht; $F(1;1,0) = 4,68$; $p = 0,038$; $\eta = 0,12$), die wohl am wahrscheinlichsten auf einer zunehmenden Aktivierung beider parahippocampaler Gyri von der frühen zur späten Phase bei den Frauen beruhte (Abb. 23). Die Phasenunterschiede sind zwar nicht signifikant, weisen aber einen statistischen Trend auf (linker PPH (früh): $-0,31 (\pm 0,83)$, (spät): $0,40 (\pm 1,53)$, $p = 0,122$; rechter PPH (früh): $-0,05 (\pm 1,08)$, (spät): $0,42 (\pm 1,38)$, $p = 0,278$, t-Test für verbundene Stichproben). Die Unterschiede waren in der Männergruppe geringer ausgeprägt (linker PPH (früh): $-0,06 (\pm 1,33)$, (spät): $-0,07 (\pm 1,78)$, $p = 0,996$; rechter PPH (früh): $-0,15 (\pm 1,27)$, (spät): $0,23 (\pm 1,63)$, $p = 0,381$, t-Test für verbundene Stichproben). Zusätzlich wiesen Männer einen Trend zur stärkeren Aktivierung im rechten parahippocampalen

Gyrus im Vergleich zum linken parahippocampalen Gyrus innerhalb der späten Phase auf (linker PPH (spät): $-0,07 (\pm 1,78)$, rechter PPH (spät): $0,23 (\pm 1,63)$, $p = 0,159$, t-Test für verbundene Stichproben). Die Geschlechtsunterschiede in der frühen und der späten Phase sind nicht signifikant (linker PPH, früh, Frauen: $-0,31 (\pm 0,83)$, Männer: $-0,06 (\pm 1,33)$, $p = 0,513$; linker PPH, spät, Frauen: $0,40 (\pm 1,53)$, Männer: $-0,07 (\pm 1,78)$, $p = 0,411$; rechter PPH, früh, Frauen: $-0,05 (\pm 1,08)$, Männer: $-0,15 (\pm 1,27)$, $p = 0,794$; rechter PPH, spät, Frauen: $0,42 (\pm 1,38)$, Männer: $0,23 (\pm 1,63)$, $p = 0,713$, t-Test für unabhängige Stichproben).

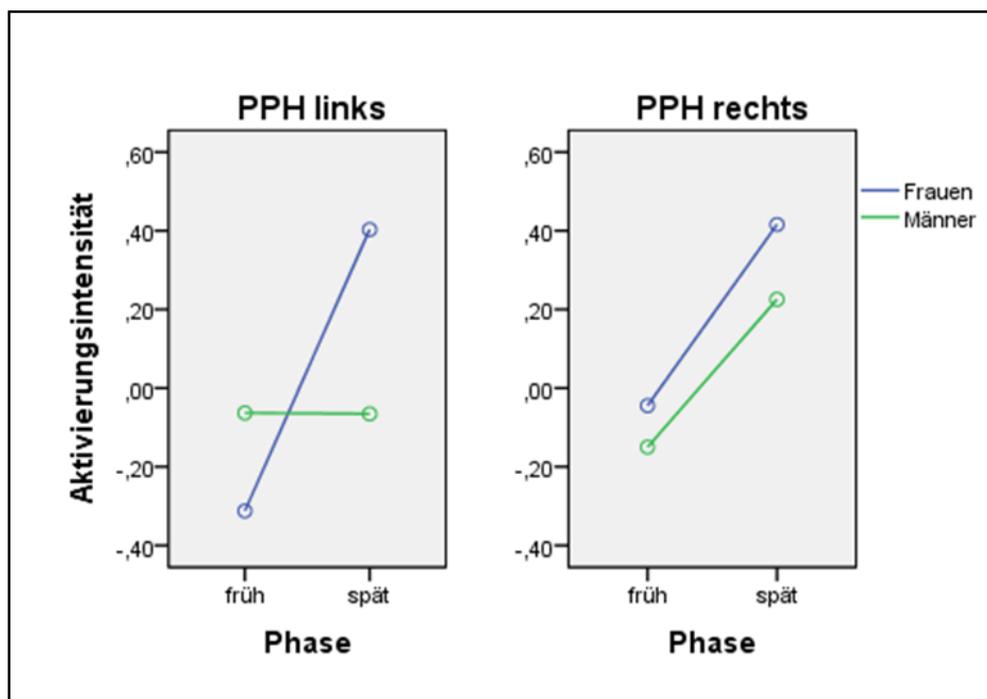


Abb. 23: *Interaktion Phase x Lateralisation x Geschlecht.* Die Grafiken veranschaulichen, dass die Aktivierungen insbesondere im linken parahippocampalen Gyrus bei den Frauen von der frühen zur späten Phase hin stärker zunahmten, als dies bei den Männern der Fall war.

Die übrigen Haupteffekte sowie Interaktionen in den „regions of interest“ waren nicht signifikant. Insbesondere konnten in den Amygdalae keine signifikanten Haupteffekte und / oder Interaktionen für die Präsentation des konditionierten neutralen Stimulus nachgewiesen werden (siehe Anhang C4, Tab. C4.1.1. – C4.1.4.).

4.5.1.2. Konditionierter ärgerlicher Stimulus (CS+ (a1))

Im Rahmen der dreifaktoriellen ANOVA (Phase: früh/spät; Lateralisation: rechts/links; Geschlecht: Frauen/Männer) konnten für die Präsentation des konditionierten Stimulus (CS+ (a1)) signifikante Haupteffekte der Gruppe sowohl in den anterioren Cinguli ($F(1;33)=4,92$; $p=0,034$; $\eta=0,13$) (Abb. 24) als auch in beiden Inselrinden ($F(1;33)=6,06$; $p=0,019$; $\eta=0,16$) (Abb. 25) nachgewiesen werden. Die Ergebnisse der Post hoc Tests zeigen, dass Frauen in beiden Hirnregionen jeweils stärkere Aktivierungen aufwiesen als Männer (ACC beidseits: Frauen: 0,48 ($\pm 1,02$), Männer: -0,29 ($\pm 1,02$), $p=0,034$; Insulae beidseits: Frauen: 1,06 ($\pm 1,04$), Männer: 0,20 ($\pm 1,04$), $p=0,019$, jeweils t-Test für unabhängige Stichproben).

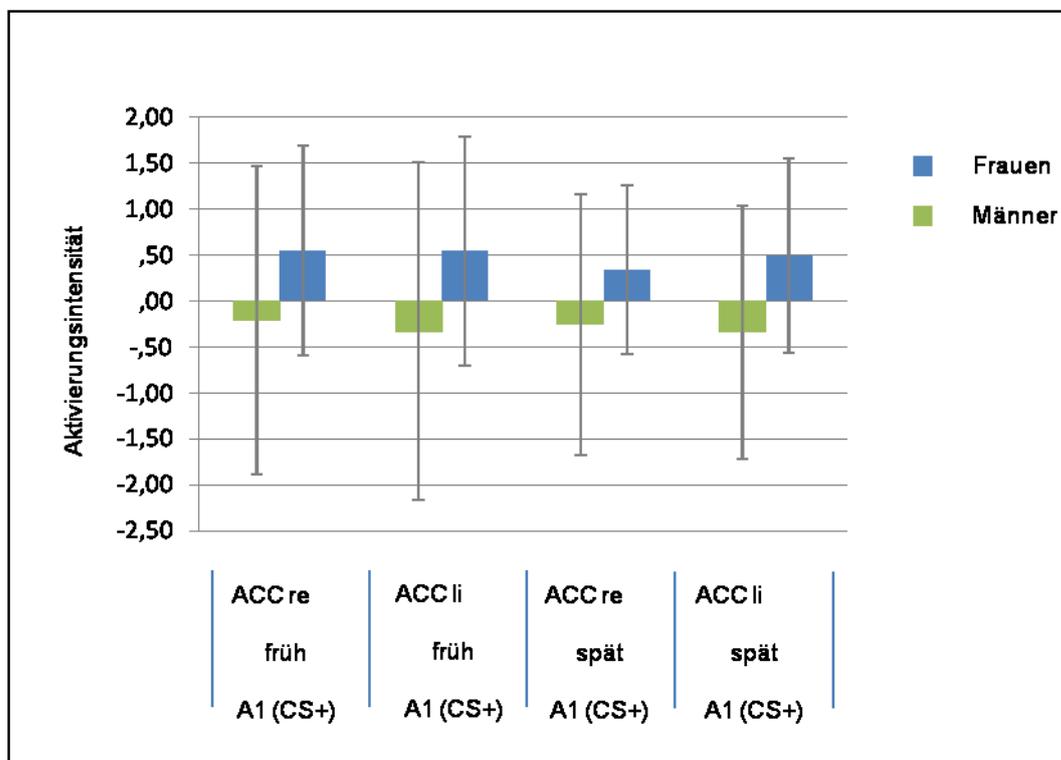


Abb. 24: Aktivierungsintensitäten in den anterioren Cinguli beidseits während der Präsentation des konditionierten ärgerlichen Stimulus (a1 (CS+)), getrennt nach Lateralisation (rechts/links), Phase (früh/spät) und Gruppe (Frauen/Männer). Frauen wiesen signifikant stärkere Aktivierungen auf als Männer ($p = 0,034$).

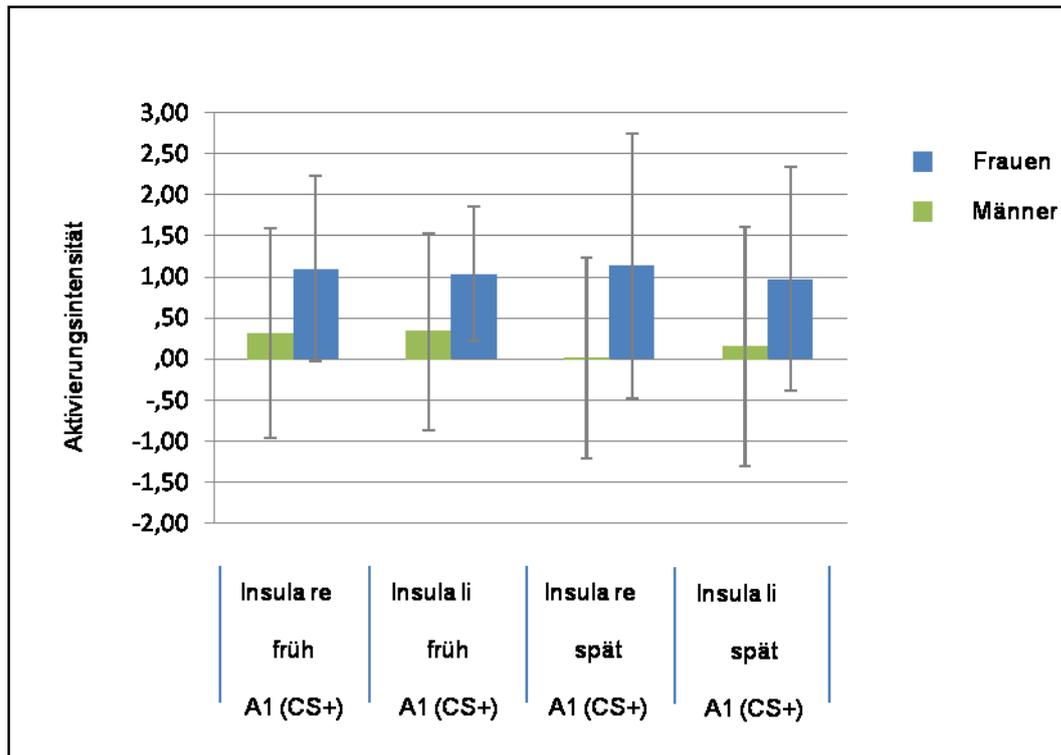


Abb. 25: Aktivierungsintensitäten in den Inselrinden beidseits während der Präsentation des konditionierten ärgerlichen Stimulus (a1 (CS+)), getrennt nach Lateralisation (rechts/links), Phase (früh/spät) und Gruppe (Frauen/Männer). Frauen wiesen signifikant stärkere Aktivierungen auf als Männer ($p = 0,019$).

Die übrigen Haupteffekte sowie die Interaktionen in den genannten Hirnregionen waren nicht signifikant. Insbesondere konnten in den Amygdalae keine signifikanten Haupteffekte und/oder Interaktionen für die Präsentation des konditionierten ärgerlichen Stimulus nachgewiesen werden (siehe Anhang C4, Tab. C4.1.5. – C4.1.8.).

4.5.1.3. Unkonditionierter ärgerlicher Stimulus (a2 (CS-))

Für den unkonditionierten ärgerlichen Stimulus ergaben sich im Rahmen der dreifaktoriellen ANOVA (Phase: früh/spät; Lateralisation: rechts/links; Geschlecht: Frauen/Männer) zwei signifikante Haupteffekte: Einerseits zeigte sich ein signifikanter Haupteffekt der Phase in den anterioren Cinguli ($F(1;1,0) = 4,96$; $p = 0,033$; $\eta = 0,13$) (Abb. 26). Dieser beruhte auf einer signifikant stärkeren Aktivierung innerhalb der späten Phase im Vergleich zur frühen Phase (ACC beidseits, früh: $-0,62 (\pm 1,38)$, spät: $0,08 (\pm 1,44)$, $p = 0,033$, t-Test für verbundene Stichproben). Das Ergebnis war

unabhängig vom Geschlecht der Probanden (kein signifikanter Haupteffekt der Gruppe und keine signifikante Interaktion, siehe Anhang C4, Tab. C4.1.10.).

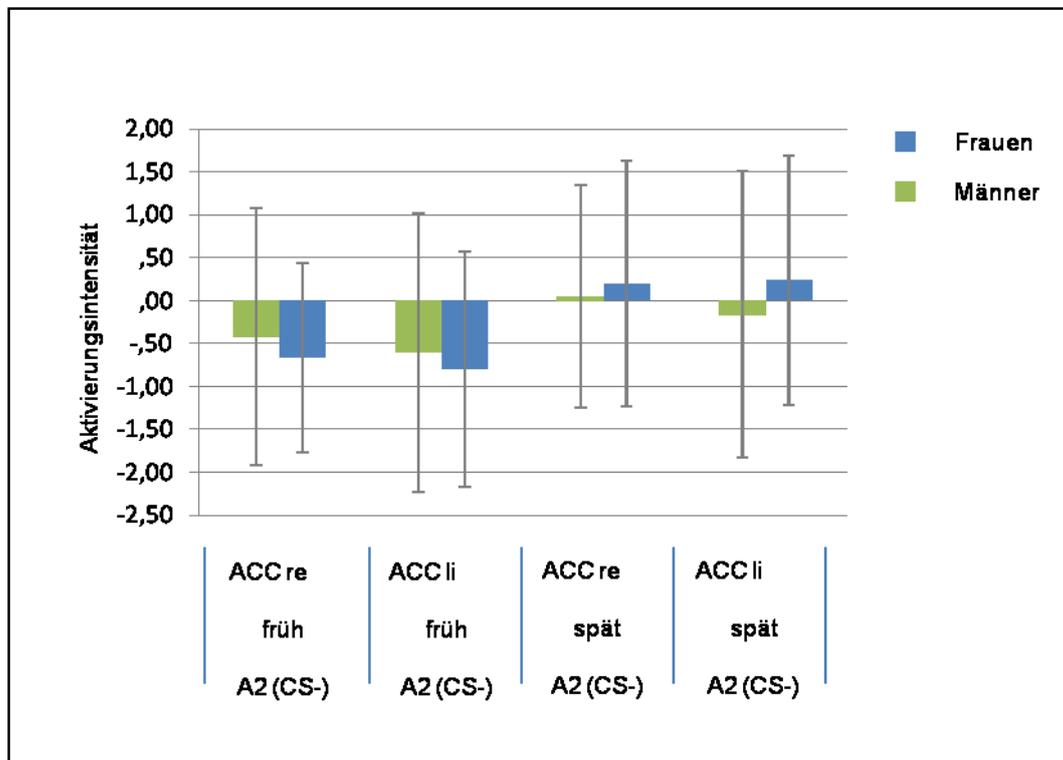


Abb. 26: Während der Präsentation des unkonditionierten ärgerlichen Stimulus (CS-(a2)) zeigte sich eine signifikant höhere Aktivierung der anterioren Cinguli in der späten Konditionierungsphase im Vergleich zur frühen Phase ($p = 0,033$).

Andererseits zeigte sich ein signifikanter Gruppenunterschiede in den parahippocampalen Gyri (signifikanter Haupteffekt) ($F(1;33) = 5,51$; $p = 0,025$, $\eta = 0,14$) (Abb. 27). Der Post hoc t-Test für unabhängige Stichproben verdeutlichte, dass diese auf stärkeren Aktivierungen der parahippocampalen Gyri bei den Frauen im Vergleich zu den Männern beruhten (Frauen: $0,32 (\pm 1,11)$, Männer: $-0,56 (\pm 1,11)$, $p = 0,025$).

Die Auflösung der dreifach-Interaktion (Phase x Geschlecht x Lateralisation) ($F(1;1,0) = 5,38$; $p = 0,027$; $\eta = 0,14$) zeigte, dass die Gruppenunterschiede lediglich innerhalb der späten Phase signifikant waren (rechter PPH (Frauen): $0,81 (\pm 1,27)$, (Männer): $-0,52 (\pm 1,53)$, $p = 0,009$, linker PPH (Frauen): $0,78 (\pm 1,13)$, (Männer): $-0,46 (\pm 1,61)$, $p = 0,013$; frühe Phase: rechter PPH (Frauen): $-0,24 (\pm 0,94)$, (Männer): $-$

0,40 ($\pm 1,67$), $p = 0,724$ linker PPH (Frauen): - 0,08 ($\pm 0,93$), (Männer): - 0,86 ($\pm 1,96$), $p = 0,146$, jeweils t-Test für unabhängige Stichproben). Zudem nahmen die Aktivierungen in beiden parahippocampalen Gyri von der frühen zur späten Phase bei den Frauen zu (Abb. 28). Die Phasenunterschiede sind jeweils signifikant (rechter PPH (früh): - 0,24 ($\pm 0,94$), (spät): 0,81 ($\pm 1,27$), $p = 0,015$, linker PPH (früh): - 0,08 ($\pm 0,93$), (spät): 0,78 ($\pm 1,13$), $p = 0,028$; Männer: rechter PPH (früh): - 0,40 ($\pm 1,67$), (spät): - 0,52 ($\pm 1,53$), $p = 0,791$, linker PPH (früh): - 0,86 ($\pm 1,96$), (spät): - 0,46 ($\pm 1,61$), $p = 0,412$, jeweils t-Test für abhängige Stichproben).

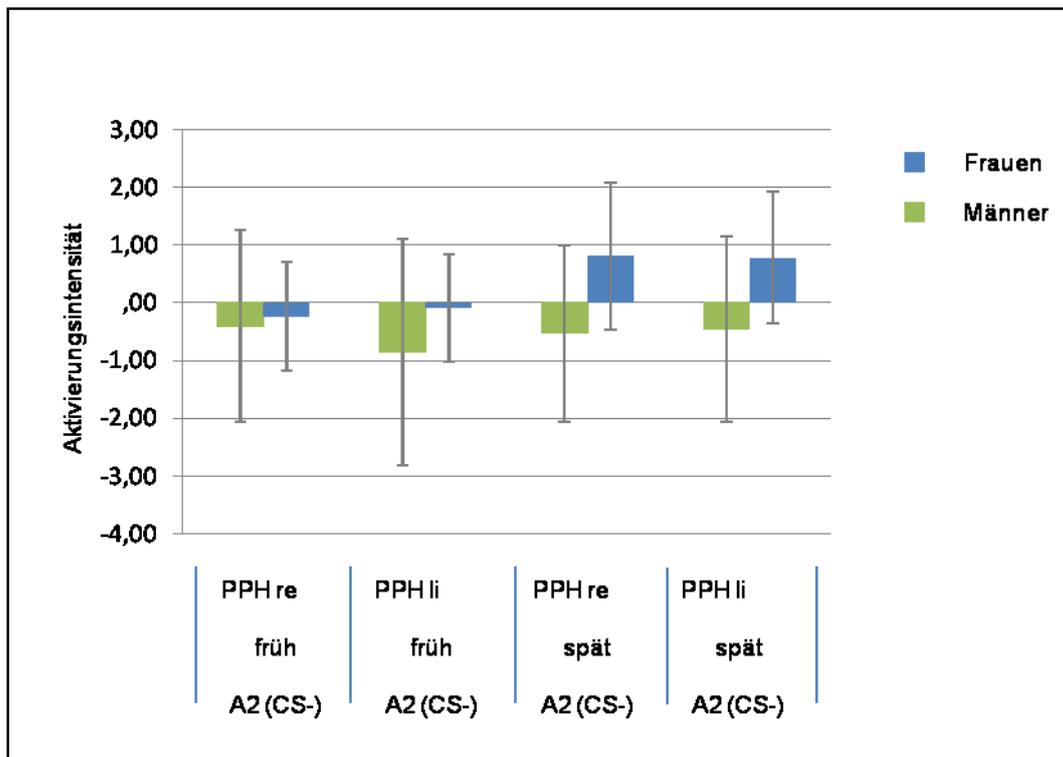


Abb. 27: Während der Präsentation des unconditionierten ärgerlichen Stimulus (CS-(a2)) zeigten sich innerhalb der späten Konditionierungsphase bei den Frauen signifikant höhere Aktivierungen der parahippocampalen Gyri als bei den Männern ($p=0,025$).

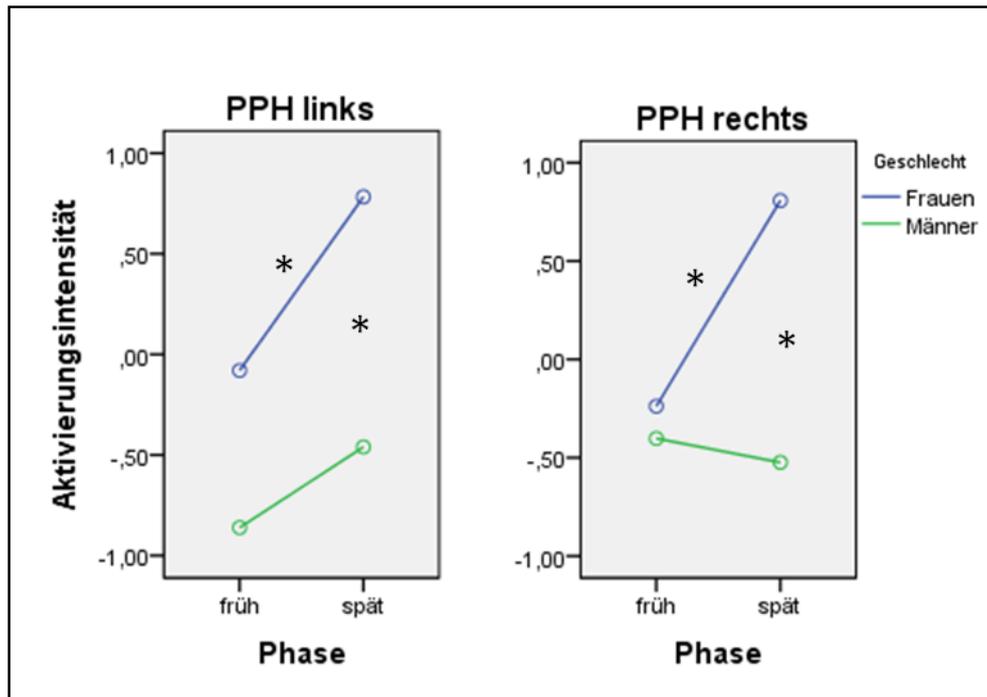


Abb. 28: Bei den Frauen nahmen die Aktivierungen in den parahippocampalen Gyri von der frühen zur späten Phase hin jeweils zu (rechts: $p = 0,015$, links: $p = 0,028$). Bei den Männern zeigte sich diesbezüglich hingegen kein signifikanter Phasenunterschied. Zudem wiesen Frauen innerhalb der späten Phase signifikant höhere Aktivierungen beider parahippocampaler Gyri auf als Männer (rechts: $p = 0,009$, links: $p = 0,013$).

Des Weiteren konnten folgende signifikante Interaktionen nachgewiesen werden: In den Amygdalae zeigte sich eine dreifach-Interaktion (Phase x Geschlecht x Lateralisation) ($F(1;1,0) = 6,60$; $p = 0,015$; $\eta = 0,17$), die auf einem signifikanten Phasenunterschied in der rechten Amygdala bei den Frauen beruhte (rechte Amygdala, Frauen (früh): $-0,08 (\pm 1,11)$, (spät): $0,8 (\pm 1,09)$, $p = 0,03$; linke Amygdala, Frauen (früh): $-0,15 (\pm 1,14)$, (spät): $0,50 (\pm 0,94)$, $p = 0,081$, jeweils t-Test für verbundene Stichproben). Die Abbildung 29 veranschaulicht, dass die Aktivierung in der rechten Amygdala bei den Frauen von der frühen zur späten Phase hin zunahm, während sie bei den Männern tendenziell eher abnahm. Die Phasenunterschiede bei den Männern waren nicht signifikant (rechte Amygdala, Männer (früh): $-0,28 (\pm 2,37)$, (spät): $-0,63 (\pm 1,49)$, $p = 0,482$; linke Amygdala, Männer (früh): $-0,80 (\pm 2,77)$, (spät): $-0,49 (\pm 1,75)$, $p = 0,524$, jeweils t-Test für verbundene Stichproben).

Zusätzlich sind die Geschlechtsunterschiede innerhalb der späten Phase in beiden Amygdalae signifikant (rechte Amygdala, spät (Frauen): 0,8 ($\pm 1,09$), (Männer): -0,63 ($\pm 1,49$), $p = 0,003$; linke Amygdala, spät (Frauen): 0,5 ($\pm 0,94$), (Männer): -0,49 ($\pm 1,75$), $p = 0,048$, jeweils t-Test für unabhängige Stichproben). Die Geschlechtsunterschiede in der frühen Phase sind nicht signifikant (rechte Amygdala, früh (Frauen): -0,08 ($\pm 1,11$) (Männer): -0,28 ($\pm 2,37$), $p = 0,754$; linke Amygdala, früh (Frauen): -0,15 ($\pm 1,14$), (Männer): -0,80 ($\pm 2,77$), $p = 0,373$, jeweils t-Test für unabhängige Stichproben).

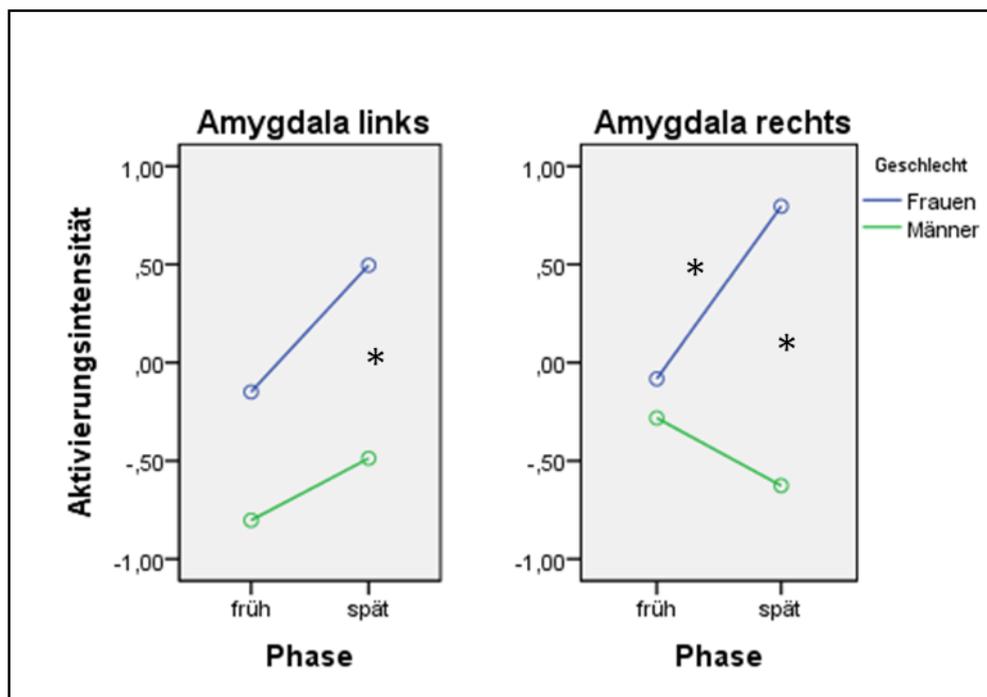


Abb. 29: In der rechten Amygdala konnte ein signifikanter Phasenunterschied bei den Frauen beobachtet werden. Sie wiesen eine zunehmende Aktivierung der Amygdala von der frühen zur späten Phase auf ($p = 0,03$). Zusätzlich sind die Geschlechtsunterschiede innerhalb der späten Phase in beiden Amygdalae signifikant (rechts: $p = 0,003$, links: $p = 0,048$).

Wie die Abbildung 30 illustriert, beruhte die Interaktion (Phase x Geschlecht) in den Inselrinden ($F(1;1,0) = 4,18$; $p = 0,049$; $\eta^2 = 0,11$) auf einer stärkeren Aktivierung bei den Frauen in der späten Phase (Frauen, rechte Inselrinde, früh: -0,18 ($\pm 1,18$), spät: 1,08 ($\pm 1,45$), $p = 0,013$, Frauen, linke Inselrinde, früh: 0,01 ($\pm 0,91$), spät: 0,85 ($\pm 1,19$), $p = 0,017$; Männer rechte Inselrinde, früh: -0,21 ($\pm 1,14$), spät: -0,31 ($\pm 1,38$),

$p = 0,807$, Männer, linke Inselrinde, früh: $-0,01 (\pm 1,17)$, spät: $-0,10 (\pm 1,46)$, $p = 0,847$, jeweils t-Test für verbundene Stichproben). Zusätzlich sind die Gruppenunterschiede in der späten Phase jeweils signifikant (Frauen, rechte Inselrinde: $1,08 (\pm 1,45)$, Männer, rechte Inselrinde: $-0,31 (\pm 1,38)$, $p = 0,006$, Frauen, linke Inselrinde: $0,85 (\pm 1,19)$, Männer, linke Inselrinde: $-0,1 (\pm 1,46)$, $p = 0,044$; frühe Phase: Frauen, rechte Inselrinde: $-0,18 (\pm 1,18)$, Männer, rechte Inselrinde: $-0,21 (\pm 1,14)$, $p = 0,935$, Frauen, linke Inselrinde: $0,01 (\pm 0,91)$, Männer, linke Inselrinde: $-0,01 (\pm 1,17)$, $p = 0,955$, t-Test für unabhängige Stichproben).

