

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Institut für Medizinische Psychologie und Systemneurowissenschaften
Direktor: Univ.-Prof. Dr. rer. nat., phil. habil. Thomas Straube

Die neuronalen Korrelate der Emotionsregulation bei
Zahnbehandlungsphobie

INAUGURAL – DISSERTATION zur
Erlangung des doctor medicinae

der Medizinischen Fakultät
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von Mangel, Alexa
aus Münster

2021

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

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Frank Ulrich Müller

1. Berichterstatter: Univ.-Prof. Dr. rer. nat., phil. habil. Thomas Straube

2. Berichterstatter: Prof. Dr. rer. nat. Markus Junghöfer

Tag der mündlichen Prüfung: 02.06.2021

Aus dem Universitätsklinikum Münster

Institut für Medizinische Psychologie und Systemneurowissenschaften

Direktor: Univ.-Prof. Dr. rer. nat., phil. habil. Thomas Straube

Referent: Univ.-Prof. Dr. rer. nat., phil. habil. Thomas Straube

Korreferent: Prof. Dr. rer. nat. Markus Junghöfer

ZUSAMMENFASSUNG

Die neuronalen Korrelate der Emotionsregulation bei Zahnbehandlungsphobie

Mangel, Alexa

Die Erforschung von neuronalen Korrelaten der Emotionsregulation durch die kognitive Neubewertung zeigte Aktivierungen des präfrontalen Kortex und abhängig von dem Ziel der Emotionsregulation eine verminderte oder verstärkte Aktivierung im Furchtnetzwerk. In der vorliegenden Studie (genehmigt am 15.06.2012, Aktenzeichen 2012-294-f-S) wurden im Rahmen einer fMRT-Studie die neuronalen Korrelate der Emotionsregulation bei Zahnbehandlungsphobie anhand eines event-related Designs untersucht. Es nahmen 26 Dentalphobiker und 18 Kontrollprobanden teil. Diesen wurden jeweils 75 Stimuli präsentiert, welche sowohl neutraler als auch generell angstauslösender und phobischer Art waren. Das Experiment instruierte entweder ein reines Betrachten oder die Emotionsregulation. Daraufhin wurde das Angsterleben mittels eines Ratings erhoben.

Die Ratingdaten bestätigten die verstärkte Angst vor störungsspezifischen Stimuli bei Phobikern auch nach der Emotionsregulation. Dennoch konnten keine Unterschiede in den neuronalen Daten zwischen den Gruppen dokumentiert werden. Entgegen der Hypothesen konnten weder eine Hyperaktivierung im Furchtnetzwerk während der Betrachtung störungsspezifischer Stimuli noch ein Defizit im Bereich des präfrontalen Kortex während der kognitiven Neubewertung störungsspezifischer Stimuli entdeckt werden. Die Emotionsregulation bei generell aversiven Stimuli zeigte sowohl in den Ratingdaten als auch neuronal keinen Gruppenunterschied.

Jedoch zeigten weitere Untersuchungen innerhalb der Gruppe der Phobiker, dass eine erfolgreiche Emotionsregulation zu einer verminderten Amygdalaaktivierung bei Dentalphobie führt, so dass eine Modulation der Angst durch kognitive Neubewertung möglich ist und näher untersucht werden sollte.

Tag der mündlichen Prüfung: 02.06.2021

Eidesstattliche Erklärung

Ich gebe hiermit die Erklärung ab, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel:
„Die neuronalen Korrelate der Emotionsregulation bei Zahnbehandlungsphobie“ im
Institut für Medizinische Psychologie und Systemneurowissenschaften unter der
Anleitung von: Univ.-Prof. Dr. rer. nat., phil. habil. Thomas Straube

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.

Die Promotionsordnung ist der Autorin bekannt. Bisher erfolgte kein früherer
Promotionsversuch.

Ort/Datum

Unterschrift

Inhalt

Abbildungsverzeichnis	- 1 -
Tabellenverzeichnis	- 2 -
Abkürzungsverzeichnis	- 3 -
1. Einleitung.....	- 5 -
1.1 Neuronale Korrelate der spezifischen Phobien	- 5 -
1.2 Zahnbehandlungsphobie	- 8 -
1.3 Emotionsregulation durch kognitive Neubewertung	- 11 -
1.4 Neuronales Netzwerk der Emotionsregulation durch Neubewertung	- 11 -
2. Fragestellung und Hypothesen	- 16 -
2.1 Verhaltensdaten	- 16 -
2.2 Neuronale Daten	- 16 -
3. Material und Methoden	- 17 -
3.1 Stichprobe	- 17 -
3.2 Fragebögen.....	- 18 -
3.2.1 Dental Anxiety Scale	- 18 -
3.2.2 Hierarchischer Angstfragebogen	- 18 -
3.2.3 Dental Fear Survey	- 18 -
3.2.4 Revised Iowa Dental Control Index	- 19 -
3.2.5 Becks-Depressions-Inventar-II	- 19 -

3.3 Stimuli	- 19 -
3.4 Experimentelle Aufgabe	- 20 -
3.5 Primäre Messmethoden	- 21 -
3.5.1 Magnetresonanztomographie.....	- 21 -
3.5.2 Funktionelle Magnetresonanztomographie.....	- 23 -
3.5.3 Messeinstellungen	- 24 -
3.6 Studiendesign	- 24 -
3.7 Statistische Auswertung	- 24 -
3.8 Auswertung der anatomischen und funktionellen Daten	- 25 -
3.9 Erweiterte Datenanalyse	- 27 -
3.9.1 Korrelationen	- 27 -
3.9.2 Unterteilung in Responder und Non-Responder.....	- 27 -
4. Ergebnisse.....	- 29 -
4.1 Fragebogenwerte	- 29 -
4.1.1 Dental Anxiety Scale	- 29 -
4.1.2 Hierarchischer Angstfragebogen.....	- 30 -
4.1.3 Dental Fear Survey	- 31 -
4.1.4 Revised Iowa Dental Control Index	- 31 -
4.1.5 Becks-Depressions-Inventar-II	- 32 -
4.2 Behaviorale Daten.....	- 32 -
4.3 Neuronale Daten	- 33 -
4.3.1 Gruppenunterschiede	- 33 -

4.3.2 Erweiterte Datenanalyse	- 33 -
5. Diskussion	- 37 -
5.1 Behaviorale Daten	- 37 -
5.2 Neuronale Daten	- 38 -
5.2.1 Diskussion der Methode.....	- 38 -
5.2.2 Ergebnisorientierte Diskussion.....	- 42 -
5.2.3 Diskussion der erweiterten Datenanalyse	- 46 -
5.3 Limitationen und Ausblick.....	- 48 -
5.4 Fazit	- 50 -
6. Literaturverzeichnis.....	- 51 -
7. Danksagung	- 62 -
8. Lebenslauf	- 63 -
9. Anhang	- 65 -

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Versuchsaufbau	- 20 -
Abbildung 2: Dental Anxiety Scale	- 30 -
Abbildung 3: Hierarchischer Angstfragebogen	- 30 -
Abbildung 4: Dental Fear Survey	- 31 -
Abbildung 5: ICDI-R Kontrollverlangen	- 31 -
Abbildung 6: Angstratings bei phobischen und generell aversiven Stimuli.	- 32 -
Abbildung 7: Signifikante Hyperaktivierung der rechten Amygdala bei Non-Respondern im Vergleich zu Respondern im Rahmen der kognitiven Neubewertung störungsspezifischer Stimuli im Vergleich mit dem reinen Betrachten störungsspezifischer und neutraler Stimuli.....	- 36 -

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Geschlechterverteilung der Zahnbehandlungsphobiker	- 18 -
Tabelle 2: Stichprobenbeschreibung und Gruppenunterschiede	- 18 -
Tabelle 3: Gruppenunterschiede der Dentalphobiker und der gesunden Kontrollen hinsichtlich der störungsspezifischen Fragebögen und des BDI-II.....	- 29 -
Tabelle 4: Mittlere Angstratings der Stimuli und Gruppenunterschiede von Zahnbehandlungsphobikern und gesunden Kontrollprobanden	- 33 -
Tabelle 5: Gruppenunterschiede der Responder und Non-Responder (Gruppenbildung anhand der Bewertung der phobischen Stimuli) innerhalb der Gruppe der Dentalphobiker anhand der behavioralen Daten mittels t-Test für unabhängige Stichproben	- 35 -
Tabelle 6: Signifikante Hyperaktivierungen für störungsrelevante Stimuli im Rahmen der ineffektiven Emotionsregulation bei Zahnbehandlungsphobikern im Vergleich zur effektiven Emotionsregulation	- 35 -

Abkürzungsverzeichnis

AAL	Automated Anatomical Labeling
AC	Commissura anterior – vordere Kommissur
ACC	anteriorer cingulärer Cortex
ANOVA	analysis of variance – Varianzanalyse
BDI-II	Becks-Depressions-Inventar-II
BOLD	blood-oxygen-level-dependent – abhängig vom Blutsauerstoffgehalt
CERQ	Cognitive Emotion Regulation Questionnaire – Fragebogen zur Erfassung der Fähigkeit zur Emotionsregulation
d	dorsal
DICOM	Digital Imaging and Communications in Medicine – Digitale Bildgebung und Kommunikation in der Medizin
dl	dorsolateral
dm	dorsomedial
DP	dental phobics – Zahnbehandlungsphobiker
DH	dental health – Kontrollprobanden
DSM-IV	Diagnostic and statistical manual of mental disorders – IV – Diagnostisches und statistisches Manual psychischer Erkrankungen – IV
EEG	Elektroenzephalogramm
FMR	Brainvoyager Projekt-Datei
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie
GA	generell angstausslösende Stimuli
Hb	Hämoglobin
KN	kognitive Neubewertung

l	lateral
m	medial
M = MW	Mittelwert
n	Anzahl
NE	neutrale Stimuli
OFC	orbitofrontaler Kortex
PH	phobische Stimuli
PFC	präfrontaler Kortex
pc	Commissura posterior – hintere Kommissur
RB	reines Betrachten
ROI	region of interest – Region von Interesse
SD	standard deviation - Standardabweichung
T1	zeitlicher Verlauf der Longitudinalrelaxation
T2	zeitlicher Verlauf der Transversalrelaxation
TE	time to echo – Echozeit
TR	time to repeat – Repetitionszeit
vl	ventrolateral
vm	ventromedial
VMP	volume map – Datei in BrainVoyager zur Lokalisation der Volumes
VTC	volume time course – Datei in BrainVoyager zum Zeitverlauf der Volumes
WFU	Wake Forest University

1. Einleitung

Spezifische Phobien erschweren bis zu 10 % der Bevölkerung den Alltag (78). Weit verbreitet ist die Angst vor kleinen Tieren wie Spinnen, Ratten und Schlangen. Die Angst vor einer Zahnbehandlung kann sich z.B. aufgrund von schmerzhaften Erfahrungen ebenfalls zu einer phobischen Ausprägung entwickeln. Eine Lokalanästhesie erleichtert häufig die Behandlung (103). Dennoch bleibt die Zahnbehandlung für viele ein phobischer Stimulus. In der aktuellen Literatur wird die zentrale Stellung der Therapie einer Zahnbehandlungsphobie als präventive Maßnahme zur Verbesserung der Zahngesundheit in der Allgemeinbevölkerung betont (88). So zeigten Nermo et al., dass die Angst bereits unter Heranwachsenden in Nordnorwegen mit 12 % weit verbreitet ist und die Jugendlichen an der Zahnbehandlung hindert. In dessen Folge bezeichnen die Autoren die Zahnbehandlungsangst bereits als „dental public health challenge“ (zu dt. zahnärztliche Herausforderung für die öffentliche Gesundheit), und empfehlen, ihr mehr Beachtung zu schenken (88). Das betont die klinische Relevanz der in der folgenden Studie zu untersuchenden Zahnbehandlungsphobie.

1.1 Neuronale Korrelate der spezifischen Phobien

Die neuronalen Korrelate der spezifischen Phobie wurden bereits in diversen Studien untersucht. Daher wird nun näher auf die einzelnen Hirnregionen eingegangen, welche bei Probanden mit spezifischen Phobien im Vergleich mit gesunden Kontrollprobanden gehäuft veränderte Aktivierungen aufwiesen.

Gemeinsam mit anderen Angststörungen ist der Zahnbehandlungsphobie vor allem die Hyperaktivierung der Amygdala (38). Laut Carlsson et al. verarbeitet die Amygdala unbewusste und angstrelevante Stimuli, was evolutionär von großer Bedeutung sein kann (19). Werden diese Stimuli lange genug präsentiert, so dass sie ins Bewusstsein treten, gibt es unterschiedliche neuronale Korrelate der Weiterverarbeitung abhängig von dem wahren Ursprung des bedrohlichen Stimulus. Bei potentiell bedrohlichen und damit angstrelevanten aber nicht phobischen Stimuli wird während der bewussten Verarbeitung die Rekrutierung der Amygdala herunterreguliert. Bei der bewussten Verarbeitung von phobischen Stimuli wird die Aktivierung der Amygdala hingegen verstärkt und es werden noch andere Hirnregionen des Angstnetzwerkes wie ACC, Insula und OFC rekrutiert (19). Dies betont die verstärkte Rekrutierung der Amygdala als Teil des Furchtnetzwerkes bei spezifischen Phobien. Eine erfolgreiche Behandlung der spezifischen Phobie durch eine kognitive Verhaltenstherapie geht dementsprechend mit einer verminderten Aktivierung der Amygdala einher (73).

Wie oben bereits beschrieben wird bei der Verarbeitung phobischer Stimuli auch die Insula rekrutiert (19). Die posteriore Insula wird mit der kortikalen Verarbeitung der Interozeption assoziiert (25). Das Bewusstwerden der körperlichen Bedingungen führt zu eigenen körperlichen Empfindungen, hierfür wird jedoch wiederum die anteriore Insula rekrutiert (26). Neben dieser körperlichen Wahrnehmung wurde auch bei der Reflektion der eigenen Emotionen eine erhöhte Insulaaktivität beobachtet (116). Häufig wird bei phobischen Stimuli die Insula gemeinsam mit dem ACC rekrutiert, auf den im Folgenden näher eingegangen werden soll (114; 115).

Die Aktivierung des dACCs wird mit der Bewertung eines Stimulus in Verbindung gebracht (79). Darüber hinaus nimmt der dACC Einfluss auf das autonome Nervensystem (27). Diese Einflussnahme ist bei der Präsentation von angstinduzierenden Stimuli abhängig von der funktionellen Konnektivität zur Amygdala. So wurde bei angstinduzierender Stimuluspräsentation eine vermehrte funktionelle Konnektivität mit einer sympathischen Aktivierung assoziiert (126). Der ventrorostrale Anteil des ACC wird ebenfalls durch die Emotionsverarbeitung aktiviert. Ihm wird eine Rolle im Rahmen der Emotionsregulation zugeschrieben (36). Sowohl bei der Tierphobie als auch bei der Dentalphobie wird eine in der Kontrollgruppe zu beobachtende negative Konnektivität des ACC zur Amygdala vermisst (113). Stefanescu et al. vermuten hier eine Einschränkung der Emotionsregulation durch fehlende Inhibierung des Furchtnetzwerkes durch den ACC.