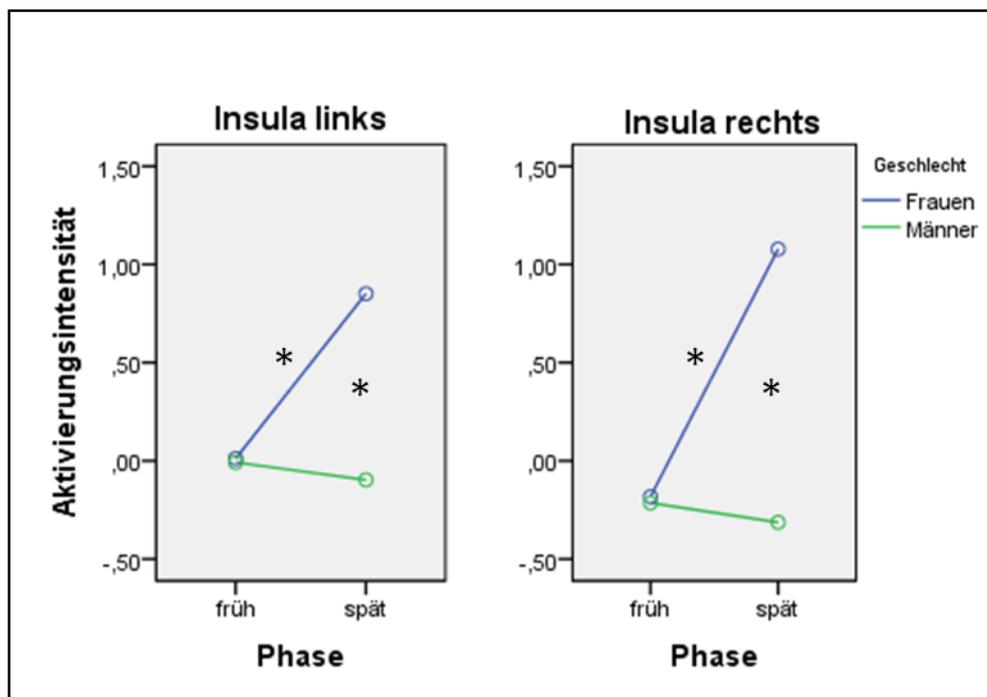


Abb. 30: Die Darstellung der Interaktion Phase \times Geschlecht in den Inselrinden zeigt, dass die Aktivierungsintensitäten bei den Frauen in der späten Phase jeweils höher waren als in der frühen Phase (rechts: $p = 0,013$, links: $p = 0,017$). Die Gruppenunterschiede innerhalb der späten Phase sind ebenfalls signifikant (rechts: $p = 0,006$, links: $p = 0,004$).

Die nicht signifikanten Haupteffekte und Interaktionen befinden sich im Anhang C4 (Tab. C4.1.9 – C4.1.12).

4.5.2. Ergebnisse der 2. ANOVA

Die Tabelle 12 soll zunächst einen Überblick über alle signifikanten Haupteffekte und Interaktionen, die im Rahmen der 2. ANOVA berechnet wurden, verschaffen. Detaillierte Darstellungen der nicht signifikanten Ergebnisse befinden sich im Anhang C4.2.

	Amygdala	ACC	Insula	PPH
n1 (CS+)/ a1 (CS+)			<i>Haupteffekt der Gruppe (beidseits): Frauen > Männer</i>	

Tab. 12: *Signifikante Haupteffekte und Interaktionen im Rahmen der 2. ANOVA. ACC=anteriöer cingulärer Cortex, PPH=Parahippocampus, parahippocampaler Gyrus*

Im Rahmen der dreifaktoriellen ANOVA (Phase: früh/spät; Emotion: neutral/ärgerlich; Geschlecht: Frauen/Männer) zeigte sich ein signifikanter Haupteffekt der Gruppe in der rechten Insula ($F(1;33) = 6,88$; $p = 0,013$; $\eta = 0,17$). Frauen wiesen als Reaktion auf die konditionierten Stimuli höhere Aktivierungen auf als Männer (Frauen: $0,93 (\pm 0,76)$, Männer: $0,25 (\pm 0,76)$, $p = 0,013$, t-Test für unabhängige Stichproben). Der gleiche Haupteffekt war auch in der linken Insula nachweisbar ($F(1;33) = 7,46$; $p = 0,010$; $\eta = 0,18$). Auch hier beruhte er auf einer signifikant stärkeren Aktivierung als Reaktion auf die beiden konditionierten Stimuli bei den Frauen im Vergleich zu den Männern (Frauen: $0,84 (\pm 0,60)$, Männer: $0,28 (\pm 0,60)$, $p = 0,010$), t-Test für unabhängige Stichproben). Es fanden sich keine weiteren signifikanten Haupteffekte und / oder Interaktionen in den anderen ROIs (siehe Anhang C4.2., Tab. C4.2.1.- C4.2.8.).

4.5.3. Ergebnisse der 3. ANOVA

Die Tabelle 13 soll zunächst einen Überblick über alle signifikanten Haupteffekte und Interaktionen, die im Rahmen der 3. ANOVA berechnet wurden, verschaffen. Detaillierte Darstellungen der nicht signifikanten Ergebnisse befinden sich im Anhang C4.3.

	Amygdala	ACC	Insula	PPH
a1 (CS+) / a2 (CS-)	Haupteffekt der Gruppe (rechts): Frauen > Männer	Interaktion (rechts): Phase x Stimulus	<i>Haupteffekt der Gruppe (beidseits): Frauen > Männer</i> <i>Haupteffekt des Stimulus (beidseits): CS+ > CS-</i> <i>Interaktion (rechte Insula): Phase x Stimulus</i>	

Tab. 13: *Signifikante Haupteffekte und Interaktionen im Rahmen der 3. ANOVA. ACC=anteriöer cingulärer Cortex, PPH=Parahippocampus, parahippocampaler Gyrus*

Im Rahmen der dreifaktoriellen ANOVA (Phase: früh / spät; Stimulus: konditioniert / unkonditioniert; Geschlecht: Frauen / Männer) konnte ein signifikanter Haupteffekt der Gruppe in der rechten Amygdala nachgewiesen werden (F (1;33) = 5,68; p = 0,023; $\eta^2 = 0,15$). Auch hier beruhte er auf einer stärkeren Aktivierung bei den Frauen als bei den Männern (Frauen: 0,58 ($\pm 0,97$); Männer: - 0,21 ($\pm 0,98$), p = 0,023).

Darüber hinaus zeigte sich im Rahmen der dreifaktoriellen ANOVA (Phase: früh / spät; Stimulus: konditioniert / unkonditioniert; Geschlecht: Frauen / Männer) eine signifikante Interaktion (Phase x Stimulus) im rechten anterioren Cingulum (F (1;33) = 4,45; p = 0,043; $\eta^2 = 0,12$). Die Interaktion beruhte auf einer höheren Signalintensität innerhalb der frühen Konditionierungsphase durch den konditionierten Stimulus im Vergleich zum unkonditionierten Stimulus (Abb. 31). Der Unterschied zwischen den Stimuli war innerhalb der frühen Phase signifikant (frühe Phase: a1 (CS+): 0,16 ($\pm 1,47$); a2 (CS-): - 0,54 ($\pm 1,31$), p = 0,034, späte Phase: (CS+): 0,03 ($\pm 1,22$); a2 (CS-): 0,13 ($\pm 1,35$), p = 0,767, jeweils t-Test für verbundene Stichproben). Das Ergebnis war vom Geschlecht unabhängig (kein signifikanter Haupteffekt und keine signifikante Interaktion der Gruppe).

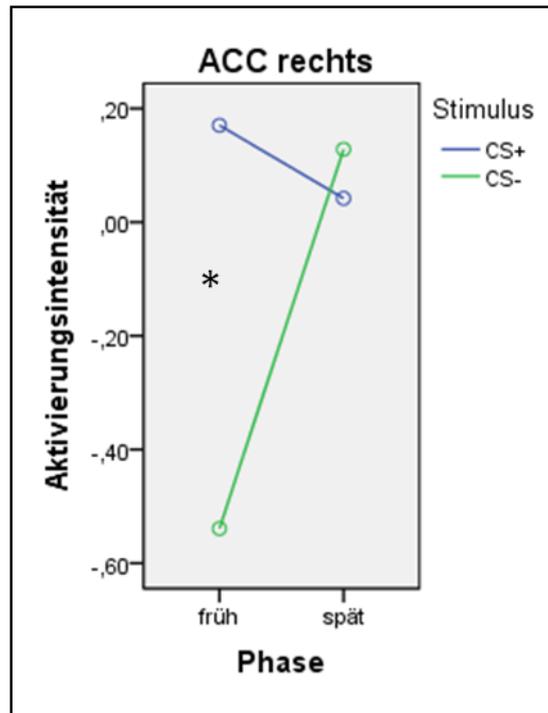


Abb. 31: Die Darstellung der Interaktion Phase x Stimulus im rechten anterioren Cingulum veranschaulicht den signifikanten Unterschied der beiden Stimuli (konditioniert und unkonditioniert) innerhalb der frühen Phase ($p = 0,034$).

In der rechten Insula konnte im Rahmen der dreifaktoriellen ANOVA (Phase: früh / spät; Stimulus: konditioniert / unkonditioniert; Geschlecht: Frauen / Männer) ein signifikanter Haupteffekt des Stimulus nachgewiesen werden ($F(1;33) = 5,67$; $p = 0,023$; $\eta = 0,15$). Dieser beruhte auch hier auf einer signifikant stärkeren Aktivierung als Reaktion auf das konditionierte im Vergleich zum unkonditionierten Gesicht (a_1 (CS+): $0,64 (\pm 1,10)$; a_2 (CS-): $0,09 (\pm 0,94)$, $p = 0,023$, t-Test für verbundene Stichproben).

Wie die Auflösung der zusätzlich signifikanten Interaktion Phase x Stimulus ($F(1;33) = 6,48$; $p = 0,016$; $\eta = 0,16$) zeigte, war die neuronale Aktivierung als Reaktion auf den konditionierten Stimulus nur innerhalb der frühen Phase der Konditionierung stärker als die Aktivierung, die durch den unkonditionierten Stimulus hervorgerufen wurde (frühe Phase: a_1 (CS+): $0,70 (\pm 1,26)$; a_2 (CS-): $-0,20 (\pm 1,14)$, $p = 0,001$, späte Phase: a_1 (CS+): $0,56 (\pm 1,52)$; a_2 (CS-): $-0,36 (\pm 1,56)$, $p = 0,504$, t-Test für verbundene Stichproben) (Abb. 32).

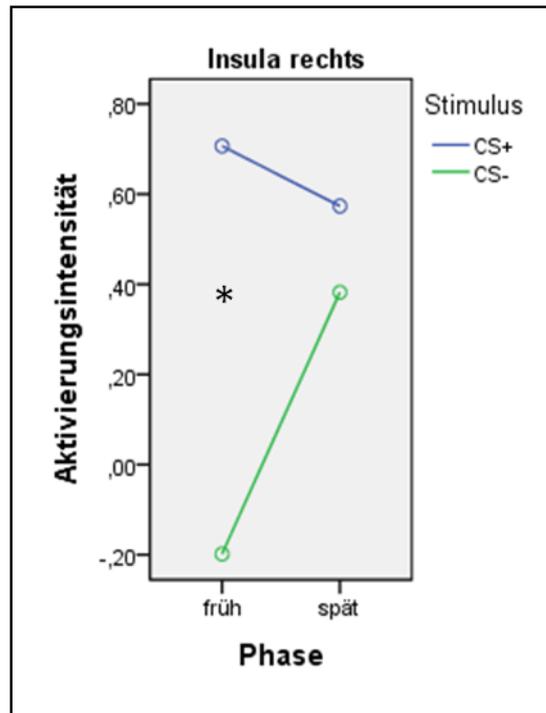


Abb. 32: Die Darstellung der Interaktion Phase \times Stimulus in der rechten Inselrinde veranschaulicht den signifikanten Unterschied der durch die Stimuli (konditioniert und unkonditioniert) hervorgerufenen Aktivierungen innerhalb der frühen Phase ($p = 0,001$).

Außerdem konnte im Rahmen der dreifaktoriellen ANOVA (Phase: früh / spät; Stimulus: konditioniert / unkonditioniert; Geschlecht: Frauen / Männer) ein signifikanter Haupteffekt des Stimulus in der linken Insula nachgewiesen werden ($F(1;33) = 4,15$; $p = 0,050$; $\eta^2 = 0,11$). Der Post hoc t-Test für verbundene Stichproben verdeutlicht, dass dieser auf einer signifikant stärkeren Aktivierung der Insula bei der Präsentation des konditionierten Stimulus im Vergleich zum unkonditionierten Stimulus beruhte (a_1 (CS+): $0,62 (\pm 1,01)$; a_2 (CS-): $0,19 (\pm 0,88)$, $p = 0,050$). Zudem ergab sich in der linken Insula ein signifikanter Haupteffekt des Geschlechts ($F(1;33) = 6,95$; $p = 0,013$; $\eta^2 = 0,17$), der auf einer stärkeren Aktivierung bei den Frauen beruhte (Frauen: $0,72 (\pm 0,70)$; Männer: $0,09 (\pm 0,70)$, $p = 0,013$, t-Test für unabhängige Stichproben).

Die übrigen Haupteffekte und Interaktionen waren nicht signifikant (siehe Anhang C4.3., Tab. C4.3.1. – C4.3.8.).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass der konditionierte ärgerliche Stimulus zu einer signifikant höheren Aktivierung von einem Teil des Angstnetzwerks geführt hat als der unkonditionierte Stimulus: So rief der konditionierte ärgerliche Stimulus höhere Aktivierungen beider Inselrinden hervor als die Präsentation des unkonditionierten ärgerlichen Stimulus (3. ANOVA). Die signifikanten Interaktionen (Phase x Stimulus) im rechten anterioren Cingulum sowie in der rechten Inselrinde im Rahmen der 3. ANOVA zeigten außerdem, dass der konditionierte ärgerliche Stimulus innerhalb der frühen Phase eine signifikant stärkere Aktivierung dieser Areale hervorrufen konnte als der unkonditionierte Stimulus. In der Analyse konnte allerdings keine signifikante Aktivierung der Amygdalae durch den konditionierten ärgerlichen Stimulus nachgewiesen werden (kein signifikanter Haupteffekt des Stimulus innerhalb der Amygdalae).

Die Analyse ergab zudem, dass Frauen auf den konditionierten ärgerlichen Stimulus mit einer stärkeren Aktivierung angstrelevanter Areale wie den anterioren Cinguli sowie den beiden Inselrinden reagierten als Männer (Haupteffekte der Gruppe im Rahmen der 1. ANOVA).

Es konnte daneben gezeigt werden, dass Frauen in der späten Phase im Vergleich zur frühen Phase eine stärkere Aktivierung des linken parahippocampalen Gyrus bei der Präsentation des konditionierten neutralen Stimulus (n1 (CS+)) aufwiesen (Abb. 23). Gleiches galt für die rechte Amygdala, beide Inselrinden sowie beide parahippocampale Gyri bei der Präsentation des unkonditionierten ärgerlichen Stimulus (a2 (CS-)).

Des Weiteren belegen die Ergebnisse, dass die Emotion der Stimuli keinen signifikanten Einfluss auf die Aktivierung der untersuchten Hirnareale hatte (kein signifikanter Haupteffekt des Faktors Emotion).

5. Diskussion

Mit dem Paradigma der Furchtkonditionierung lassen sich Strukturen und Funktionsweisen der zentralen Angstverarbeitung genau und effizient untersuchen (46,52,83,88,99). In verschiedenen Arbeiten wird auf die Bedeutung der Furchtkonditionierung bei der Pathogenese von Angsterkrankungen (83,88,91) und speziell auch der Sozialen Phobie hingewiesen (106,116).

Der Einfluss des Geschlechts auf neuronale Aktivierungsmuster wird seit einigen Jahren zunehmend erforscht (18), doch erst in wenigen Studien wurde ein möglicher Geschlechtsunterschied bei der Furchtkonditionierung mittels funktioneller MRT untersucht (unter anderem (50,63,108)), obwohl dies bereits von Gutachtern zur Verbesserung der Ergebnisqualität gefordert wurde (99). Diese Arbeit kommt dieser Forderung nach und soll einen Beitrag dazu leisten, die neuronalen Korrelate zur Entstehung von Angst bei Frauen und Männern besser zu verstehen.

5.1. Probandenkollektiv

Es wurden 17 Frauen und 18 Männer im Alter zwischen 20 und 30 Jahren eingeschlossen. Die Gruppen unterschieden sich hinsichtlich des Altersdurchschnitts sowie der Fragebogenmaße mit Ausnahme des BDI-V (Becks Depressions-Inventar) und des Depressionsmoduls aus dem PHQ-D („Patient Health Questionnaire“) nicht signifikant. Dort erzielten Frauen durchschnittlich höhere Summenwerte als Männer (siehe Tab. 2 und Abb. 7). Eine interessante statistische Tendenz fand sich zudem bei den Mittelwerten der SPS („Social Phobia Scale“) (siehe Tab. 2 und Abb. 8).

Die untersuchte Stichprobengröße ist mit der Anzahl untersuchter Probanden in anderen Furchtkonditionierungsstudien mittels funktioneller MRT vergleichbar oder sogar etwas größer (vgl. Review (99)). Die einzige funktionelle MRT-Studie, in der ebenfalls der Einfluss des Geschlechts bei der Furchtkonditionierung, unabhängig von weiteren Einflussfaktoren, untersucht wurde, ist die von Lebron-Milad und Kollegen (50). Sie schlossen 12 Frauen und 12 Männer mit einem Durchschnittsalter von 22,1 Jahren beziehungsweise 26 Jahren in ihre Studie ein. In der vorliegenden Studie wurde eine größere Anzahl an Probanden mit ähnlicher Altersstruktur untersucht. Ein vergleichbares Durchschnittsalter wiesen auch die Probanden der bereits in der

Einleitung zitierten funktionellen MRT-Studien auf, welche zusätzlich den Einfluss von Stress auf die Konditionierungsreaktion bei Frauen und Männern untersuchten (Merz et al.: 23,2 Jahre (63), Merz et al.: 18-35 Jahre (65)). Auch hier ist der Stichprobenumfang vergleichbar (19 Frauen und 20 Männer (63)).

Aus der noch jungen Altersstruktur der Probanden ergeben sich einige Vorteile: Zum einen ist es in Hinblick auf die Fragestellung der Studie sinnvoll, Probanden zu untersuchen, die sich zumindest teilweise noch in der Altersphase einer erhöhten Vulnerabilität für die Entwicklung der sozialen Phobie befinden (107). Zum anderen ist die Altersgruppe weniger anfällig für altersmorphologische Gehirnveränderungen, die die Ergebnisse beeinflussen könnten (81). Auch ist die Prävalenz somatischer Grunderkrankungen, die Einfluss auf die zerebrale Durchblutung und den zerebralen Stoffwechsel haben (beispielsweise Diabetes mellitus, Niereninsuffizienz, arterielle Hypertonie etc.), in dieser Altersgruppe noch sehr gering (81).

Eine gute Vergleichbarkeit zwischen den Studien liegt zudem auch mit Blick auf den Bildungsgrad der Probanden vor, denn in den meisten der genannten Studien wurden die Teilnehmer ebenfalls aus Studentenpopulationen rekrutiert (vgl. (50,63,65)).

Auffallend ist ein signifikanter Geschlechtsunterschied hinsichtlich der Gesamtpunktzahl im BDI-IV (siehe Tab. 2 und Abb. 7), wobei die Werte beider Gruppen deutlich unterhalb des empfohlenen Cut-off-Werts von 35 Punkten liegen (Frauen: 15,47 ($\pm 8,06$); Männer: 7,00 ($\pm 5,33$)) und somit eine klinisch manifeste Depression mit etwa 90prozentiger Sicherheit ausgeschlossen werden kann (98). Der Geschlechtsunterschied mit durchschnittlich höheren Gesamtpunktzahlen bei Frauen im Vergleich zu Männern, der sich hier manifestiert hat, war bereits im Rahmen der Normierungsstudie von Schmitt und Kollegen (98) sowie in der Studie von Beck und Kollegen (8) aufgefallen. Die Autoren diskutierten die Befunde als mögliche Folge einer Verzerrung durch die Neigung zur Untertreibung bei Männern: Da viele Angaben im BDI-IV gerade in der untersuchten Altersgruppe zwischen 20 und 30 Jahren nicht zum gesellschaftlichen Bild des „starken“ Mannes passten, sei es möglich, dass Männer unbewusst niedrigere Werte angeben würden (98). Das gleiche Phänomen könnte auch dem Geschlechtsunterschied bei der Bearbeitung der „Social Phobia Scale“ (SPS) zugrunde liegen. Hier wiesen Frauen eine statistische Tendenz hin zu höheren Summenwerten auf als Männer (siehe Tab. 2 und Abb. 8). Dazu passt, dass sieben

Frauen (aber nur ein Mann aufgrund zu starker Bewegungsartefakte) von der weiteren fMRT Auswertung ausgeschlossen werden mussten, da nur Probanden ohne pathologische Werte in den Fragebögen eingeschlossen wurden: Zwei Probandinnen, weil ihre Summenwerte im BDI-IV eine klinisch manifeste Depression nahelegten und fünf Frauen, die erhöhte Werte in der SPS und in der SIAS beziehungsweise im ASI aufwiesen.

In der Rekrutierungsmail wurden „gesunde Probandinnen und Probanden für eine Untersuchung zur Informationsverarbeitung emotionaler Stimuli mit Hilfe der funktionellen MRT“ gesucht (siehe Anhang A1). Es wurde darauf hingewiesen, dass vor der Untersuchung eine psychologische Testung mit Hilfe von Fragebögen stattfindet. Interessant ist die Tatsache, dass sich bevorzugt diejenigen Personen für eine Teilnahme entschieden, die deutlich pathologische Werte in den Messinstrumenten erzielten. Möglicherweise fühlten sie sich besonders durch die Art der Studie angesprochen. Die hohe Anzahl von sieben ausgeschlossenen Probanden bei insgesamt nur 24 rekrutierten Frauen (ca. 30 %) spiegelt jedenfalls nicht die normale Verteilung depressiver beziehungsweise sozialphobischer Frauen innerhalb dieser Altersgruppe in der Allgemeinbevölkerung wider (unipolare Depression: 10,6 %, Soziale Phobie: 3,6 %; 12-Monats-Prävalenz nach DSM-IV-TR bei Frauen in der erwachsenen Allgemeinbevölkerung (43)).

5.2. Bewertung der Gesichter

Im Anschluss an die Messung erfolgte als Kontrolle eine Evaluation der Emotion der verwendeten Gesichter. Diese offenbarte, dass dem unkonditionierten neutralen Gesicht von einem Großteil der Probanden (77 %) die Emotion „traurig“ anstelle von „neutral“ zugeordnet worden war (siehe Abb. 11). Aus diesem Grund wurde es von der weiteren Datenanalyse ausgeschlossen. Das Gesicht wurde aus der Kategorie „neutrale Gesichter“ der mehrfach validierten Datenbank Karolinska Directed Emotional Faces (KDEF) entnommen. Die Bewertung steht somit im Widerspruch zu den Ergebnissen einiger Validierungsstudien: Calvo und Lundquist (19) untersuchten 280 der insgesamt 490 unterschiedlichen Gesichter mit 32 weiblichen und 31 männlichen Probanden. Sie kamen zu dem Ergebnis, dass die neutralen Gesichtsausdrücke zu 97,4 % als neutral bewertet wurden. Dies war nach den glücklichen Gesichtsausdrücken die zweithöchste

Trefferquote. Die ärgerlichen Gesichter wurden zu 89,3 % korrekt zugeordnet. Das Geschlecht der Probanden hatte keinen Einfluss auf die Trefferquote. Goeleven und Kollegen (31) untersuchten alle 490 Gesichter mit Hilfe von 272 weiblichen Probanden. Ihren Ergebnissen zufolge wurden die neutralen Gesichter zu 62,64 % („biased hit rate“) und die ärgerlichen zu 78,81 % („biased hit rate“) richtig zugeordnet. Allerdings blieb der Einfluss der ethnischen Zugehörigkeit der Probanden in den genannten Studien unberücksichtigt. Dies könnte somit eine Ursache für die abweichende Bewertung des neutralen Gesichts sein.

5.3. Verhaltensdaten

5.3.1. Allgemeine Beobachtungen

Allgemein war zu beobachten, dass hinsichtlich der Valenz insgesamt höhere Werte als beim Arousal angegeben wurden ($p < 0,001$, t-Test für verbundene Stichproben). Dies deckt sich mit den Ergebnissen anderer Konditionierungsstudien, in denen die Evaluation der Valenz und des Arousals zur Kontrolle des Konditionierungsprozesses herangezogen wurde (91,114).

Die Analyse der Verhaltensdaten spricht für eine initiale Vergleichbarkeit der beiden ärgerlichen Stimuli (kein signifikanter Unterschied in der Bewertung der jeweiligen Valenz und des Arousals für das konditionierte und unkonditionierte ärgerliche Gesicht nach der Familiarisierungsphase, siehe Unterkapitel 4.3.4. und 4.3.5.).

5.3.2. Gibt es Geschlechtsunterschiede hinsichtlich der Bewertung der emotionalen Stimuli?

Die Ergebnisse der während der Messung im Tomographen erhobenen Verhaltensdaten deuten auf einen erfolgreichen Konditionierungsprozess im Zusammenhang mit dem ärgerlichen Stimulus ($a1$ (CS+)) bei den Frauen hin. Sie bewerteten den konditionierten Stimulus am Ende der Konditionierungs- sowie Extinktionsphase hinsichtlich seiner Valenz und des Arousals jeweils signifikant negativer als den unkonditionierten Stimulus (siehe Abb. 16 und 17). Das heißt, durch die Assoziation des konditionierten Gesichts mit dem aversiven Ton haben dessen negative Bedeutung und die durch ihn verursachte Anspannung deutlich zugenommen. Bei den Männern hingegen konnte dieser Effekt nur in Bezug auf die Anspannung („Arousal“) nach der

Konditionierungsphase gezeigt werden (siehe Abb. 16). Hinsichtlich der Wertigkeit beider Stimuli fand sich dagegen kein Unterschied. Erst am Ende der Extinktionsphase bewerteten auch Männer den konditionierten Stimulus hinsichtlich seiner Valenz negativer als den unkonditionierten Stimulus (siehe Abb. 17). Beide Geschlechter fühlten sich durch den konditionierten ärgerlichen Stimulus am Ende der Konditionierungsphase signifikant angespannter („Arousal“) als noch am Ende der Familiarisierungsphase (siehe Abb. 13). Die eingangs formulierte Hypothese einer signifikant negativeren Bewertung der Valenz des konditionierten im Vergleich zum unkonditionierten Stimulus bei den Frauen konnte somit bestätigt werden (signifikante Interaktion Geschlecht x Stimulus nach der Konditionierungsphase, siehe Abb. 15) (vgl. Kelly und Forsyth (44)).

Die unveränderte Anspannung („Arousal“) als Reaktion auf den konditionierten ärgerlichen Stimulus am Ende der Extinktionsphase in beiden Gruppen (siehe Abb. 13) könnte Folge der für die Konditionierung gewählten Kopplungsrate von 50% sein. Phelps und Kollegen fanden unter anderem heraus, dass eine intermittierende Verstärkung die Extinktion der gelernten Assoziation verzögert (85).

Die Bewertung der Stimuli nach der Messung weist auf einen fortbestehenden Lerneffekt hinsichtlich des Zusammenhangs zwischen dem konditionierten ärgerlichen Stimulus (CS+) und dem aversiven Ton (UCS) hin: Sowohl Frauen als auch Männer gaben jeweils signifikant höhere Kopplungsraten für das konditionierte ärgerliche Gesicht (CS+) mit dem aversiven Ton (UCS) als für das unkonditionierte ärgerliche Gesicht (CS-) an (siehe Abb. 19). Die Standardabweichungen verdeutlichen, dass nicht alle Probanden die Kopplungsrate von 50 % bei dem konditionierten (CS+) beziehungsweise 0 % bei dem unkonditionierten Gesicht (CS-) richtig erkannt haben. Die Ergebnisse zur Kontingenzschätzung nach der Messung im MRT zeigen einen Geschlechtsunterschied dahingehend, dass Frauen den beiden konditionierten Gesichtern (neutral und ärgerlich) durchschnittlich höhere Kontingenzraten zuordneten als Männer (55,59 % versus 44,72 %) (siehe Abb. 18). Das heißt, dass Frauen die konditionierten Stimuli hinsichtlich ihrer Kopplung mit dem aversiven Ton überinterpretierten. Männer hingegen unterschätzten die Kopplungsrate geringgradig. In der separaten Analyse der ärgerlichen Stimuli (konditioniert und unkonditioniert)

bestand jedoch kein Einfluss des Geschlechts, sodass eine geschlechtsspezifische Wahrnehmung der Kopplungsrate nicht Ursache für die oben beschriebenen geschlechtsabhängigen Effekte bei den Verhaltensdaten während der Messung im MRT sein kann. Da beide Gruppen den aversiven Ton im Mittel als „stark unangenehm“ und „etwas erschreckend“ bis „stark erschreckend“ bewerteten, konnte die subjektive Wahrnehmung des Tons selbst ebenfalls nicht Ursache für die Geschlechtsunterschiede bei den Verhaltensdaten sein.

5.3.3. Gibt es einen Einfluss der Emotion auf die Bewertung der Stimuli?

Wie erwartet beruhte der Einfluss der Emotion der Gesichter darauf, dass das ärgerliche konditionierte Gesicht signifikant negativer hinsichtlich seiner Valenz und der hervorgerufenen Anspannung („Arousal“) bewertet wurde als das neutrale konditionierte Gesicht (siehe Unterkapitel 4.3.6.).

Ein Einfluss der Emotion zeigte sich bei der Bewertung der Stimuli nach der Messung im Tomographen darin, dass dem ärgerlichen konditionierten Gesicht von beiden Gruppen durchschnittlich höhere Kopplungsraten zugeordnet wurden als dem neutralen konditionierten Gesicht (siehe Abb. 18). Die negative Emotion beeinflusste also die Wahrnehmung der Probanden dahingehend, dass sie die Kopplungsrate des ärgerlichen Gesichts mit einer durchschnittlichen Angabe von 58,86 % (versus 41,14 % beim neutralen Gesicht) überinterpretierten. Die Ergebnisse liefern somit wichtige Hinweise für eine leichtere Konditionierbarkeit mit ärgerlichen Stimuli im Sinne der „Preparedness“-Theorie (78,79).

5.4. Ergebnisse der funktionellen MRT-Messung

5.4.1. Wurden die Probanden erfolgreich konditioniert?

Die funktionellen MRT-Daten zur neuronalen Aktivierung innerhalb der Konditionierungsphase weisen auf einen erfolgreichen Konditionierungsprozess beider Gruppen mit Hilfe des ärgerlichen Gesichts hin: Die „whole brain“-Analyse der ärgerlichen Gesichter verdeutlichte, dass wesentlich mehr Hirnareale stärker bei Betrachtung des konditionierten Stimulus aktiviert wurden als durch den unkonditionierten Stimulus. Hierzu gehörten neben einigen frontalen, temporalen,

parietalen und occipitalen Rindenarealen auch limbische Areale wie das linke posteriore Cingulum, die cingulären Cortices beidseits und der rechte parahippocampale Gyrus (siehe Anhang C3, Tab. C3.1.3.). Im Rahmen der ROI-Analyse konnten für den Kontrast a_1 (CS+) > a_2 (CS-) signifikante Aktivierungen des rechten anterioren Cingulums sowie beider Inselrinden beobachtet werden (Abb. 31 und 32). Diese Areale wurden in verschiedenen Reviews als wesentliche, an der Furchtkonditionierung beteiligte Strukturen beschrieben (16,99). Allerdings konnte in der vorliegenden Studie keine signifikante Aktivierung der Amygdala als Reaktion auf den konditionierten Stimulus beobachtet werden. Folgende Ursachen können in Betracht gezogen werden:

Im zeitlichen Verlauf der Konditionierungsphase nahmen die Aktivierungen durch den unkonditionierten Stimulus insbesondere bei den Frauen stark zu (siehe Abb. 28, 29 und 30). Das heißt, es wurden Teile des „Kern-Angstnetzwerks“ (Amygdala und Insula) bei den Frauen zunehmend auch als Reaktion auf den unkonditionierten Stimulus aktiviert. Dies könnte eine Ursache für den fehlenden Nachweis einer Amygdala-Aktivierung als Reaktion auf den konditionierten Stimulus während der Konditionierung sein. Durch die zunehmende Aktivierung der gleichen Areale als Reaktion auf den unkonditionierten Stimulus nimmt der Einfluss des konditionierten Stimulus, der aus der Differenz zum unkonditionierten Stimulus berechnet wird, kontinuierlich ab. Es wäre denkbar, dass die Aktivierung des Mandelkerns durch den unkonditionierten Stimulus schon zu Beginn der Konditionierungsphase zu hoch war, um noch einen signifikanten Einfluss des konditionierten Stimulus aufdecken zu können.

Möglicherweise wäre mit einer längeren Konditionierungsphase eine Amygdala-Aktivierung als Reaktion auf den konditionierten Stimulus nachweisbar gewesen. Allerdings gilt es zu beachten, dass das Experiment mit der gewählten Anzahl an Wiederholungen bereits knapp dreißig Minuten dauerte. Eine Verlängerung der Experimentalzeit hätte die Konzentrationsfähigkeit der Probanden somit zusätzlich strapaziert und einen Lerneffekt womöglich relativiert.

Ein weiterer Grund für den fehlenden Nachweis der Amygdala-Aktivierung könnte eine zu geringe Effektgröße als Folge eines zu kleinen Stichprobenumfangs sein.

Neben diesem statistischen Einflussfaktor kommt aber auch die Möglichkeit eines zu milden aversiven Reizes in Betracht. Sehlmeier und Kollegen (99) kommen in ihrem Review über Konditionierungsstudien zu dem Schluss, dass die Aktivierung des zentralen Angstnetzwerks (Amygdala, Insula und anteriores Cingulum) am stärksten in den Studien ausgeprägt war, die die Applikation eines taktilen Reizes, etwa einen milden elektrischen Schock am Finger, als unkonditionierten Stimulus (US) gewählt hatten. Sie geben zu bedenken, dass in Abhängigkeit der gewählten US-Modalität unterschiedlicher Areale an der Verarbeitung desselben beteiligt sind.

Ein weiterer Grund für den fehlenden Nachweis der Amygdala-Aktivierung könnten sogenannten Suszeptibilitäts-Artefakte sein. Gerade im Bereich des mittleren Temporallappens kann diese Art des Messfehlers bei EPI-Sequenzen auftreten und für die fehlende Registrierung der Amygdala-Aktivierung verantwortlich sein (68,99). Dagegen spricht allerdings die signifikante Aktivierung der Amygdala als Reaktion auf den unkonditionierten ärgerlichen Stimulus.

5.4.2. Einfluss der Konditionierungsphase

Die „whole brain“-Analyse brachte sowohl in der separaten Analyse der beiden konditionierten Gesichter (neutral und ärgerlich) als auch in der getrennten Analyse der ärgerlichen⁴ Gesichter (konditioniert und unkonditioniert) einen interessanten Phaseneffekt zum Vorschein. In der späten Phase der Konditionierung wurden jeweils wichtige Areale des zentralen Angstnetzwerks wie die beiden Inselrinden und anterioren Cinguli stärker aktiviert als in der frühen Phase. Zusätzlich wiesen neben weiteren kortikalen und cerebellären Arealen die Parahippocampi häufig stärkere Aktivierungen in der späten Phase auf (vgl. Anhang C3, Tab. C3.1.2., Tab. C3.2.3.)

Diese Ergebnisse spiegelt auch die ROI-Analyse wider: Als Reaktion auf den konditionierten neutralen Stimulus zeigte sich eine von der frühen zur späten Phase hin zunehmende Aktivierung der parahippocampalen Gyri bei den Frauen (statistischer Trend, vgl. Abb. 23). Interessante Phaseneffekte zeigten sich zudem als Reaktion auf das unkonditionierte ärgerliche Gesicht: In der rechten Amygdala nahm die Aktivierung

⁴ Wie unter Abbildung 11 gezeigt wurde, wurde das neutrale unkonditionierte Gesicht von einer Mehrzahl der Probanden nicht als „neutral“ sondern „traurig“ wahrgenommen. Daher wurden die Daten, die mit dem unkonditionierten neutralen Gesicht assoziiert waren von der weiteren Analyse ausgeschlossen.

bei den Frauen von der frühen zur späten Phase hin signifikant zu (Abb. 29). In den Inselrinden sowie parahippocampalen Gyri wiesen Frauen ebenfalls eine signifikant höhere Aktivierung in der späten Phase im Vergleich zur frühen Phase auf (Abb. 28 und 30). Auch in den anterioren Cinguli kam es zu einer signifikant stärkeren Aktivierung innerhalb der späten Phase im Vergleich zur frühen. Hier war der Phasenunterschied von der Gruppe unabhängig (Abb. 26).

Im Verlauf des Experiments scheint die durch den aversiven Ton hervorgerufene Angstreaktion somit auch auf das unkonditionierte Gesicht übertragen worden zu sein.

5.4.3. Gibt es Geschlechtsunterschiede bezüglich der neuronalen Aktivität in den angstrelevanten Zentren des Gehirns während der Konditionierungsphase?

Die „whole brain“-Analyse zeigte, dass sowohl in der separaten Analyse der ärgerlichen Gesichter (konditioniert und unkonditioniert) als auch in der getrennten Analyse der konditionierten Gesichter (neutral und ärgerlich) Frauen allgemein stärkere neuronale Aktivierungen aufwiesen als Männer (Anhang C3, Tab. C3.1.1., C3.2.5.). Dieser Effekt galt sowohl für die frühe als auch für die späte Phase der Konditionierung und für jeweils beide Stimuli (konditioniert und unkonditioniert) (Interaktion Gruppe x Phase und Gruppe x Stimulus; Anhang C3, Tab. C3.1.11, C3.1.12., C3.1.17., C3.1.18., C3.1.19). Besonders ausgeprägt war dieser Geschlechtseffekt jedoch innerhalb der späten Phase für das unkonditionierte Gesicht (Anhang C3, Tab. C3.1.19). Frauen wiesen hier unter anderem stärkere Aktivierungen der linken Amygdala, der rechten Insula, des rechten cingulären Cortex sowie der beidseitigen medialen präfrontalen Cortices auf als Männer.

Dieser phasenabhängige Geschlechtsunterschied beim unkonditionierten ärgerlichen Gesichtsausdruck konnte auch im Rahmen der ROI-Analyse nachgewiesen werden: Sowohl in der rechten Amygdala als auch in beiden Inselrinden und Parahippocampi aktivierten Frauen jeweils in der späten Phase der Konditionierung stärker als Männer (siehe Abb. 28, 29 und 30). Innerhalb der frühen Phase konnten in diesen Arealen hingegen keine Geschlechtsunterschiede festgestellt werden. Zusätzlich zeigen die Ergebnisse der ROI-Analyse einen signifikanten Haupteffekt des Geschlechts als Reaktion auf den konditionierten ärgerlichen Gesichtsausdruck. Unter dieser Bedingung wiesen Frauen jeweils stärkere Aktivierungen der anterioren Cinguli sowie der

Inselrinden auf (Abb. 24 und 25). Weiterhin hatten Frauen stärkere Aktivierungen der rechten Amygdala sowie der linken Inselrinde während der Präsentation der ärgerlichen Stimuli (konditioniert und unkonditioniert) als Männer (vgl. 4.5.3.). In den Inselrinden aktivierten Frauen auch dann stärker, wenn die beiden konditionierten Gesichter (neutral und ärgerlich) in die Analyse mit einfließen (vgl. 4.5.2.).

Zusammenfassend ließ sich ein signifikanter Geschlechtseffekt in den angstrelevanten Zentren des Gehirns sowohl beim konditionierten als auch beim unkonditionierten ärgerlichen Stimulus nachweisen. Die Ergebnisse hinsichtlich des Geschlechtseffekts beim konditionierten Stimulus stimmen in einem wichtigen Areal (anteriore Cinguli beidseits) mit den Ergebnissen der Studie von Lebron-Milad und Kollegen (50) überein. Damit konnte die Hypothese einer stärkeren Aktivierung von Arealen der zentralen Angstverarbeitung bei Frauen innerhalb der Konditionierungsphase bestätigt werden (vgl. Lebron-Milad und Kollegen (50)). Allerdings sind die Studien nur eingeschränkt miteinander vergleichbar: Zum einen unterteilten Lebron-Milad und Kollegen das anteriore Cingulum im Rahmen der ROI-Analyse zusätzlich in einen dorsalen und einen rostralen Abschnitt. Zum anderen verwendeten die Autoren einen Kontext (Bürotisch und Regal) in Kombination mit einer Lampe, die entweder ein blaues, gelbes oder rotes Licht zeigte („visual cues“) als konditionierte beziehungsweise unkonditionierte Stimuli. Als UCS diente ein milder elektrischer Schock am Finger des Probanden. Somit waren die verwendeten Stimuli hinsichtlich einer sozialen Komponente weitestgehend neutral. In der vorliegenden Studie hat die geschlechtsspezifische Wahrnehmung von Gesichtern einen zusätzlichen Einfluss auf die neuronalen Aktivierungsmuster. Aufgrund der heterogenen Studienergebnisse zur Gesichts-wahrnehmung bei Frauen und Männern ist eine klare Zuordnung der im vorliegenden Experiment geschlechtsspezifischen neuronalen Aktivierungen jedoch kaum möglich:

Fusar-Poli und Kollegen (28) beschrieben im Rahmen ihrer Metaanalyse eine stärkere Aktivierung unter anderem der rechten Amygdala, des rechten Parahippocampus sowie des rechten präfrontalen Cortex bei Männern als bei Frauen und zwar unabhängig von der Emotion der gezeigten Gesichter. MacClure und Kollegen (61) fanden dagegen heraus, dass Frauen insbesondere auf Gesichter mit eindeutig

negativer Valenz (beispielsweise ärgerliche Gesichter) mit einer stärkeren Aktivierung des orbitofrontalen Cortex und der Amygdala reagieren.

Auffallend war zudem, dass Frauen in der vorliegenden Studie auch auf das unkontingente ärgerliche Gesicht mit einer zunehmenden Aktivierung des zentralen Angstnetzwerks (rechte Amygdala und Inselrinden beidseits) reagierten. Sie konnten anscheinend schlechter zwischen gefährvollen (kontingenter ärgerlicher Stimulus) und weniger gefährvollen (unkontingenter ärgerlicher Stimulus) Reizen unterscheiden, da sie auf beide Reize mit Angst reagierten. Dies könnte ein möglicher Vulnerabilitätsfaktor für die Entstehung von Angsterkrankungen und speziell einer sozialen Phobie sein. Es könnte darauf hinweisen, dass Frauen eine negative emotionale Erfahrung leichter auf andere Situationen oder Interaktionspartner übertragen beziehungsweise generalisieren.

Möglicherweise hat die negative Emotion der Stimuli auf diese Art „Reizübertragung“ einen fördernden Einfluss. In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass Frauen auf negative beziehungsweise gefährvolle Emotionen mit einer stärkeren Aktivierung von Strukturen der zentralen Angstverarbeitung reagieren als Männer:

Stevens und Hamann (109) haben in ihrer umfangreichen Metaanalyse Bildgebungsstudien zur Wahrnehmung emotionaler Stimuli auf Geschlechtseffekte hin untersucht. Sie schlossen 44 funktionelle MRT- und PET-Studien in die Analyse mit ein (1990-2010), in denen verschiedene positive und negative Emotionen beispielsweise in Form von Bildern, Fotos oder Filmen als experimenteller Kontrast verwendet wurden. Konditionierungsstudien wurden aufgrund der zusätzlichen Lernkomponente ausgeschlossen. Sie stellten fest, dass Frauen auf die Präsentation negativer Emotionen unter anderem mit einer stärkeren Aktivierung der linken Amygdala und des linken anterioren Cingulums reagierten als Männer. Männer wiesen dagegen als Reaktion auf positive Emotionen stärkere Aktivierungen in der linken Amygdala auf als Frauen. Wurden alle Emotionen, unabhängig von ihrer Valenz untersucht, konnten die Autoren hingegen keinen Geschlechtsunterschied hinsichtlich der Amygdala-Aktivierung nachweisen.

Eine stärkere Aktivierung der Amygdala als Reaktion auf negative Emotionen bei Frauen im Vergleich zu Männern konnte auch in einer Bildgebungsstudie von Domes und Kollegen (24) nachgewiesen werden, in der Frauen und Männer direkt miteinander verglichen wurden. Die Autoren untersuchten 16 Frauen und 17 Männer im Rahmen eines kognitiven Neubewertungs-Paradigmas („cognitive reappraisal“) mittels funktioneller MRT.

Butler und Kollegen (17) untersuchten den Einfluss des Geschlechts auf die neuronale Aktivierung während der Antizipation von Angst. Sie schlossen 10 Frauen und 13 Männer in ihre Studie ein und stellten fest, dass Frauen auf die Antizipation von Angst mit einer stärkeren Aktivierung des rechten subgenualen anterioren Cingulums, der rechten Inselrinde sowie einiger Hirnstammareale reagierten als Männer. Letztgenannte reagierten hingegen mit einer reduzierten Aktivierung des subgenualen anterioren Cingulums und mit einer stärkeren Aktivierung des rechten superioren frontalen Gyrus und des linken postcentralen Gyrus. Innerhalb der Amygdala konnten keine geschlechtsspezifischen Aktivierungen festgestellt werden.

In Zusammenschau der Studienergebnisse scheinen Frauen somit, gemessen an der Aktivierung des zentralen Angstnetzwerks, sensibler auf Stimuli negativer Valenz zu reagieren.

Wie schon in der Einleitung der Dissertation erwähnt, kommt auch der Faktor Stress als Modulator der Studienergebnisse in Betracht: Stark (108) und Merz (63) haben im Rahmen eines Furchtkonditionierungsparadigmas beobachten können, dass Frauen nach intravenöser Gabe von Cortisol signifikant stärkere Konditionierungsreaktionen unter anderem in der Insula (63) sowie im anterioren Cingulum aufwiesen als Männer. Bei den Männern kam es hingegen unter dem Einfluss des Stresshormons zu reduzierten Aktivierungen in den genannten Regionen. Merz und Kollegen (65) konnten in einem vergleichbaren Paradigma zeigen, dass Frauen unter Stress neben der stärkeren Aktivierung des anterioren Cingulums auch stärkere Aktivierungen der Amygdala aufwiesen als Männer.

Einen ähnlichen Effekt auf die Konditionierungsreaktion könnte auch die Umgebung im Scanner während der Messung haben. Die lauten Umgebungsgeräusche sowie die

Enge können ebenfalls stressinduzierend wirken und die Konditionierbarkeit von Frauen und Männern entsprechend beeinflussen. Allerdings fanden auch die oben zitierten Studien im MRT statt, sodass der Einfluss der Cortisolgabe (63,108) beziehungsweise der Effekt des psychosozialen Stresstests (65) hätten überwiegen müssen, um einen signifikanten Unterschied zur jeweiligen Kontrollgruppe ermitteln zu können. Insgesamt kann eine Modulation der Studienergebnisse insbesondere in Hinblick auf die gezeigten Geschlechtseffekte durch Stressinduktion in der vorliegenden Arbeit aber nicht ausgeschlossen werden.

Zusätzlich zu den genannten drei Arealen (Amygdala, Insula und anteriores Cingulum) scheint auch der parahippocampale Gyrus bei der Furchtkonditionierung eine wichtige Rolle zu spielen (62,64). Dieser liegt im medialen Temporallappen zwischen Hippocampus und fusiformem Gyrus und steht mitunter in direkter Verbindung zur Amygdala, zum medial präfrontalen Cortex sowie zur Insula (4). Der parahippocampale Gyrus ist unter anderem an der Verarbeitung emotionaler Stimuli (4,35,102) sowie an assoziativen Lernvorgängen beteiligt (4,23,127). Aminoff und Kollegen (4) kommen in ihrem Review zur Rolle des parahippocampalen Gyrus zu dem Schluss, dass er zudem eine wichtige Funktion bei der Kontextverarbeitung emotionaler Stimuli hat. Kontextinformationen wiederum seien wichtig, um zwischen zwei schwer voneinander abgrenzbaren Emotionen (die Autoren nennen Ärger und Angst als Beispiel) unterscheiden zu können (4,7).

Frauen wiesen in der hiesigen Studie als Reaktion auf das ärgerliche unconditionierte Gesicht neben einer zunehmenden Aktivierung der rechten Amygdala und der Inselrinden auch eine von der frühen zur späten Konditionierungsphase hin zunehmende Aktivierung der parahippocampalen Gyri beidseits auf. Innerhalb der späten Phase war diese signifikant höher als bei den Männern (siehe Abb. 28). In Zusammenschau der Ergebnisse wäre es möglich, dass Frauen das unconditionierte ärgerliche Gesicht im Verlauf der Konditionierungsphase immer schlechter vom konditionierten ärgerlichen Gesicht abgrenzen konnten und daher die Verarbeitung von Kontextinformationen für eine korrekte Einordnung der Emotionen an Bedeutung gewann, wodurch die Aktivierung des parahippocampalen Gyrus zunahm.

5.4.4. Gibt es Geschlechtsunterschiede hinsichtlich der Konditionierungsreaktion in Abhängigkeit von der Emotion der Stimuli (neutrale Gesichter versus ärgerliche Gesichter?)

Der Einfluss der Emotion beschränkte sich im Rahmen der „whole brain“-Analyse auf eine stärkere Aktivierung des linken medial präfrontalen Cortex und des linken Parahippocampus sowie einiger kortikaler Areale durch den konditionierten neutralen Stimulus im Vergleich zum konditionierten ärgerlichen Stimulus (Anhang C3, Tab. C3.2.1.). Im Rahmen der statistisch genaueren ROI-Analyse konnte der Einfluss auf die Aktivierung des Parahippocampus allerdings nicht bestätigt werden. Ein signifikanter Emotionseffekt konnte in keiner der untersuchten Regionen festgestellt werden. Insgesamt sprechen die Befunde somit gegen eine leichtere Konditionierbarkeit mit ärgerlichen Stimuli im Sinne der „Preparedness-Theorie“ (78,79). Zu beachten ist jedoch, dass die beiden unkonditionierten Stimuli (neutral und ärgerlich) aus bekannten Gründen nicht miteinander verglichen werden konnten und somit in der Analyse nicht berücksichtigt wurden.

5.5. Bewertung des Paradigmas und Grenzen der Studie

Die vorliegende Studie weist eine gute interne Validität auf, weil erstens, gemessen an den verwendeten Fragebögen nur gesunde Probanden untersucht wurden. Dadurch wurden konfundierende Effekte, wie sie durch unterschiedliche neuronale Aktivierungsmuster im Rahmen psychiatrischer Erkrankungen auftreten können (81), vermieden. Zweitens ist die Alterspanne der Teilnehmer verhältnismäßig klein, was die Vergleichbarkeit der Probanden untereinander erhöht. Zudem weisen die Teilnehmer einen ähnlichen Bildungsgrad auf.

Die gute interne Validität geht auf Kosten der externen Validität, da die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit nur Aussagen über einen Geschlechtsunterschied bei psychisch gesunden Probanden der gleichen Altersgruppe und des gleichen Bildungsgrades zulassen. Um hingegen auch Aussagen über den Einfluss des Geschlechts auf die Aktivierung des zentralen Angstnetzwerks bei sozialphobischen Frauen und Männern treffen zu können, müssten weiterführende Untersuchungen mit entsprechenden Patientenkollektiven durchgeführt werden.

Um neben den funktionellen MRT-Daten ein weiteres Instrument zur Kontrolle des Konditionierungsprozesses zu haben, wurden Verhaltensdaten mit Hilfe der „Self Assessment Manikins“ erhoben. Sehlmeier und Kollegen weisen in ihrer Übersichtsarbeit darauf hin, dass derart erhobene Verhaltensdaten anfälliger für Manipulationen seien (99). Bei der aktiven Bewertung handelt es sich um eine kognitive Aufgabe. Sie könnte somit ähnlich wie die Bearbeitung eines psychologischen Fragebogens sensibler für Über- und Untertreibungen sein. Bei den erhobenen Verhaltensdaten ist nicht auszuschließen, dass sie in gewissen Maßen durch die Teilnehmer bewusst oder unbewusst manipuliert wurden. Dies könnte ein Grund für die von den funktionellen MRT-Daten abweichenden Ergebnisse der Verhaltensdaten in der Frauengruppe sein, insbesondere im Hinblick auf das unkonditionierte ärgerliche Gesicht. Objektiver ist dagegen die Messung der Hautleitfähigkeit zur Kontrolle der autonomen Angstreaktion. Viele der bereits zitierten Konditionierungsstudien haben diese Methode verwendet (vgl. (14,50,63,65,91)). In der vorliegenden Studie wurde jedoch darauf verzichtet, da sich dieses Verfahren bereits in der Dissertationsstudie von Adrianna Ewert (25) als in der Praxis schwer umsetzbar erwiesen hatte.

Auf eine Auswertung der funktionellen MRT-Daten zur Familiarisierungs- sowie Extinktionsphase wurde im Rahmen dieser Arbeit verzichtet. Die vorgeschaltete Familiarisierungsphase hatte den Vorteil, dass sich die Probanden an die präsentierten Gesichter gewöhnen konnten. Dadurch wurden konfundierende Effekte (sogenannte „novelty effects“) durch vormals unbekannte Stimuli in der anschließenden Konditionierungsphase vermieden (vgl. (99)).

Eine ergänzende Analyse der neuronalen Aktivierungsmuster innerhalb der Familiarisierungsphase wäre zukünftig interessant, um die initiale Vergleichbarkeit der beiden ärgerlichen Stimuli zu überprüfen (25). Da diese Überprüfung nicht vorliegt, sind die signifikanten Unterschiede der neuronalen Aktivierungsmuster als Reaktion auf den konditionierten und unkonditionierten ärgerlichen Stimulus während der Konditionierungsphase nur eingeschränkt interpretierbar. Allerdings sprechen die Verhaltensdaten deutlich für eine anfängliche Gleichwertigkeit dieser Stimuli sowohl hinsichtlich der Valenz als auch des Arousal.

Nieuwenhuis und Kollegen (77) analysierten insgesamt 513 Artikel aus fünf hochrangigen Journalen wie „Science“, „Nature“ und „Neuron“ speziell mit Blick auf die statistischen Auswertungsmethoden. Sie stellten fest, dass insbesondere im Bereich der kognitiven Neurowissenschaften vielmals inkorrekte Rückschlüsse aus den gewählten statistischen Verfahren gezogen wurden. Gerade bei der Auswertung von Experimenten, in denen zwei Gruppen hinsichtlich der Prä-Test- und Post-Test-Ergebnisse miteinander verglichen wurden, wurden oftmals t-Tests zur Signifikanzprüfung gewählt. Lag der p-Wert von Gruppe „A“ (Prä-Test-Ergebnis vs. Post-Test-Ergebnis) unterhalb des gewählten Signifikanzniveaus, der p-Wert von Gruppe „B“ hingegen nicht, wurde geschlussfolgert, dass sich die Gruppen „A“ und „B“ signifikant voneinander unterschieden. In der vorliegenden Arbeit wurden dagegen, wie von den genannten Autoren empfohlen, multifaktorielle ANOVAs für Messwiederholungen gerechnet und die Faktoren auf signifikante Interaktionen untersucht. Im Falle einer signifikanten Interaktion wurde diese durch paarweisen Direktvergleich weiter aufgeschlüsselt.

Ein wichtiger Kritikpunkt an der vorliegenden Studie ist die Vernachlässigung des weiblichen Zyklus bei der Auswahl des Messzeitpunktes: In verschiedenen Studien konnte bereits nachgewiesen werden, dass sowohl der Östrogen- als auch der Progesteronspiegel einen Einfluss auf die neuronale Aktivierung bei Frauen haben (33,63,86). Derntl und Kollegen konnten beispielsweise im Rahmen eines Paradigmas zur Emotionserkennung beobachten, dass es bei den Frauen, die sich zum Zeitpunkt der Untersuchung in der folliculären Zyklusphase befanden, zu einer stärkeren Amygdala-Aktivierung kam als bei den Frauen, die sich zum gleichen Zeitpunkt in der lutealen Zyklusphase befanden (21,38). Habel und Derntl empfehlen in diesem Zusammenhang, Frauen im Rahmen eines funktionellen MRT-Experiments nach Möglichkeit innerhalb der gleichen Zyklusphase zu untersuchen (38). Zur Kontrolle des hormonellen Einflusses schlossen auch Merz und Kollegen (63,65) jeweils nur Teilnehmerinnen innerhalb einer bestimmten Zyklusphase in ihre Studien mit ein. Ebenso erfassten Lebron-Milad und Kollegen (50) die Zyklusphase der Probandinnen und definierten die Einnahme von oralen Kontrazeptiva als Ausschlusskriterium.

Desweiteren sollte bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden, dass der Provokation von Furcht im Rahmen eines Humanexperiments Grenzen gesetzt sind. Darauf weisen auch Kim und Jung (46) in ihrem Review hin. Die Teilnehmer wüssten aufgrund der Aufklärung vor der Einwilligung in das Experiment bereits, dass ihnen während der Untersuchung nichts Schlimmes zustoßen wird. Zudem würde der unconditionierte Reiz (UCS) in aller Regel so gewählt, dass er weder starke Schmerzen verursachen noch in irgendeiner Form gesundheitsgefährdend sein kann (46).

Zuletzt sollte beachtet werden, dass der Faktor „Geschlecht“ wahrscheinlich nur eine Annäherung für bis dato noch unbekannte Faktoren darstellt, die die Variation zwischen den beiden Gruppen erklären. Möglicherweise sind es die hormonellen Einflüsse, die für die Variation der Befunde sorgen (57). Es könnte sich hierbei jedoch auch um durch Erfahrung und Erziehung beeinflusste Reaktionsmuster handeln, die im Rahmen dieser MR-basierten Untersuchung auf neuronaler Ebene widerspiegelt werden. Maney (57) weist in ihrer Übersichtsarbeit zudem darauf hin, dass die Suche nach einem statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Geschlechtern nicht zur Vernachlässigung der Gemeinsamkeiten und Überlappungen beider Vergleichsgruppen führen dürfe. Von besonderem Interesse sollte es sein, das Ausmaß der Variation herauszufinden, welche durch das Geschlecht erklärt wird und weniger die Frage, ob es Geschlechtsunterschiede gibt oder nicht.

5.6. Ausblick und neue Forschungsfragen

Die Ergebnisse epidemiologischer Studien zur Geschlechtsverteilung psychischer und somatischer Erkrankungsbilder sollten auch zukünftig Anlass dazu geben, das Geschlecht als möglichen Einflussfaktor in der Grundlagenforschung zu berücksichtigen. Hierbei sollte das Geschlecht als Annäherung für womöglich weitere, uns noch unbekannte Faktoren, die Einfluss auf die Verteilung der Ergebnisse nehmen, verstanden werden (vgl. (57)). Diese Faktoren gilt es zu identifizieren. In Hinblick auf Paradigmen zur Furchtkonditionierung bedeutet das zum Beispiel, dass weitere Studien notwendig sind, in denen der Hormonhaushalt der Probandinnen und Probanden berücksichtigt wird. Die systematische Evaluation weiterer Einflussfaktoren, wie beispielsweise durchgemachte traumatische Ereignisse in der Vergangenheit oder Erziehungsstile sollte, wenn möglich, ebenfalls erfolgen.