In einer Metaanalyse über spezifische Phobien zeigten sich im Allgemeinen u.a. Hyperaktivierungen in Amygdala, Insula und dem mittleren singulären Kortex (37). Ein Review von Del Casale et al. betonte, dass bei spezifischen Phobien Amygdala, Insula, Thalamus und ACC hyperaktiv sind. Jedoch wurden auch veränderte Aktivierungen in den präfrontalen und orbitofrontalen Kortizes berichtet (31). Diese Regionen werden auch bei der Emotionsregulation rekrutiert (58).

In Studien zur Spinnenphobie fand man während der Präsentation störungsspezifischer Stimuli Hyperaktivierungen in der anterioren Insula, im ACC, im fusiformen Gyrus und in der linken Amygdala und Deaktivierungen im mOFC (107; 114). Da die Zahnbehandlungsphobie mit ihren diagnostischen Kriterien ebenso wie die Spinnenphobie und weitere zu den spezifischen Phobien gezählt wird, werden im Folgenden die neuronalen Aktivierungsmuster verglichen. Es zeigen sich einige Unterschiede der neuronalen Korrelate. Zudem soll näher auf die Aktivierungsmuster der Dentalphobie eingegangen werden. Bereits 2011 wurden die neuronalen Daten der

Schlangenphobie mit denen der Zahnbehandlungsphobie während störungsspezifischer Videopräsentation verglichen (76). Die Dentalphobiker zeigten im Gegensatz zu den Schlangenphobikern eine Hyperaktivierung der präfrontalen und lateralen orbitofrontalen Areale, während die Schlangenphobiker erhöhte Aktivierungen u.a. in Insula und Thalamus aufwiesen (76). Lueken et al. werteten die IOFC Aktivierungen als Assoziationen zu aversiven Zahnbehandlungen, da der laterale OFC die negativen Aspekte eines Stimulus auswertet (63). Die Unterschiede in den präfrontalen Aktivierungen könnten lt. Lueken et al. auf eine andere kognitive Bewertung bei Zahnbehandlungsphobie als bei Schlangenphobie hinweisen. Im Vergleich mit den gesunden Kontrollen gab es interessanterweise jedoch keine Unterschiede zu den Zahnbehandlungsphobikern während der störungsspezifischen Stimuluspräsentation. Insgesamt deutet die Studie von Lueken et al. darauf hin, dass sich die Zahnbehandlungsphobie in den neuronalen Daten von den anderen spezifischen Phobien unterscheidet und daher näher untersucht werden sollte.

Bei der Blut-Spritzen-Phobie fanden Brinkmann et al. während der Antizipation phobischer Stimuli neben Hyperaktivierungen in ACC, Insula, Thalamus und visuellen Bereichen auch solche im mPFC und IPFC (14). Hier waren also ebenfalls präfrontale Areale aktiv, die auch mit der Emotionsregulation assoziiert werden (58). Es bleibt zu untersuchen, ob die Probanden selbstständig eine Emotionsregulation initiierten, welche im Rahmen der phobischen Erkrankung nicht durchgreifend ist.

Im Gegensatz zu Lueken et al. fanden Schienle et al. bei DPs im Vergleich zu gesunden Kontrollen veränderte neuronale Aktivierungen während der Präsentation von phobischen Bildern. In ROI Analysen zeigten sich Hyperaktivierungen in der Insula, dem orbitofrontalen Cortex, im dorsolateralen Cortex, im Pallidum und im Nucleus caudatus (108). Auch Halsband et al. fanden Aktivierungen im limbischen System bei Präsentation von Videos zusammen mit auditorischen Stimuli bei Dentalphobikern. Hier zeigten sich Hyperaktivierungen in der linken Amygdala, bilateral im ACC, in der Insula und im Hippocampus (49). Hilbert et al. untersuchten die neuronalen Korrelate bei Präsentation visueller und auditorischer störungsspezifischer Stimuli. Nur die auditorischen Stimuli konnten Hyperaktivierungen in Insula, ACC, Thalamus und OFC bei der Zahnbehandlungsphobie hervorrufen (53). Scharmüller et al. fanden heraus, dass Zahnbehandlungsphobiker während sie entscheiden müssen, ob ein Stimulus Angst vor Schmerzen hervorrufft, Hyperaktivierungen im OFC präsentieren. Bei den Phobikern sowie bei den Kontrollen führte die Fokussierung auf die Angst vor Schmerzen zu einer erhöhten Aktivierung der Amygdala (105). Außerdem zeigten Scharmüller et al., dass

die Konnektivität zwischen präfrontalen Arealen und den Basalganglien bei Patienten mit Zahnbehandlungsphobie vermindert ist (104; 106). Dies führt zu der Annahme, dass DPs ihre Emotionen nicht ausreichend regulieren können und somit unter der Zahnbehandlungsphobie leiden. In Einklang mit dieser Theorie fanden Hermann et al. auch bei der Blut-Spritzen-Phobie in einer kleinen Stichprobe eine verminderte Aktivierung im medialen PFC (51).

Zusammenfassend lässt der Stand der Forschung bisher noch nicht eindeutig darauf schließen, wie die neuronalen Korrelate der Zahnbehandlungsphobie zum einen ausgeprägt und zum anderen zu bewerten sind. Daher sind diese in der folgenden Studie näher zu untersuchen. Darüber hinaus gibt es Hinweise auf einen gestörten Regulationsmechanismus im Rahmen der Phobie, so dass sich die vorliegende Arbeit auch mit der Emotionsregulation bei Dentalphobie näher beschäftigt. Im Folgenden soll zunächst die Diagnostik der Zahnbehandlungsphobie erläutert werden.

1.2 Zahnbehandlungsphobie

Die Prävalenz der Zahnbehandlungsphobie lag 2006 in Deutschland lt. Enkling et al. bei 11%. Die Prävalenzrate wurde bei einer Befragung von 300 Personen ermittelt (35). 2009 wurde in den Niederlanden von Oosterink et al. eine weitaus niedrigere Prävalenzrate von 3,7% ermittelt. Unter den spezifischen Phobien war die Zahnbehandlungsphobie jedoch am häufigsten vertreten (99). Die Unterschiede in den Prävalenzraten könnten auf die Art der Diagnostik zurückzuführen sein. Während Enkling et al. sich anhand der Symptomschwere ermittelt durch den Hierarchischen Angstfragebogen (54) und anhand des Vermeidungsverhaltens orientierten, achteten Oosterink et al. darauf, dass die DSM-IV-Kriterien (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-IV*) (6) für die spezifische Phobie erfüllt wurden. Da auch in dieser Studie die Kriterien der DSM-IV für die Diagnostik eingesetzt wurden, ist die Prävalenzrate von 3,7% für die Zahnbehandlungsphobie repräsentativ. Die Zahnbehandlungsphobie wird durch das DSM-IV unter den spezifischen Phobien eingeordnet. Sie gilt als Unterform der Blut-Spritzen-Phobie, jedoch wird empfohlen, sie als eigenständigen Subtyp der spezifischen Phobie anzusehen, da sie sich nicht stark mit der Blut-Spritzen-Phobie überschneidet (121). Zur Diagnose der spezifischen Phobie müssen laut DSM-IV (6) folgende Kriterien erfüllt sein: Die Zahnbehandlungsphobiker leiden unter starker Angst in Bezug auf die Zahnbehandlung. Sie vermeiden daher die Konfrontation oder halten die Zahnbehandlung nur unter starker Angst aus. Neben der absoluten Vermeidung eines Behandlungstermins kann sich das

Vermeidungsverhalten auch durch eine Behandlung unter Narkose äußern, da sie nicht mehr bewusst wahrgenommen werden kann (117). Außerdem leiden die Patienten auch im Alltag. Beispielsweise haben sie Zahnschmerzen, Schamgefühle und sind durch die schlechte Zahngesundheit sozial beeinträchtigt (2; 43; 56).

Die Zahnbehandlungsphobie ist die einzige spezifisch auf ein Körperteil gerichtete Phobie (83). Meier et al. vertreten die Hypothese, dass durch Schmerzen während der Behandlung eine Angstkonditionierung entsteht, die stärker ist als an anderen Körperteilen. Im Vergleich der jeweiligen konditionierten Stimuli reagierten Probanden bei Schmerzreizen an den Zähnen mit stärkeren Rekrutierungen des Furchtnetzwerkes und erhöhter Hautleitfähigkeit als bei Schmerzreizen an der Tibia (83). Die Entstehung der Zahnbehandlungsphobie wird zu 68,8% durch die klassische und operante Konditionierung erklärt (100). Sartory und Wannemüller (103) erläutern das Entstehen der Zahnbehandlungsphobie wie folgt: Es wird angenommen, dass Patienten die Zahnbehandlung, welche ursprünglich einen unbedingten Stimulus darstellte, mit einem aversiven Reiz verbinden. Dieser aversive Reiz entsteht durch Schmerzen oder dem Gefühl die Kontrolle über die Untersuchung zu verlieren und führt als unkonditionierter Stimulus zu einer Furchtreaktion. Durch die Assoziation mit dem unkonditionierten Stimulus wird die Zahnbehandlung im Rahmen der klassischen Konditionierung zu einem konditionierten Stimulus, der für sich allein bereits eine Angstreaktion hervorruft. Darüber hinaus führt das Vermeidungsverhalten dazu, dass die Konditionierung aufrecht gehalten wird. Die Patienten vermuten, dass bei jeder Behandlung Schmerzen und Kontrollverluste auftreten. Daher vermeiden sie jegliche Konfrontation und haben daher weniger Angst, werden in diesem Sinne sogar für ihre Vermeidung belohnt. Dies führt anhand der operanten Konditionierung zur Aufrechterhaltung der Phobie (103).

Damit in Einklang fanden McNeil und Berryman heraus, dass die Angst vor Schmerzen die Phobie am stärksten voraussagt (81). Zudem zeigten Liddel et al., dass Frauen nicht nur signifikant mehr Angst vor der Zahnbehandlung haben als Männer, sondern auch vor Schmerzen, welche sie weniger akzeptieren und vermehrt vermeiden. Darüber hinaus berichteten die Frauen von einem erhöhten Kontrollbedürfnis während der Untersuchung (72). Für beide Geschlechter nahm die Angst vor Schmerzen den größten Einfluss auf die Entstehung der Zahnbehandlungsangst. Umgekehrt zeigte sich bei vermehrter Angst eine erhöhte Sensitivität gegenüber Schmerzreizen (56). Das Verhältnis zwischen erwarteter Kontrolle zu erlebter Kontrolle ist für das Stresserleben während einer Zahnbehandlung ebenfalls von Bedeutung. Ist die erlebte Kontrolle geringer als die erwünschte, steigt auch bei gesunden Probanden die Aufregung (70).

Als weitere Ursache für die Zahnbehandlungsangst wird von Sartory und Wannemüller das Modelllernen erwähnt. Dies basiert auf dem sozialen und emotionalen Lernen anhand von engen Bezugspersonen (9). Es wird davon ausgegangen, dass Kinder z.B. durch ihre Eltern, welche selbst Furcht vor der Zahnbehandlung äußern, die Emotionen erlernen (103). Dementsprechend sind die Zahnbehandlungsängste von Eltern und ihren älteren Kindern positiv korreliert (24).

Die Zahnbehandlungsangst kann schwerwiegende Folgen für die Zahngesundheit haben. So haben Angstpatienten mehr Kariesläsionen als Personen ohne Dentalphobie (34). Außerdem besteht eine positive Korrelation der Angst mit dem Zahnverfall (102). Dies wurde auch schon in früheren Studien beschrieben. 1996 untersuchten Hagglin et al. die Zahnbehandlungsangst bei 1016 Teilnehmerinnen. Es zeigte sich, dass bei Patientinnen mit starker Angst mit signifikant stärkerer Zerstörung des Gebisses zu rechnen ist (48). In manchen Studien konnte auch der negative Einfluss des Vermeidungsverhaltens herausgestellt werden. Abrahamsson et al. untersuchten 169 Probanden mit Ängsten vor der Zahnbehandlung. Hier zeigte sich, dass diejenigen, die den Zahnarztbesuch komplett vermieden, mehr fehlende Zähne hatten als die Zahnbehandlungsängstlichen, die regelmäßig ihre Termine wahrnahmen (3).

Die schlechte Mundhygiene hat zudem psychosoziale Folgen (74). Moore et al. untersuchten die Schamgefühle von Patienten mit Zahnbehandlungsangst, welche im Mittel über 12 Jahre lang den Zahnarztbesuch vermieden hatten und einen therapiebedürftigen Zahnstatus vorwiesen. Die meisten Probanden zeigten ein starkes Schamgefühl bei sozialen Interaktionen sowohl während der Zahnbehandlung als auch im Alltag. Einige Probanden wandten darüber hinaus bereits Methoden an, um ihre Zähne vor anderen Personen zu verdecken. So hielten sie beim Lachen ihre Hand vor den Mund oder hielten die Lippen bevorzugt geschlossen (85). Die Patienten berichteten von sozialen Konsequenzen, welche sich sowohl in der Arbeitswelt als auch in privaten Beziehungen darstellten. Auch depressive Verstimmungen wurden berichtet (2).

Die gesundheitlichen Folgen der Zahnbehandlungsphobie sowohl körperlicher als auch psychischer Art zeigen, wie wichtig die Diagnostik und die richtige Therapie sind. Trotz der starken Einwirkung auf das Leben der Phobiker ist bis jetzt nur wenig über die neuronalen Korrelate der Zahnbehandlungsphobie und ihrer Emotionsregulation bekannt. Durch die Erforschung der Emotionsregulation und ggf. ihrer Defizite kann die Erkrankung besser verstanden und die Therapie in Folge optimiert werden. Daher wird

sich diese Arbeit mit den neuronalen Korrelaten der Emotionsregulation durch kognitive Neubewertung bei Zahnbehandlungsphobie beschäftigen.

1.3 Emotionsregulation durch kognitive Neubewertung

Bereits vor über zwanzig Jahren beschrieb Gross die Möglichkeit, Emotionen durch eine kognitive Kontrolle zu regulieren (46). Bei der Emotionsregulation durch Neubewertung wird beispielsweise versucht, die Angst vor einem Stimulus zu vermindern. Dies geschieht durch eine veränderte Interpretation des Stimulus. Wird dieser in einen neuen Kontext gesetzt, kann die furchtinduzierende Wirkung des Stimulus neu bewertet werden. So kann man sich z.B. persönlich von dem Stimulus distanzieren, so dass man sich weniger involviert fühlt. Darüber hinaus kann man die situative Lage ändern, indem man von einem positiven Ausgang ausgeht (127). Das führt zu einer Emotionsregulation, in dessen Folge die Person weniger Angst verspürt (45). Dementsprechend werden auch konditionierte Ängste durch die Strategie der kognitiven Neubewertung vermindert (111). Angststörungen können jedoch zu Einschränkungen der Emotionsregulation führen (44).

Das Paradigma, welches in dieser Studie verwendet wird, orientiert sich an den Untersuchungen von Kanske et al. zur Emotionsregulation bei der Major Depression und der Bipolaren Störung (59; 60). Hierbei wird zunächst während der Stimuluspräsentation die natürliche Emotion auf den Stimulus zugelassen und daraufhin eine Instruktion entweder zum reinen Betrachten oder zur Emotionsregulation gegeben. Trotz der o.g. Hinweise durch veränderte Aktivierungen im präfrontalen Kontrollnetzwerk, welche möglicherweise auf eine beschränkte Emotionsregulation bei den spezifischen Phobien hinweisen, wurden die neuronalen Korrelate der instruierten kognitiven Neubewertung bei Zahnbehandlungsphobie bisher noch nicht untersucht.

1.4 Neuronales Netzwerk der Emotionsregulation durch Neubewertung

In ihrem Modell zur Entstehung und Aufrechterhaltung von Angststörungen schreiben Cisler et al. der Emotionsregulation eine zentrale Rolle zu (21): So führt eine negative Emotionsregulation während der Konfrontation mit dem angstausslösenden und zuvor konditionierten Stimulus zu erneuter Konditionierung und zu zukünftigem Vermeidungsverhalten. Wird diese Negativbewertung chronisch, so dass sie zu Einschränkungen im Alltag führt, spricht man von einer pathologischen Angststörung (21). Auf der anderen Seite kann die Emotionsregulation durch eine positive kognitive Neubewertung die Angst verringern (45). Angststörungen gehen mit veränderten neuronalen Korrelaten während der instruierten kognitiven Emotionsregulation einher (44; 127). In einer Metaanalyse von acht Studien verglichen Wang et al. die neuronalen

Korrelate der kognitiven Neubewertung zwischen Probanden mit diversen Angststörungen und gesunden Kontrollen. Hier zeigten sich Hypoaktivierung im dmPFC, dACC, parietalem Kortex, der supplementär motorischen Rinde, im linkem vmPFC und im linken fusiformen Gyrus (123). Es wird die defizitäre Emotionsregulation bei Angststörungen betont, jedoch wurde keine Studie mit Probanden, welche an einer spezifischen Phobie erkrankten, eingeschlossen. Nach aktuellem Wissen der Autorin wurden die Einschränkungen der Emotionsregulation im Sinne einer kognitiven Neubewertung noch nicht für die Zahnbehandlungsphobie untersucht. Im Folgenden sollen die neuronalen Aktivierungen näher erläutert werden.

Bereits 2002 beschreiben Ochsner et al. die neuronalen Korrelate der Emotionsregulation. Sie fanden heraus, dass bei kognitiver Emotionsregulation hoch aversiver Stimuli der laterale und mediale PFC aktiv werden. Darüber hinaus fand eine verminderte Aktivierung in medialem OFC statt. (93). Damit einhergehend fassten Ochsner et al. in einem Review zusammen, dass die Neubewertung Areale im dorsalen ACC und im präfrontalen Cortex aktiviert und abhängig von dem Ziel der Neubewertung zu vermehrter oder verminderter Aktivierung in Amygdala und Insula führen kann (94). Die Hypothese über die Bedeutung des PFCs für die Emotionsregulation hat sich bis in die Gegenwart gehalten (40; 58; 96; 112). Das Netzwerk zwischen Amygdala und den präfrontalen Regionen spiegelt diese Erkenntnis wider. Eden et al. stellten dieses Netzwerk durch diffusionsgewichtete Magnetresonanztomographie dar. So hatten Probanden, welche häufiger Strategien zur Emotionsregulation nutzten, stärkere neuronale Verbindungen von Amygdala zu vmPFC, dlPFC, dmPFC und OFC (33). Darüber hinaus hatten diejenigen mit vermehrter genereller Ängstlichkeit geringere Verbindungen zu vmPFC und OFC (33).

Auch Kanske et al. untersuchten die Neuinterpretation emotionaler Bilder. Diese evozierte Aktivierungen in OFC, dlPFC und dmPFC, dem inferioren parietalem Kortex, dem mittleren temporalen Gyrus und dem Precuneus (58). Das während der Emotionsregulation durch Neubewertung vermehrt rekrutierte Netzwerk bestehend aus OFC, PFC und dACC soll nun näher erläutert werden.

Der orbitofrontale Cortex wird mit der Bewertung von sowohl präsentierten als auch von imaginierten Stimuli in Verbindung gebracht (28). Dabei wird ein medialer und lateraler Anteil unterschieden. Noonan et al. sprechen dem lateralen OFC das Erlernen des Zusammenhangs zwischen einem Stimulus und dessen Belohnung bzw. Bestrafung zu.

Der mediale OFC treffe daraufhin die Stimulusauswahl anhand der Wertschätzung der jeweiligen verschiedenen Belohnungen (90-92).

Den einzelnen Einheiten des präfrontalen Kortex werden unterschiedliche Aufgaben während der Emotionsregulation zugeteilt (40; 96). Der dlPFC beinhaltet das Arbeitsgedächtnis (7) und die selektive Aufmerksamkeit (15). Es wird vermutet, dass der dlPFC Eigenschaften des Stimulus zur Neubewertung auswählt und neu interpretiert (96). Der vlPFC kann hierfür Informationen aus dem semantischen Gedächtnis befördern und kontrollieren, ob die neuen Interpretationen das Ziel der kognitiven Kontrolle erreichen (8; 96; 118). Kroes et al. untersuchten die kognitive Neubewertung konditionierter Stimuli bei sechs Probanden, welche zuvor eine neurochirurgische Resektion des dlPFCs erfahren hatten. Im Vergleich zu der Kontrollgruppe konnte hier die Angst vor dem konditionierten Stimulus auch nach Erhalt einer Strategie zur Emotionsregulation nicht verringert werden (64), so dass die zentrale Stellung des dlPFCs für die kognitive Neubewertung bestätigt werden konnte.

Der dmPFC führt gemeinsam mit dem dACC eine kognitive Bewertung der Furcht im Sinne einer bewussten Verarbeitung des Stimulus durch (55; 79). Lt. Kalisch et al. werden derartige Aktivierungen auch im Rahmen von Angststörungen z.B. beim Katastrophisieren beobachtet. Neben dieser Negativbewertung zeigt auch die Positivbewertung im Rahmen der kognitiven Neuinterpretation emotionaler Bilder eine Rekrutierung des dmPFCs (17; 40; 58). Der dmPFC wird darüber hinaus auch in sozialen Situationen während der kognitiven Analyse des Geisteszustandes des Gegenübers rekrutiert, um sich in den anderen hineinzuversetzen. In der Literatur wird dieser Prozess als „Mentalisierung“ oder „*Theory of Mind*“ beschrieben (57; 84; 110). Olsson et al. haben beobachtet, dass Aktivierungen im dmPFC ebenfalls als die Reflektion des eigenen Geisteszustandes während emotionaler Verarbeitung interpretiert werden können. Es wird vermutet, dass man sich während der Selbstreflektion als jemand anderen von außen beobachtet und dadurch entsprechende Hirnregionen rekrutiert, welche normalerweise während der Mentalisierung aktiv werden (98). Somit ist ersichtlich, dass man diese Regionen auch während der Emotionsregulation rekrutiert, um sich seinen eigenen Geisteszustand zu verdeutlichen und auch zu reflektieren, ob das Ziel der Emotionsregulation erreicht wurde.

McRae et al. fanden ebenfalls Aktivierungen des dACC bei der Emotionsregulation (55; 82). Der dACC wird in Konflikten während der Informationsverarbeitung aktiv (12). Bei der Emotionsregulation wird hier der Konflikt zwischen der natürlichen Emotion und ihrer

Regulation observiert und die präfrontale Kontrolle ggf. angepasst (12; 96). Der essentielle Stellenwert des vmPFCs in der Zusammenführung der einzelnen emotionsgenerierenden und -regulierenden Areale (96) zeigte sich bei der Untersuchung von Patienten mit einem bilateralen Schaden des vmPFCs. Hier wurden erhöhte Amygdala-Aktivierungen im Vergleich zu gesunden Kontrollen beobachtet (87). Auch bei der anders gerichteten Emotionsregulation, der negativen Interpretation eines ursprünglich neutralen Stimulus, wird der mediale PFC aktiv. Diese Aktivität ist positiv korreliert mit dem empfundenen negativem Affekt (95).

Im Folgenden werden die neuronalen Korrelate der Emotionsregulation durch Neubewertung im Rahmen der spezifischen Phobie beschrieben. Die Emotionsregulation mit verstärkenden und abschwächenden Instruktionen wurde bei Spinnenphobikern (ohne Kontrollgruppe sondern nur im Innersubjektvergleich) untersucht (52). In Ihrem Paradigma setzten Hermann et al. jedoch im Gegensatz zu dem hier vorgestellten Experiment vor Stimulusonset bereits fest, ob die Neubewertung durchgeführt werden sollte. In den Ratingdaten zeigte sich eine erfolgreiche Emotionsregulation. Trotzdem evozierten die phobischen Bilder einen signifikant stärkeren negativen Affekt als die generell aversiven Bilder. Die angstabschwächende Neubewertung führte im Vergleich zum Anschauen bei den phobischen Stimuli zu Aktivierungen im dmPFC und dlPFC. Im Vergleich mit den aversiven Bildern waren Hypoaktivierungen im dmPFC und ACC zu beobachten. Dies könnte man als eingeschränkte Emotionsregulation im Rahmen der phobischen Stimuluspräsentation werten. Bei Hochregulieren negativer Emotionen zeigte sich der vmPFC ebenfalls involviert (52).

Hermann et al. korrelierten die Fähigkeit, Emotionen zu regulieren, mit den neuronalen Korrelaten bei Zahnbehandlungsphobikern. Sie fanden heraus, dass diejenigen, die laut einem Fragebogen (*Emotion Regulation Questionnaire*) (47; ins Deutsche übersetzt von 1) besser ihre Emotionen regulieren konnten, über die Zeit des Experimentes eine stärkere Aktivitätsabschwächung im dmPFC erfuhren und im Gegensatz dazu die Abschwächung in vmPFC und OFC geringer waren. Sie interpretierten diesen Fund als Übernahme der automatischen Emotionsregulation oder auch als gelernte Neuinterpretation (50). Die Ergebnisse sind jedoch mit Vorsicht zu interpretieren, da sie nur marginal signifikant waren. Die instruierte kognitive Emotionsregulation phobischer Stimuli bei der Zahnbehandlungsphobie wurde hingegen noch nicht untersucht.

Aufgrund der o.g. Ergebnisse in früheren Studien wird vermutet, dass die Zahnbehandlungsphobie ähnlich wie die anderen spezifischen Phobien bei störungsspezifischer Stimuluspräsentation erhöhte Aktivierungen im Furchtnetzwerk aufweist. Es bleibt unklar, ob eine eingeschränkte Emotionsregulation die Phobie hervorruft und aufrechterhält. Aus diesen Überlegungen wurden die im folgenden Kapitel dargestellten Fragestellungen und Hypothesen für diese Arbeit generiert.

2. Fragestellung und Hypothesen

2.1 Verhaltensdaten

Fragestellung F1: Wie unterscheiden sich Zahnbehandlungsphobiker (DP) und die gesunden Kontrollen (DH) hinsichtlich der Angstratings im Scanner?

Hypothese H1a: Die Ratings der DPs und DHs zeigen bei dem reinen Betrachten neutraler und generell angstaustösender Stimuli keine signifikanten Unterschiede.

Hypothese H1b: Die Ratings der DPs sind bei dem reinen Betrachten störungsspezifischer Stimuli signifikant höher als die der DHs.

Hypothese H1c: Die Ratings der DPs sind im Rahmen der kognitiven Neubewertung von störungsspezifischen und generell angstaustösenden Stimuli signifikant höher als die der DHs.

2.2 Neuronale Daten

Fragestellung F2: Wie unterscheiden sich die neuronalen Aktivierungen während der Stimuluspräsentation und der Emotionsregulation zwischen den beiden Gruppen?

Hypothese H2a: Beim reinen Betrachten (RB) der störungsspezifischen phobischen Bilder (PH) im Vergleich zu neutralen Bildern (NE) zeigen die Zahnbehandlungsphobiker Hyperaktivierungen in Insula, Amygdala, ACC und lateralem OFC (Kontrast $RB_{PH} > RB_{NE}$).

Hypothese H2b: Während der kognitiven Neubewertung (KN) der generell angstaustösenden Stimuli (GA) im Vergleich zum reinen Betrachten dieser zeigen die DPs Hypoaktivierungen in den präfrontalen Kortizes. (Kontrast $KN_{GA} > RB_{GA}$).

Hypothese H2c: Während der Neubewertung der störungsspezifischen Stimuli im Vergleich zum reinen Betrachten dieser zeigen die DPs Hypoaktivierungen in den präfrontalen Kortizes und Hyperaktivierungen in Insula, Amygdala, ACC und lateralem OFC (Kontrast $KN_{PH} > RB_{PH}$).

Hypothese H2d: Bei der Neubewertung der störungsspezifischen Stimuli im Vergleich zu der Neubewertung der generell angstaustösenden Stimuli erscheinen bei DPs Hypoaktivierungen im präfrontalen Cortex sowie Hyperaktivierungen in Insula, Amygdala, ACC und lateralem OFC (Kontrast $KN_{PH} - RB_{PH} > KN_{GA} - RB_{GA}$).