Wie bereits unter dem Abschnitt „Bewertung des Paradigmas und Grenzen der Studie“ angesprochen, wäre es in einem nächsten Schritt interessant zu erfahren, inwiefern das Geschlecht einen Einfluss auf die Aktivierung des zentralen Angstnetzwerks innerhalb eines Patientenkollektivs hat. Hierzu müssten entsprechend weibliche und männliche SozialphobikerInnen untersucht werden. Eine geschlechtsspezifische Aktivierung im Rahmen der Furchtkonditionierung und Extinktion konnte für Patienten, die an einer posttraumatischen Belastungsstörung (PTSD) litten, bereits belegt werden (42,55,101).

Des Weiteren ist die Auswertung der funktionellen MRT-Daten zur Extinktionsphase von besonderem Interesse, um die Mechanismen des „Verlernens“ bei Frauen und Männern besser zu verstehen. Dies könnte wichtige Informationen mit zum Teil klinischer Relevanz liefern, zumal die Mechanismen der Extinktion auch der Verhaltenstherapie bei vielen Angsterkrankungen zugrunde liegen. Obwohl die Erforschung der Extinktion zunehmend in den Fokus humanexperimenteller fMRT-Studien rückt (50,53,91,99,100,117) gibt es bislang erst zwei Studien, in denen diesbezüglich auch der Einfluss des Geschlechts analysiert wurde (11,50).

6. Literaturverzeichnis

- (1) Aggleton JP (2000) The amygdala a functional analysis. Oxford Univ Pr, New York, 2. Auflage
- (2) Alpers GW, Pauli P (2001) Angstsensitivitäts-Index. Würzburg: Julius-Maximilians-Universität
- (3) Alpers GW, Mühlberger A, Pauli P (2006) Angst - Neuropsychologie; 9.11.7.Reizverarbeitung im zentralen Nervensystem. In: Hautzinger M, Roth G (Hrsg) Neurobiologie psychischer Störungen. Springer, Berlin, Heidelberg, 1. Auflage, S. 533-534
- (4) Aminoff EM (2013) The role of the parahippocampal cortex in cognition. Trends Cogn.Sci.(Regul.Ed.) 17 (8): 379-390. Online im Internet: DOI: 10.1016/j.tics.2013.06.009
- (5) Bandelow B, Wedekind D (2006) Angst - Neurobiologie; 9.2.1.Der schnelle und der langsame Weg. In: Hautzinger M, Roth G (Hrsg) Neurobiologie psychischer Störungen. Springer, Berlin, Heidelberg, 1. Auflage, S. 485-487
- (6) Baran SE (2009) Chronic stress and sex differences on the recall of fear conditioning and extinction. Neurobiol.Learn.Mem. 91 (3): 323-332. Online im Internet: DOI: 10.1016/j.nlm.2008.11.005
- (7) Barrett L, Mesquita B, Gendron M (2011) Context in Emotion Perception. Curr Dir Psychol Sci (20): 286-290
- (8) Beck AT, Steer RA, Garbin MG (1988) Psychometric properties of the Beck Depression Inventory: Twenty-five years of evaluation. Clinical Psychology Review (8): 77-100
- (9) Beck AT, Steer RA (1987) Beck Depression Inventory - Manual. San Antonio: The Psychological Association.
- (10) Benjamini Y, Hochber Y (1995) Controlling the False Discovery Rate: A Practical and Powerful Approach to Multiple Testing. Journal of the Royal Statistical Society 57 (1): 289-300
- (11) Benson S (2014) Towards understanding sex differences in visceral pain: enhanced reactivation of classically-conditioned fear in healthy women. Neurobiol.Learn.Mem. 109: 113-121. Online im Internet: DOI: 10.1016/j.nlm.2013.12.014
- (12) Bonne O (2004) Adaptive and maladaptive psychobiological responses to severe psychological stress: implications for the discovery of novel pharmacotherapy. Neuroscience & biobehavioral reviews 28 (1): 65-94. Online im Internet: DOI: 10.1016/j.neubiorev.2003.12.001

- (13) Bradley MM (1994) Measuring emotion: the Self-Assessment Manikin and the Semantic Differential. *J.Behav.Ther.Exp.Psychiatry* 25 (1): 49-59. Online im Internet: DOI: 10.1016/0005-7916(94)90063-9
- (14) Buchel C (1998) Brain systems mediating aversive conditioning: an event-related fMRI study. *Neuron* 20 (5): 947-957. Online im Internet: DOI: 10.1016/S0896-6273(00)80476-6
- (15) Buchel C (1999) Amygdala-hippocampal involvement in human aversive trace conditioning revealed through event-related functional magnetic resonance imaging. *The Journal of neuroscience* 19 (24): 10869-10876.
- (16) Buchel C (2000) Classical fear conditioning in functional neuroimaging. *Curr.Opin.Neurobiol.* 10 (2): 219-223. Online im Internet: DOI: 10.1016/S0959-4388(00)00078-7
- (17) Butler T (2005) Fear-related activity in subgenual anterior cingulate differs between men and women. *Neuroreport* 16 (11): 1233-1236. Online im Internet: DOI: 10.1097/00001756-200508010-00020
- (18) Cahill L (2006) Why sex matters for neuroscience. *Nature reviews.Neuroscience* 7 (6): 477-484. Online im Internet: DOI: 10.1038/nrn1909
- (19) Calvo MG (2008) Facial expressions of emotion (KDEF): identification under different display-duration conditions. *Behavior research methods* 40 (1): 109-115. Online im Internet: DOI: 10.3758/BRM.40.1.109
- (20) Coplan JD (1998) Brain circuits in panic disorder. *Biol.Psychiatry* 44 (12): 1264-1276. Online im Internet: DOI: 10.1016/S0006-3223(98)00300-X
- (21) Derntl B (2008) Facial emotion recognition and amygdala activation are associated with menstrual cycle phase. *Psychoneuroendocrinology* 33 (8): 1031-1040. Online im Internet: DOI: 10.1016/j.psyneuen.2008.04.014
- (22) Derntl B (2010) Functional magnetic resonance imaging in psychiatry and psychotherapy. *Nervenarzt* 81 (1): 16-23. Online im Internet: DOI: 10.1007/s00115-009-2827-9
- (23) Diana RA (2010) Medial temporal lobe activity during source retrieval reflects information type, not memory strength. *J.Cogn.Neurosci.* 22 (8): 1808-1818. Online im Internet: DOI: 10.1162/jocn.2009.21335
- (24) Domes G (2010) The neural correlates of sex differences in emotional reactivity and emotion regulation. *Hum.Brain Mapp.* 31 (5): 758-769. Online im Internet: DOI: 10.1002/hbm.20903
- (25) Ewert A (2011) Einflussfaktoren der Furchtkonditionierung: eine fMRT-Studie bei Sozialphobikerinnen. Münster, Philosophische Fakultät, Dr. phil.

- (26) Filipek PA (1994) The young adult human brain: an MRI-based morphometric analysis. *Cerebral cortex* 4 (4): 344-360. Online im Internet: DOI: 10.1093/cercor/4.4.344
- (27) Penny W, Holmes A (2004) Random-Effects Analysis. In: Frackowiak RSJ (Hrsg) *Human Brain Function*. Elsevier Academic Press, Amsterdam [u.a.], 2. Auflage, S. 843-850
- (28) Fusar Poli P (2009) Functional atlas of emotional faces processing: a voxel-based meta-analysis of 105 functional magnetic resonance imaging studies. *Journal of Psychiatry & Neuroscience* : JPN 34 (6): 418-432
- (29) Giedd JN (1996) Quantitative magnetic resonance imaging of human brain development: ages 4-18. *Cerebral cortex* 6 (4): 551-560. Online im Internet: DOI: 10.1093/cercor/6.4.551
- (30) Giesel FL (2005) MR-based methods of the functional imaging of the central nervous system. *RöFo.Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen und der bildgebenden Verfahren* 177 (5): 714-730. Online im Internet: DOI: 10.1055/s-2005-858108
- (31) Goeleven E, De Raedt R, Leyman L, Verschuere B (2008) The Karolinska Directed Emotional Faces: A validation study. *Cognition and Emotion* 22 (6): 1094-1118
- (32) Goldstein JM (2001) Normal sexual dimorphism of the adult human brain assessed by in vivo magnetic resonance imaging. *Cerebral cortex* 11 (6): 490-497. Online im Internet: DOI: 10.1093/cercor/11.6.490
- (33) Goldstein JM (2005) Hormonal cycle modulates arousal circuitry in women using functional magnetic resonance imaging. *The Journal of neuroscience* 25 (40): 9309-9316. Online im Internet: DOI: 10.1523/JNEUROSCI.2239-05.2005
- (34) Gorman JM (2000) Neuroanatomical hypothesis of panic disorder, revised. *Am.J.Psychiatry* 157 (4): 493-505. Online im Internet: DOI: 10.1176/appi.ajp.157.4.493
- (35) Gosselin N (2006) Emotional responses to unpleasant music correlates with damage to the parahippocampal cortex. *Brain* 129 (Pt 10): 2585-2592. Online im Internet: DOI: 10.1093/brain/awl240
- (36) Grawe K (2004) 2.9.2. Die Konditionierung von Angstreaktionen. In: Grawe K (Hrsg) *Neuropsychotherapie*. Hogrefe, Göttingen, 1. Auflage, S. 94-97
- (37) Guimaraes FS (1991) Characterization of a psychophysiological model of classical fear conditioning in healthy volunteers: influence of gender, instruction, personality and placebo. *Psychopharmacology (Berl.)* 104 (2): 231-236. Online im Internet: DOI: 10.1007/BF02244184

- (38) Habel U, Derntl B (2013) 13.4.4 Resting state. In: Schneider F, Fink GR (Hrsg) Funktionelle MRT in Psychiatrie und Neurologie. Springer, Berlin u.a., 2, überarb u aktualisierte Aufl, S. 209-209
- (39) Hautzinger M, Bailer M, Worall H, Keller F [Hrsg] (1994) Beck- Depressions-Inventar (BDI): Bearbeitung der deutschen Ausgabe. Testhandbuch. Hans Huber, Bern
- (40) Hitchcock J (1986) Lesions of the amygdala, but not of the cerebellum or red nucleus, block conditioned fear as measured with the potentiated startle paradigm. *Behav. Neurosci.* 100 (1): 11-22. Online im Internet: DOI: 10.1037/0735-7044.100.1.11
- (41) Hoyer J, Helbig S, Margraf J (2005) 5.5.2 Social Interaction Anxiety Scale (SIAS); 5.5.3 Social Phobia Scale (SPS). In: Hoyer J, Helbig S, Margraf J (Hrsg) Diagnostik der Angststörungen., Göttingen [u.a.], Bd. 8, S. 72-73
- (42) Inslicht SS (2013) Sex differences in fear conditioning in posttraumatic stress disorder. *J. Psychiatr. Res.* 47 (1): 64-71. Online im Internet: DOI: 10.1016/j.jpsychires.2012.08.027
- (43) Jacobi F (2014) Mental disorders in the general population : Study on the health of adults in Germany and the additional module mental health (DEGS1-MH). *Nervenarzt* 85 (1): 77-87. Online im Internet: DOI: 10.1007/s00115-013-3961-y
- (44) Kelly MM (2007) Sex differences in response to an observational fear conditioning procedure. *Behavior therapy* 38 (4): 340-349. Online im Internet: DOI: 10.1016/j.beth.2006.10.007
- (45) Kemper C, Ziegler M, Taylor S (2009) Überprüfung der psychometrischen Qualität der deutschen Version des Angstsensitivitätsindex-3. *Diagnostica* 55 (4): 223-233
- (46) Kim JJ (2006) Neural circuits and mechanisms involved in Pavlovian fear conditioning: a critical review. *Neuroscience & biobehavioral reviews* 30 (2): 188-202. Online im Internet: DOI: 10.1016/j.neubiorev.2005.06.005
- (47) Knight DC (2004) Neural substrates mediating human delay and trace fear conditioning. *The Journal of neuroscience* 24 (1): 218-228. Online im Internet: DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0433-03.2004
- (48) Kroenke K, Spitzer RL, Williams JBW (2001) The PHQ-9 Validity of a Brief Depression Severity Measure. *J Gen Intern Med.* 16 (9): 606-613
- (49) LaBar KS (1998) Human amygdala activation during conditioned fear acquisition and extinction: a mixed-trial fMRI study. *Neuron* 20 (5): 937-945. Online im Internet: DOI: 10.1016/S0896-6273(00)80475-4
- (50) Lebron Milad K (2012) Sex differences in the neurobiology of fear conditioning and extinction: a preliminary fMRI study of shared sex differences with stress-arousal

circuitry. *Biology of Mood & Anxiety Disorders* 2 (1): 7-5380-2-7. Online im Internet: DOI: 10.1186/2045-5380-2-7

(51) LeDoux JE (1984) Subcortical efferent projections of the medial geniculate nucleus mediate emotional responses conditioned to acoustic stimuli. *The Journal of neuroscience* 4 (3): 683-698.

(52) LeDoux JE (2000) Emotion circuits in the brain. *Annu.Rev.Neurosci.* 23: 155-184. Online im Internet: DOI: 10.1146/annurev.neuro.23.1.155

(53) Linnman C (2012) Resting amygdala and medial prefrontal metabolism predicts functional activation of the fear extinction circuit. *Am.J.Psychiatry* 169 (4): 415-423. Online im Internet: DOI: 10.1176/appi.ajp.2011.10121780

(54) Löwe B, Spitzer RL, Zipfel S, Herzog W (2002) PHQ-D, Gesundheitsfragebogen für Patienten. Pfizer

(55) Maeng LY (2015) Sex differences in anxiety disorders: Interactions between fear, stress, and gonadal hormones. *Horm.Behav.*

(56) Magee WJ (1996) Agoraphobia, simple phobia, and social phobia in the National Comorbidity Survey. *Arch.Gen.Psychiatry* 53 (2): 159-168. Online im Internet: DOI: 10.1001/archpsyc.1996.01830020077009

(57) Maney DL (2016) Perils and pitfalls of reporting sex differences. *Philosophical transactions - Royal Society.Biological sciences* 371 (1688): 10.1098/rstb.2015.0119.Epub2016Feb1. Online im Internet: DOI: 10.1098/rstb.2015.0119

(58) Maren S (1994) Sex differences in hippocampal long-term potentiation (LTP) and Pavlovian fear conditioning in rats: positive correlation between LTP and contextual learning. *Brain Res.* 661 (1-2): 25-34. Online im Internet: DOI: 10.1016/0006-8993(94)91176-2

(59) Maren S (2001) Neurobiology of Pavlovian fear conditioning. *Annu.Rev.Neurosci.* 24: 897-931. Online im Internet: DOI: 10.1146/annurev.neuro.24.1.897

(60) Mattick RP (1998) Development and validation of measures of social phobia scrutiny fear and social interaction anxiety. *Behav.Res.Ther.* 36 (4): 455-470. Online im Internet: DOI: 10.1016/S0005-7967(97)10031-6

(61) McClure EB (2004) A developmental examination of gender differences in brain engagement during evaluation of threat. *Biol.Psychiatry* 55 (11): 1047-1055. Online im Internet: DOI: 10.1016/j.biopsych.2004.02.013

(62) Mechias ML (2010) A meta-analysis of instructed fear studies: implications for conscious appraisal of threat. *Neuroimage* 49 (2): 1760-1768. Online im Internet: DOI: 10.1016/j.neuroimage.2009.09.040

- (63) Merz CJ (2010) Investigating the impact of sex and cortisol on implicit fear conditioning with fMRI. *Psychoneuroendocrinology* 35 (1): 33-46. Online im Internet: DOI: 10.1016/j.psyneuen.2009.07.009
- (64) Merz CJ (2012) Oral contraceptive usage alters the effects of cortisol on implicit fear learning. *Horm.Behav.* 62 (4): 531-538. Online im Internet: DOI: 10.1016/j.yhbeh.2012.09.001
- (65) Merz CJ (2013) Stress differentially affects fear conditioning in men and women. *Psychoneuroendocrinology* 38 (11): 2529-2541. Online im Internet: DOI: 10.1016/j.psyneuen.2013.05.015
- (66) Milad MR (2006) Fear conditioning and extinction: influence of sex and menstrual cycle in healthy humans. *Behav.Neurosci.* 120 (6): 1196-1203. Online im Internet: DOI: 10.1037/0735-7044.120.5.1196
- (67) Milad MR (2012) Fear extinction as a model for translational neuroscience: ten years of progress. *Annu.Rev.Psychol.* 63: 129-151. Online im Internet: DOI: 10.1146/annurev.psych.121208.131631
- (68) Morawetz C (2008) Improved functional mapping of the human amygdala using a standard functional magnetic resonance imaging sequence with simple modifications. *Magn.Reson.Imaging* 26 (1): 45-53. Online im Internet: DOI: 10.1016/j.mri.2007.04.014
- (69) Morgan MA (1993) Extinction of emotional learning: contribution of medial prefrontal cortex. *Neurosci.Lett.* 163 (1): 109-113. Online im Internet: DOI: 10.1016/0304-3940(93)90241-C
- (70) Morschitzky H (2009) Soziale Phobie - Die Angst vor den anderen, Historische Aspekte der sozialen Phobie. In: Morschitzky H (Hrsg) *Angststörungen; Diagnostik, Konzepte, Therapie, Selbsthilfe*. Springer, Vienna, 4. Auflage, S. 85-98
- (71) Moyer Jr (1990) Hippocampectomy disrupts trace eye-blink conditioning in rabbits. *Behav.Neurosci.* 104 (2): 243-252. Online im Internet: DOI: 10.1037/0735-7044.104.2.243
- (72) Mumford JA, Nichols TE, Poldrack RA (2011) Familywise error rate. In: Mumford JA, Nichols TE, Poldrack RA (Hrsg) *Handbook of Functional MRI Data Analysis*. Cambridge University Press, Cambridge [u.a.], S. 117-117
- (73) Mumford JA, Nichols TE, Poldrack RA (2011) False discovery rate. In: Mumford JA, Nichols TE, Poldrack RA (Hrsg) *Handbook of Functional MRI Data Analysis*. Cambridge University Press, Cambridge [u.a.], S. 121-123
- (74) Mumford JA, Nichols TE, Poldrack RA (2011) Bonferroni correction. In: Mumford JA, Nichols TE, Poldrack RA (Hrsg) *Handbook of Functional MRI Data Analysis*. Cambridge University Press, Cambridge [u.a.], S. 117-117

(75) Murphy DG (1996) Sex differences in human brain morphometry and metabolism: an in vivo quantitative magnetic resonance imaging and positron emission tomography study on the effect of aging. *Arch.Gen.Psychiatry* 53 (7): 585-594. Online im Internet: DOI: 10.1001/archpsyc.1996.01830070031007

(76) Newman MG, Zuellig AR, Kachin KE, Constantino MJ, Przeworski A, Erickson T, et al. (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

(77) Nieuwenhuis S (2011) Erroneous analyses of interactions in neuroscience: a problem of significance. *Nat.Neurosci.* 14 (9): 1105-1107. Online im Internet: DOI: 10.1038/nn.2886

(78) Ohman A (1978) Facial expressions as conditioned stimuli for electrodermal responses: a case of "preparedness"? *J.Pers.Soc.Psychol.* 36 (11): 1251-1258. Online im Internet: DOI: 10.1037/0022-3514.36.11.1251

(79) Ohman A (2001) Fears, phobias, and preparedness: toward an evolved module of fear and fear learning. *Psychol.Rev.* 108 (3): 483-522. Online im Internet: DOI: 10.1037/0033-295X.108.3.483

(80) Oldfield RC (1971) The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia* 9 (1): 97-113. Online im Internet: DOI: 10.1016/0028-3932(71)90067-4

(81) Pauly K, Habel U (2013) 7.2 Ausschlusskriterien im Rahmen der Qualitätssicherung. In: Schneider F, Fink GR (Hrsg) Funktionelle MRT in Psychiatrie und Neurologie. Springer, Berlin u.a., 2, überarb u aktualisierte Aufl, S. 123-125

(82) Paus T (1996) In vivo morphometry of the intrasulcal gray matter in the human cingulate, paracingulate, and superior-rostral sulci: hemispheric asymmetries, gender differences and probability maps. *J.Comp.Neurol.* 376 (4): 664-673. Online im Internet: DOI: 10.1002/(SICI)1096-9861(19961223)376:4<664::AID-CNE12>3.0.CO;2-M

(83) Pavlov IP (1927) Conditioned reflexes. In: Conditioned reflexes. Oxford University Press, Oxford

(84) Phelps EA (2001) Activation of the left amygdala to a cognitive representation of fear. *Nat.Neurosci.* 4 (4): 437-441. Online im Internet: DOI: 10.1038/86110

(85) Phelps EA (2004) Extinction learning in humans: role of the amygdala and vmPFC. *Neuron* 43 (6): 897-905. Online im Internet: DOI: 10.1016/j.neuron.2004.08.042

(86) Protopopescu X (2005) Orbitofrontal cortex activity related to emotional processing changes across the menstrual cycle. *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A.* 102 (44): 16060-16065. Online im Internet: DOI: 10.1073/pnas.0502818102

- (87) Pryce CR (1999) Effect of sex on fear conditioning is similar for context and discrete CS in Wistar, Lewis and Fischer rat strains. *Pharmacology, biochemistry and behavior* 64 (4): 753-759. Online im Internet: DOI: 10.1016/S0091-3057(99)00147-1
- (88) Rachman S (1977) The conditioning theory of fear-acquisition: a critical examination. *Behav.Res.Ther.* 15 (5): 375-387. Online im Internet: DOI: 10.1016/0005-7967(77)90041-9
- (89) Rapee RM (1997) A cognitive-behavioral model of anxiety in social phobia. *Behav.Res.Ther.* 35 (8): 741-756. Online im Internet: DOI: 10.1016/S0005-7967(97)00022-3
- (90) Reinhardt I, Jansen A, Kircher T (2009) Neurofunktionelle Bildgebung bei Angststörungen. *Verhaltenstherapie* (19): 78-85
- (91) Reinhardt I (2010) Neural correlates of aversive conditioning: development of a functional imaging paradigm for the investigation of anxiety disorders. *Eur.Arch.Psychiatry Clin.Neurosci.* 260 (6): 443-453. Online im Internet: DOI: 10.1007/s00406-010-0099-9
- (92) Reiss S (1986) Anxiety sensitivity, anxiety frequency and the prediction of fearfulness. *Behav.Res.Ther.* 24 (1): 1-8. Online im Internet: DOI: 10.1016/0005-7967(86)90143-9
- (93) Reiss S (1991) Expectancy model of fear, anxiety, and panic. *Clinical Psychology Review* 11: 141-153
- (94) Roemer L (1995) A self-report diagnostic measure of generalized anxiety disorder. *J.Behav.Ther.Exp.Psychiatry* 26 (4): 345-350. Online im Internet: DOI: 10.1016/0005-7916(95)00040-2
- (95) Rosen JB (1998) From normal fear to pathological anxiety. *Psychol.Rev.* 105 (2): 325-350. Online im Internet: DOI: 10.1037/0033-295X.105.2.325
- (96) Ruscio AM (2008) Social fears and social phobia in the USA: results from the National Comorbidity Survey Replication. *Psychol.Med.* 38 (1): 15-28. Online im Internet: DOI: 10.1017/S0033291707001699
- (97) Schmitt M, Maes J (2000) Vorschlag zur Vereinfachung des Beck-Depressions-Inventars (BDI). *Diagnostica* 46 (1): 38-46
- (98) Schmitt M, Altstötter-Gleich C, Hinz A, Maes J, Brähler E (2006) Normwerte für das Vereinfachte Beck-Depressions-Inventar (BDI-V) in der Allgemeinbevölkerung. *Diagnostica* 52 (2): 51-59
- (99) Sehlmeier C (2009) Human fear conditioning and extinction in neuroimaging: a systematic review. *PLoS ONE* 4 (6): e5865. Online im Internet: DOI: 10.1371/journal.pone.0005865

- (100) Sehlmeier C (2011) Neural correlates of trait anxiety in fear extinction. *Psychol.Med.* 41 (4): 789-798. Online im Internet: DOI: 10.1017/S0033291710001248
- (101) Shvil E (2014) Sex differences in extinction recall in posttraumatic stress disorder: a pilot fMRI study. *Neurobiol.Learn.Mem.* 113: 101-108. Online im Internet: DOI: 10.1016/j.nlm.2014.02.003
- (102) Smith AP (2004) fMRI correlates of the episodic retrieval of emotional contexts. *Neuroimage* 22 (2): 868-878. Online im Internet: DOI: 10.1016/j.neuroimage.2004.01.049
- (103) Smith SM (2004) Overview of fMRI analysis. *Br.J.Radiol.* 77 Spec No 2: S167-75. Online im Internet: DOI: 10.1259/bjr/33553595
- (104) Spitzer RL, Kroenke K, Williams JBW (1999) Validation and Utility of a Self-report Version of PRIME-MD, The PHQ Primary Care Study. *JAMA* 282 (18): 1737-1744
- (105) Stangier U, Heidenreich T, Berardi A, Golbs U, Hoyer J (1999) Die Erfassung sozialer Phobie durch die Social Interaction Anxiety Scale (SIAS) und die Social Phobia Scale (SPS). *Zeitschrift für Klinische Psychologie und Psychotherapie* 28 (1): 28-36
- (106) Stangier U, Heidenreich T, Peitz M (2009) 2.1. Lerntheorien. In: Hautzinger M, Petermann F (Hrsg) *Soziale Phobien*. Beltz PVU, Weinheim, 2., S. 23-24
- (107) Stangier U, Heidenreich T, Peitz M (2009) 1.2. Epidemiologie und Verlauf. In: Hautzinger M, Petermann F (Hrsg) *Soziale Phobien*. Beltz PVU, Weinheim, 2., S. 16-18
- (108) Stark R (2006) Influence of the stress hormone cortisol on fear conditioning in humans: evidence for sex differences in the response of the prefrontal cortex. *Neuroimage* 32 (3): 1290-1298. Online im Internet: DOI: 10.1016/j.neuroimage.2006.05.046
- (109) Stevens JS (2012) Sex differences in brain activation to emotional stimuli: a meta-analysis of neuroimaging studies. *Neuropsychologia* 50 (7): 1578-1593. Online im Internet: DOI: 10.1016/j.neuropsychologia.2012.03.011
- (110) Stöcker T, Shah NJ (2013) Grundlagen der MR-Bildgebung; 3.6.3 BOLD-fMRT. In: Schneider F, Fink GR (Hrsg) *Funktionelle MRT in Psychiatrie und Neurologie*. Springer, Berlin u.a., 2, überarb u aktualisierte Aufl, S. 77-78
- (111) Stöcker T, Shah NJ (2013) 3.6. funktionelle MR-Bildgebung (fMRT). In: Schneider F, Fink GR (Hrsg) *Funktionelle MRT in Psychiatrie und Neurologie*. Springer, Berlin u.a., 2, überarb u aktualisierte Aufl, S. 76-76

- (112) Stöcker T, Shah NJ (2013) 3.6.3. BOLD f-MRT. In: Schneider F, Fink GR (Hrsg) Funktionelle MRT in Psychiatrie und Neurologie. Springer, Berlin u.a., 2, überarb u aktualisierte Aufl, S. 77-78
- (113) Stöcker T, Shah NJ (2013) 3.3.4. Schnelle MRT: EPI (echoplanare Bildgebung). In: Schneider F, Fink GR (Hrsg) Funktionelle MRT in Psychiatrie und Neurologie. Springer, Berlin u.a., 2, überarb u aktualisierte Aufl, S. 70-70
- (114) Straube T (2007) Time course of amygdala activation during aversive conditioning depends on attention. *Neuroimage* 34 (1): 462-469. Online im Internet: DOI: 10.1016/j.neuroimage.2006.08.021
- (115) Talairach J, Tournoux P (1988) Co-planar stereotactic atlas of the human brain. New York: Thieme Medical Publishers
- (116) Turner SM (1992) Social phobia: a comparison of specific and generalized subtypes and avoidant personality disorder. *J.Abnorm.Psychol.* 101 (2): 326-331. Online im Internet: DOI: 10.1037/0021-843X.101.2.326
- (117) Utz A (2015) Cerebellar vermis contributes to the extinction of conditioned fear. *Neurosci.Lett.* 604: 173-177. Online im Internet: DOI: 10.1016/j.neulet.2015.07.026
- (118) Vuilleumier P (2007) Distributed and interactive brain mechanisms during emotion face perception: evidence from functional neuroimaging. *Neuropsychologia* 45 (1): 174-194. Online im Internet: DOI: 10.1016/j.neuropsychologia.2006.06.003
- (119) Williams LM (2005) Distinct amygdala-autonomic arousal profiles in response to fear signals in healthy males and females. *Neuroimage* 28 (3): 618-626. Online im Internet: DOI: 10.1016/j.neuroimage.2005.06.035
- (120) Wittchen HU (2003) Epidemiology and natural course of social fears and social phobia. *Acta psychiatrica Scandinavica.Supplementum* (417) (417): 4-18. Online im Internet: DOI: 10.1034/j.1600-0447.108.s417.1.x
- (121) Wohlschläger A, Kellermann T (2013) 9.2 Statistische Auswertung - Messung an einem einzelnen Probanden und Allgemeines lineares Modell. In: Schneider F, Fink GR (Hrsg) Funktionelle MRT in Psychiatrie und Neurologie. Springer, Berlin u.a., 2, überarb u aktualisierte Aufl, S. 157-162
- (122) Wohlschläger A, Kellermann T (2013) 9.1 Vorbereitung der Daten. In: Schneider F, Fink GR (Hrsg) Funktionelle MRT in Psychiatrie und Neurologie. Springer, Berlin u.a., 2, überarb u aktualisierte Aufl, S. 152-152
- (123) Wohlschläger A, Kellermann T (2013) 9.1.1 Bewegungskorrektur. In: Schneider F, Fink GR (Hrsg) Funktionelle MRT in Psychiatrie und Neurologie. Springer, Berlin u.a., 2, überarb u aktualisierte Aufl, S. 152-153

(124) Wohlschläger A, Kellermann T (2013) 9.1.5 Normalisierung. In: Schneider F, Fink GR (Hrsg) Funktionelle MRT in Psychiatrie und Neurologie. Springer, Berlin u.a., 2, überarb u aktualisierte Aufl, S. 156-157

(125) Wohlschläger A, Kellermann T (2013) 9.1.6 Glättung. In: Schneider F, Fink GR (Hrsg) Funktionelle MRT in Psychiatrie und Neurologie. Springer, Berlin u.a., 2, überarb u aktualisierte Aufl, S. 157-157

(126) Wolpe J (1968) Psychotherapy by reciprocal inhibition. Cond.Reflex 3 (4): 234-240

(127) Zola Morgan S (1989) Lesions of perirhinal and parahippocampal cortex that spare the amygdala and hippocampal formation produce severe memory impairment. The Journal of neuroscience 9 (12): 4355-4370

Berlin, 03.05.2016

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meiner Doktormutter Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Bettina Pfeleiderer für die Überlassung dieses Themas, die intensive Betreuung im Insitut für klinische Radiologie und die allzeit zuverlässige, unkomplizierte und freundliche Zusammenarbeit in jedem Stadium der vorliegenden Arbeit.