3. Material und Methoden

3.1 Stichprobe

An der Studie nahmen 26 Zahnbehandlungsphobiker (DP) und 18 gesunde Kontrollen (DH) teil. Da das Experiment in ein größeres Studiendesign zur Zahnbehandlungsphobie eingebettet wurde, in dessen Folge mehr Phobiker als Kontrollprobanden rekrutiert werden mussten, entstanden unterschiedliche Gruppengrößen. Aufgrund von technischen Problemen musste ein/e Proband/in je Gruppe ausgeschlossen werden. Die endgültige Stichprobe beschränkte sich daher auf 25 DPs und 17 DHs. Die Gruppen unterschieden sich nicht signifikant in Alter und Bildungsstand (s. Tabelle 1 und 2). Die Teilnehmer wurden über lokale Zeitschriften, die Institutshomepage, Aushänge in Praxen und Supermärkten und durch Vorstellung der Studie in Vorlesungen rekrutiert. Anhand eines Telefoninterviews wurde der Studienverlauf ausführlich erklärt. Außerdem wurden bereits einige Ein- und Ausschlusskriterien abgefragt. Ausschlusskriterien für beide Gruppen waren MRT-Untauglichkeit (z.B. wegen ferromagnetischer Implantate, Schwangerschaft und starker Klaustrophobie), Linkshändigkeit, bestehende psychiatrische Medikation oder Therapie, aktuelle schwere psychiatrische Erkrankungen, momentaner Alkohol- oder Drogenmissbrauch, kardiovaskuläre Erkrankungen und vorausgegangene Commotio sowie weitere starke Kopfverletzungen. Die Zahnbehandlungsphobie wurde mithilfe der deutschen Version des Strukturierten Klinischen Interviews des DSM-IV für Achse-I Störungen (124) diagnostiziert. 12 Phobiker wiesen psychiatrische Komorbiditäten auf. So berichteten 10 Probanden von spezifischen Phobien neben der Zahnbehandlungsphobie und es erfüllten zwei weitere Studienteilnehmer die Kriterien einer sozialen Phobie, einer davon in Teilremission. Fünf Probanden befanden sich in Vollremission verschiedener psychiatrischer Erkrankungen (Anorexia nervosa, Major Depression, Posttraumatische Belastungsstörung und Cannabismissbrauch). Die gesunden Probanden litten unter keinen psychiatrischen Erkrankungen. Nach mündlicher und schriftlicher Aufklärung über die Studie erfolgte die Teilnahme mit schriftlichem Einverständnis der Probanden. Für die Teilnahme erhielt jeder Proband eine Aufwandsentschädigung. Die Studie wurde von der Ethikkommission der Universität Münster genehmigt (15.06.2012, Aktenzeichen 2012-294-f-s) und entsprach den Leitlinien der Deklaration von Helsinki.

	DP		DH	
	Anzahl	%	Anzahl	%
Frauen	17	68,00	12	70,59
Männer	8	32,00	5	29,41

Tabelle 1: Geschlechterverteilung der Zahnbehandlungsphobiker (DP) und der Kontrollgruppe (DH)

	DP		DH		t-Wert	p-Wert
	MW	SD	MW	SD		
Alter in Jahren	28,40	8,03	27,06	9,60	0,491	0,626
Schulbildungsjahre	12,78	1,00	13,00	1,00	-0,680	0,500

Tabelle 2: Stichprobenbeschreibung und Gruppenunterschiede

(DP = Zahnbehandlungsphobiker; DH = Kontrollprobanden; MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung)

3.2 Fragebögen

Zur Einschätzung der Symptomschwere wurden vier Fragebögen zur Zahnbehandlungsangst durchgeführt. Zudem wurde ein Fragebogen zur Erfassung depressiver Symptomatik ausgewertet.

3.2.1 Dental Anxiety Scale

Die Dental Anxiety Scale (DAS) besteht aus vier Items, die einzelne Situationen im Zusammenhang mit der Zahnbehandlung beschreiben (22). Sie können von 1 (entspannt) bis 5 (sehr starke Angst) bewertet werden. Ein Wert von 15 Punkten gilt als Indikator für starke Ängstlichkeit (23).

3.2.2 Hierarchischer Angstfragebogen

Der Hierarchische Angstfragebogen (HAF) (54) besteht aus elf Items, die in hierarchischer Reihenfolge die angstausslösenden Situationen einer Zahnbehandlung darstellen. Die Antworten reichen von 1 (entspannt) bis 5 (krank vor Angst). Ab einem Score von 35 Punkten wird eine Zahnbehandlungsphobie vermutet (103).

3.2.3 Dental Fear Survey

Das Dental Fear Survey (DFS) untersucht die Zahnbehandlungsangst anhand von 20 Kriterien mit der Bewertung von 1-5 Punkten (62; ins Deutsche übersetzt von 119). Es werden das Vermeidungsverhalten, vegetative Reaktionen und die Einschätzung der

eigenen Angst in unterschiedlichen Situationen und im Allgemeinen untersucht. Als Cut-off für hohe Ängstlichkeit gilt ein Wert von 53 Punkten (97).

3.2.4 Revised Iowa Dental Control Index

Der Revised Iowa Dental Control Index (16) beinhaltet neun Fragen zu dem Kontrollerleben während einer Zahnbehandlung. Dabei wird zwischen der gewünschten Kontrolle (5 Items) und der vorausgesagten Kontrolle (4 Items) unterschieden. Aus den jeweiligen Unterkategorien wird der Summenscore gebildet und dann der Quotient aus dem Summenscore und der Anzahl der Items gebildet (103). Bei zahnbehandlungsängstlichen Patienten erwartet man ein hohes Kontrollverlangen bei niedriger vorhergesagter Kontrolle während der Behandlung (70). Bereits 1997 wurde von Liddel et al. mithilfe des ursprünglichen IDCI bestehend aus je zwei Items zur erlebten und gefühlten Kontrolle eine positive Korrelation zwischen dem erwünschten Kontrollerleben und der Zahnbehandlungsangst und eine negative Korrelation zwischen dem gefühlten Kontrollerleben und der Behandlungsangst bewiesen (72). Dementsprechend korrelieren laut Brunsmann et al. die gewünschten Kontrolle positiv und die erwartete Kontrolle negativ mit der Zahnbehandlungsangst erhoben durch den DFS (16).

3.2.5 Becks-Depressions-Inventar-II

Das Becks-Depressions-Inventar-II (BDI-II) (11) misst anhand von 21 Fragen die depressiven Symptome der letzten 14 Tage. Es bestehen je Frage vier Antwortmöglichkeiten, welche gestaffelt mit 0 - 4 Punkten bewertet werden. Insgesamt können so Punktwerte zwischen 0 und 63 Punkten entstehen. Beck setzte eine pathologisch erhöhte Symptomschwere ab einem Cut-off von 9/10 Punkten im Allgemeinen und ab 12/13 Punkten bei psychiatrischen Patienten voraus (10). Bei Patienten mit bekannter Depression wird ab einem Cut-off von 14/15 Punkten von einer erneuten Episode gesprochen (122).

3.3 Stimuli

Die Stimuli bestanden aus 15 neutralen (NE), 30 generell angstausslösenden (GA) und 30 störungsspezifischen (PH) Bildern. Die neutralen und generell angstausslösenden stammen aus dem International Affective Picture System, IAPS (67). Die störungsspezifischen Bilder hingegen stammen aus einer Internetrecherche. Hier wurden zahnärztliche Hilfsmittel, der Behandlungsraum und einzelne Behandlungsschritte abgebildet.

3.4 Experimentelle Aufgabe

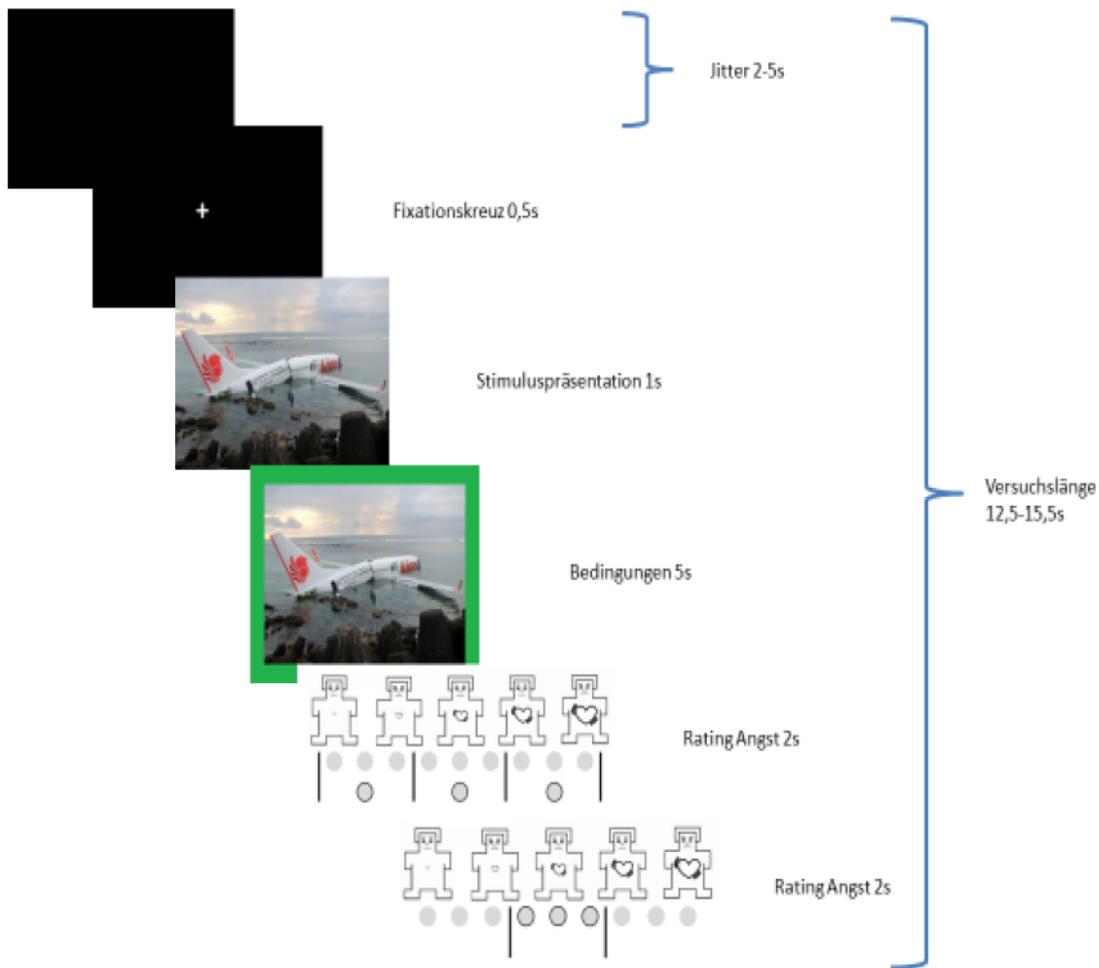


Abbildung 1: Versuchsaufbau

Das Experiment bestand aus 75 Durchgängen. Die Durchgänge wurden in vier verschiedenen Versionen abgebildet, so dass jedes Stimulusset für die generell aversiven und die störungsspezifischen Bilder und die Rahmenfarbe (blau oder grün) für die Instruktion der Aufgabe in jeder Bedingung vorkam. Die Abfolge der jeweiligen Durchgänge wurde randomisiert gewählt. Auch die Darbietung der Bilder aus einem der fünf verschiedenen Stimulussets erfolgte randomisiert. In jedem Durchgang (s. Abbildung 1) wurde den Probanden das Fixationskrenz für 0,5s präsentiert. Daraufhin folgte die Stimuluspräsentation. Nachdem das Bild für 1s betrachtet wurde, folgte eine Instruktion zur Emotionsverarbeitung. Bei der ersten Bedingung des reinen Betrachtens (RB) wurde der Stimulus lediglich angeschaut. Bei der zweiten Bedingung der kognitiven Neubewertung (KN) wurde das Bild neu interpretiert. Da die neutralen Stimuli nicht reguliert wurden, ergab dies insgesamt fünf Varianten (RB_NE, RB_GA, RB_PH,

KN_GA, KN_PH). Die jeweiligen Bedingungen wurden durch einen farbigen Rahmen angezeigt. Vor dem Beginn des Experiments wurde sichergestellt, dass der Proband die jeweilige Zuordnung sicher beherrschte. In dem farbigen Rahmen wurde das Bild für weitere 5s präsentiert. Daraufhin folgte eine Bewertung des Stimulus anhand einer neunstufigen Skala bestehend aus Männchen mit unterschiedlich stark schlagenden Herzen i.S. von „überhaupt nicht angstausslösend“ bis „sehr angstausslösend“ angelehnt an die Piktogramme von Bradley und Lang (13). Das Antwortprocedere erfolgte in zwei Schritten: Im ersten Schritt wurde aus drei Optionen zwischen wenig, mittel und viel Angst ausgewählt. Im zweiten Schritt erfolgte die Feindifferenzierung in dem jeweiligen Angstbereich, so dass man insgesamt neun Stufen der Angst differenzieren konnte. Für beide Tastendrucke hatten die Probanden je 2s Zeit. Wurde diese Zeit überschritten, konnte das Angstrating nicht gewertet werden. Die inter-stimulus Intervalle variierten zwischen 2s und 5s. Die Länge eines Durchganges betrug somit 12,5 - 15,5s. Es wurde ein Ereignis-korreliertes Design verwendet.

Die Versuchsdurchführung wurde außerhalb des Scanners bereits instruiert. Für die Bedingung der Neubewertung wurden den Probanden einige Vorschläge an die Hand gegeben: Man könnte sich zum Beispiel vorstellen, die Szene komme aus einem Film oder habe ein positives Ende. Anhand von drei generell aversiven Stimuli wurde das Verständnis der Probanden geprüft. Der komplette Versuchsdurchlauf wurde dann anhand von 5 Versuchen mit generell aversiven Stimuli geprobt. Im Scanner wurden die Anweisungen erneut besprochen und zwei Versuche zur Übung durchgeführt.

3.5 Primäre Messmethoden

3.5.1 Magnetresonanztomographie

Bei der Magnetresonanztomographie macht man sich die Eigenschaften des Wasserstoffatomkerns zunutze (im Folgenden vgl. 109). Dieser besteht aus einem Proton und rotiert um seine eigene Achse. In der Rotation der positiven Ladung der Kerne bilden sie jeweils einen Magneten. Im menschlichen Körper haben die Achsen der einzelnen rotierenden Wasserstoffkerne keine bestimmte Ausrichtung, außer man bringt den Körper in ein Magnetfeld. Dort ordnen sie sich im externen Magnetfeld parallel oder antiparallel an. Die Rotation der Kerne beschreibt eine Kegelform (sog. Präzession). Diese Präzession der Kerne ist in ihrer Frequenz abhängig von dem Magnetfeld, in welchem sich der Körper befindet. Der Zusammenhang zwischen der Präzessionsfrequenz und der Kraft des externen Magnetfeldes wird durch die Larmor-Gleichung beschrieben mit: $\omega = \gamma B$

$(\omega = \text{Präzessionsfrequenz in (Mega)Hertz, } B = \text{Stärke des externen Magnetfeldes in Tesla, } \gamma = \text{Gyromagnetisches Verhältnis})$

Die magnetischen Kräfte der parallel und antiparallel rotierenden Kerne löschen sich meist gegenseitig aus. Jedoch gibt es wenige vermehrt parallel angeordnete Protonen, da hier das Energieniveau niedriger ist. Die Kräfte jener bilden zusammen den Longitudinalvektor, welcher in der Richtung des externen Magnetfeldes ausgerichtet ist. Nun werden die Protonen durch eine Radiowelle mit gleicher Frequenz wie die Präzessionsfrequenz angeregt. Dies nennt man Resonanz. Da sie ein erhöhtes Energieniveau erreichen, richten sich einige Protonen antiparallel aus, wodurch der Longitudinalvektor schrumpft. Gleichzeitig entsteht ein Transversalvektor. Zusätzlich wird die Präzession der Protonen synchronisiert, so dass ihre magnetischen Kräfte sich nicht mehr gegenseitig auslöschen. Dadurch wird der Transversalvektor größer. Ist der Impuls wieder ausgeschaltet, fallen die Protonen zurück auf das niedrigere Energieniveau. Dies nennt sich Longitudinalrelaxation und wird im zeitlichen Verlauf durch T1 beschrieben. Die Protonen geben hier Energie an die Umgebung ab. Daher können durch T1 Rückschlüsse auf die jeweilige Zusammensetzung des Gewebes getroffen werden. So entsteht in fetthaltigem Gewebe eine schnellere Relaxation als in hydrogenem Gewebe. Außerdem desynchronisieren die Protonen nach Abschalten des Hochfrequenzimpulses abhängig vom externen Magnetfeld und von Inhomogenitäten der Magnetfelder im umgebenden Gewebe. Dadurch verringert sich der Transversalvektor, dieses wird Transversalrelaxation genannt und zeitlich durch T2 beschrieben.