Danken möchte ich Herrn Prof. Dr. med. Walter Heindel für die Ermöglichung dieser Arbeit in seinem Institut.

Ich bedanke mich bei Dr. phil. Dipl. Psych. Adrianna Ewert dafür, dass ich das von ihr ausgearbeitete Paradigma für die vorliegende Studie verwenden durfte.

Weiterhin bedanke ich mich bei Dipl. Psych. Özkan Genc und den stets hilfsbereiten medizinisch-technischen Assistentinnen im Insitut für die sehr gute Betreuung am MRT.

Danken möchte ich allen Mitgliedern der Arbeitsgruppe Cognition & Gender für die motivierende Athmosphäre im Insitut, die kleinen Ratschläge zwischendurch und die schöne Zeit, die wir auch außerhalb des Instituts miteinander verbracht haben.

Besonders danke ich meinem Ehemann Dr. med. Felix Feldhaus für jedwede Unterstützung.

Mein spezieller Dank gilt meinen Eltern Monika und Heinrich Sinder, meiner Schwester Rike Sinder, meiner Großmutter Julia Sinder sowie meiner weiteren Familie. Ohne deren verlässliche Unterstützung in jeder Hinsicht wären sowohl mein Studium als auch die Fertigstellung dieser Arbeit nicht möglich gewesen.

7. Anhang

7.1. Anhang A

Anhang A1: Rekrutierungsmail

Hallo,

ich bin Medizinstudentin im 7. Semester und suche für meine medizinische Doktorarbeit in der Arbeitsgruppe "Cognition & Gender" des Instituts für klinische Radiologie (Leiterin: Prof. Bettina Pfeleiderer)

gesunde Probandinnen und Probanden im Alter von 20- 30 Jahren (RechtshänderInnen).

Es handelt sich um eine Untersuchung zur Informationsverarbeitung emotionaler Stimuli mit Hilfe der funktionellen MRT.

Vor Einschluss in die kernspintomographische Untersuchung findet eine psychologische Testung mit Hilfe von Fragebögen statt, die etwa 20 Minuten Zeit in Anspruch nimmt und bequem von zuhause erfolgen kann.

Der persönliche Zeitaufwand für das Experiment im Kernspintomographen selbst beträgt etwa eine Stunde und wird mit 10 Euro vergütet. Zudem erhalten alle Teilnehmer eine kostenlose MRT-Aufnahme des eigenen Gehirns zum Mitnehmen auf CD.

Wenn ihr Interesse an der Teilnahme habt, meldet euch einfach per Mail bei mir. Offene Fragen beantworte ich gerne!

Mit vielen Grüßen

Frauke Sinder
(Doktorandin)

E-Mail: frauke.sinder@uni-muenster.de

&

Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Bettina Pfeleiderer
Universitätsklinikum Münster
Institut für Klinische Radiologie
Albert-Schweitzer-Campus 1, Gebäude A1
48129 Münster

Anhang A2: Probandeninformation

Projektleitung Münster

Univ.-Prof. Dr. Dr. Bettina Pfleiderer

Telefon: 0251 - 83 561 53

<p>Probanden- Information für Forschungsvorhaben mit fMRT-Untersuchungen zur Vorbereitung der Aufklärung durch den betreuenden Arzt/ Psychologen</p>

Sehr geehrte Versuchsteilnehmerin, sehr geehrter Versuchsteilnehmer,

Diese Untersuchung findet statt im Rahmen einer Studie zur Untersuchung von Informationsverarbeitungsprozessen von emotionalen Stimuli in einem Habituationsexperiment.

Hiermit bitten wir Sie um Zustimmung zu folgenden Untersuchungen:

- 1. Psychologische Untersuchung (Fragebögen)**
- 2. Funktionelle Untersuchung im Kernspintomographen**

1. Psychologische Untersuchung:

Vor Einschluss in die kernspintomographische Untersuchung findet eine psychologische Testung statt, bei der generelle psychologische Informationen erhoben werden. Diese Erfassung wird insgesamt ca. 20 Minuten dauern.

2. Funktionelle Untersuchung im Kernspintomographen:

Die Untersuchung im Kernspintomographen wird Ihnen vorher ausführlich erklärt. Wir zeigen Ihnen nacheinander verschiedene Reize, Gesichter von Männern, anschließend sollen Sie die beobachteten Stimuli bewerten. Im weiteren Verlauf werden Ihnen die gleichen Stimuli mit einem unangenehmen Geräusch gepaart dargeboten. Im Anschluss an diese Phase erfolgt erneut eine Einschätzung der Gesichter. Ihre Aufgabe besteht darin, sich die Gesichter anzugucken und diese jeweils im Anschluss spontan zu bewerten.

Außerhalb des Scanners erfolgt eine kurze Bewertung des Experiments.

Funktionelle Kernspintomographie des Kopfes:

Die MRT-Technologie ist ein so genanntes nicht-invasives Verfahren, d.h. es ist für den Körper nach heutigem Erkenntnisstand völlig unschädlich. Sie basiert auf mehr als 20 Jahren Erfahrung und wird täglich in allen größeren Kliniken eingesetzt.

Das menschliche Gehirn besteht aus einer Vielzahl von Molekülen, die jeweils spezifische magnetische Eigenschaften aufweisen (sog. Kernspinresonanz). Bei Anwendung von starken Magnetfeldern können diese gemessen und im Anschluss daran die Konzentration von Molekülen im Gehirn festgestellt werden. Auf diese Weise lässt sich die Durchblutung des Gehirns ermitteln, genauer die kontinuierlichen Veränderungen des Sauerstoffgehalts im Blut innerhalb weniger Sekunden. Diese Veränderungen ergeben spezifische Muster, je nachdem, welche Sinnesreize oder Vorstellungen die Versuchsperson während der Messung innerlich verarbeitet. Auf diese Weise können unterschiedliche Funktionen des Gehirns sichtbar gemacht werden. Man spricht deshalb von funktioneller Magnetresonanztomographie (fMRT).

In dieser Untersuchung werden Sie gebeten Töne, Geräusche, Sprache oder Bilder zu verarbeiten. Um bei den Messungen im Gehirn verlässliche Ergebnisse zu erhalten, ist Ihre Kooperationsbereitschaft unbedingt erforderlich.

Sie liegen während der Untersuchung auf einem Tisch, der Sie mit dem Oberkörper in die Öffnung des MR-Tomographen hineinführt. Zusätzlich wird ein Magnetspulenrahmen um Ihren Kopf gelegt.

Während der Messung entstehen unterschiedlich laute Geräusche des MR-Tomographen, die von elektrischen Umschaltvorgängen der Magnetfelder herrühren. Um deren Einfluss gering zu halten tragen Sie einen Kopfhörer. Sie haben während der Untersuchung jederzeit die Möglichkeit, mit den Untersuchern über eine Wechselsprechanlage in Kontakt zu treten. Zusätzlich bekommen Sie einen gesonderten Alarmknopf für Notfälle, so dass sie auf Ihren Wunsch hin jederzeit aus dem MR-Tomographen herausgefahren werden können. Abgesehen von möglichen Unbequemlichkeiten, die vom langen, stillen Liegen resultieren, sollten keine Beschwerden während der Untersuchung auftreten.

1. Falls sich während der MRT-Untersuchung bei Ihnen Anhaltspunkte für krankhafte Veränderungen im untersuchten Hirngebiet ergeben, werden Sie darüber von einem Arzt anschließend ausführlich informiert und beraten.

2. BEI WISSENSCHAFTLICHEN STUDIEN WERDEN PERSÖNLICHE DATEN UND MEDIZINISCHE BEFUNDE ERHOSEN. DIE WEITERGABE, SPEICHERUNG UND AUSWERTUNG DIESER STUDIENBEZOGENEN DATEN ERFOLGT NACH GESETZLICHEN BESTIMMUNGEN UND SETZT VOR TEILNAHME AN DER STUDIE IHRE FREIWILLIGE EINWILLIGUNG VORAUS:

1. **Im Rahmen dieser Studie erhobene Daten/Krankheitsdaten werden auf Fragebögen und elektronische Datenträger aufgezeichnet und ohne Namensnennung weitergegeben an**
 - a) **Universitätsklinikum Münster, Albert-Schweitzer-Campus A1, Gebäude A16, 48149 Münster, Tel.: 0251/8356153 (Prof. Pfeleiderer) oder eine von diesem beauftragte Stelle zum Zwecke wissenschaftlicher Auswertung**
 - b) **die zuständige Überwachungsbehörde (Landesamt oder Bezirksregierung) oder Bundesbehörde (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Bonn) zur Überprüfung der ordnungsgemäßen Durchführung der Studie.**
2. **Soweit dies für die Überprüfung der Studie notwendig ist, nimmt ein autorisierter und zur Verschwiegenheit verpflichteter Beauftragter des Auftraggebers, der zuständigen inländischen (und ausländischen) Überwachungsbehörde oder der**

zuständigen Bundesoberbehörde in Ihre beim Prüfarzt vorhandenen personenbezogenen Daten Einsicht. Für diese Maßnahme wird der Prüfarzt von der ärztlichen Schweigepflicht entbunden.

3. Wenn weitere Fragen bestehen, werden diese gerne vom jeweiligen Untersuchungsleiter beantwortet.

WANN DÜRFEN SIE NICHT AN DER UNTERSUCHUNG TEILNEHMEN?

Die Anwendung von Magnetfeldern bei der MRT-Untersuchung schließt die Teilnahme von Personen aus, die elektrische Geräte (z.B. Herzschrittmacher, Medikamentenpumpen usw.) oder Metallteile (z.B. Schrauben nach Knochenbruch) im oder am Körper haben.

Frauen, die schwanger sind, werden nicht als Probandinnen zugelassen.

Weiterhin möchten wir darauf aufmerksam machen, dass bei Frauen die Kupferspirale ihren Sitz durch das Magnetfeld verändern kann. Deshalb sollte der korrekte Sitz im Anschluss an die Untersuchung von einem Facharzt überprüft werden.

Wir würden uns freuen, wenn Sie an der Untersuchung teilnehmen und damit unsere Forschung unterstützen. Bei Ihrer Bereitschaft zur Teilnahme bitten wir Sie, den Fragebogen und die Einwilligungserklärung vor der Untersuchung vollständig auszufüllen und zu unterschreiben.

Prof. Dr. med- Dr. rer. nat Bettina Pfeleiderer

A handwritten signature in black ink that reads "Bettina Pfeleiderer". The signature is written in a cursive style and is followed by a long horizontal line that extends to the right.

(Studienleiterin)

Tel: 0251-83-56153

Anhang A3: Merkblatt zur Probandenaufklärung

Probandenname

Merkblatt zum Aufklärungsgespräch

über die Studie:

Untersuchungen zur Informationsverarbeitung von unterschiedlichen Gesichtsausdrücken mittels funktioneller Magnetresonanztomographie (fMRT)

Liebe(r) Proband(in),

wie wir bereits persönlich mit Ihnen besprochen haben, möchten wir Sie bitten, an einer wissenschaftlichen Studie teilzunehmen, in der wir Lernvorgänge im Gehirn bei der Informationsverarbeitung von unterschiedlichen Gesichtsausdrücken untersuchen wollen. Befragt man nämlich Patienten mit einer sozialen Angststörung (Sozialphobie) so beschreiben diese oft eine ausgeprägte und anhaltende Angst vor Situationen, in denen sie mit unbekanntem Personen konfrontiert werden. Im Labor kann man deshalb z. B. zeigen, dass bei sozial ängstlichen Personen im Vergleich zu Gesunden, selbst beim Betrachten von neutralen Gesichtern eine erhöhte Angstreaktion erfolgt.

Diese Studie dient der Untersuchung von Lernprozessen, die bei der Entstehung der sozialen Angststörung eine Rolle spielen. Durch eine direkte Beobachtung von Lernvorgängen im Gehirn soll die soziale Angststörung besser verstanden werden, um sie in Zukunft darauf aufbauend noch besser zu behandeln. Wir wollen durch diese Untersuchung bei Ihnen diese Lernvorgänge bei gesunden Probanden erfassen, um durch den Vergleich mit Patienten Lernprozesse bei sozialen Angststörungen richtig einordnen zu können. Dafür benötigen wir ihre Hilfe.

In den letzten Jahren ist es möglich geworden, die Aktivierung des Gehirnes gefahrlos mit Hilfe der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT) bildlich darzustellen. So kann man bei Präsentation von Bildern (zum Beispiel von Gesichtern) die Aktivierungen in der Schrinde sichtbar machen und durch geeignete Nachverarbeitung der Daten aktivierte Regionen im Bild zum „Aufleuchten“ bringen.

Die funktionelle Magnetresonanztomographie gehört heute zur klinischen Routine, ist risikofrei, hat keinerlei Strahlenbelastung und ist schmerzfrei. Es wird weder ein Kontrastmittel injiziert, noch eine Gewebeprobe entnommen. Bis heute sind keine Schäden durch die bei der Untersuchung eingesetzten Magnetfelder bekannt geworden. Die Magnetresonanztomographie erfolgt in Rückenlage im MR-Tomographen. Der Kopf befindet sich dabei in einer sogenannten Kopfspule. Nach Einstellung des Gerätes mit Optimierung des Messfeldes folgt die fMRT. Die funktionell bildgebende Untersuchung dauert ungefähr 40 min. Sie erfolgt in Rückenlage im MR-Tomographen. Der Kopf befindet sich dabei in einer sogenannten Kopfspule.

Während der fMRT werden Ihnen unterschiedliche Gesichtsausdrücke gezeigt werden (neutral –leicht negativ-eindeutig negativ), die teilweise mit einem lauten Geräusch gepaart sind. Gleichzeitig wird während der Messung auch ihr Hautleitwert mit Hilfe von zwei Elektroden, die an der Fußsohle haften, gemessen werden. Eine Erhöhung

des Hautleitwertes zeigt eine Angstreaktion an (eine Person schwitzt als Ausdruck einer ausgelösten Angstreaktion mehr, dadurch erhöht sich die Leitfähigkeit). Die gesamte Untersuchung wird etwa 40 Minuten in Anspruch nehmen.

Folgende Punkte müssen unbedingt eingehalten werden:

- Elektronisch gesteuerte Geräte wie Herzschrittmacher, Neurostimulatoren, Insulinpumpen oder Hörhilfen können in ihrer Funktion gestört werden, daher ist es nicht erlaubt, mit derartigen Geräten den Messraum zu betreten.
- Auf ferromagnetische Gegenstände (z.B. Münzen, Schlüssel, Messer, Haarspangen) wird eine starke Anziehungskraft ausgeübt. Dadurch werden die Gegenstände mit großer Geschwindigkeit in den Magneten gezogen und können Personen im oder am Magneten erheblich verletzen. Diese Gegenstände dürfen nicht in den Messraum gebracht werden.
- Metallische Implantate können ebenfalls ferromagnetisch sein. Durch magnetische Kräfte können sie ihre Position im Körper verändern und dadurch innere Verletzungen hervorrufen. Auch in nichtmagnetischen Implantaten wie Clips, Stents, künstliche Herzklappen können - insbesondere bei der in diesem Gerät verwendeten hohen Feldstärke - unter Umständen Erwärmungen durch elektrische Induktion auftreten. Über alle bekannten oder möglichen Implantate muss der Arzt oder die Ärztin vor der Untersuchung informiert werden.
- In lang gestreckten metallischen Leitern (Kabel, Drähte) können durch die Hochfrequenz sehr hohe Spannungen induziert werden. Daher dürfen keine derartigen Leiter in das MR-Gerät gebracht werden.
- Kreditkarten oder andere kodierte Karten mit Magnetstreifen oder Chips werden im Magnetfeld gelöscht und sollen daher ebenfalls nicht in den Untersuchungsraum gebracht werden.
- Bei der Messung kommt es zur Abstrahlung von hochfrequenter elektromagnetischer Strahlung, wie sie z.B. bei Radiosendern oder Funktelefonen auftritt. Dies kann zu einer geringfügigen Erwärmung des Körpers führen. Diese Erwärmung ist aber durch technische Sicherheitsmaßnahmen auf ungefährliche Beträge begrenzt.
- Das Schalten der Gradienten kann Geräusche mit Lautstärken bis zu 100 dB erzeugen. Deshalb müssen bei allen Messungen entweder schallabsorbierende Kopfhörer oder Lärmschutz-Ohrstopfen getragen werden, die von uns zur Verfügung gestellt werden. Bei Einhaltung dieser Vorsichtsmaßnahme kann eine Gehörschädigung ausgeschlossen werden.

Aus diesen Gründen dürfen Sie den MR-Raum nicht betreten, wenn Sie

- Träger eines Herzschrittmachers oder anderer elektronisch gesteuerter Hilfsmittel sind
- Ferromagnetische Implantate im Körper haben (auch Metallsplitter durch Unfälle)
- metallische Implantate im Kopfbereich haben (dies gilt unter Umständen auch bei Zahnersatz)
- Implantierte oder extrakorporale Elektroden oder andere Drähte tragen (Sonden, Stimulatorelektroden, EKG-Elektroden und Anschlusskabel bei Langzeit-EKG, auch nicht angeschlossene Kabel)

Bitte beachten Sie:

Alle diejenigen, die bereit sind, an dieser wissenschaftlichen Untersuchung teilzunehmen, bitten wir, ihr Einverständnis uns schriftlich zu erklären. Auch wenn Sie unterschrieben haben, können Sie natürlich jederzeit und ohne Angabe von Gründen Ihr Einverständnis mündlich rückgängig machen.

Die erhobenen Daten werden wissenschaftlich ausgewertet. Dabei verpflichten sich die Untersucher Ihnen gegenüber, die Bestimmungen des Datenschutzes einzuhalten und selbstverständlich auch die ärztliche Schweigepflicht zu beachten. Gerne sprechen wir mit Ihnen über die Ergebnisse, wenn Sie daran interessiert sind.

Wenn Sie noch Fragen haben....

scheuen Sie sich nicht, jederzeit uns anzusprechen. Bitte überlegen Sie in Ruhe, ob Sie Interesse haben, an der hier beschriebenen Untersuchung teilzunehmen. Sollten Sie zustimmen, bitten wir Sie, die folgende Einverständniserklärung zu unterschreiben.

Einverständniserklärung

Ich bin mit der Durchführung der Untersuchungen einverstanden. Ich habe keine weiteren Fragen und willige hiermit in die Untersuchungen ein.

Datum _____

Unterschrift des Patienten

Unterschrift des Arztes

Anhang A4: Einwilligungserklärung

Einwilligungserklärung von Probanden zur Teilnahme an dem Forschungsvorhaben

„Informationsverarbeitungsprozesse bei emotionalen Stimuli in einem Habituationsexperiment:

Eine Studie mit 3 Tesla fMRT.“

Ich bestätige hiermit, dass ich durch Frau cand.med. Frauke Sinder über Wesen, Bedeutung, Risiken und Tragweite der beabsichtigten klinischen Prüfung aufgeklärt wurde und für meine Entscheidung genügend Bedenkzeit hatte.

Ich habe die Probandeninformation gelesen, ich fühle mich ausreichend informiert und habe verstanden, worum es geht. Mir wurde ausreichend Gelegenheit gegeben, Fragen zu stellen, die alle für mich ausreichend beantwortet wurden. Ich hatte genügend Zeit mich zu entscheiden.

ICH HABE VERSTANDEN, DASS BEI WISSENSCHAFTLICHEN STUDIEN PERSÖNLICHE DATEN UND MEDIZINISCHE BEFUNDE ERHOSEN WERDEN. DIE WEITERGABE, SPEICHERUNG UND AUSWERTUNG DIESER STUDIENBEZOGENEN DATEN ERFOLGT NACH GESETZLICHEN BESTIMMUNGEN UND SETZT VOR TEILNAHME AN DER STUDIE MEINE FREIWILLIGE EINWILLIGUNG VORAUS:

1. Ich erkläre mich damit einverstanden, dass im Rahmen dieser Studie erhobene Daten/Krankheitsdaten auf Fragebögen und elektronische Datenträger aufgezeichnet und ohne Namensnennung verbleiben bei
 - a) Universitätsklinikum Münster, Albert-Schweitzer-Campus A1, Gebäude A16, 48149 Münster, Tel.: 0251/8356153 (Prof. Pfeleiderer) oder eine von diesem beauftragte Stelle zum Zwecke wissenschaftlicher Auswertung
 - b) die zuständige Überwachungsbehörde (Landesamt oder Bezirksregierung) oder Bundesoberbehörde (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Bonn) zur Überprüfung der ordnungsgemäßen Durchführung der Studie.
2. Außerdem erkläre ich mich damit einverstanden, dass ein autorisierter und zur Verschwiegenheit verpflichteter Beauftragter des Auftraggebers, der zuständigen inländischen (und ausländischen) Überwachungsbehörde oder der zuständigen Bundesoberbehörde in meine beim Prüfarzt vorhandenen personenbezogenen Daten Einsicht nimmt, soweit dies für die Überprüfung der Studie notwendig ist. Für diese Maßnahme entbinde ich den Prüfarzt von der ärztlichen Schweigepflicht.

Ich habe eine Kopie der Probandeninformation und dieser unterschriebenen Einwilligungserklärung erhalten.

Meine Einwilligung, an diesem Forschungsvorhaben als Proband teilzunehmen, erfolgt ganz und gar freiwillig. Ich wurde darauf hingewiesen, dass ich meine Einwilligung jederzeit ohne Angabe von Gründen widerrufen kann.

Ich willige hiermit ein, als Proband an dem Forschungsvorhaben Informationsverarbeitungsprozesse bei emotionalen Stimuli in einem Habituationsexperiment, einer Studie mit 3 Tesla fMRT teilzunehmen.

Name:

Geburtsdatum:

Datum:

Ort: Unterschrift:

Ich habe den Probanden mündlich über Wesen, Bedeutung, Reichweite und Risiken des Forschungsvorhabens aufgeklärt.

Datum:

Ort:

Frauke Sinder:

Anhang A5: Screening-Bogen fMRT

Screening-Bogen: fMRI

Screening-Datum:

Name:

Vorname:

Adresse:

Telefonnummer:

email:

Geschlecht:

m

w

Alter (≥ 14 und ≤ 60):

Geburtsdatum

Gewicht

Muttersprache deutsch?

ja

nein

Beruf: _____

Schulbildung selbst Volksschule Hauptschule Realschule Fachabi Abi Studium
Jahre:

Fragen zur Gesundheit und zur Eignung für den Scanner / die Studien

- | | | |
|--|-----------------------------|-------------------------------|
| 1) Sind Sie Brillenträger? | <input type="checkbox"/> ja | <input type="checkbox"/> nein |
| wenn ja, sind Sie kurzsichtig? | <input type="checkbox"/> ja | dpt |
| Weitsichtig? | <input type="checkbox"/> ja | dpt |
| Schielen Sie? | <input type="checkbox"/> ja | <input type="checkbox"/> nein |
| 2) Sind Sie Rechtshänder? | <input type="checkbox"/> ja | <input type="checkbox"/> nein |
| 3) Befinden sich Metallteile in Ihrem Körper? | | |
| Metallprothesen nach Operationen von Knochenbrüchen? | <input type="checkbox"/> ja | <input type="checkbox"/> nein |
| Zahnersatz (Brücken, Kronen) oder Zahnklammer | <input type="checkbox"/> ja | <input type="checkbox"/> nein |
| Piercings | <input type="checkbox"/> ja | <input type="checkbox"/> nein |
| Herzschrillmacher / Defibrillator | <input type="checkbox"/> ja | <input type="checkbox"/> nein |
| Implantate und Prothesen jeglicher Art | <input type="checkbox"/> ja | <input type="checkbox"/> nein |
| Gefäßclips, Drähte etc. an Blutgefäßen | <input type="checkbox"/> ja | <input type="checkbox"/> nein |
| Infusionspumpen | <input type="checkbox"/> ja | <input type="checkbox"/> nein |

- | | | |
|--|-----------------------------|-------------------------------|
| Granatsplitter / Reste von Schußverletzungen | <input type="checkbox"/> ja | <input type="checkbox"/> nein |
| für Frauen: Spirale? Wenn ja, mit Kupfer? | <input type="checkbox"/> ja | <input type="checkbox"/> nein |
| Diaphragma | <input type="checkbox"/> ja | <input type="checkbox"/> nein |
| 4) Haben Sie Tätowierungen? Permanent Make up? Wenn ja, wo? | <input type="checkbox"/> ja | <input type="checkbox"/> nein |
| 5) Waren Sie einmal | | |
| Alkoholabhängig | <input type="checkbox"/> ja | <input type="checkbox"/> nein |
| Drogenabhängig | <input type="checkbox"/> ja | <input type="checkbox"/> nein |
| Medikamentenabhängig | <input type="checkbox"/> ja | <input type="checkbox"/> nein |
| 6) Haben Sie schon einmal wegen persönlicher oder psychischer Probleme einen Sozialarbeiter, Psy-chologen oder Nervenarzt / Psychiater aufgesucht? | <input type="checkbox"/> ja | <input type="checkbox"/> nein |

Wenn ja, können Sie diese Probleme etwas näher beschreiben?

Wenn nein: Hatten Sie irgendwann in ihrem Leben einmal ernsthaftere psychische Probleme?

- | | | |
|--|-----------------------------|-------------------------------|
| Gibt es Personen mit psychischen Erkrankungen in der blutsverwandten Familie? Bei Verwandten ersten Grades? | <input type="checkbox"/> ja | <input type="checkbox"/> nein |
| 7) Leiden Sie an (einer) oder hatten Sie einmal eine/n | | |
| Bluthochdruck (>140/90mmHg) | <input type="checkbox"/> ja | <input type="checkbox"/> nein |
| Nierenerkrankung | <input type="checkbox"/> ja | <input type="checkbox"/> nein |
| Lungenerkrankung | <input type="checkbox"/> ja | <input type="checkbox"/> nein |
| Herzkrankung | <input type="checkbox"/> ja | <input type="checkbox"/> nein |
| Operation am Herzen | <input type="checkbox"/> ja | <input type="checkbox"/> nein |
| Operation am Kopf/Hals | <input type="checkbox"/> ja | <input type="checkbox"/> nein |

- sonstige Operationen ja nein
- 8) Leiden Sie an einer der folgenden Erkrankungen oder hatten Sie schon einmal
- Bewußtlosigkeit ja nein
- Epilepsie ja nein
- Schlaganfall ja nein
- Schädel-Hirn-Verletzung mit Bewußtlosigkeit ja nein
- Sonstige neurologische Erkrankungen: ja nein
- 9) Sind Sie in letzter Zeit wegen einer ernsthaften körperlichen Erkrankung beim Arzt gewesen? ja nein

Wenn ja, weswegen: _____

- 10) Nehmen sie irgendwelche Medikamente? ja nein

Wenn ja, welche? _____

- 11) Leiden Sie unter Platzangst? Hätten Sie Angst davor, ca. eine Stunde lang in einer engen Röhre zu liegen, die vorne und hinten geöffnet ist? ja nein

- 12) für **Frauen**:

Sind Sie schwanger? ja nein

Nehmen Sie die Pille? ja nein

Wann war die letzte Menstruation?

- 13) Rauchen Sie? ja nein

Wenn ja, wie viel pro Tag?

Wenn nein: haben Sie früher geraucht? ja nein

Wenn ja, wie lange und wie viel?

14) Sind Sie farbenblind?

ja

nein

15) Sind Sie schwerhörig?

ja

nein

7.2. Anhang B

Anhang B1: Social Phobia Scale/ Social Interaction Anxiety Scale

SPS/SIAS

Code-Nr. _____

Auf den folgenden Seiten finden Sie eine Reihe von Aussagen. Lesen Sie bitte jede Aussage durch, und wählen Sie aus den vier Antworten diejenige aus, die angibt, was im allgemeinen für Sie zutrifft. Kreuzen Sie bitte bei jeder Aussage die Zahl unter der von Ihnen ausgewählten Antwort an. Bitte beantworten Sie alle Fragen. Überlegen Sie bitte nicht zu lange bei den einzelnen Antworten. Es gibt keine richtigen und falschen Antworten, denn Ihre persönlichen Meinungen und Gefühle sind ausschlaggebend.