Bei einem 90°-Hochfrequenzimpuls wird der Längsvektor orthogonal gekippt, so dass der Transversalvektor dieselbe Größe hat. Die Zeit bis zum Einsetzen des nächsten 90°-Impulses nennt man Repetitionszeit (*TR – time to repeat*). Wählt man eine lange TR, so sind ggf. die Longitudinalrelaxationen verschiedener Gewebe, hier vereinfacht hydrogenes und lipogenes Gewebe, bereits abgelaufen, so dass sich die Transversalvektoren nach dem 90°-Impuls nicht mehr stark unterscheiden. Wählt man hingegen eine kurze TR, so bekommt man ein stärkeres Signal aus dem lipogenem Gewebe, da auch hier die T1 kürzer ist als bei hydrogenem Gewebe. Um ein T1 gewichtetes Bild zu bekommen, wie bei dieser Studie in der anatomischen Aufnahme, muss dementsprechend die TR kurz sein. Wenn man eine lange TR wählt, kann man die Gewebeunterschiede durch eine T2-Wichtung darstellen. Hier kommt die Echozeit (*TE – time to echo*) ins Spiel. Nach dem 90°-Impuls und der Zeit TE/2 wird ein 180°-

Impuls eingestrahlt. Dadurch wird die Präzession der einzelnen Protonen gespiegelt, so dass sie sich wieder synchronisieren und ein starkes Signal, das sog. Spin-Echo, durch den entstehenden Transversalvektor bilden. Die Kombination aus diesen beiden Impulsen wird als Spin-Echo-Sequenz bezeichnet. Der 180° -Impuls hat den Vorteil, dass die Einflüsse auf die Präzession so nur noch von Inhomogenitäten der Magnetfelder in dem umgebenden Gewebe und nicht mehr von dem externen Magnetfeld selbst abhängen. Dadurch können wieder Rückschlüsse auf die Gewebezusammensetzung gestellt werden. Um die Unterschiede der Gewebeeigenschaften gut darzustellen, darf die TE weder zu kurz noch zu lang sein. Bei zu kurzer TE sind die Unterschiede noch nicht stark genug ausgeprägt, um sie zu messen. Bei zu langer TE ist das Signal/Rausch-Verhältnis zu klein. In wasserhaltigem Gewebe sind die Magnetfelder homogen, so dass das Signal nicht so schnell abfällt wie in fetthaltigem Gewebe mit inhomogenen Magnetfeldern.

Eine Alternative zur Rephasierung durch den 180° -Impuls stellt der Magnetfeldgradient dar. Hier wird ein gradiell abfallendes Magnetfeld zum bestehenden Magneten kurz eingeschaltet. Dies führt zunächst zu einer Dephasierung der Protonen. Daraufhin wird das Gefälle umgekehrt und der Magnetfeldgradient erneut eingeschaltet, so dass es zu einer Rephasierung kommt. Das hier messbare Signal wird als Gradienten-Echo bezeichnet und wurde auch in dieser Studie genutzt. Verzichtet man auf den 180° -Impuls, sind die Effekte des externen Magnetfeldes stärker ausgeprägt, so dass die Protonen schneller dephasieren. Insgesamt spart man aber an Messzeit. Um weiterhin Zeit zu sparen wird die Repetitionszeit verkürzt. Hierdurch wird das Signal abgeschwächt, da sich der Longitudinalvektor nicht mehr ausreichend erholen kann. Um weiterhin ein ausreichendes Signal zu gewährleisten, verringert man den Auslenkungswinkel des Impulses (*flip angle*) auf unter 90° , so dass trotz Impuls ein Longitudinalvektor bestehen bleibt. Mit diesen Maßnahmen können schnellere Pulssequenzen durchgeführt werden, die als Gradienten-Echo-Sequenzen bezeichnet werden (109). Die funktionelle Messung der vorliegenden Arbeit wurde mit einem Gradienten – Echo im Rahmen von Echo planar Imaging Sequenzen durchgeführt. Der Auslenkungswinkel von 90° wurde nicht verringert.

3.5.2 Funktionelle Magnetresonanztomographie

Das funktionelle MRT beruht auf der Annahme, dass sich bei neuronaler Aktivität durch Energieverbrauch der lokale Sauerstoffverbrauch erhöht (42). Zwar wird dadurch mehr desoxygeniertes Hämoglobin anfallen, jedoch wird die Blutversorgung verstärkt. Dadurch entsteht ein positives Verhältnis zugunsten des oxygenierten Hämoglobins in

neuronal aktivierten Arealen. Desoxy-Hb hat im Gegensatz zu oxygeniertem Hb paramagnetische Eigenschaften, d.h., dass das Vorhandensein von desoxy-Hb die Homogenität des lokalen Magnetfeldes stört. Daher entsteht hier ein schwächeres Signal in der T2-Wichtung als es bei sauerstoffhaltigem Hb der Fall wäre. Diese Veränderungen können vom funktionellen MRT als BOLD-Response (*blood-oxygenation-level-dependant*) gemessen werden (42).

3.5.3 Messeinstellungen

Die Messungen wurden mit einem 3-Tesla Magnetresonanztomographen („Magnetom PRISMA“; Siemens, Deutschland) und einer 20-Kanal Kopfspule durchgeführt. Zu Beginn der Messung wurde ein anatomischer Datensatz in T1-Wichtung gemessen. Dieser bestand aus 192 Schichten à 1mm Schichtdicke und bei einem Distanzfaktor von 50% einem Abstand von 0,5mm. Ein Voxel hatte eine Größe von 1,0 x 1,0 x 1,0 mm³. Das Sichtfeld lag bei 256mm. Die Repetitionszeit wurde bei 2130ms, die Echozeit bei 2,28ms gewählt. Der Auslenkungswinkel betrug 8°.

Die funktionellen Daten wurden in der T2-Wichtung akquiriert. Der Auslenkungswinkel lag bei 90°, das Sichtfeld betrug 208mm. Die Gradient-Echo-Sequenz wurde durchgeführt mit einer Repetitionszeit von 2080ms und einer Echozeit von 30ms. Die Zeit zwischen den Schichtaufnahmen betrug 57ms. Entsprechend den Messpunkten wurden hier 520 Volumes à 36 Schichten gemessen. Die Schichtdicke belief sich auf 3mm bei einem Abstand zwischen den Schichten von 0,3mm. Die Voxelgröße betrug 2,3 x 2,3 x 3,0 mm³. Die Kippung wurde für jeden Probanden individuell anhand des Temporallappens durchgeführt. Die Stimuli wurden den Probanden über einen Spiegel an der Kopfspule mittels eines Beamers (DLA-RS, JVC Kenwood USA Corporation) in einer Auflösung von 1024 x 768 Pixeln und 60 Hz Bildschirmfrequenz präsentiert.

3.6 Studiendesign

Das Experiment wurde eingebettet in eine Studie zum Thema Zahnbehandlungsphobie. Es wurden nach der strukturellen Messung mehrere Paradigmen zur Erforschung der neuronalen Korrelate der Dentalphobie vor diesem Experiment im Scanner durchgeführt. Dazu wurden zwei Termine vereinbart. Da der vorliegende Versuch in der zweiten Messung durchgeführt wurde, war die MRT-Messung den Probanden bereits bekannt.

3.7 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Statistikprogramm SPSS (IBM Corp. Released 2017. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 25.0. Armonk, NY: IBM Corp.). Das α -Niveau wurde auf $\alpha < 0,05$ festgesetzt. Um die Gruppenunterschiede der

Fragebogenwerte herauszustellen, wurden diese mit dem t -Test für unabhängige Stichproben verglichen.

Die Ratings während des Experiments wurden mit der Varianzanalyse mit Messwiederholung mit den zwei Innersubjektfaktoren der Bedingung (RB vs. KN) und Stimulusart (GA vs. PH) und dem Gruppenfaktor als Zwischensubjektfaktor (DP vs. DH) ausgewertet. Da der neutrale Stimulus keiner Neubewertungsbedingung ausgesetzt war, wurde dieser in der Varianzanalyse mit Messwiederholung vernachlässigt. Um die Gruppenunterschiede der Mittelwerte in den Ratings für alle Bedingungen und Stimuli zu vergleichen, wurden t -Tests durchgeführt. Die Signifikanzniveaus der drei Hypothesen der Ratingdaten wurden anhand der Bonferroni-Korrektur (wegen der Notwendigkeit einer ANOVA und dreier t -Tests) auf $p = 0,05/4 = 0,0125$ korrigiert.

Die neuronalen Daten wurden mithilfe des Allgemeinen Linearen Modells analysiert. Anhand der β -Werte konnten so Unterschiede zwischen den Gruppen in den ausgewählten Kontrasten berechnet werden. Die jeweiligen Kontraste wurden durch Permutationen mit voxelweisen t -Tests geprüft. Das Voxel- α wurde auf 0,01 bestimmt, das Overall- α auf 0,05.

3.8 Auswertung der anatomischen und funktionellen Daten

Die Auswertung der funktionellen Daten wurde mit der Software BrainVoyager QX (Version 2.4; Brain Innovation, Niederlande) durchgeführt. Zunächst wurden die IMA files in DICOM files umgewandelt. Die Talairach Transformation (65; 66) der anatomischen Daten erfolgte mit der AC-PC-Transformation. Hier wurde zunächst die vordere Kommissur (AC) aufgesucht, woraufhin die gemeinsame Linie durch die hintere Kommissur (PC) bestimmt wurde. Im nächsten Schritt wurden die sechs Begrenzungen des Gehirns in allen drei Ebenen bestimmt.

Zur weiteren Verarbeitung der Daten wurde mithilfe von Matlab (Version 8.2, The MathWorks Inc., USA) aus den Logfiles jeder Messung ein Protokoll erstellt.

Bei der funktionellen Vorverarbeitung wurden keine Volumes ausgelassen. Zunächst wurden die DICOMs in einer FMR-Datei zusammengefasst, welche dann mit dem Protokoll der jeweiligen Messung verlinkt wurde, so dass jeder Teil des protokollierten Experimentes den jeweiligen neuronalen Daten zugeordnet werden konnte.

Nach der visuellen Prüfung auf Artefakte wurden zwei Korrekturen durchgeführt. Hier wurde zum einen die *slice scan time correction* gewählt, um die unterschiedlichen Messzeiten der Schichten rechnerisch aneinander anzugleichen. Zudem wurde eine

Bewegungskorrektur (*3D Motion Correction*) angewandt. Hier zeigte sich bei vier Probanden eine Bewegung über 3mm hinaus: Einmal -2mm bis 4mm, dreimal ≤ 4 mm. Aufgrund der kleinen Stichprobe wurden diese jedoch weiterhin in die Auswertung eingeschlossen.

Nun wurden die anatomischen und funktionellen Datensätze koregistriert. Dies geschah meist automatisiert anhand von drei Parametern: Erstens für Translation in den drei Ebenen, zweites für Rotation anhand dreier Achsen und drittens für die Streckung oder Stauchung des Datensatzes. Falls die automatisierte Ausrichtung visuell ersichtlich nicht korrekt erfolgte (z.B. waren funktionelle Aktivierungen weit außerhalb des knöchernen Schädels zu sehen), wurde diese manuell mit den sechs Parametern für Translation und Rotation angepasst. Im nächsten Schritt wurde eine VTC-Datei erstellt. Diese bildet einen 3D-Datensatz aus den jeweils vorverarbeiteten anatomischen und funktionellen Daten in Verbindung mit dem Zeitablauf der funktionellen Bilder. Hier wurde die Auflösung eines Voxels auf $2 \times 2 \times 2 \text{ mm}^3$ rechnerisch reduziert. Als letzten Schritt der funktionellen Auswertung wurden die Daten räumlich und zeitlich geglättet, um das Signal-zu-Rausch-Verhältnis zu verbessern. Für das räumliche Glätten wurde die Gaussche Halbwertsbreite auf 6mm eingestellt. Für das zeitliche Filtern wurde ein 10er Hochpassfilter angewandt, um lineare Trends zu entfernen. Darüber hinaus wurde ein Gausscher Tiefpassfilter mit einer Halbwertsbreite von 2,8s angewandt.

Die vorhergesehene BOLD-Antwort für jeden Prädiktor wurde mittels einer hämodynamischen Antwortfunktion modelliert. Die Prädiktoren für den Stimulus-Onset wurden jedoch aus dem Modell entfernt, da sie mit der jeweiligen anderen Kondition (des reinen Betrachtens oder der kognitiven Neubewertung) überlappende Varianzen aufwiesen. Folgende Prädiktoren sind letztendlich noch in das Allgemeine Lineare Modell mit eingegangen: RB_NE, RB_GA, RB_PH, KN_GA, KN_PH, Rating 1 und Rating 2.

Durch das Allgemeine Lineare Modell konnten %-standardisierte beta-Werte errechnet werden, so dass anhand der betas für die einzelnen Prädiktoren die neuronalen Signaländerungen beschrieben wurden. Für jede Versuchsperson wurden dann voxelweise die betas der Hypothesenkontraste berechnet und in einer vmp gespeichert. Die ROIs (*regions of interest*, zu dt. Regionen von Interesse) wurden anhand der Literaturrecherche für die Amygdala, Insula, den OFC, den ACC und den präfrontalen Kortex definiert. Aufgrund der besonderen Stellung der Amygdala im Rahmen der spezifischen Phobie wurde für diese Region eine Maske separat erstellt. Eine zweite

Maske beinhaltete die übrigen ROIs. Die Masken wurden mithilfe des WFU Atlanten (Wake Forest University Pickatlas Tool) (80) und dem AAL Atlanten (Automated Anatomical Labeling) (120) im Talairach Koordinatensystem in BrainVoyager QX (Version 2.4; Brain Innovation, Niederlande) erstellt. Unter Zuhilfenahme von Matlab (Version 8.2, The MathWorks Inc., USA) wurden in der Folge Cluster-basierte Permutationen mittels t-Test durchgeführt. Die Permutationstests wurden 1000fach gerechnet. Das Voxel- α wurde für die Permutationen auf 0,01 gesetzt, das Overall- α auf 0,05.

3.9 Erweiterte Datenanalyse

Neben der Untersuchung der a priori gesetzten Hypothesen führten wir eine explorative Datenanalyse innerhalb der Dentalphobiker durch.

3.9.1 Korrelationen

Die Differenzen der Ratings der Dentalphobiker im Rahmen der Emotionsregulation und beim reinen Betrachten der Stimuli wurde mit den funktionellen Daten korreliert. Die Korrelationen wurden sowohl für die generell angstinduzierenden als auch für die störungsspezifischen Stimuli im Kontrast der Bedingungen der Emotionsregulation im Vergleich mit dem reinen Betrachten geprüft. Dabei wurde, um auch weitere Effekte zu erkennen, auf eine Maskierung verzichtet. Auch die Korrelationen wurden mittels Permutationen über Matlab (Version 8.2, The MathWorks Inc., USA) geprüft.

3.9.2 Unterteilung in Responder und Non-Responder

Neben dem Gruppenvergleich zwischen den Phobikern und den gesunden Kontrollen wurde in einer erweiterten Datenanalyse auch einer zwischen den Respondern und Non-Respondern innerhalb der DPs durchgeführt. Dafür wurde die Differenz der Ratings für die störungsspezifischen Bilder aus den Bedingungen je Versuchsperson gebildet. Diejenigen, die durch die Emotionsregulation ihre Angst herunterregulieren konnten und damit in der Differenz aus den Ratings (Rating (KN_PH) – Rating (RB_PH)) einen negativen Wert nachweisen konnten, bildeten die Gruppe der Responder. Durch die Unterscheidung sind die Gruppengrößen unterschiedlich. So bilden acht Probanden die Gruppe der Non-Responder und 17 Phobiker die Gruppe der Responder. Die Gruppen wurden anhand von *t*-Tests für unabhängige Stichproben verglichen. Zum einen wurde die Symptomschwere anhand der Fragebögen evaluiert. Zum anderen wurden die Ratings verglichen, um weitere Unterschiede in der Bewertung zu entdecken. Um die Defizite der Emotionsregulation im Vergleich zu den Respondern darzustellen, wurden auch die neuronalen Daten näher untersucht. Hier wurden die Kontraste $KN_PH >$

RB_PH + RB_NE und KN_PH > RB_PH mittels Permutationen geprüft. Die ROIs stellten die Amygdala in der ersten Maske sowie der PFC, Insula, ACC und OFC in der zweiten Maske dar. Das Overall- α betrug 0,05, das Voxel- α 0,01.

4. Ergebnisse

4.1 Fragebogenwerte

In den Fragebögen zur Erfassung der Symptomschwere der Dentalphobie konnten signifikante Gruppenunterschiede nachgewiesen werden (s. Tabelle 3). Im Folgenden sollen diese genauer dargestellt werden.

Fragebögen	DP		DH		t-Wert	p-Wert
	MW	SD	MW	SD		
Dental Anxiety Scale	15,04	2,62	6,00	1,00	15,132	<0,001
Dental Fear Survey	69,55	15,40	28,29	4,16	12,012	<0,001
Hierarchischer Angstfragebogen	42,19	6,35	17,41	3,89	14,081	<0,001
Revised Iowa Dental Control Index; predicted control	2,09	0,79	2,94	0,60	-3,621	0,001
Revised Iowa Dental Control Index; desired control	4,05	1,05	2,99	0,69	3,549	0,001
Beck-Depressions-Inventar-II	3,91	4,35	1,38	2,06	2,434	0,020

Tabelle 3: Gruppenunterschiede der Dentalphobiker und der gesunden Kontrollen hinsichtlich der störungsspezifischen Fragebögen und des BDI-II (DP = Dentalphobiker, DH = gesunde Kontrollen, MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung)

4.1.1 Dental Anxiety Scale

Der Mittelwert der Dental Anxiety Scale der Zahnbehandlungsphobiker ($n = 23$, $M = 15,04$, $SD = 2,62$) lag auf dem Grenzwert (15 Punkte) für hohe Ängstlichkeit. DPs hatten signifikant höhere Werte als DHs ($n = 17$, $M = 6,00$, $SD = 1,00$) ($t = 15,13$, $p < 0,001$) (s. Abbildung 2 und Tabelle 3).

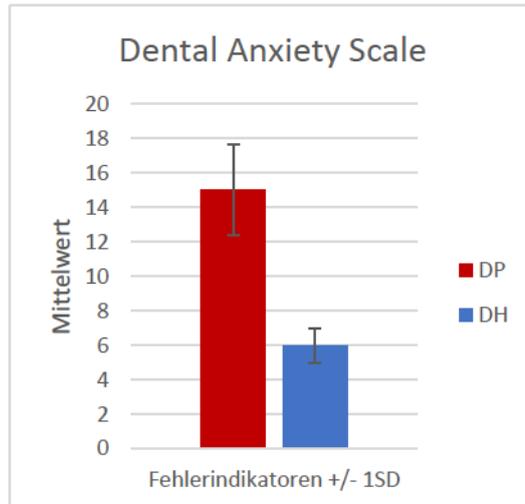


Abbildung 2: Dental Anxiety Scale
 Mittelwerte der Zahnbehandlungsphobiker (DP) und der Kontrollgruppe (DH)
 (1 SD = 1 Standardabweichung)

4.1.2 Hierarchischer Angstfragebogen

Die Mittelwerte des HAF der DPs ($n = 21$, $M = 42,19$, $SD = 6,35$) lagen weit oberhalb des Cut-offs für hohe Ängstlichkeit (35 Punkte). Der t -Test zeigte auch hier einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen (DH: $n = 17$, $M = 17,41$, $SD = 3,89$) ($t = 14,08$; $p < 0,001$) (s. Abbildung 3 und Tabelle 3).

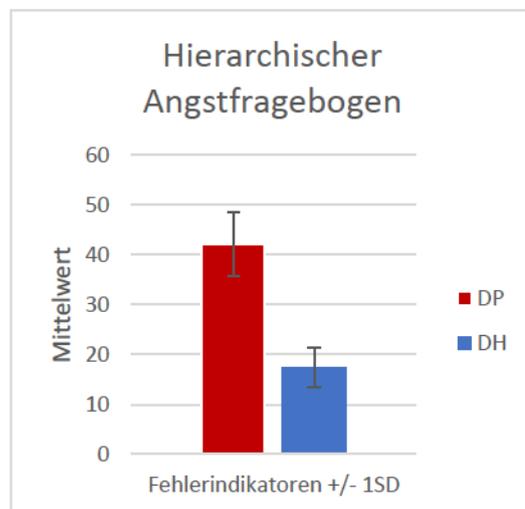


Abbildung 3: Hierarchischer Angstfragebogen
 Mittelwerte der Zahnbehandlungsphobiker (DP) und der Kontrollgruppe (DH)
 (1 SD = 1 Standardabweichung)

4.1.3 Dental Fear Survey

Das DFS zeigte für DPs hohe Werte oberhalb des Cut-offs von 53 Punkten für die Zahnbehandlungsängstlichkeit. DPs ($n = 22$, $M = 69,55$, $SD = 15,40$) hatten signifikant höhere Werte als DHs ($n = 17$, $M = 28,29$, $SD = 4,16$) ($t = 12,01$; $p < 0,001$) (s. Abbildung 4 und Tabelle 3).

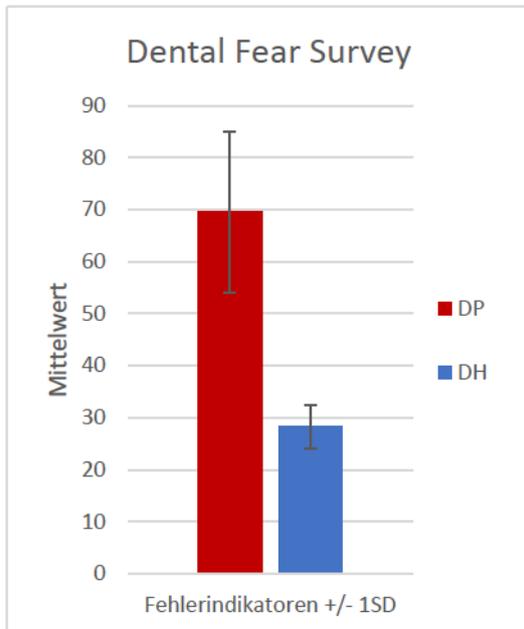


Abbildung 4: Dental Fear Survey
Mittelwerte der Zahnbehandlungsphobiker (DP) und der Kontrollgruppe (DH)
(1 SD = 1 Standardabweichung)

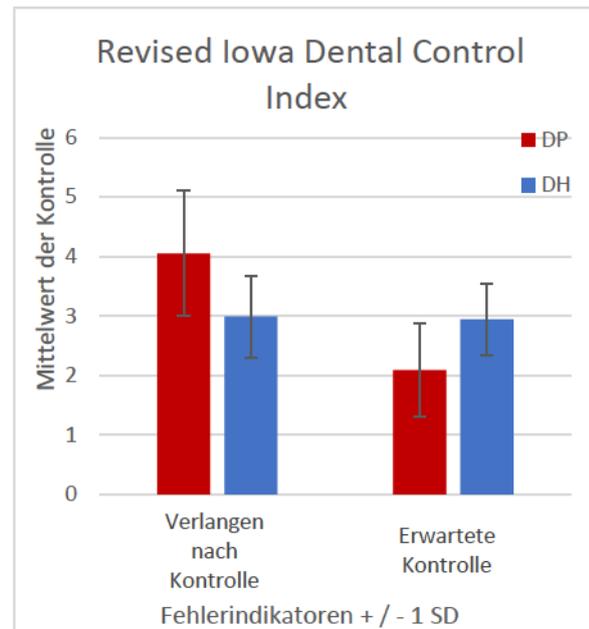


Abbildung 5: ICDI-R Kontrollverlangen
Mittelwerte der Zahnbehandlungsphobiker (DP) und der Kontrollgruppe (DH)
(1 SD = 1 Standardabweichung)

4.1.4 Revised Iowa Dental Control Index

Der IDCI-R zeigte für Phobiker (DP: $n = 23$, $M = 4,05$, $SD = 1,05$) im t -Test bei unabhängigen Stichproben ein signifikant höheres Verlangen nach Kontrolle während des Zahnarztbesuchs im Vergleich zu gesunden Kontrollen (DH: $n = 16$, $M = 2,99$, $SD = 0,69$) ($t = 3,55$; $p = 0,001$). Die Phobiker sagten außerdem signifikant weniger Kontrolle über die Zahnbehandlung voraus (DP: $M = 2,09$, $SD = 0,79$) als die gesunden Probanden (DH: $M = 2,94$, $SD = 0,60$) ($t = -3,62$; $p = 0,001$). Darüber hinaus wurden die jeweiligen Angaben der Probanden mittels gepaartem t -Test innerhalb der Gruppe verglichen. Die DPs hatten eine signifikant höhere verlangte Kontrolle als die vorausgesagte Kontrolle ($t = -6,25$, $p < 0,001$). Die DHs unterschieden sich hingegen nicht signifikant hinsichtlich ihrer erwünschten und vorausgesagten Kontrolle ($t = -0,22$, $p = 0,826$) (s. Abbildung 5 und Tabelle 3).

4.1.5 Becks-Depressions-Inventar-II

Der BDI-II zeigte für die Phobiker (DP: $M = 3.91$, $SD = 4.35$) signifikant höhere Mittelwerte als in der Kontrollgruppe (DH: $M = 1.38$, $SD = 2.06$) ($t = 2.434$, $p = 0.020$), jedoch liegen beide Gruppen unterhalb des Cut-Offs für erhöhte depressive Symptomschwere (10) (s. Tabelle 3).

4.2 Behaviorale Daten

Die Ratingdaten hinsichtlich der Ängstlichkeit wurden mithilfe einer Varianzanalyse mit Messwiederholung analysiert. Hier gab es einen signifikanten Haupteffekt der Bedingung RB vs. KN ($F(1,40) = 28,67$, $p < 0,001$) über beide Gruppen. Für den Innersubjektfaktor der Bedingung gab es keinen Interaktionseffekt mit der Gruppenzugehörigkeit ($F(1,40) = 0,01$, $p = 0,907$). Die unterschiedliche Stimulusart (GA vs. PH) zeigte keinen signifikanten Haupteffekt ($F(1,40) = 2,56$, $p = 0,118$) über alle Probanden, jedoch war der Interaktionseffekt zwischen Stimulusart und Gruppe signifikant ($F(1,40) = 38,08$, $p < 0,001$). Auch der Interaktionseffekt zwischen beiden Zwischensubjektfaktoren Bedingung und Stimulusart war signifikant über alle Probanden ($F(1,40) = 8,28$, $p = 0,006$), jedoch nicht im Gruppenvergleich ($F(1,40) = 1,31$, $p = 0,26$).

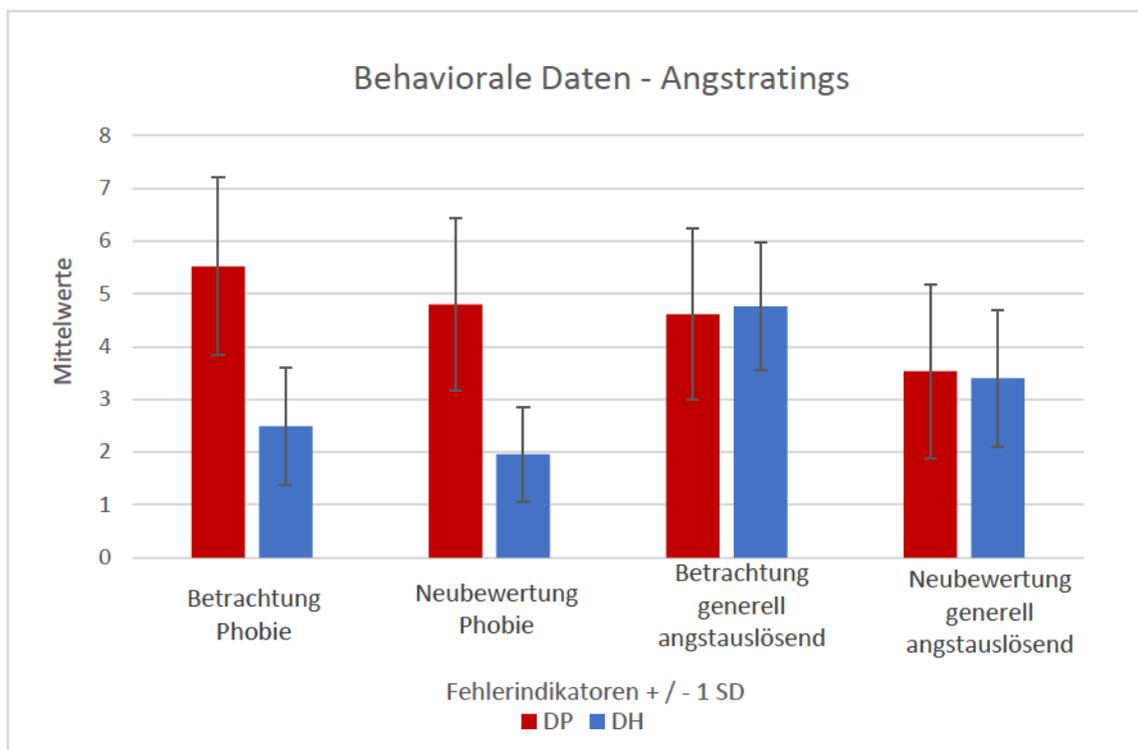


Abbildung 6: Angstratings bei phobischen und generell aversiven Stimuli. Mittelwerte der Dentalphobiker (DP) und der Kontrollgruppe (DH) (1SD = 1 Standardabweichung)

Der *t*-Test für unabhängige Stichproben zeigte signifikante Gruppenunterschiede für die störungsspezifischen Bilder in beiden Bedingungen (RB_PH: $t = -6,52$, $p < 0,001$ und KN_PH: $t = -7,20$, $p < 0,001$). Hier zeigten die DPs signifikant mehr Angst als die Kontrollgruppe. Alle anderen Bedingungen zeigten keinen signifikanten Gruppenunterschied (s. Abbildung 6 und Tabelle 4).