Die Zahlen bedeuten folgendes:

0 = überhaupt nicht typisch für mich

1 = etwas typisch für mich

2 = mäßig typisch für mich

3 = stark typisch für mich

4 = extrem typisch für mich

1	Ich werde ängstlich, wenn ich vor anderen Personen schreiben muß.	0	1	2	3	4
2	Ich werde verunsichert, wenn ich öffentliche Toiletten benutze.	0	1	2	3	4
3	Es kann sein, daß mir plötzlich meine eigene Stimme bewußt wird, und wie andere mir zuhören.	0	1	2	3	4
4	Wenn ich auf der Straße gehe, werde ich nervös, weil ich glaube, andere Leute starren mir nach.	0	1	2	3	4
5	Ich befürchte, zu erröten, wenn ich mit anderen zusammen bin.	0	1	2	3	4
6	Ich fühle mich befangen, wenn ich einen Raum betreten muß, in dem bereits andere Personen sitzen.	0	1	2	3	4

7	Ich mache mir darüber Sorgen, daß ich zittern könnte, wenn ich von anderen Personen beobachtet werde.	0	1	2	3	4
8	Ich würde angespannt werden, wenn ich im Bus oder Zug anderen Leuten gegenüber sitzen müßte.	0	1	2	3	4
9	Ich bekomme Panik, wenn ich glaube, andere könnten sehen, wie ich ohnmächtig werde oder mir übel wird oder ich krank werde.	0	1	2	3	4
10	Es würde mir schwer fallen, in einer Gruppe etwas zu trinken.	0	1	2	3	4
11	Ich würde mich befangen fühlen, wenn ich vor einem Fremden in einem Restaurant essen würde.	0	1	2	3	4
12	Ich mache mir Sorgen, daß andere mein Verhalten seltsam finden könnten.	0	1	2	3	4
13	Ich würde angespannt werden, wenn ich ein Tablett durch eine überfüllte Cafeteria tragen müßte.	0	1	2	3	4
14	Ich habe die Befürchtung, vor anderen die Kontrolle über mich zu verlieren.	0	1	2	3	4
15	Ich mache mir Sorgen, daß ich etwas tun könnte, das die Aufmerksamkeit anderer auf mich zieht.	0	1	2	3	4
16	Im Aufzug bin ich angespannt, wenn andere Leute mich anschauen.	0	1	2	3	4
17	Wenn ich in einer Schlange stehe, kommt es vor, daß ich das Gefühl habe, aufzufallen.	0	1	2	3	4
18	Manchmal werde ich angespannt, wenn ich vor anderen Leuten rede.	0	1	2	3	4
19	Ich mache mir Sorgen, daß sich mein Kopf vor anderen schütteln könnte oder daß er nicken könnte.	0	1	2	3	4
20	Ich fühle mich ungeschickt und angespannt, wenn ich weiß, daß andere mich beobachten.	0	1	2	3	4

Die Zahlen bedeuten folgendes:

0 = überhaupt nicht typisch für mich

1 = etwas typisch für mich

2 = mäßig typisch für mich

3 = stark typisch für mich

4 = extrem typisch für mich

21. Ich werde nervös, wenn ich mit einer Autoritätsperson (Lehrer, Vorgesetzter) sprechen muß.	0	1	2	3	4
22. Ich habe Schwierigkeiten, Blickkontakt mit anderen herzustellen.	0	1	2	3	4
23. Ich werde angespannt, wenn ich über mich oder meine Gefühle sprechen muß.	0	1	2	3	4
24. Ich finde es schwierig, mich im Umgang mit Leuten, mit denen ich zusammenarbeite, wohlfühlen.	0	1	2	3	4
25. Mir fällt es leicht, Freunde in meinem Alter zu finden.	0	1	2	3	4
26. Ich werde angespannt, wenn ich einen Bekannten auf der Straße treffe.	0	1	2	3	4
27. Wenn ich mit anderen zusammen bin, fühle ich mich unwohl.	0	1	2	3	4
28. Ich fühle mich angespannt, wenn ich mit einer Person alleine zusammen bin.	0	1	2	3	4
29. Ich fühle mich wohl, wenn ich Leute bei Parties usw. kennenlerne.	0	1	2	3	4
30. Es fällt mir schwer, mich mit anderen Leuten zu unterhalten.	0	1	2	3	4
31. Mir fallen leicht Dinge ein, über die man reden kann.	0	1	2	3	4
32. Ich mache mir Sorgen, daß ich durch meine Äußerungen ungeschickt erscheinen könnte.	0	1	2	3	4
33. Mir fällt es schwer, einen anderen Standpunkt als andere zu vertreten.	0	1	2	3	4
34. Ich finde es schwierig, mit einer attraktiven Person des anderen Geschlechts zu reden.	0	1	2	3	4
35. Es kommt vor, daß ich mir darüber Sorgen mache, in sozialen Situationen nicht zu wissen, was ich sagen könnte.	0	1	2	3	4
36. Ich bin nervös, wenn ich Leute treffe, die ich nicht gut kenne.	0	1	2	3	4

- | | | | | | |
|--|---|---|---|---|---|
| 37. Ich glaube immer, daß ich beim Reden etwas Peinliches sagen könnte. | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 38. Wenn ich zu einer Gruppe dazukomme, mache ich mir Sorgen, daß ich ignoriert werden könnte. | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 39. Ich fühle mich angespannt, wenn ich zu einer Gruppe dazukomme. | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 40. Ich bin unsicher, ob ich jemanden grüßen soll, den ich nur oberflächlich kenne. | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
-
-

Anhang B2: Anxiety Sensitivity Index

ASI

Kreuzen Sie bei jeder Aussage die Zahl an, die am besten ausdrückt, wie sehr Sie ihr zustimmen. Falls eine Aussage sich auf etwas bezieht, das Sie noch nicht selbst erlebt haben (z.B. "es beunruhigt mich, wenn ich mich zittrig fühle" bei jemandem, der noch nie zittrig war oder sich nie wackelig gefühlt hat), antworten Sie so, wie Sie denken, dass Sie sich fühlen würden, wenn Sie eine solche Erfahrung machen würden. Ansonsten antworten Sie auf alle Aussagen gemäß Ihrer eigenen Erfahrung.

	sehr wenig	ein wenig	etwas	stark	sehr stark
1. Es ist mir wichtig, nicht nervös zu wirken.	0	1	2	3	4
2. Wenn ich mich nicht auf eine Tätigkeit konzentrieren kann, befürchte ich, verrückt zu werden.	0	1	2	3	4
3. Es macht mir Angst, wenn ich mich "wackelig" (zittrig) fühle.	0	1	2	3	4
4. Es macht mir Angst, wenn ich mich schwach fühle.	0	1	2	3	4
5. Es ist mir wichtig, meine Emotionen unter Kontrolle zu halten.	0	1	2	3	4
6. Es macht mir Angst, wenn mein Herz schnell schlägt.	0	1	2	3	4
7. Es ist mir peinlich, wenn mein Magen knurrt.	0	1	2	3	4
8. Es macht mir Angst, wenn es mir übel ist.	0	1	2	3	4
9. Wenn ich bemerke, daß mein Herz schnell schlägt, mache ich mir Sorgen, daß ich einen Herzinfarkt bekommen könnte.	0	1	2	3	4
10. Es macht mir Angst, wenn ich kurzatmig bin.	0	1	2	3	4
11. Wenn ich eine Magenverstimmung habe, mache ich mir Sorgen, daß ich eine ernste Krankheit haben könnte.	0	1	2	3	4
12. Es macht mir Angst, wenn ich mich nicht auf eine Sache konzentrieren kann.	0	1	2	3	4
13. Andere Leute merken es, wenn ich mich zittrig fühle.	0	1	2	3	4
14. Ungewöhnliche körperliche Empfindungen machen mir Angst.	0	1	2	3	4
15. Wenn ich nervös bin, mache ich mir Sorgen, dass ich psychisch krank sein könnte.	0	1	2	3	4
16. Es macht mir Angst, wenn ich nervös bin.	0	1	2	3	4

Anhang B3: Becks Depression Inventory

Wie ist Ihr gegenwärtiges Lebensgefühl?

In diesem Fragebogen geht es um Ihr **gegenwärtiges Lebensgefühl**. Bitte geben Sie zu jeder Frage an, wie häufig Sie die genannte Stimmung oder Sichtweise erleben. Dabei können Sie Werte zwischen 0 und 5 angeben, wobei der Wert 0 "nie" und der Wert 5 "fast immer" bedeutet.

		nie				fast immer
1.	Ich bin traurig.	<input type="checkbox"/>				
2.	Ich sehe mutlos in die Zukunft.	<input type="checkbox"/>				
3.	Ich fühle mich als Versager(in).	<input type="checkbox"/>				
4.	Es fällt mir schwer, etwas zu genießen.	<input type="checkbox"/>				
5.	Ich habe Schuldgefühle.	<input type="checkbox"/>				
6.	Ich fühle mich bestraft.	<input type="checkbox"/>				
7.	Ich bin von mir enttäuscht.	<input type="checkbox"/>				
8.	Ich werfe mir Fehler und Schwächen vor.	<input type="checkbox"/>				
9.	Ich denke daran, mir etwas anzutun.	<input type="checkbox"/>				
10.	Ich weine.	<input type="checkbox"/>				
11.	Ich fühle mich gereizt und verärgert.	<input type="checkbox"/>				
12.	Mir fehlt das Interesse an Menschen.	<input type="checkbox"/>				
13.	Ich schiebe Entscheidungen vor mir her.	<input type="checkbox"/>				
14.	Ich bin besorgt um mein Aussehen	<input type="checkbox"/>				
15.	Ich muss mich zu jeder Tätigkeit zwingen.	<input type="checkbox"/>				
16.	Ich habe Schlafstörungen.	<input type="checkbox"/>				
17.	Ich bin müde und lustlos.	<input type="checkbox"/>				
18.	Ich habe keinen Appetit.	<input type="checkbox"/>				
19.	Ich mache mir Sorgen um meine Gesundheit.	<input type="checkbox"/>				
20.	Sex ist mir gleichgültig.	<input type="checkbox"/>				
		0	1	2	3	4 5

Anhang B4: Generalized Anxiety Disorder Questionnaire

Sorgenfragebogen – Sorgenambulanz Münster

Fragen zum Thema „Sorgen“

- | | Ja | Nein |
|---|--------------------------|--------------------------|
| a. Machen Sie sich übermäßige Sorgen? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| b. Ist Ihr Sorgen übermäßig stark, übermäßig häufig oder übermäßig belastend? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| c. Finden Sie es schwierig, Ihre Sorgen zu kontrollieren (oder zu stoppen), wenn sie einmal angefangen haben? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| d. Sorgen Sie sich übermäßig stark und unkontrollierbar über kleinere Angelegenheiten (z.B.: zu spät zu einer Verabredung zu kommen, kleinere Reparaturen, Hausarbeiten)? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| e. Bitte listen Sie hier die Themen auf, über die Sie sich am häufigsten übermäßig und unkontrollierbar Sorgen machen: | | |
| 1. _____ | 4. _____ | |
| 2. _____ | 5. _____ | |
| 3. _____ | 6. _____ | |

- | | Ja | Nein |
|---|--------------------------|--------------------------|
| f. Litten Sie <u>während der letzten sechs Monate</u> an der Mehrzahl der Tage unter übermäßigen und unkontrollierbaren Sorgen? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

Falls „Ja“, bitte fortfahren.

Falls „Nein“, lassen Sie die verbleibenden Fragen aus

- g. Litten Sie während der letzten sechs Monate oft unter den folgenden Symptomen? Kreuzen Sie bitte jedes Symptom an, das Sie an der Mehrzahl der Tage hatten:

- | | |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> Ruhelosigkeit oder Überdrehtheit | <input type="checkbox"/> Reizbarkeit |
| <input type="checkbox"/> Schlafschwierigkeiten oder wenig erholsamer Schlaf | <input type="checkbox"/> leichte Ermüdbarkeit |
| <input type="checkbox"/> Konzentrationsschwierigkeiten | <input type="checkbox"/> Muskelverspannungen |

- h. Wie stark beeinträchtigen Sorgen und körperliche Symptome Ihr Leben, Ihre Arbeit, Ihre sozialen Aktivitäten, Ihre Familie usw.? Kreuzen Sie eine Zahl an:

0	1	2	3	4	5	6	7
_____ / _____ / _____ / _____ / _____ / _____ / _____ / _____							
gar nicht	etwas	mäßig	stark	sehr stark			

i. Wie sehr fühlen Sie sich durch Sorgen und körperliche Symptome gestört, wie sehr werden Sie dadurch belastet? Kreuzen Sie eine Zahl an:

0 1 2 3 4 5 6 7

_____ / / / / / / / /

gar nicht etwas mäßig stark sehr stark

belastet belastet belastet belastet belastet

Anhang B5: Patient Health Questionnaire

Nachfolgend werden verschiedene Beschwerdebereiche abgefragt.

Bitte beantworten Sie jede Frage, so gut Sie können. Überspringen Sie Fragen bitte nur, wenn Sie dazu aufgefordert werden.

1. Wie stark fühlten Sie sich im Verlauf der letzten 4 Wochen durch die folgenden Beschwerden beeinträchtigt?

	nicht beeinträchtigt	wenig beeinträchtigt	stark beeinträchtigt
a. Bauchschmerzen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b. Rückenschmerzen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c. Schmerzen in Armen, Beinen oder Gelenken (Knie, Hüften usw.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
d. Menstruationsschmerzen oder andere Probleme mit der Menstruation	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
e. Schmerzen oder Probleme beim Geschlechtsverkehr	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
f. Kopfschmerzen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
g. Schmerzen im Brustbereich	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
h. Schwindel	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
i. Ohnmachtsanfälle	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
j. Herzklopfen oder Herzrasen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
k. Kurzatmigkeit	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
l. Verstopfung, nervöser Darm oder Durchfall	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
m. Übelkeit, Blähungen oder Verdauungsbeschwerden	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Wie lange halten diese körperlichen Beschwerden nun schon an?

unter 6 Monate 6 Monate bis 1 Jahr 1-2 Jahre über 2 Jahre

2. Wie oft fühlten Sie sich im Verlauf der letzten 2 Wochen durch die folgenden Beschwerden beeinträchtigt?

	überhaupt nicht	an einzelnen Tagen	an mehr als der Hälfte der Tage	beinahe jeden Tag
a. Wenig Interesse oder Freude an Ihren Tätigkeiten	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b. Niedergeschlagenheit, Schwermut oder Hoffnungslosigkeit	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c. Schwierigkeiten, ein- oder durchzuschlafen, oder vermehrter Schlaf	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
d. Müdigkeit oder Gefühl, keine Energie zu haben	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
e. Verminderter Appetit oder übermäßiges Bedürfnis zu essen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
f. Schlechte Meinung von sich selbst; Gefühl, ein Versager zu sein oder die Familie enttäuscht zu haben	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
g. Schwierigkeiten, sich auf etwas zu konzentrieren, z.B. beim Zeitungslesen oder Fernsehen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
h. Waren Ihre Bewegungen oder Ihre Sprache so verlangsamt, dass es auch anderen auffallen würde? Oder waren Sie im Gegenteil „zappelig“ oder ruhelos und hatten dadurch einen stärkeren Bewegungsdrang als sonst?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
i. Gedanken, dass Sie lieber tot wären oder sich Leid zufügen möchten	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Fortsetzung auf der nächsten Seite

3. Fragen zum Thema „Angst“

	Ja	Nein
a. Hatten Sie in den letzten 4 Wochen eine Angstattacke (plötzliches Gefühl der Furcht oder Panik)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Wenn „NEIN“ gehen Sie bitte weiter zu Frage 5		
b. Ist dies bereits früher einmal vorgekommen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c. Treten manche dieser Anfälle <i>völlig unerwartet</i> auf – d.h. in Situationen, in denen Sie nicht damit rechnen, dass Sie angespannt oder beunruhigt reagieren?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
d. Empfinden Sie diese Anfälle als stark beeinträchtigend, und/oder haben Sie Angst vor erneuten Anfällen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

4. Denken Sie bitte an Ihren letzten schlimmen Angstanfall

	Ja	Nein
a. Bekamen Sie schlecht Luft?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b. Hatten Sie Herzrasen, Herzklopfen oder unregelmäßigen Herzschlag?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c. Hatten Sie Schmerzen oder ein Druckgefühl in der Brust?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

- | | | | |
|----|---|--------------------------|--------------------------|
| d. | Haben Sie geschwitzt? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| e. | Hatten Sie das Gefühl zu ersticken? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| f. | Hatten Sie Hitzewallungen oder Kälteschauer? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| g. | Wurde Ihnen übel, hatten Sie Magenbeschwerden oder das Gefühl, Sie würden Durchfall bekommen? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| h. | Fühlten Sie sich schwindelig, unsicher, benommen oder einer Ohnmacht nahe? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| i. | Spürten Sie ein Kribbeln oder hatten Sie ein Taubheitsgefühl in Teilen Ihres Körpers? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| j. | Zitterten oder bebten Sie? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| k. | Hatten Sie Angst, Sie würden sterben? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

5. Wie oft fühlten Sie sich im Verlauf der letzten 4 Wochen durch die folgenden Beschwerden beeinträchtigt?

- | | überhaupt
nicht | an einzelnen
Tagen | an mehr als der
Hälfte der Tage |
|--|--------------------------|--------------------------|------------------------------------|
| a. Nervosität, Ängstlichkeit, Anspannung oder übermäßige Besorgnis | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Wenn „überhaupt nicht“, gehen Sie bitte weiter zur nächsten Seite | | | |
| b. Gefühle der Unruhe, sodass Stillsitzen schwer fällt | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| c. Leichte Ermüdbarkeit | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| d. Muskelverspannungen, Muskelschmerzen | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| e. Schwierigkeiten beim Ein- oder Durchschlafen | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| f. Schwierigkeiten, sich auf etwas zu konzentrieren, z.B. beim Lesen oder beim Fernsehen | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| g. Leichte Reizbarkeit, Überempfindlichkeit | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

Anhang B6: Edinburgh Handedness Inventory

Edinburgh Handedness Inventory

Nachname: _____ Vorname: _____

Geburtsdatum: _____ Geschlecht: _____

Schulbildung: _____

Geben Sie bitte mit einem + an, welcher Hand Sie bei den folgenden Aktivitäten den Vorzug geben. Sollte der Vorzug der Hand so stark ausgebildet sein, dass Sie nie die andere Hand einsetzen würden, geben Sie ein ++ an. Falls beide Hände gleich eingesetzt werden, sollten Sie ein + in beiden Spalten angeben. Einige Aktivitäten benötigen beide Hände. In diesem Fall steht die bevorzugte Hand in Klammer hinter der Aktivität. Bitte beantworten Sie alle Fragen.

Haben Sie eine Tendenz zur Linkshändigkeit? Ja () Nein ()

- Wenn ja, sind Sie in bestimmten Aktivitäten umerzogen worden? Ja () Nein ()
- Wenn ja, welche Aktivitäten?

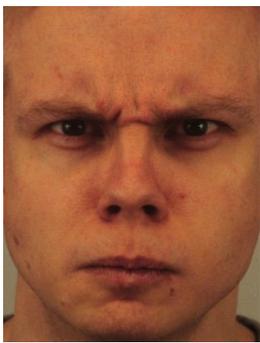
	Linke Hand	Rechte Hand
1. Schreiben		
2. Zeichnen/ Malen		
3. Werfen eines Balles		
4. Schneiden mit einer Schere		
5. Benutzung einer Zahnbürste		
6. Benutzung eines Messers (ohne Gabel)		
7. Benutzung eines Löffels		
8. Benutzung eines Besens (obere Hand)		
9. Anzünden eines Streichholzes		
10. Anheben eines Topfdeckels		
i. Welcher Fuß wird beim Abstoß benutzt?		
ii. Welches Auge bleibt offen, wenn nur eines benutzt wird?		

Anhang B7: Erhebung eines negativen Interpretationsbias

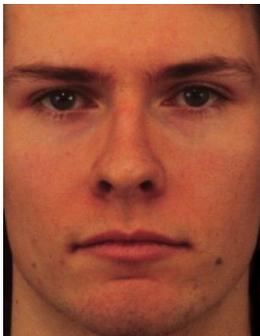
Die Untersuchung bestand aus drei Teilen. Im ersten Teil wurden Ihnen vier Gesichter präsentiert. Im zweiten Teil wurden einige mit Ton gepaart dargeboten. Im dritten Teil sahen Sie die Bilder erneut ohne Ton.

Bitte beurteilen Sie lediglich den zweiten Teil!

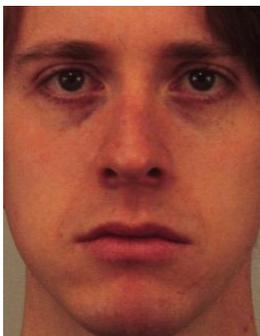
Kreuzen Sie bitte an, wie häufig das jeweilige Bild mit einem Ton gepaart dargeboten wurde:



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	

GESICHT 3

1. Welche Emotion würden Sie dem Gesicht zuordnen?

Traurigkeit	Ekel	Angst	Freude	Wut	Neutral/ keine
<input type="checkbox"/>					

2. Wie ärgerlich würden Sie das Gesicht einschätzen?

gar nicht	sehr wenig	etwas	stark	sehr stark
<input type="checkbox"/>				

GESICHT 4

1. Welche Emotion würden Sie dem Gesicht zuordnen?

Traurigkeit	Ekel	Angst	Freude	Wut	Neutral/ keine
<input type="checkbox"/>					

2. Wie ärgerlich würden Sie das Gesicht einschätzen?

gar nicht	sehr wenig	etwas	stark	sehr stark
<input type="checkbox"/>				

Wie unangenehm war der Ton für Sie?

gar nicht	sehr wenig	etwas	stark	sehr stark
<input type="checkbox"/>				

Hat Sie der Ton erschreckt?

gar nicht

sehr wenig

etwas

stark

sehr stark

7.3. Anhang C

Anhang C1: Bewertung der Stimuli während der Messung im MRT (Abbildungen zu den nicht signifikanten Ergebnissen)

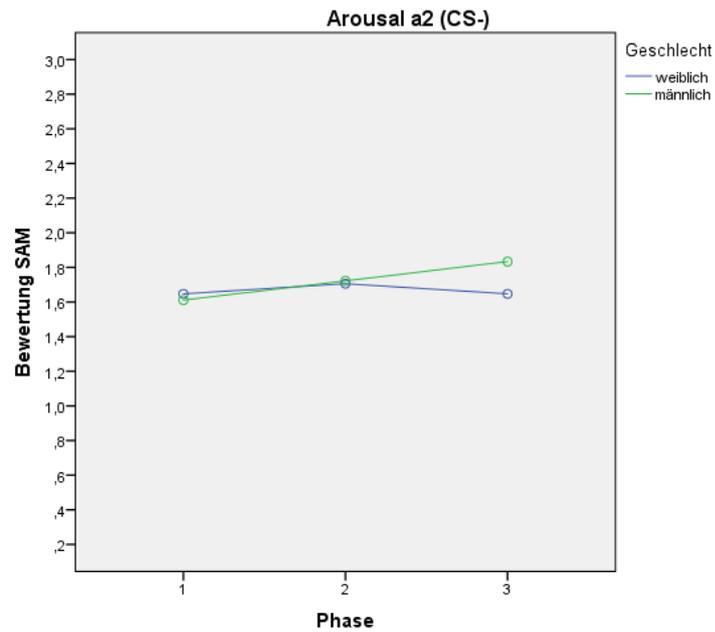


Abb. C1.1: *Bewertung des Arousal beim unconditionierten ärgerlichen Gesicht (a2 (CS-)). Phase: 1=Familiarisierung, 2=Konditionierung, 3=Extinktion*

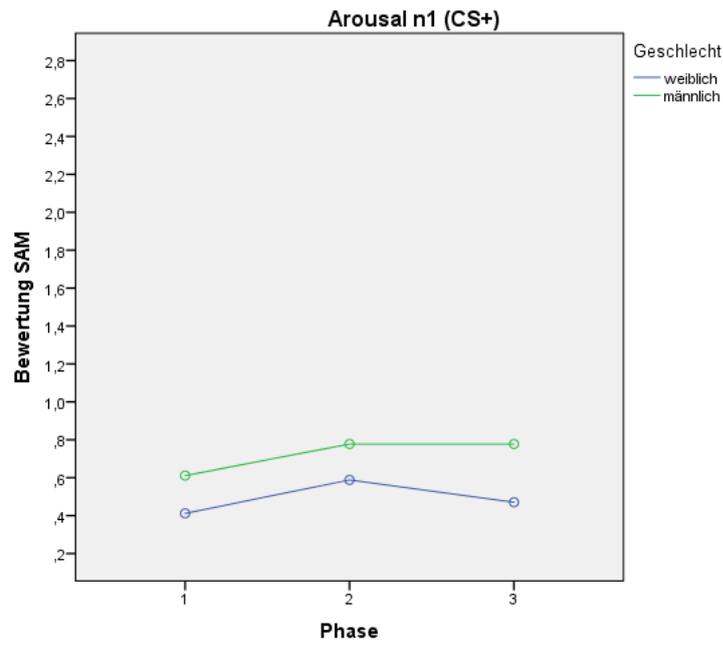


Abb. C1.2: Bewertung des Arousal beim konditionierten neutralen Gesicht (n1 (CS+)).
Phase: 1=Familiarisierung, 2=Konditionierung, 3=Extinktion

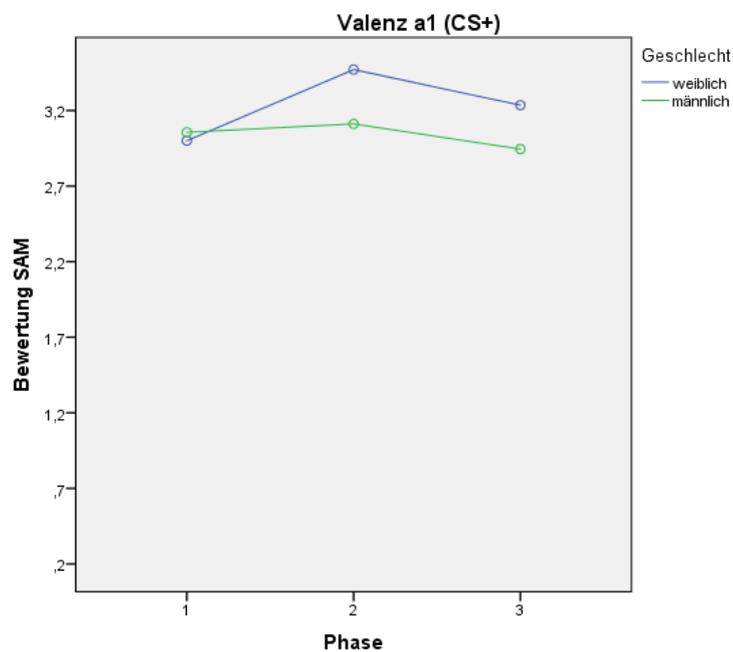


Abb. C1.3: Bewertung der Valenz beim konditionierten ärgerlichen Gesicht (a1 (CS+)).
Phase: 1=Familiarisierung, 2=Konditionierung, 3=Extinktion

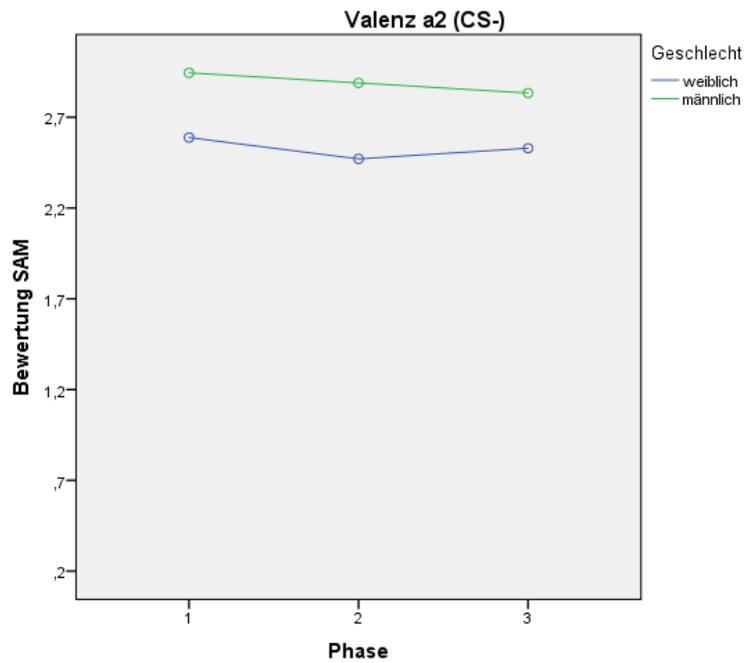


Abb. C1.4: *Bewertung der Valenz beim unkonditionierten ärgerlichen Gesicht (a2 (CS-)). Phase: 1=Familiarisierung, 2=Konditionierung, 3=Extinktion*

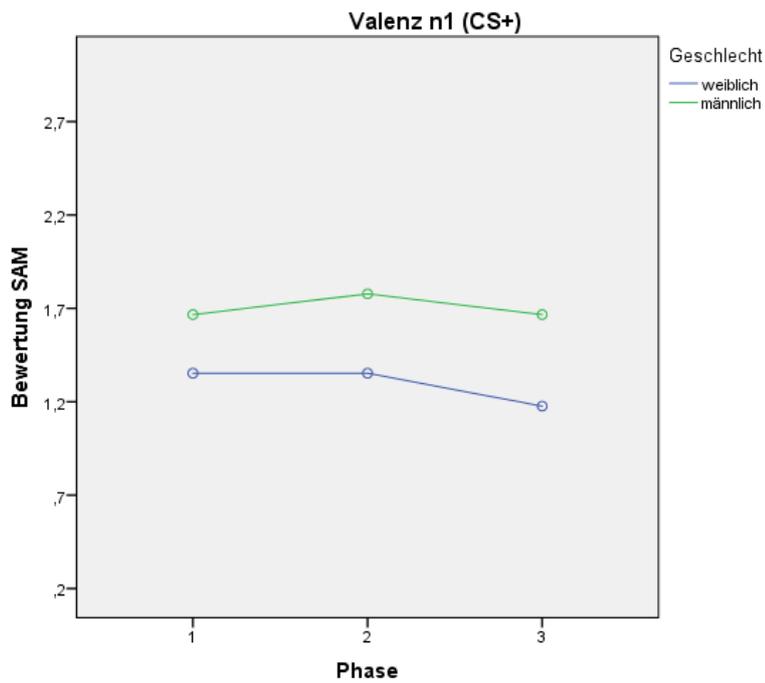


Abb. C1.5: *Bewertung der Valenz beim konditionierten neutralen Gesicht (n1 (CS+)). Phase: 1=Familiarisierung, 2=Konditionierung, 3=Extinktion*

Anhang C2: Bewertung der konditionierten Gesichter (neutral und ärgerlich) innerhalb einer Phase

(Zwischensubjektfaktor Geschlecht (Frauen/ Männer), Innersubjektfaktor Emotion (neutral/ ärgerlich))

Stimuli: n1 – a1

Tab. C2.1.: *Familiarisierungsphase – Arousal*

Haupteffekt:		Post-Hoc t-Test für verbundene Stichproben:
<i>Emotion</i>	F (1;33)=32,93; p<0,001; Effektstärke $\eta^2=0,50$	a1: 1,72 ($\pm 1,18$); n1: 0,51 ($\pm 0,74$); p<0,001
<i>Geschlecht</i>	F (1;33)=0,04; p=0,849; Effektstärke $\eta^2<0,01$	
Interaktion:		
<i>Emotion x Geschlecht</i>	F (1;33)=0,50; p=0,484; Effektstärke $\eta^2=0,02$	

Tab. C2.2.: *Familiarisierungsphase – Valenz*

Haupteffekt:		Post-Hoc t-Test für verbundene Stichproben:
<i>Emotion</i>	F (1;33)=63,08; p<0,001; Effektstärke $\eta^2=0,66$	a1: 3,03 ($\pm 0,99$); n1: 1,51 ($\pm 0,82$); p<0,001
<i>Geschlecht</i>	F (1;33)=0,58; p=0,451; Effektstärke $\eta^2=0,02$	
Interaktion:		
<i>Emotion x Geschlecht</i>	F (1;33)=0,46; p=0,504; Effektstärke $\eta^2=0,01$	

Tab. C2.3.: *Konditionierungsphase - Arousal*

Haupteffekt:		Post-Hoc t-Test für verbundene Stichproben:
<i>Emotion</i>	F (1;33)=92,96; p<0,001; Effektstärke $\eta^2=0,74$	a1: 2,34 ($\pm 1,03$); n1: 0,69 ($\pm 0,90$); p<0,001
<i>Geschlecht</i>	F (1;33)=0,55; p=0,466; Effektstärke $\eta^2=0,02$	
Interaktion:		
<i>Emotion x Geschlecht</i>	F (1;33)=5,09; p=0,031; Effektstärke $\eta^2=0,13$	

Tab. C2.4.: *Konditionierungsphase - Valenz*

Haupteffekt:		Post-Hoc t-Test für verbundene Stichproben:
<i>Emotion</i>	F (1;33)=108,17; p<0,001; Effektstärke $\eta^2=0,77$	a1: 3,29 ($\pm 0,79$); n1: 1,57 ($\pm 0,82$); p<0,001
<i>Geschlecht</i>	F (1;33)=0,03; p=0,877; Effektstärke $\eta^2<0,01$	
Interaktion:		
<i>Emotion x Geschlecht</i>	F (1;33)=5,59; p=0,024; Effektstärke $\eta^2=0,15$	

Tab. C2.5.: *Extinktionsphase - Arousal*

Haupteffekt:		Post-Hoc t-Test für verbundene Stichproben:
<i>Emotion</i>	F (1;33)=112,96; p<0,001; Effektstärke $\eta^2=0,77$	a1: 2,31 ($\pm 1,13$); n1: 0,63 ($\pm 0,81$); p<0,001
<i>Geschlecht</i>	F (1;33)=0,66; p=0,422; Effektstärke $\eta^2=0,02$	
Interaktion:		
<i>Emotion x Geschlecht</i>	F (1;33)=11,15; p=0,002; Effektstärke $\eta^2=0,25$	

Tab. C2.6.: *Extinktionsphase – Valenz*

Haupteffekt:		Post-Hoc t-Test für verbundene Stichproben:
<i>Emotion</i>	F (1;33)=112,50; p<0,001; Effektstärke $\eta^2=0,77$	a1: 3,09 ($\pm 0,89$); n1: 1,43 ($\pm 0,88$); p<0,001
<i>Geschlecht</i>	F (1;33)=0,16; p=0,693; Effektstärke $\eta^2=0,01$	
Interaktion:		
<i>Emotion x Geschlecht</i>	F (1;33)=6,16; p=0,018; Effektstärke $\eta^2=0,16$	

Anhang C3: Ergebnisse der Ganzhirn – Analyse

Anhang C3.1.: Ärgerliche Stimuli

Tab. C3.1.1.: *Frauen > Männer* ($p < 0,005$; „cluster size“ korrigiert mit $k > 70$ Voxel)

	R/L		BA	TAL			T-Wert
Frontal	R	Inferior Frontal Gyrus	44	60.0	10.0	16.0	3.33
Temporal	R	Fusiform Gyrus	20	44.0	-2.0	-20.0	4.15
	L	Fusiform Gyrus	37	-48.0	-60.0	-10.0	3.18
	L	Middle Temporal Gyrus	39	-56.0	-56.0	10.0	3.96
	L	Superior Temporal Gyrus	21	-60.0	-22.0	-2.0	3.87
	L	Middle Temporal Gyrus	21	-60.0	0.0	-4.0	3.82
	R	Supramarginal Gyrus	40	54.0	-52.0	22.0	3.39
	R	Superior Temporal Gyrus	22	54.0	-50.0	12.0	3.34
	R	Superior Temporal Gyrus	39	58.0	-58.0	28.0	3.19
	L	Middle Temporal Gyrus	22	-54.0	-32.0	8.0	3.36
	L	Superior Temporal Gyrus	38	-34.0	16.0	-34.0	3.04
	R	Middle Temporal Gyrus	21	56.0	2.0	-8.0	3.68
Parietal	L	Postcentral Gyrus	2	-60.0	-20.0	28.0	3.27
	R	Precuneus	19	4.0	-80.0	40.0	3.11
	R	Precuneus	7	6.0	-72.0	38.0	3.00
	L	Inferior Parietal Lobule	40	-66.0	-32.0	36.0	3.00
Occipital	L	Lingual Gyrus	18	-6.0	-96.0	-4.0	3.24
	L	Cuneus	18	-8.0	-104.0	2.0	3.23
Globus Pallidus	L	Lentiform Nucleus		-26.0	-18.0	0.0	3.47
Cerebellum	L	Declive		-44.0	-60.0	-20.0	3.99
	R	Declive		42.0	-62.0	-20.0	3.33
	R	Declive		46.0	-54.0	-22.0	2.91
	L	Culmen		-42.0	-44.0	-20.0	3.67
Limbisch	L	Parahippocampal Gyrus	27	-20.0	-32.0	-4.0	3.17

Tab. C3.1.2.: *spät > früh* ($p < 0,005$; „cluster size“ korrigiert mit $k > 70$ Voxel)

	R/L		BA	TAL			T-Wert
Frontal	L	Medial Frontal Gyrus	6	-16.0	-16.0	52.0	3.90
	L	Precentral Gyrus	4	-14.0	-30.0	58.0	3.33
	L	Paracentral Lobule	6	-6.0	-28.0	70.0	3.21
	L	Precentral Gyrus	4	-32.0	-24.0	68.0	2.77
	L	Superior Frontal Gyrus	8	-14.0	48.0	46.0	3.43
	L	Medial Frontal Gyrus	10	-16.0	32.0	-8.0	4.21
Temporal	R	Transverse Temporal Gyrus	41	36.0	-38.0	8.0	3.89
Parietal	L	Postcentral Gyrus	5	-32.0	-36.0	72.0	3.48
	L	Postcentral Gyrus	2	-38.0	-34.0	66.0	3.09
	R	Postcentral Gyrus	5	26.0	-38.0	72.0	4.22
Occipital	R	Cuneus	18	20.0	-82.0	24.0	3.65
Nucleus Caudatus	R	Caudate Body		20.0	18.0	14.0	4.45
	L	Caudate Body		-18.0	-16.0	22.0	3.74

Cerebellum	R	Dentate		6.0	-52.0	-26.0	3.60
	L	Nodule		-2.0	-58.0	-30.0	2.82
	L	Culmen		-24.0	-34.0	-18.0	3.40
	L	Cerebellar Tonsil		-20.0	-40.0	-34.0	3.28
Limbisch	L	Anterior Cingulate	25	0.0	10.0	-4.0	3.84
	R	Anterior Cingulate	24	2.0	24.0	8.0	3.20
	L	Anterior Cingulate	32	-20.0	32.0	18.0	3.82
	L	Parahippocampal Gyrus	36	-30.0	-22.0	-24.0	3.48
	L	Parahippocampal Gyrus	19	-30.0	-48.0	-4.0	4.15
	R	Insula	13	34.0	-42.0	16.0	3.92

Tab. C3.1.3.: $CS+ > CS-$ ($p < 0,005$; „cluster size“ korrigiert mit $k > 70$ Voxel)

	R/L		BA	TAL			T-Wert
Frontal	R	Inferior Frontal Gyrus	45	54.0	28.0	4.0	4.27
	L	Inferior Frontal Gyrus	47	-38.0	26.0	-12.0	4.19
	L	Inferior Frontal Gyrus	45	-42.0	22.0	4.0	4.01
	L	Paracentral Lobule	31	0.0	-16.0	44.0	3.99
	R	Precentral Gyrus	6	46.0	-6.0	58.0	3.71
	L	Precentral Gyrus	6	-46.0	-16.0	62.0	3.06
	R	Middle Frontal Gyrus	6	44.0	0.0	38.0	3.59
Temporal	R	Superior Temporal Gyrus	22	54.0	-42.0	14.0	5.13
	R	Supramarginal Gyrus	40	50.0	-50.0	18.0	4.50
	R	Sub-Gyral	21	38.0	-6.0	-12.0	3.60
	R	Lentiform Nucleus, Putamen		32.0	-10.0	-2.0	2.81
	L	Superior Temporal Gyrus	38	-50.0	12.0	-16.0	4.61
	R	Superior Temporal Gyrus	38	48.0	20.0	-12.0	4.89
	L	Superior Temporal Gyrus	22	-58.0	-40.0	22.0	4.59
Parietal	R	Postcentral Gyrus	3	54.0	-8.0	52.0	3.55
	L	Postcentral Gyrus	3	-50.0	-12.0	46.0	3.28
	L	Supramarginal Gyrus	40	-64.0	-42.0	28.0	4.50
Occipital	L	Lingual Gyrus	17	-22.0	-100.0	-10.0	3.33
	R	Cuneus	17	16.0	-76.0	12.0	4.57
	L	Lingual Gyrus	18	-16.0	-74.0	6.0	4.43
	L	Middle Occipital Gyrus	18	-34.0	-90.0	2.0	3.29
	L	Inferior Occipital Gyrus	18	-30.0	-94.0	-4.0	3.03
Hirnstamm	R	Midbrain, Substantia Nigra		6.0	-26.0	-12.0	3.43
	R	Thalamus		12.0	-28.0	-4.0	3.19
Limbisch	L	Posterior Cingulate	30	-18.0	-66.0	6.0	4.70

	R	Cingulate Gyrus	24	2.0	-2.0	42.0	4.37
	L	Cingulate Gyrus	32	-4.0	22.0	28.0	4.00
	R	Parahippocampal Gyrus	27	24.0	-30.0	-6.0	3.63

Tab. C3.1.4.: CS- > CS+ ($p < 0,005$; „cluster size“ korrigiert mit $k > 70$ Voxel)

	R/L		BA	TAL			T-Wert
Frontal	L	Middle Frontal Gyrus	11	-42.0	48.0	-10.0	3.77
Temporal	L	Middle Temporal Gyrus	39	-34.0	-62.0	24.0	3.47

Tab. C3.1.5.: CS- (spät) > CS- (früh) ($p < 0,005$; „cluster size“ korrigiert mit $k > 70$ Voxel)

	R/L		BA	TAL			T-Wert
Frontal	R	Superior Frontal Gyrus	6	20.0	28.0	58.0	3.69
	L	Paracentral Lobule	5	-20.0	-40.0	44.0	4.03
	L	Inferior Frontal Gyrus	47	-52.0	32.0	-8.0	3.63
	L	Inferior Frontal Gyrus	46	-54.0	36.0	6.0	2.79
	L	Precentral Gyrus	6	-52.0	-8.0	34.0	2.96
	L	Precentral Gyrus	44	-48.0	18.0	8.0	3.37
	L	Inferior Frontal Gyrus	46	-48.0	28.0	10.0	3.29
Temporal	L	Fusiform Gyrus	37	-38.0	-48.0	-12.0	3.73
Parietal	R	Postcentral Gyrus	3	42.0	-20.0	50.0	5.42
	L	Precuneus	7	-18.0	-48.0	46.0	3.23
	L	Postcentral Gyrus	2	-50.0	-18.0	30.0	2.96
Occipital	R	Cuneus	18	18.0	-70.0	18.0	4.04
Limbisch	L	Anterior Cingulate	32	-14.0	28.0	-10.0	4.43
	R	Anterior Cingulate	25	2.0	8.0	-2.0	4.35
	L	Anterior Cingulate	25	-2.0	20.0	-2.0	4.23
	L	Parahippocampal Gyrus	19	-30.0	-48.0	-4.0	3.67
	R	Posterior Cingulate	30	8.0	-50.0	16.0	3.67
	R	Posterior Cingulate	29	10.0	-42.0	14.0	3.00
	R	Posterior Cingulate	23	2.0	-60.0	16.0	2.80
	L	Insula	13	-42.0	-14.0	24.0	3.55
	L	Hippocampus		-26.0	-34.0	-2.0	3.70

Tab. C3.1.6.: CS+ (spät) > CS+ (früh) ($p < 0,005$; „cluster size“ korrigiert mit $k > 70$ Voxel)

	R/L		BA	TAL			T-Wert
Basalganglien	L	Pulvinar Thalami		-16.0	-28.0	18.0	3.61
	L	Caudate Body		-18.0	-18.0	24.0	3.48
Limbisch	L	Parahippocampal Gyrus	19	-30.0	-50.0	0.0	3.79
	L	Cingulate Gyrus	31	-18.0	-48.0	22.0	3.19

Tab. C3.1.7.: CS+ (früh) > CS+ (spät) ($p < 0,005$; „cluster size“ korrigiert mit $k > 70$ Voxel)

	R/L		BA	TAL			T-Wert
Parietal	L	Inferior Parietal Lobule	40	-42.0	-32.0	42.0	3.58

Tab. C3.1.8.: CS+ (früh) > CS- (früh) ($p < 0,005$; „cluster size“ korrigiert mit $k > 70$ Voxel)

	R/L		BA	TAL			T-Wert
Frontal	L	Inferior Frontal Gyrus	47	-44.0	12.0	-6.0	4.36
	R	Inferior Frontal Gyrus	47	48.0	26.0	-10.0	4.88
	L	Middle Frontal Gyrus	9	-32.0	44.0	32.0	4.05
	L	Superior Frontal Gyrus	9	-22.0	46.0	34.0	2.70
	R	Superior Frontal Gyrus	10	26.0	42.0	18.0	3.81
	R	Middle Frontal Gyrus	10	28.0	50.0	18.0	3.54
	R	Middle Frontal Gyrus	46	40.0	48.0	16.0	3.04
Temporal	R	Superior Temporal Gyrus	38	46.0	12.0	-12.0	5.13
	R	Middle Temporal Gyrus	21	52.0	-26.0	-10.0	4.92
	R	Middle Temporal Gyrus	20	52.0	-36.0	-8.0	4.23
	R	Sub-Gyral	37	54.0	-46.0	-6.0	3.27
	R	Superior Temporal Gyrus	22	54.0	-42.0	14.0	4.65
	R	Superior Temporal Gyrus	13	48.0	-48.0	16.0	4.42
	L	Middle Temporal Gyrus	37	-52.0	-60.0	2.0	4.60
Parietal	R	Postcentral Gyrus	3	54.0	-10.0	50.0	4.55
	R	Inferior Parietal Lobule	40	64.0	-42.0	24.0	3.98
	L	Supramarginal Gyrus	40	-64.0	-46.0	32.0	4.18
	L	Inferior Parietal Lobule	40	-50.0	-42.0	24.0	4.03
	R	Precuneus	7	6.0	-54.0	48.0	3.81
	R	Paracentral Lobule	7	8.0	-46.0	58.0	3.43
	L	Precuneus	7	-20.0	-50.0	44.0	3.46
	L	Postcentral Gyrus	5	0.0	-44.0	66.0	3.37
Occipital	L	Inferior Occipital Gyrus	18	-30.0	-94.0	-4.0	3.46
	L	Middle Occipital Gyrus	19	-38.0	-86.0	6.0	3.23
	R	Cuneus	23	16.0	-72.0	10.0	5.49
	L	Lingual Gyrus	18	-12.0	-78.0	4.0	5.05
	R	Lingual Gyrus	19	26.0	-60.0	0.0	4.80
Basalganglien	L	Thalamus		-8.0	-26.0	-2.0	3.81
Midbrain	L	Nucleus Subthalamicus		-10.0	-16.0	-4.0	2.70

Limbisch	R	Anterior Cingulate	32	4.0	32.0	24.0	4.65
	R	Cingulate Gyrus	24	2.0	-4.0	44.0	4.60

Tab. C3.1.9.: $CS^- (spät) > CS^+ (spät)$ ($p < 0,005$; „cluster size“ korrigiert mit $k > 70$ Voxel)

	R/L		BA	TAL			T-Wert
Frontal	L	Medial Frontal Gyrus	32	-18.0	12.0	42.0	3.89
	L	Middle Frontal Gyrus	6	-22.0	-2.0	48.0	3.21
	R	Middle Frontal Gyrus	10	30.0	52.0	-10.0	3.78
	R	Middle Frontal Gyrus	11	34.0	44.0	-6.0	3.09
	R	Medial Frontal Gyrus	9	18.0	34.0	32.0	3.40
	R	Superior Frontal Gyrus	6	18.0	20.0	52.0	3.40
	R	Superior Frontal Gyrus	8	18.0	30.0	48.0	3.18
	L	Middle Frontal Gyrus	11	-42.0	46.0	-10.0	3.42
Temporal	R	Middle Temporal Gyrus	39	46.0	-70.0	26.0	3.41
	L	Middle Temporal Gyrus	39	-34.0	-62.0	22.0	4.17
Parietal	R	Precuneus	19	40.0	-76.0	34.0	3.15
	L	Inferior Parietal Lobule	40	-46.0	-32.0	42.0	4.10
	L	Postcentral Gyrus	40	-40.0	-32.0	50.0	3.83
	L	Postcentral Gyrus	3	-30.0	-34.0	44.0	2.68
Limbisch	L	Insula	13	-30.0	-8.0	22.0	3.57

Tab. C3.1.10.: $CS^+ (spät) > CS^- (spät)$ ($p < 0,005$; „cluster size“ korrigiert mit $k > 70$ Voxel)

	R/L		BA	TAL			T-Wert
Temporal	L	Superior Temporal Gyrus	22	-58.0	-40.0	22.0	3.79
	R	Supramarginal Gyrus	40	54.0	-50.0	20.0	3.40
	R	Superior Temporal Gyrus	22	62.0	-40.0	12.0	3.53
Parietal	L	Inferior Parietal Lobule	40	-66.0	-36.0	32.0	2.83
Limbisch	R	Sublobar Insula	13	52.0	-38.0	14.0	3.43

Tab. C3.1.11.: $Frauen (CS^+) > Männer (CS^+)$ ($p < 0,005$; „cluster size“ korrigiert mit $k > 70$ Voxel)

	R/L		BA	TAL			T-Wert
Frontal	R	Inferior Frontal Gyrus	46	50.0	42.0	8.0	3.46
	L	Superior Frontal Gyrus	9	-30.0	50.0	34.0	3.35
Temporal	R	Supramarginal Gyrus	40	56.0	-52.0	24.0	4.14
	L	Fusiform Gyrus	37	-46.0	-60.0	-10.0	3.23
	R	Superior Temporal Gyrus	22	56.0	-50.0	12.0	4.06
	L	Middle Temporal Gyrus	21	-60.0	0.0	-4.0	3.97
	L	Superior Temporal Gyrus		-58.0	-20.0	0.0	3.30
	L	Superior Temporal Gyrus	38	-50.0	10.0	-14.0	3.11
	R	Sub-Gyral	21	44.0	-12.0	-12.0	3.86
	R	Middle Temporal Gyrus	21	58.0	-2.0	-4.0	3.73

	R	Caudate Tail		36.0	-18.0	-10.0	3.52
	L	Superior Temporal Gyrus	22	-60.0	-56.0	12.0	3.80
Parietal	R	Inferior Parietal Lobule	40	62.0	-36.0	26.0	3.82
	L	Postcentral Gyrus	2	-60.0	-20.0	26.0	3.52
	L	Postcentral Gyrus	1	-62.0	-20.0	34.0	3.37
	R	Precuneus	19	8.0	-84.0	40.0	3.55
Occipital	R	Cuneus	19	14.0	-92.0	34.0	2.76
	L	Cuneus	18	-8.0	-104.0	2.0	3.30
Cerebellum	L	Pyramis		-10.0	-74.0	-26.0	3.37
	L	Declive		-8.0	-82.0	-20.0	3.37
	R	Pyramis		8.0	-78.0	-26.0	2.87
	L	Declive		-44.0	-60.0	-20.0	4.02
	L	Declive		-40.0	-74.0	-20.0	3.11
Limbisch	L	Insula	13	-34.0	26.0	10.0	3.46

Tab. C3.1.12.: *Frauen (CS-) > Männer (CS-) (p < 0,005; „cluster size“ korrigiert mit k > 70 Voxel)*

	R/L		BA	TAL			T-Wert
Frontal	R	Medial Frontal Gyrus	6	6.0	-24.0	66.0	3.79
	L	Medial Frontal Gyrus	6	-4.0	-26.0	68.0	3.05
	L	Precentral Gyrus	4	-24.0	-24.0	58.0	3.15
	R	Precentral Gyrus	6	64.0	-10.0	36.0	3.62
Temporal	L	Superior Temporal Gyrus	38	-34.0	10.0	-32.0	2.73
	R	Superior Temporal Gyrus	41	52.0	-36.0	14.0	2.66
	L	Fusiform Gyrus	20	-32.0	-40.0	-18.0	3.40
	R	Fusiform Gyrus	20	44.0	-2.0	-20.0	3.76
	R	Inferior Temporal Gyrus	20	48.0	-6.0	-28.0	3.22
	L	Superior Temporal Gyrus	21	-60.0	-22.0	-2.0	3.76
	L	Middle Temporal Gyrus	21	-58.0	-30.0	0.0	3.06
	L	Middle Temporal Gyrus	21	-50.0	8.0	-18.0	3.56
Parietal	R	Postcentral Gyrus	5	26.0	-44.0	72.0	3.52
	R	Postcentral Gyrus	3	22.0	-36.0	72.0	3.20
	L	Postcentral Gyrus	3	-16.0	-38.0	72.0	2.97
Occipital	L	Fusiform Gyrus	19	-44.0	-68.0	-12.0	3.40
Basalganglien	L	Lentiform Nucleus, lateral Globus Pallidus		-26.0	-18.0	0.0	3.76
Cerebellum	L	Declive		-46.0	-62.0	-18.0	3.29
	R	Culmen		14.0	-42.0	-4.0	3.68
Limbisch	L	Uncus	28	-22.0	2.0	-26.0	3.84
	L	Uncus	36	-32.0	0.0	-28.0	3.28
	R	Insula	13	40.0	-24.0	20.0	3.82

Tab. C3.1.13.: Männer (CS+) > Männer (CS-) ($p < 0,005$; „cluster size“ korrigiert mit $k > 70$ Voxel)

	R/L		BA	TAL			T-Wert
Frontal	R	Medial Frontal Gyrus	6	8.0	-20.0	64.0	4.30
	L	Medial Frontal Gyrus	6	-2.0	-14.0	58.0	3.08
	L	Precentral Gyrus	6	-30.0	-12.0	72.0	3.34
Occipital	L	Lingual Gyrus	18	-18.0	-70.0	4.0	3.28
	R	Lingual Gyrus	19	12.0	-62.0	2.0	3.28
Cerebellum	R	Culmen		14.0	-44.0	-6.0	3.33
Limbsch	L	Uncus	28	-22.0	4.0	-24.0	3.52
	R	Parahippocampal Gyrus	19	20.0	-50.0	-4.0	3.24
	L	Posterior Cingulate	30	-20.0	-62.0	4.0	3.34

Tab. C3.1.14.: Männer (CS-) > Männer (CS+) ($p < 0,005$; „cluster size“ korrigiert mit $k > 70$ Voxel)

	R/L		BA	TAL			T-Wert
Frontal	L	Middle Frontal Gyrus	10	-42.0	50.0	-8.0	3.87
	L	Middle Frontal Gyrus	11	-34.0	44.0	-12.0	3.29
	R	Middle Frontal Gyrus	8	30.0	22.0	44.0	3.86
	R	Middle Frontal Gyrus	6	40.0	16.0	58.0	3.65
	R	Superior Frontal Gyrus	10	24.0	60.0	0.0	3.46
	R	Middle Frontal Gyrus	10	38.0	54.0	-4.0	3.40

Tab. C3.1.15.: Frauen (CS+) > Frauen (CS-) ($p < 0,005$; „cluster size“ korrigiert mit $k > 70$ Voxel)

	R/L		BA	TAL			T-Wert
Frontal	R	Superior Frontal Gyrus	10	28.0	48.0	22.0	3.00
Temporal	R	Superior Temporal Gyrus	42	64.0	-24.0	8.0	3.33
Occipital	L	Lingual Gyrus	18	-26.0	-100.0	-4.0	3.46
	L	Middle Occipital Gyrus	18	-30.0	-90.0	2.0	3.21
Cerebellum	L	Declive		-28.0	-70.0	-12.0	3.36
Basalganglien	R	Nucleus Cauatus, Caudate Head		8.0	4.0	4.0	3.09
	L	Nucleus Caudatus, Caudate Head		-10.0	8.0	2.0	3.39
Limbsch	R	Thalamus, Ventral Anterior Nucleus		14.0	-2.0	12.0	3.20

Tab. C3.1.16.: Frauen (CS-) > Frauen (CS+) ($p < 0,005$; „cluster size“ korrigiert mit $k > 70$ Voxel)

	R/L		TAL			T-Wert
Basalganglien	R	Nucleus Caudatus, Caudate Tail	22.0	-42.0	14.0	3.29

Tab. C3.1.17.: *Frauen (früh, CS+) > Männer (früh, CS+) (p < 0,005; „cluster size“ korrigiert mit k > 70 Voxel)*

	R/L		BA	TAL			T-Wert
Frontal	R	Inferior Frontal Gyrus	45	60.0	16.0	2.0	3.57
	R	Inferior Frontal Gyrus	47	44.0	22.0	2.0	3.18
	R	Inferior Frontal Gyrus	46	36.0	30.0	10.0	2.98
	L	Inferior Frontal Gyrus	45	-58.0	16.0	4.0	3.43
	L	Inferior Frontal Gyrus	47	-44.0	20.0	0.0	3.05
	L	Superior Frontal Gyrus	9	-26.0	52.0	32.0	3.32
Temporal	R	Superior Temporal Gyrus	22	64.0	-52.0	12.0	4.24
	R	Middle Temporal Gyrus	39	56.0	-56.0	10.0	3.80
	L	Superior Temporal Gyrus	39	-54.0	-54.0	8.0	3.74
	L	Superior Temporal Gyrus	22	-64.0	-44.0	8.0	3.50
	L	Middle Temporal Gyrus	21	-60.0	0.0	-4.0	3.72
	L	Middle Temporal Gyrus	38	-48.0	8.0	-16.0	3.28
	L	Fusiform Gyrus	20	-40.0	-6.0	-18.0	3.05
	L	Superior Temporal Gyrus	38	-46.0	0.0	-16.0	2.92
	R	Sub-Gyral	21	48.0	-10.0	-10.0	3.25
	R	Fusiform Gyrus	20	44.0	-2.0	-20.0	3.14
Parietal	L	Supramarginal Gyrus	40	-64.0	-42.0	32.0	3.48
	L	Inferior Parietal Lobule	40	-66.0	-32.0	36.0	2.73
Occipital	R	Cuneus	19	12.0	-94.0	26.0	4.11
	R	Cuneus	18	16.0	-94.0	18.0	3.02
	L	Lingual Gyrus	18	-8.0	-96.0	-4.0	3.23
	L	Cuneus	18	-10.0	-104.0	-2.0	2.84
Cerebellum	R	Declive		42.0	-68.0	-16.0	3.36
	L	Pyramis		-10.0	-74.0	-26.0	3.35
	L	Declive		-8.0	-82.0	-20.0	3.02

Tab. C3.1.18.: *Frauen (spät, CS+) > Männer (spät, CS+) (p < 0,005; „cluster size“ korrigiert mit k > 70 Voxel)*

	R/L		BA	TAL			T-Wert
Frontal	R	Superior Frontal Gyrus	9	12.0	54.0	28.0	3.28
	R	Precentral Gyrus	43	54.0	-4.0	10.0	3.51
	R	Precentral Gyrus	44	58.0	8.0	12.0	3.32
	R	Middle Frontal Gyrus	6	26.0	12.0	54.0	3.78
	R	Superior Frontal Gyrus	6	12.0	28.0	52.0	3.66
	R	Superior Frontal Gyrus	8	24.0	36.0	48.0	3.52
Temporal	L	Fusiform Gyrus	37	-46.0	-60.0	-14.0	3.02
	R	Superior Temporal Gyrus	22	58.0	-8.0	0.0	4.16
	R	Supramarginal Gyrus	40	54.0	-52.0	22.0	3.37
	L	Middle Temporal Gyrus	39	-38.0	-72.0	18.0	3.99
	L	Superior Temporal Gyrus	22	-52.0	-4.0	-4.0	3.99
	R	Sub-Gyral	21	42.0	-14.0	-10.0	3.49
Parietal	L	Postcentral Gyrus	2	-60.0	-20.0	24.0	3.70

	L	Inferior Parietal Lobule	40	-66.0	-26.0	22.0	3.64
Occipital	L	Precuneus	31	-12.0	-64.0	22.0	3.13
Basalgangli en	R	Lentiform Nucleus, Putamen		32.0	-18.0	6.0	3.88
	R	Lentiform Nucleus, Putamen		28.0	-22.0	-4.0	2.83
Cerebellum	L	Tuber		-40.0	-62.0	-24.0	4.09
Cerebellum	L	Culmen		-44.0	-50.0	-22.0	2.73
Limbisch	L	Posterior Cingulate	30	-12.0	-64.0	8.0	3.13
	L	Posterior Cingulate	31	-18.0	-60.0	16.0	2.94