Bedingung	Stimulus	DP		DH		t-Wert	p-Wert
		MW	SD	MW	SD		
Betrachtung	Neutral	1,24	0,32	1,25	0,40	0,85	0,932
	Angst	4,61	1,62	4,76	1,22	0,323	0,748
	Phobie	5,52	1,68	2,49	1,11	-6,521	<0,001
Neubewertung	Angst	3,53	1,65	3,40	1,30	-0,266	0,792
	Phobie	4,80	1,64	1,96	0,90	-7,202	<0,001

Tabelle 4: Mittlere Angstratings der Stimuli und Gruppenunterschiede von Zahnbehandlungsphobikern und gesunden Kontrollprobanden

(MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung, Angst = generell angstauslösend, DP = Dentalphobiker, DH = Kontrollgruppe)

4.3 Neuronale Daten

4.3.1 Gruppenunterschiede

Entgegen der Hypothesen (vgl. Kapitel 2.2) stellten sich keine Unterschiede zwischen den Gruppen heraus. So gab es keine signifikanten Cluster im Vergleich RB_PH > RB_NE. Auch die Emotionsregulation im Gegensatz zum reinen Anschauen der Stimuli ergab weder bei den störungsspezifischen (KN_PH > RB_PH) noch bei den generell angstauslösenden (KN_GA > RB_GA) einen signifikanten Unterschied. Auch der Kontrast zwischen der Emotionsregulation der unterschiedlichen Stimuli ergab keine signifikanten Ergebnisse (KN_PH – RB_PH > KN_GA – RB_GA).

4.3.2 Erweiterte Datenanalyse

Die Korrelationsanalysen der Aktivierungsmuster während der Emotionsregulation mit den Ratingdaten ergaben weder für die störungsspezifischen noch für die generell angstauslösenden Stimuli signifikante Ergebnisse.

Nach Unterteilung der Phobiker in Responder (n=17) und Non-Responder (n=8) anhand der Differenz der Ratingdaten für die störungsspezifischen Bilder in den Bedingungen der Umbewertung und des reinen Betrachtens wurden die Gruppenunterschiede hinsichtlich Symptomschwere und subjektiver Angst näher untersucht. Mittels *t*-Test für

unabhängige Stichproben wurden die Mittelwerte verglichen (im Folgenden s. Tabelle 5). Die Symptomschwere der Dentalphobie wurde anhand des DAS, DFS und HAF erhoben. Hier konnten keine signifikanten Gruppenunterschiede dargestellt werden. Auch der BDI-II konnte keine signifikanten Gruppenunterschiede darstellen ($t = -0,38, p = 0,711$). Wie erwartet zeigte sich ein signifikanter Unterschied in der Differenz der Ratings der Neubewertung und reinen Betrachtung störungsspezifischer Stimuli ($t = -5,65, p < 0,001$). Des Weiteren unterschied sich die Differenz der Ratings der Neubewertung und der reinen Betrachtung generell angstauslösender Stimuli signifikant ($t = -3,06, p = 0,005$). Hier zeigten die Responder signifikant niedrigere Werte als die Non-Responder und konnten daher auch hier ihre Ängste durch die kognitive Neubewertung besser regulieren. Die reinen Bewertungen der generell angstinduzierenden und störungsspezifischen Stimuli wichen unabhängig von der Bedingung nicht signifikant voneinander ab. Allein die neutralen Stimuli wurden bei den Respondern signifikant angstinduzierender bewertet ($t = 3,26, p = 0,005$).

	Responder (n = 17, 68% der DPs)		Non-Responder (n = 8, 32 % der DPs)		t - Wert	p - Wert
	MW	SD	MW	SD		
Dental Anxiety Scale	15,07	2,28	15,00	3,34	0,057	0,955
Hierarchischer Angstfragebogen	42,27	5,82	42,00	8,12	0,85	0,933
Dental Fear Survey	70,13	14,24	70,38	18,39	-0,35	0,972
Becks- Depressions- Inventar-II	4,07	4,14	4,86	5,24	-0,376	0,711
RB_NE	1,33	0,36	1,04	0,05	3,255	0,005
RB_GA	5,01	1,56	3,76	1,51	1,900	0,070
RB_PH	5,75	1,51	5,05	2,04	0,965	0,345

KN_GA	3,36	1,46	3,89	2,07	-0,744	0,464
KN_PH	4,47	1,38	5,50	2,02	-1,489	0,150
KN_GA – RB_GA	-1,66	1,39	0,13	1,29	-3,067	0,005
KN_PH – RB_PH	-1,28	1,18	0,45	0,30	-5,655	<0,001

Tabelle 5: Gruppenunterschiede der Responder und Non-Responder (Gruppenbildung anhand der Bewertung der phobischen Stimuli) innerhalb der Gruppe der Dentalphobiker anhand der behavioralen Daten mittels t-Test für unabhängige Stichproben

(n = Anzahl, %-Angabe im Verhältnis zur gesamten Anzahl der DPs = Dentalphobiker, MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung, RB_NE = Reines Betrachten neutraler Stimuli, RB_GA = Reines Betrachten generell angstauslösender Stimuli, RB_PH = Reines Betrachten phobischer Stimuli, KN_GA = Kognitive Neubewertung generell angstauslösender Stimuli, KN_PH = Kognitive Neubewertung phobischer Stimuli)

In den neuronalen Daten stellte sich ein signifikantes Cluster in der rechten Amygdala bei denjenigen DPs, die ihre Emotionen entsprechend der Ratings nicht herunterregulieren konnten, im Vergleich der Emotionsregulation bei störungsspezifischen Stimuli zum reinen Betrachtung ebenjener und zur Betrachtung der neutralen Stimuli (Kontrast KN_PH > RB_PH plus RB_NE) dar (s. Tabelle 6 und Abbildung 7). Auch ohne den Vergleich mit den neutralen Aktivierungsmuster zeigte sich eine Hyperaktivierung (Kontrast KN_PH > RB_PH). Hier stellte sich jedoch eine kleinere Clustergröße dar (s. Tabelle 6). In den anderen ROIs (Insula, PFC, OFC und ACC) zeigten sich keine signifikanten Cluster.

Bedingung	Region	Talairach Koordinaten			Clustergröße (mm³)	p-Wert
		x	y	z		
Non-Responder > Responder KN_PH > RB_PH plus RB_NE	Amygdala rechts	19	-1	-14	43	<0,05
Non-Responder > Responder KN_PH > RB_PH	Amygdala rechts	21	-1	-12	21	<0,05

Tabelle 6: Signifikante Hyperaktivierungen für störungsrelevante Stimuli im Rahmen der ineffektiven Emotionsregulation bei Zahnbehandlungsphobikern im Vergleich zur effektiven Emotionsregulation (RB_NE = Reines Betrachten neutraler Stimuli, RB_PH = Reines Betrachten phobischer Stimuli, KN_PH = Kognitive Neubewertung phobischer Stimuli)

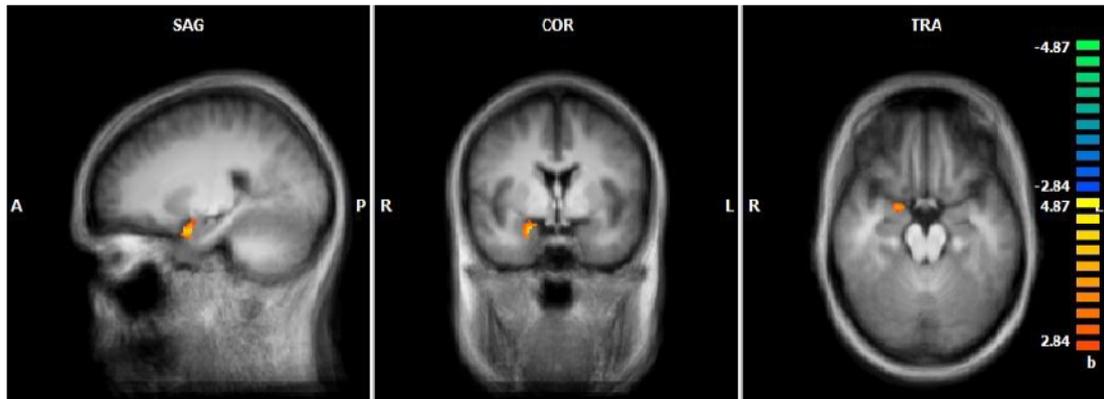


Abbildung 7: Signifikante Hyperaktivierung der rechten Amygdala bei Non-Respondern im Vergleich zu Respondern im Rahmen der kognitiven Neubewertung störungsspezifischer Stimuli im Vergleich mit dem reinen Betrachten störungsspezifischer und neutraler Stimuli (Kontrast KN_PH > RB_PH plus RB_NE)
 (SAG = sagittal, COR = coronar, TRA = transversal, a = anterior, P = posterior, R = rechts, L = links)

5. Diskussion

Die hier dargestellte Studie hatte das Ziel, die behavioralen und neuronalen Daten der Zahnbehandlungsphobie bei der Verarbeitung phobischer Bilder im Rahmen der Emotionsregulation durch kognitive Neubewertung zu untersuchen. Es wurden die Daten von Patienten mit Zahnbehandlungsphobie mit denen gesunder Kontrollprobanden verglichen. Die Datenerhebung erfolgte durch Ratingdaten und fMRT-Daten nach Stimuluspräsentation von neutralen, generell angstauslösenden und störungsspezifischen Bildern abgestimmt auf die zwei Paradigmen des reinen Anschauens und der kognitiven Neubewertung.

5.1 Behaviorale Daten

Es bestätigte sich die Hypothese H1a, dass die Gruppen sich in den Bedingungen des reinen Anschauens der neutralen und aversiven Bilder nicht signifikant in den Angstratings unterscheiden (für die Hypothesen vgl. Kapitel 2.1). Die Zahnbehandlungsphobie spiegelte sich in dem signifikanten Interaktionseffekt zwischen der Stimulusart und der Gruppenzugehörigkeit wider. Im *t*-Test bestätigte sich die Hypothese H1b, dass die DPs mehr Angst beim Betrachten der phobischen Stimuli aufwiesen als die DHs. Dementsprechend konnten die Stimuli die phobische Angst der DPs evozieren. Die Hypothese H1c konnte nicht bestätigt werden. Die ANOVA zeigte, dass die DHs ihre Emotionen nicht signifikant besser regulieren können als die DPs. Vielmehr zeigte die ANOVA, dass das Paradigma sowohl bei den DHs als auch bei den DPs funktionierte. Es bestand ein signifikanter Haupteffekt zwischen den beiden Bedingungen des reinen Betrachtens und der Emotionsregulation über alle Probanden und kein Interaktionseffekt mit der Gruppenzugehörigkeit. Zwar unterschieden sich die Ratingdaten für die Neubewertung der störungsspezifischen Bilder signifikant, doch nicht die der aversiven Bilder. Demnach empfanden die DPs nach der Emotionsregulation der störungsspezifischen Stimuli weiterhin signifikant mehr Angst als die DHs. Es gibt jedoch keinen Anhalt für die vorausgesetzte Annahme, dass die Zahnbehandlungsphobie aufgrund genereller Einschränkungen der Emotionsregulation hervorgerufen wird. Dementsprechend beschreiben auch Zilverstand et al. in ihrem Review über die kognitive Neubewertung bei unterschiedlichen psychiatrischen Erkrankungen, dass der Großteil der Studien eine erfolgreiche Emotionsregulation der Probanden beschreibt (127). Hermann et al. untersuchten die kognitive Neubewertung bei der Spinnenphobie. In den Ratingdaten zeigte sich ebenfalls sowohl bei den generell bedrohlichen als auch bei den störungsspezifischen Stimuli eine erfolgreiche Emotionsregulation, jedoch

evozierten die phobischen Bilder einen signifikant stärkeren negativen Affekt als die generell aversiven Bilder (52). Allerdings wurde hier keine Kontrollgruppe aufgeführt. Dass auch bei der Dentalphobie die kognitive Neubewertung erfolgreich durchgeführt werden kann, wurde nach Kenntnis der Autorin für die Zahnbehandlungsphobie bisher nicht bewiesen. Darüber hinaus zeigte sich in der vorliegenden Studie zwar ein Effekt der Emotionsregulation auch bei störungsspezifischen Stimuli, doch konnten die Phobiker ihre Angst nicht normalisieren, so dass weiterhin ein signifikanter Gruppenunterschied der Ratings bestand.

5.2 Neuronale Daten

5.2.1 Diskussion der Methode

Diese Studie hatte das Ziel, die neuronalen Korrelate der Emotionsregulation bei Zahnbehandlungsphobie herauszustellen. Die Hypothesen H2a-H2d konnten nicht bestätigt werden (für die einzelnen Hypothesen vgl. Kapitel 2.2). Nach den Permutationen der vier Kontraste konnte sich kein Gruppeneffekt zwischen den Zahnbehandlungsphobikern und den gesunden Kontrollen herausstellen, so dass hier die Nullhypothese, dass sich die Gruppen in ihren neuronalen Korrelaten in den jeweiligen Kontrasten nicht unterscheiden, nicht verworfen werden kann. Im Folgenden werden die Ergebnisse anhand der hier durchgeführten Methode diskutiert. Zunächst wird auf das Studiendesign eingegangen. Daraufhin sollen die Stichprobe und die Stimulusauswahl näher betrachtet werden. Im weiteren Verlauf werden der Versuchsaufbau und die Datenauswertung diskutiert.