Tab. C3.1.19.: *Frauen (spät, CS-) > Männer (spät, CS-) (p < 0,005; „cluster size“
korrigiert mit k > 70 Voxel)*

	R/L		BA	TAL			T-Wert
Frontal	R	Sub-Gyral	6	16.0	0.0	54.0	3.34
	R	Superior Frontal Gyrus	6	12.0	12.0	56.0	3.30
	R	Precentral Gyrus	6	34.0	-10.0	56.0	3.48
	L	Medial Frontal Gyrus	6	-8.0	6.0	50.0	3.36
	L	Precentral Gyrus	44	-40.0	8.0	8.0	3.34
	R	Paracentral Lobule	6	10.0	-28.0	58.0	3.15
	R	Precentral Gyrus	6	22.0	-20.0	62.0	3.06
	R	Medial Frontal Gyrus	6	2.0	-26.0	64.0	3.06
Temporal	R	Transverse Temporal Gyrus	41	44.0	-24.0	14.0	4.65
	L	Superior Temporal Gyrus	22	-52.0	-30.0	6.0	4.03
	L	Transverse Temporal Gyrus	41	-48.0	-22.0	10.0	3.21
	L	Fusiform Gyrus	20	-42.0	-10.0	-24.0	2.98
	L	Fusiform Gyrus	19	-46.0	-66.0	-12.0	3.10
Basalganglien	L	Lentiform Nucleus, Putamen		-24.0	2.0	10.0	3.32
	L	Clastrum		-32.0	6.0	8.0	3.20
Cerebellum	L	Declive		-46.0	-56.0	-20.0	3.13
	L	Culmen		-44.0	-48.0	-22.0	2.93
Limbisch	L	Uncus	36	-28.0	0.0	-28.0	3.51
	L	Uncus	28	-22.0	8.0	-24.0	3.19
	R	Insula	13	36.0	-26.0	22.0	4.54
	R	Cingulate Gyrus	32	18.0	8.0	38.0	4.11

Anhang C3.2.: Konditionierte Stimuli

Tab. C3.2.1.: *neutral* > *ärgerlich* ($p < 0,005$; „cluster size“ korrigiert mit $k > 70$ Voxel)

	R/L		BA	TAL			T-Wert
Frontal	R	Middle Frontal Gyrus	8	24.0	24.0	42.0	4.35
	R	Superior Frontal Gyrus	8	22.0	44.0	50.0	3.61
	L	Medial Frontal Gyrus	8	-14.0	34.0	42.0	4.24
	L	Medial Frontal Gyrus	9	-18.0	32.0	32.0	3.67
	L	Superior Frontal Gyrus	8	-20.0	32.0	52.0	2.83
Temporal	L	Superior Temporal Gyrus	39	-36.0	-58.0	28.0	4.13
	L	Middle Temporal Gyrus	39	-32.0	-52.0	22.0	2.91
Parietal	R	Inferior Parietal Lobule	40	44.0	-54.0	42.0	4.31
	R	Inferior Parietal Lobule	39	50.0	-62.0	36.0	3.26
Limbisch	L	Parahippocampal Gyrus	19	-30.0	-54.0	-4.0	3.81
Cerebellum	L	Cerebellar Tonsil		-2.0	-50.0	-34.0	3.24

Tab. C3.2.2.: *ärgerlich* > *neutral* ($p < 0,005$; „cluster size“ korrigiert mit $k > 70$ Voxel)

	R/L		BA	TAL			T-Wert
Temporal	R	Middle Temporal Gyrus	22	54.0	-36.0	0.0	3.67

Tab. C3.2.3.: *spät* > *früh* ($p < 0,005$; „cluster size“ korrigiert mit $k > 70$ Voxel)

	R/L		BA	TAL			T-Wert
Frontal	L	Middle Frontal Gyrus	11	-20.0	38.0	-10.0	4.55
	R	Middle Frontal Gyrus	11	20.0	36.0	-10.0	4.15
Parietal	L	Precuneus	7	-24.0	-58.0	26.0	4.23
Basalganglien	R	Caudate Tail		32.0	-38.0	8.0	3.56
	R	Caudate Body		10.0	-2.0	24.0	3.93
	L	Caudate Body		-16.0	-8.0	26.0	4.43
Limbisch	R	Anterior Cingulate	24	2.0	24.0	8.0	3.86
	L	Anterior Cingulate	24	-6.0	26.0	6.0	3.42
	L	Anterior Cingulate	25	0.0	10.0	-8.0	3.13
	L	Parahippocampal Gyrus	36	-26.0	-18.0	-22.0	3.30
	L	Parahippocampal Gyrus	35	-22.0	-28.0	-16.0	3.06
	L	Insula	13	-34.0	-44.0	24.0	4.84
	R	Insula	13	26.0	-28.0	24.0	3.53
	R	Anterior Cingulate	32	26.0	32.0	10.0	3.87
	R	Parahippocampal Gyrus	30	24.0	-48.0	10.0	4.17

Tab. C3.2.4.: *früh* > *spät* ($p < 0,005$; „cluster size“ korrigiert mit $k > 70$ Voxel)

	R/L		BA	TAL			T-Wert
Frontal	R	Middle Frontal Gyrus	6	42.0	16.0	56.0	3.93
	R	Superior Frontal Gyrus	8	40.0	16.0	48.0	3.79
	R	Middle Frontal Gyrus	8	46.0	22.0	46.0	2.97

Parietal	R	Inferior Parietal Lobule	40	58.0	-48.0	42.0	3.57
----------	---	--------------------------	----	------	-------	------	------

Tab. C3.2.5.: *Frauen > Männer (p < 0,005; „cluster size“ korrigiert mit k > 70 Voxel)*

	R/L		BA	TAL			T-Wert
Frontal	R	Middle Frontal Gyrus	6	54.0	14.0	46.0	3.65
	R	Middle Frontal Gyrus	8	46.0	26.0	40.0	3.26
	R	Middle Frontal Gyrus	9	40.0	24.0	32.0	2.80
Temporal	R	Superior Temporal Gyrus	39	52.0	-52.0	8.0	4.32
	R	Superior Temporal Gyrus	22	54.0	-54.0	18.0	3.81
	R	Sub-Gyral	21	42.0	-14.0	-10.0	3.44
	L	Fusiform Gyrus	37	-46.0	-58.0	-14.0	3.91
	L	Superior Temporal Gyrus	22	-62.0	0.0	0.0	3.75
	R	Superior Temporal Gyrus	22	56.0	0.0	-6.0	3.31
	L	Superior Temporal Gyrus	39	-52.0	-52.0	6.0	3.01
Parietal	L	Postcentral Gyrus	2	-60.0	-20.0	28.0	3.61
	R	Inferior Parietal Lobule	40	62.0	-44.0	40.0	3.76
	R	Precuneus	19	6.0	-80.0	42.0	3.52
Occipital	L	Cuneus	18	-8.0	-104.0	2.0	3.55
	L	Lingual Gyrus	18	-8.0	-96.0	-4.0	3.51
	R	Inferior Occipital Gyrus	18	32.0	-90.0	-8.0	3.55
	R	Cuneus	19	14.0	-90.0	38.0	3.00
Basalganglien	R	Lentiform Nucleus Putamen		32.0	-18.0	6.0	3.41
Cerebellum	L	Declive		-40.0	-62.0	-22.0	3.70
	L	Culmen		-46.0	-48.0	-20.0	3.36
	R	Declive		42.0	-64.0	-18.0	3.61

Anhang C4: Nicht signifikante Ergebnisse der ROI-Analyse

Anhang C4.1.: 1.ANOVA

Zwischensubjektfaktor Gruppe (Frauen/Männer), Innersubjektfaktoren Phase (früh/spät) und Lateralisation (rechts/ links)

Tab. C4.1.1.: *Stimulus: n1, ROI: re/ li Amygdala*

Haupteffekt:	
<i>Phase</i>	F (1;33)=1,83; p=0,185; η^2 =0,05
<i>Lateralisation</i>	F (1;33)=2,78; p=0,105; η^2 =0,08
<i>Geschlecht</i>	F (1;33)=2,55; p=0,617; η^2 =0,01
Interaktion:	
<i>Phase x Geschlecht</i>	F (1;33)=0,44; p=0,512; η^2 =0,01
<i>Lateralisation x Geschlecht</i>	F (1;33)=0,14; p=0,716; η^2 <0,00
<i>Phase x Lateralisation</i>	F (1;33)=0,33; p=0,567; η^2 =0,01
<i>Phase x Lateralisation x Geschlecht</i>	F (1;33)=1,25; p=0,272; η^2 =0,04

Tab. C4.1.2.: *Stimulus: n1, ROI: re/ li ACC*

Haupteffekt:	
<i>Phase</i>	F (1;33)=1,01; p=0,322; η^2 =0,03
<i>Lateralisation</i>	F (1;33)=0,15; p=0,698; η^2 =0,01
<i>Geschlecht</i>	F (1;33)<0,00; p=0,960; η^2 <0,00
Interaktion:	
<i>Phase x Geschlecht</i>	F (1;33)=0,11; p=0,744; η^2 <0,00
<i>Lateralisation x Geschlecht</i>	F (1;33)=0,70; p=0,410; η^2 =0,02
<i>Phase x Lateralisation</i>	F (1;33)=0,02; p=0,897; η^2 <0,00
<i>Phase x Lateralisation x Geschlecht</i>	F (1;33)=1,05; p=0,314; η^2 =0,03

Tab. C4.1.3.: *Stimulus: n1, ROI: re/ li Insula*

Haupteffekt:	
<i>Phase</i>	F (1;33)=1,10; p=0,301; η^2 =0,03
<i>Lateralisation</i>	F (1;33)=0,47; p=0,496; η^2 =0,01
<i>Geschlecht</i>	F (1;33)=1,35; p=0,254; η^2 =0,04
Interaktion:	
<i>Phase x Geschlecht</i>	F (1;33)=0,03; p=0,873; η^2 <0,00
<i>Lateralisation x Geschlecht</i>	F (1;33)=0,09; p=0,762; η^2 <0,00
<i>Phase x Lateralisation</i>	F (1;33)=0,45; p=0,509; η^2 =0,01
<i>Phase x Lateralisation x Geschlecht</i>	F (1;33)<0,00; p=0,968; η^2 <0,00

Tab. C4.1.4.: *Stimulus: n1, ROI: re/ li PPH*

Haupteffekt:	
<i>Phase</i>	F (1;33)=1,74; p=0,197; η^2 =0,05
<i>Lateralisation</i>	F (1;33)=1,37; p=0,251; η^2 =0,04
<i>Geschlecht</i>	F (1;33)=0,14; p=0,710; η^2 <0,00
Interaktion:	
<i>Phase x Geschlecht</i>	F (1;33)=0,47; p=0,500; η^2 =0,01
<i>Lateralisation x Geschlecht</i>	F (1;33)=0,03; p=0,855; η^2 <0,00
<i>Phase x Lateralisation</i>	F (1;33)=0,18; p=0,677; η^2 =0,01

Tab. C4.1.5.: *Stimulus: a1, ROI: re/ li Amygdala*

Haupteffekt:	
<i>Phase</i>	F (1;33)=0,70; p=0,409; η^2 =0,02
<i>Lateralisation</i>	F (1;33)=1,60; p=0,215; η^2 =0,05
<i>Geschlecht</i>	F (1;33)=2,06; p=0,161; η^2 =0,06
Interaktion:	
<i>Phase x Geschlecht</i>	F (1;33)=0,19; p=0,667; η^2 =0,01
<i>Lateralisation x Geschlecht</i>	F (1;33)=2,39; p=0,132; η^2 =0,07
<i>Phase x Lateralisation</i>	F (1;33)<0,00; p=0,969; η^2 <0,00
<i>Phase x Lateralisation x Geschlecht</i>	F (1;33)=2,56; p=0,119; η^2 =0,07

Tab. C4.1.6.: *Stimulus: a1, ROI: re/ li ACC*

Haupteffekt:	
<i>Phase</i>	F (1;33)=0,07; p=0,795; η^2 <0,00
<i>Lateralisation</i>	F (1;33)=0,07; p=0,800; η^2 <0,00
Interaktion:	
<i>Phase x Geschlecht</i>	F (1;33)=0,03; p=0,859; η^2 <0,00
<i>Lateralisation x Geschlecht</i>	F (1;33)=2,19; p=0,148; η^2 =0,06
<i>Phase x Lateralisation</i>	F (1;33)=1,35; p=0,254; η^2 =0,04
<i>Phase x Lateralisation x Geschlecht</i>	F (1;33)=0,56; p=0,460; η^2 =0,02

Tab. C4.1.7.: *Stimulus: a1, ROI: re/ li Insula*

Haupteffekt:	
<i>Phase</i>	F (1;33)=0,29; p=0,595; η^2 =0,01
<i>Lateralisation</i>	F (1;33)=0,08; p=0,780; η^2 <0,00
Interaktion:	
<i>Phase x Geschlecht</i>	F (1;33)=0,23; p=0,638; η^2 =0,01
<i>Lateralisation x Geschlecht</i>	F (1;33)=2,51; p=0,122; η^2 =0,07
<i>Phase x Lateralisation</i>	F (1;33)=0,01; p=0,944; η^2 <0,00
<i>Phase x Lateralisation x Geschlecht</i>	F (1;33)=0,93; p=0,341; η^2 =0,03

Tab. C4.1.8.: *Stimulus: a1, ROI: re/ li PPH*

Haupteffekt:	
<i>Phase</i>	F (1;33)=1,46; p=0,235; η^2 =0,04
<i>Lateralisation</i>	F (1;33)=2,57; p=0,118; η^2 =0,07
<i>Geschlecht</i>	F (1;33)=0,92; p=0,344; η^2 =0,03
Interaktion:	
<i>Phase x Geschlecht</i>	F (1;33)=0,01; p=0,923; η^2 <0,00
<i>Lateralisation x Geschlecht</i>	F (1;33)<0,00; p=0,949; η^2 <0,00
<i>Phase x Lateralisation</i>	F (1;33)=0,20; p=0,659; η^2 =0,01
<i>Phase x Lateralisation x Geschlecht</i>	F (1;33)=0,76; p=0,392; η^2 =0,02

Tab. C4.1.9.: *Stimulus: a2, ROI: re/ li Amygdala*

Haupteffekt:	
<i>Phase</i>	F (1;33)=1,66; p=0,206; η^2 =0,05
<i>Lateralisation</i>	F (1;33)=1,63; p=0,210; η^2 =0,05
<i>Geschlecht</i>	F (1;33)=2,96; p=0,095; η^2 =0,08
Interaktion:	
<i>Phase x Geschlecht</i>	F (1;33)=1,79; p=0,190; η^2 =0,05
<i>Lateralisation x Geschlecht</i>	F (1;33)<0,00; p=0,979; η^2 <0,00
<i>Phase x Lateralisation</i>	F (1;33)=1,50; p=0,229; η^2 =0,04

Tab. C4.1.10.: *Stimulus: a2, ROI: re/ li ACC*

Haupteffekt:	
<i>Lateralisation</i>	F (1;33)=1,96; p=0,170; η^2 =0,06
<i>Geschlecht</i>	F (1;33)=0,01; p=0,936; η^2 <0,0
Interaktion:	
<i>Phase x Geschlecht</i>	F (1;33)=0,62; p=0,437; η^2 =0,02
<i>Lateralisation x Geschlecht</i>	F (1;33)=0,72; p=0,404; η^2 =0,02
<i>Phase x Lateralisation</i>	F (1;33)=0,46; p=0,501; η^2 =0,01
<i>Phase x Lateralisation x Geschlecht</i>	F (1;33)=0,74; p=0,396; η^2 =0,02

Tab. C4.1.11.: *Stimulus: a2, ROI: re/ li Insula*

Haupteffekt:	
<i>Phase</i>	F (1;33)=2,92; p=0,097; η^2 =0,08
<i>Lateralisation</i>	F (1;33)=1,93; p=0,174; η^2 =0,06
<i>Geschlecht</i>	F (1;33)=4,00; p=0,054; η^2 =0,11
Interaktion:	
<i>Lateralisation x Geschlecht</i>	F (1;33)=2,62; p=0,115; η^2 =0,07
<i>Phase x Lateralisation</i>	F (1;33)=1,93; p=0,175; η^2 =0,06
<i>Phase x Lateralisation x Geschlecht</i>	F (1;33)=2,12; p=0,155; η^2 =0,06

Tab. C4.1.12.: *Stimulus: a2, ROI: re/ li PPH*

Haupteffekt:	
<i>Phase</i>	F (1;33)=3,57; p=0,068; η^2 =0,10
<i>Lateralisation</i>	F (1;33)=0,92; p=0,345; η^2 =0,03
Interaktion:	
<i>Phase x Geschlecht</i>	F (1;33)=1,98; p=0,169; η^2 =0,06
<i>Lateralisation x Geschlecht</i>	F (1;33)=3,77; p=0,061; η^2 =0,10
<i>Phase x Lateralisation</i>	F (1;33)=1,25; p=0,271; η^2 =0,04
<i>Phase x Lateralisation x Geschlecht</i>	F (1;33)=5,38; p=0,027; η^2 =0,14

Anhang C4.2.: 2.ANOVA

Zwischensubjektfaktor Gruppe (Frauen/ Männer), Innersubjektfaktoren Emotion (ärgerlich/ neutral) und Phase (früh/ spät)

Tab. C4.2.1.: *Stimuli: n1 – a1, ROI: linke Amygdala*

Haupteffekt:	
<i>Phase</i>	F (1;33)=1,27; p=0,268; η^2 =0,04
<i>Emotion</i>	F (1;33)=1,15; p=0,292; η^2 =0,03
<i>Geschlecht</i>	F (1;33)=0,54; p=0,468; η^2 =0,02
Interaktion:	
<i>Phase x Geschlecht</i>	F (1;33)=1,37; p=0,250; η^2 =0,04
<i>Emotion x Geschlecht</i>	F (1;33)=0,10; p=0,756; η^2 <0,01
<i>Phase x Emotion</i>	F (1;33)<0,01; p=0,957; η^2 <0,01
<i>Phase x Emotion x Geschlecht</i>	F (1;33)<0,01; p=0,992; η^2 <0,01

Tab. C4.2.2.: *Stimuli: n1 – a1, ROI: rechte Amygdala*

Haupteffekt:	
<i>Phase</i>	F (1;33)=2,16; p=0,151; η^2 =0,06
<i>Emotion</i>	F (1;33)=1,32; p=0,259; η^2 =0,04
<i>Geschlecht</i>	F (1;33)=2,86; p=0,100; η^2 =0,08
Interaktion:	
<i>Phase x Geschlecht</i>	F (1;33)=0,01; p=0,922; η^2 <0,01
<i>Emotion x Geschlecht</i>	F (1;33)=1,00; p=0,324; η^2 =0,03
<i>Phase x Emotion</i>	F (1;33)=0,09; p=0,773; η^2 <0,01
<i>Phase x Emotion x Geschlecht</i>	F (1;33)<0,01; p=0,950; η^2 <0,01

Tab. C4.2.3.: Stimuli: *n1 – a1*, ROI: linker ACC

Haupteffekt:	
<i>Phase</i>	F (1;33)=0,39; p=0,539; η^2 =0,01
<i>Emotion</i>	F (1;33)=1,66; p=0,207; η^2 =0,05
<i>Geschlecht</i>	F (1;33)=3,96; p=0,055; η^2 =0,11
Interaktion:	
<i>Phase x Geschlecht</i>	F (1;33)=0,09; p=0,768; η^2 <0,01
<i>Emotion x Geschlecht</i>	F (1;33)=3,18; p=0,084; η^2 =0,09
<i>Phase x Emotion</i>	F (1;33)=0,61; p=0,440; η^2 =0,02
<i>Phase x Emotion x Geschlecht</i>	F (1;33)=0,17; p=0,684; η^2 =0,01

Tab. C4.2.4.: Stimuli: *n1 – a1*, ROI: rechter ACC

Haupteffekt:	
<i>Phase</i>	F (1;33)=0,19; p=0,664; η^2 =0,01
<i>Emotion</i>	F (1;33)=1,94; p=0,173; η^2 =0,06
<i>Geschlecht</i>	F (1;33)=2,19; p=0,149; η^2 =0,06
Interaktion:	
<i>Phase x Geschlecht</i>	F (1;33)=0,01; p=0,920; η^2 <0,01
<i>Emotion x Geschlecht</i>	F (1;33)=2,95; p=0,095; η^2 =0,08
<i>Phase x Emotion</i>	F (1;33)=1,06; p=0,311; η^2 =0,03
<i>Phase x Emotion x Geschlecht</i>	F (1;33)=0,09; p=0,762; η^2 <0,01

Tab. C4.2.5.: Stimuli: *n1 – a1*, ROI: linke Insula

Haupteffekt:	
<i>Phase</i>	F (1;33)=0,12; p=0,737; η^2 <0,01
<i>Emotion</i>	F (1;33)=0,29; p=0,597; η^2 =0,01
Interaktion:	
<i>Phase x Geschlecht</i>	F (1;33)<0,01; p=0,983; η^2 <0,01
<i>Emotion x Geschlecht</i>	F (1;33)=0,72; p=0,403; η^2 =0,02
<i>Phase x Emotion</i>	F (1;33)=0,99; p=0,326; η^2 =0,03
<i>Phase x Emotion x Geschlecht</i>	F (1;33)=0,08; p=0,784; η^2 <0,01

Tab. C4.2.6.: Stimuli: *n1 – a1*, ROI: rechte Insula

Haupteffekt:	
<i>Phase</i>	F (1;33)=0,31; p=0,584; η^2 =0,01
<i>Emotion</i>	F (1;33)=0,16; p=0,690; η^2 =0,01
Interaktion:	
<i>Phase x Geschlecht</i>	F (1;33)=0,10; p=0,750; η^2 <0,01
<i>Emotion x Geschlecht</i>	F (1;33)=1,28; p=0,267; η^2 =0,04
<i>Phase x Emotion</i>	F (1;33)=1,73; p=0,198; η^2 =0,05
<i>Phase x Emotion x Geschlecht</i>	F (1;33)=0,34; p=0,564; η^2 =0,01

Tab. C4.2.7.: Stimuli: *n1 – a1*, ROI: linker PPH

Haupteffekt:	
<i>Phase</i>	F (1;33)=2,35; p=0,135; $\eta^2=0,07$
<i>Emotion</i>	F (1;33)=0,01; p=0,908; $\eta^2<0,01$
<i>Geschlecht</i>	F (1;33)=0,52; p=0,476; $\eta^2=0,02$
Interaktion:	
<i>Phase x Geschlecht</i>	F (1;33)=0,42; p=0,521; $\eta^2=0,01$
<i>Emotion x Geschlecht</i>	F (1;33)=0,39; p=0,537; $\eta^2=0,01$
<i>Phase x Emotion</i>	F (1;33)=0,02; p=0,901; $\eta^2<0,01$
<i>Phase x Emotion x Geschlecht</i>	F (1;33)=1,01; p=0,322; $\eta^2=0,03$

Tab. C4.2.8.: Stimuli: *n1 – a1*, ROI: rechter PPH

Haupteffekt:	
<i>Phase</i>	F (1;33)=2,19; p=0,148; $\eta^2=0,06$
<i>Emotion</i>	F (1;33)=0,07; p=0,789; $\eta^2<0,01$
<i>Geschlecht</i>	F (1;33)=0,75; p=0,393; $\eta^2=0,02$
Interaktion:	
<i>Phase x Geschlecht</i>	F (1;33)=0,07; p=0,789; $\eta^2<0,01$
<i>Emotion x Geschlecht</i>	F (1;33)=0,24; p=0,627; $\eta^2=0,01$
<i>Phase x Emotion</i>	F (1;33)=0,06; p=0,808; $\eta^2<0,01$
<i>Phase x Emotion x Geschlecht</i>	F (1;33)=0,03; p=0,871; $\eta^2<0,01$

Anhang C4.3.: 3.ANOVA

Zwischensubjektfaktor Gruppe (Frauen/ Männer), Innersubjektfaktoren Stimulus (CS+/ CS-) und Phase (früh/ spät)

Tab. C4.3.1.: Stimuli: *a1 – a2*, ROI: linke Amygdala

Haupteffekt:	
<i>Phase</i>	F (1;33)=2,27; p=0,147; $\eta^2=0,06$
<i>Stimulus</i>	F (1;33)=2,56; p=0,119; $\eta^2=0,07$
<i>Geschlecht</i>	F (1;33)=2,23; p=0,145; $\eta^2=0,06$
Interaktion:	
<i>Phase x Geschlecht</i>	F (1;33)=0,84; p=0,366; $\eta^2=0,03$
<i>Stimulus x Geschlecht</i>	F (1;33)=0,59; p=0,448; $\eta^2=0,02$
<i>Phase x Stimulus</i>	F (1;33)=0,09; p=0,765; $\eta^2<0,01$
<i>Phase x Stimulus x Geschlecht</i>	F (1;33)=0,12; p=0,730; $\eta^2<0,01$

Tab. C4.3.2.: Stimuli: a1 – a2, ROI: rechte Amygdala

Haupteffekt:	
<i>Phase</i>	F (1;33)=1,10; p=0,301; η^2 =0,03
<i>Stimulus</i>	F (1;33)=3,84; p=0,059; η^2 =0,10
Interaktion:	
<i>Phase x Geschlecht</i>	F (1;33)=1,21; p=0,280; η^2 =0,04
<i>Stimulus x Geschlecht</i>	F (1;33)=0,01; p=0,915; η^2 <0,01
<i>Phase x Stimulus</i>	F (1;33)=0,02; p=0,890; η^2 <0,01
<i>Phase x Stimulus x Geschlecht</i>	F (1;33)=1,90; p=0,177; η^2 =0,05

Tab. C4.3.3.: Stimuli: a1 – a2, ROI: linker ACC

Haupteffekt:	
<i>Phase</i>	F (1;33)=1,67; p=0,170; η^2 =0,06
<i>Stimulus</i>	F (1;33)=2,81; p=0,103; η^2 =0,08
<i>Geschlecht</i>	F (1;33)=2,80; p=0,104; η^2 =0,08
Interaktion:	
<i>Phase x Geschlecht</i>	F (1;33)=0,29; p=0,595; η^2 =0,01
<i>Stimulus x Geschlecht</i>	F (1;33)=2,22; p=0,146; η^2 =0,06
<i>Phase x Stimulus</i>	F (1;33)=3,59; p=0,067; η^2 =0,10
<i>Phase x Stimulus x Geschlecht</i>	F (1;33)=0,60; p=0,443; η^2 =0,02

Tab. C4.3.4.: Stimuli: a1 – a2, ROI: rechter ACC

Haupteffekt:	
<i>Phase</i>	F (1;33)=1,34; p=0,255; η^2 =0,04
<i>Stimulus</i>	F (1;33)=1,61; p=0,213; η^2 =0,05
<i>Geschlecht</i>	F (1;33)=1,87; p=0,181; η^2 =0,05
Interaktion:	
<i>Phase x Geschlecht</i>	F (1;33)=0,06; p=0,803; η^2 <0,01
<i>Stimulus x Geschlecht</i>	F (1;33)=2,21; p=0,147; η^2 =0,06
<i>Phase x Stimulus x Geschlecht</i>	F (1;33)=0,59; p=0,450; η^2 =0,02

Tab. C4.3.5.: Stimuli: a1 – a2, ROI: linke Insula

Haupteffekt:	
<i>Phase</i>	F (1;33)=0,34; p=0,567; η^2 =0,01
Interaktion:	
<i>Phase x Geschlecht</i>	F (1;33)=1,46; p=0,236; η^2 =0,04
<i>Stimulus x Geschlecht</i>	F (1;33)=0,43; p=0,516; η^2 =0,01
<i>Phase x Stimulus</i>	F (1;33)=2,83; p=0,102; η^2 =0,08
<i>Phase x Stimulus x Geschlecht</i>	F (1;33)=1,87; p=0,181; η^2 =0,05

Tab. C4.3.6.: Stimuli: a1 – a2, ROI: rechte Insula

Haupteffekt:	
<i>Phase</i>	F (1;33)=0,89; p=0,353; η^2 =0,03
Interaktion:	
<i>Phase x Geschlecht</i>	F (1;33)=3,21; p=0,083; η^2 =0,09
<i>Stimulus x Geschlecht</i>	F (1;33)=0,29; p=0,594; η^2 =0,01
<i>Phase x Stimulus x Geschlecht</i>	F (1;33)=3,30; p=0,078; η^2 =0,09

Tab. C4.3.7.: Stimuli: a1 – a2, ROI: linker PPH

Haupteffekt:	
<i>Stimulus</i>	F (1;33)=0,40; p=0,530; η^2 =0,01
Interaktion:	
<i>Phase x Geschlecht</i>	F (1;33)=0,19; p=0,665; η^2 =0,01
<i>Stimulus x Geschlecht</i>	F (1;33)=1,48; p=0,233; η^2 =0,04
<i>Phase x Stimulus</i>	F (1;33)=0,27; p=0,605; η^2 =0,01
<i>Phase x Stimulus x Geschlecht</i>	F (1;33)=0,38; p=0,541; η^2 =0,01

Tab. C4.3.8.: Stimuli: a1 – a2, ROI: rechter PPH

Haupteffekt:	
<i>Phase</i>	F (1;33)=3,02; p=0,091; η^2 =0,08
<i>Stimulus</i>	F (1;33)=1,37; p=0,251; η^2 =0,04
<i>Geschlecht</i>	F (1;33)=3,66; p=0,065; η^2 =0,10
Interaktion:	
<i>Phase x Geschlecht</i>	F (1;33)=2,18; p=0,149; η^2 =0,06
<i>Stimulus x Geschlecht</i>	F (1;33)=0,82; p=0,372; η^2 =0,03
<i>Phase x Stimulus</i>	F (1;33)=0,10; p=0,760; η^2 <0,01
<i>Phase x Stimulus x Geschlecht</i>	F (1;33)=1,48; p=0,233; η^2 =0,04