Eine methodische Ursache für das Ausbleiben eines Gruppenunterschieds könnte die Einbettung des Experimentes in ein großes Studiendesign zur Zahnbehandlungsphobie sein. Der Ablauf der einzelnen Experimente mit störungsspezifischer Stimuluspräsentation wurde nicht variiert, so dass dieser Versuch immer als Letztes durchgeführt wurde. Hier ist eine gewisse Habituation auf die störungsspezifischen Stimuli nicht ausgeschlossen, eine randomisierte Abfolge sollte in zukünftigen Studien präferiert werden. So bestätigten Fischer et al. bereits 2003 einen Habituationseffekt beim wiederholten Betrachten von ängstlichen und neutralen Gesichtern. Neben der in der vorliegenden Studie als ROI betrachteten Amygdala fanden sich auch Habituationseffekte im Hippocampus und temporalen Regionen (39). Dies kann eine weitere Erklärung dafür sein, dass in der vorliegenden Studie kein Gruppenunterschied bei der Präsentation störungsspezifischer Bilder vorlag.

Anschließend soll der ausbleibende Gruppenunterschied anhand der Stichprobe weiter diskutiert werden. Das Vermeidungsverhalten ist ein Kriterium für die Diagnose einer spezifischen Phobie (6). Dies wurde in der vorliegenden Studie nicht weiter untersucht. Es bleibt nicht auszuschließen, dass die Probanden ein so ausgeprägtes Vermeidungsverhalten präsentieren, dass sie ihre Augen vor der Stimuluspräsentation verschließen. Eine derartige Reaktion kann ebenfalls zu einer fehlenden BOLD-Response bei Stimuluspräsentation führen.

Dass die DHs signifikant weniger Angst als die DP's angaben, schließt nicht aus, dass sie das störungsspezifische Stimulusset auch als unangenehm empfanden. So zeigten die Studien zur Prävalenzrate, dass eine Zahnbehandlungsangst mit 11% weitaus verbreiteter ist als die hier untersuchte nach der DSM-IV diagnostizierte Zahnbehandlungsphobie mit 3,7% (35; 99). Nervosität während der Zahnarztbehandlung zeigten sogar 64% der erwachsenen Bevölkerung in einer Studie des Vereinten Königreiches (61). Um eine Verzerrung durch Ängstlichkeit vor der Zahnbehandlung in der Kontrollgruppe zu vermeiden, sollte in weiteren Untersuchungen eine größere Stichprobe gewählt werden. Bereits 2014 wiesen Lueken et al. auf den Umstand hin, dass bei der Dentalphobie die Effekte ggf. derartig gering seien, dass eine größere Stichprobe benötigt werde, um sie darzustellen (75). Im Vergleich zu der Studie von Schienle et al., welche Gruppenunterschiede herausstellen konnte, wurden durch Lueken et al. weniger als ein Drittel mit n = 13 DP's untersucht (108). In der vorliegenden Studie wurde die Gruppe der Phobiker mit 26 Teilnehmern verdoppelt, von denen 25 in die Datenauswertung integriert werden konnten. Dennoch könnte die Probandenanzahl weiterhin zu gering sein, um die Gruppenunterschiede darzustellen. Zudem zeigte sich die Altersstruktur aufgrund der häufigen Rekrutierung in Vorlesungen im Mittelwert unter 30 Jahren, so dass die Ergebnisse nicht auf die gesamte Bevölkerung übertragbar sind.

Im Weiteren wird näher auf die Stimulussets eingegangen. Die störungsspezifischen Stimuli wurden nicht validiert und sind das Ergebnis einer Internetrecherche. Sie stellten z.B. verschiedene Situationen einer Zahnbehandlung dar. In den behavioralen Daten zeigte sich eine signifikante erhöhte Angst der DP's beim Betrachten störungsspezifischer Bilder im Vergleich zur Kontrollgruppe. Daher kann geschlussfolgert werden, dass die Auswahl des Stimulussets die erwartete Furcht evoziert hat. Die Randomisierung der Stimuli schließt aus, dass ein Effekt der Reihenfolge oder eine Erwartungshaltung das Ergebnis verzerrt. Insgesamt konnte die Auswahl der Stimuli und die Art der Präsentation erfolgreich die phobische Angst evozieren.

Die neuronale Verarbeitung störungsspezifischer Stimuli zeigt jedoch auch abhängig von ihrer Modalität Unterschiede. Im Gegensatz zu der vorliegenden Studie mit rein visueller Stimuluspräsentation zeigten Halsband et al. bei der störungsspezifischen Präsentation nicht nur visueller sondern auch kombiniert auditorischer Stimuli i. S. von Videos bei 12 Zahnbehandlungsphobikern im Vergleich mit Kontrollen eine vermehrte Rekrutierung der linken Amygdala und der bilateralen Insula, des ACC und der Hippocampi (49). Hilbert et al. untersuchten die neuronalen Korrelate der Zahnbehandlungsphobie (13 DPs) bei auditiver und visueller Symptomprovokation und beschrieben Unterschiede der beiden Modalitäten. So zeigten sich bei auditorischer Stimuluspräsentation im Vergleich mit gesunden Kontrollen Hyperaktivierungen u.a. im ACC, Insula und Thalamus. Im Kontrast dazu war bei visueller Symptomprovokation lediglich eine Hyperaktivierung im Vermis zu verzeichnen (53). Leider sind die Teilnehmerzahlen hier sehr gering. Stefanescu et al. zeigten, dass sich auch die funktionelle Konnektivität zwischen Insula und Amygdala ebenfalls in Abhängigkeit von der Stimulusmodalität umkehrt (113). So wurde bei DPs eine negative Konnektivität bei visueller im Gegensatz zu einer positiven Konnektivität bei auditorischer Stimuluspräsentation gezeigt. Die im Block-design durchgeführte Studie von Yeung et al. zeigte, dass auch bei gesunden Probanden Insulaaktivierungen bei audiovisionären Stimuli beobachtet werden können (125). Die neuronale Aktivierung korrelierte positiv mit der durch Fragebögen erhobenen Angst vor dem Zahnarzt und der Stimulusbewertung. Dies steht in Einklang mit den zuvor beschriebenen Beobachtungen, dass zum einen die Nervosität während des Zahnarztbesuchs in der Allgemeinbevölkerung vorhanden ist und dass zum anderen insbesondere auditorische Stimuli eine erhöhte Aktivierung im Furchtnetzwerk verursachen. Da in der Studie von Yeung et al. jedoch keine Kontrollbedingung aufgeführt wird, ist diese Studie einschränkend beurteilbar. Zudem zeigten die Probanden nach Auswertung der Fragebögen meist mittlere bis hohe Zahnbehandlungsängstlichkeit (je 45%) (125).

Lueken et al. berichteten ebenfalls von ausbleibenden Unterschieden in der BOLD-Response während der Antizipation und phobischen Stimuluspräsentation bei der Zahnbehandlungsphobie. Sie vermuteten, dass hier eine längere Stimuluspräsentation als die durchgeführten 1250ms notwendig sei (75). Dies kann durch die vorliegende Arbeit nicht bestätigt werden, da trotz einer Präsentation von insgesamt 6000ms keine Gruppenunterschiede dargestellt werden konnten. Jedoch kann die vorliegende Studie nur eingeschränkt mit der Studie von Lueken et al. verglichen werden, da in ihrer Studie eine Phase der Antizipation durchgeführt wurde.

Entsprechend dem Modell von Kanske et al. wurde in der vorliegenden Studie die Emotionsregulation anhand eines ereigniskorrelierten Designs mit instruierter kognitiver Neubewertung untersucht (60). Da die Probanden eine zunächst stimulierte Emotion regulieren sollten, wurde die jeweilige Aufgabe erst nach der Stimuluspräsentation von einer Sekunde instruiert. In der weiteren Verarbeitung der Daten könnte die Erklärung dafür liegen, warum sich die Phobiker bei der Präsentation von phobischen Stimuli in ihrer Aktivierung nicht von den gesunden Kontrollen unterscheiden. Die Prädiktoren für den Stimulus-Onset wurden aus dem Modell entfernt, da sie mit den Konditionen (das reine Betrachten (RB) und die kognitive Neubewertung (KN)) überlappende Varianzen aufwiesen. Darüber hinaus konnte man nicht unterscheiden, welche Bedingung nach Stimuluspräsentation gefolgt war. Somit übernahmen die Bedingungen den Großteil der Varianz der Prädiktoren des Stimulus-Onsets. Obwohl die Varianz dieser initialen BOLD-Response nun mit in das allgemeine lineare Modell aufgenommen wurde, ist bei der Berechnung der betas für die RB-Bedingung nicht ausgeschlossen, dass die initiale Emotionsverarbeitung in den RB-Prädiktoren nicht mehr ausreichend abgebildet wird. So zeigten Larson et al. beispielsweise, dass die BOLD-response der Amygdala bei Spinnenphobikern zwar stärker und schneller als bei gesunden Kontrollprobanden auftritt, jedoch auch früher wieder abfällt (69).

Bei den Untersuchungen von Kanske et al. wurden ebenfalls erst nach einer Sekunde die Instruktionen vorgegeben. Entsprechend den Funden in der vorliegenden Arbeit fanden Kanske et al. sowohl bei Patienten mit einer bipolaren Störung im Vergleich mit gesunden Kontrollen als auch bei Verwandten von Erkrankten im Vergleich mit gesunden Kontrollen keine unterschiedlichen Aktivierungen beim reinen Betrachten von emotionalen Bildern (60).

Weiterhin bleibt zu diskutieren, ob die Emotionsregulation ausreichend durch neuronale Aktivierungen abgebildet wird. Dementsprechend konnte durch die Analyse der funktionellen Konnektivität die präfrontale Aktivierung bei der PTBS besser interpretiert werden. So konnte trotz Hyperaktivierung in den ventralen Anteilen von ACC und mPFC keine Konnektivität zur Amygdala dargestellt werden, so dass Neumeister et al. eine erhöhte Anstrengung und einen unerwünschten Effekt der Emotionsregulation hypothesieren (89). Bei der sozialen Phobie stellten MacNamara et al. ebenfalls die Vermutung auf, dass erhöhte präfrontale Aktivierungen während der Emotionsregulation bei verminderter funktionaler Konnektivität zur Amygdala als ineffiziente Regulation zu werten sein könnten (77). Dementsprechend zeigten Scharmüller et al., dass die Konnektivität zwischen präfrontalen Arealen und den Basalganglien bei

Zahnbehandlungsphobie vermindert ist (104; 105). Daher müsste man nicht nur die BOLD-Signale, sondern auch die Konnektivität der Hirnregionen untereinander messen. Zusammenfassend zeigt die Diskussion der Methode, dass die Durchführung der wissenschaftlichen Arbeit wertvolle Erkenntnisse präsentiert: So konnte die Theorie von Lueken et al., dass eine längere Stimuluspräsentation zur Evozierung neuronaler Aktivierung bei Dentalphobie notwendig sei, nicht bestätigt werden (75). Die Ergebnisse unterstützen zudem die Theorie, dass sich die neuronalen Korrelate bei rein visueller Stimuluspräsentation nicht unterscheiden und die Modalitätsunterschiede weiter untersucht werden sollten. Limitationen zeigen sich insbesondere bei der Stichprobengröße, dem Habituationseffekt durch das Studiendesign und bei der Datenauswertung aufgrund des Versuchsaufbaus, da die initiale BOLD-Response bei Stimuluspräsentation möglicherweise nicht ausreichend abgebildet wird. Die Untersuchung der funktionellen Konnektivität bleibt eine weitere Methode, um Gruppenunterschiede auch im Rahmen der Emotionsregulation zu untersuchen.

5.2.2 Ergebnisorientierte Diskussion

Im Folgenden sollen die neuronalen Daten mit den behavioralen Daten verglichen werden. Daraufhin werden sie in den Zusammenhang mit der Literatur gestellt. Zudem wird die Einordnung der Dentalphobie als Unterform der Blut-Spritzen-Phobie und die Zuteilung zur Posttraumatischen Belastungsstörung diskutiert.

In der vorliegenden Arbeit konnte entgegen der ursprünglichen Hypothesen (vgl. Kapitel 2.2) kein signifikanter Gruppenunterschied in den neuronalen Daten herausgestellt werden. Durch die Literaturrecherche waren bei phobischer Stimuluspräsentation eine erhöhte Aktivierung in Amygdala, Insula, ACC und lateralem OFC erwartet worden. Darüber hinaus wurde eine generelle Dysfunktion der Emotionsregulation mit Hypoaktivierungen im Bereich des präfrontalen Kortex vorausgesagt. Die signifikant erhöhte Angst der DPs beim Betrachten störungsspezifischer Bilder zeigt jedoch, dass das Stimulusset der störungsspezifischen Bilder passend ausgewählt wurde. Dementsprechend wurde die durch die Phobie erhöhte Furcht regelrecht evoziert. Der ausbleibende Gruppenunterschied bei störungsspezifischer Stimuluspräsentation (vgl. H2a) kann also durch die Bewertungen nicht begründet werden. Die Emotionsregulation wurde von den DPs entsprechend der Ratingdaten generell erfolgreich durchgeführt. Dementsprechend konnten im Rahmen der Emotionsregulation entgegen der Hypothesen keine Hypoaktivierungen in den präfrontalen Arealen dargestellt werden, so dass die Hypothesen H2b und H2c nicht bestätigt werden konnten. Die Mittelwerte der

Bewertung der generell aversiven Stimuli unterschieden sich zudem nicht signifikant, so dass hier nach kognitiver Neubewertung die Angst entsprechend der Kontrollgruppe reduziert werden konnte. Bei der Emotionsregulation der störungsspezifischen Stimuli hingegen empfinden die DPs die Stimuli weiterhin signifikant angstauslösender als die Kontrollgruppe, so dass die fehlende Hyperaktivierung im Furchtnetzwerk entsprechend den Hypothesen H2c und H2d nicht erklärt werden kann.

Dass sich das BOLD-Signal von Dentalphobikern trotz störungsspezifischer Stimuluspräsentation entgegen der Hypothese 2a nicht von dem gesunder Probanden unterscheidet, wurde bereits in früheren Studien beobachtet. Bereits 2011 verglichen Lueken et al. Zahnbehandlungsphobiker und Schlangenphobiker mit gesunden Kontrollen, indem störungsspezifische Videosets präsentiert wurden. Im Gegensatz zu der Schlangenphobie zeigte die Zahnbehandlungsphobie keine veränderte neuronale Aktivität im Vergleich mit gesunden Kontrollen. Lueken et al. wiesen jedoch darauf hin, dass die Zahnbehandlungsphobie im Vergleich mit der Tierphobie vermehrt präfrontale und orbitofrontale Regionen aktiviert. Sie schlussfolgerten, dass die spezifischen Phobien ggf. getrennt diagnostiziert und betrachtet werden sollten (76). So berichteten Lueken et al. 2014 ebenfalls von ausbleibenden Unterschieden während der Antizipation und phobischen Stimuluspräsentation bei der Zahnbehandlungsphobie. Sie interpretierten dies als Hinweis darauf, dass bei der Zahnbehandlungsphobie sowie bei der Blut-Spritzen-Phobie andere neuronale Netzwerke aktiv werden als bei den Tierphobien (75). Darüber hinaus bewiesen Lueken et al., dass Zahnbehandlungsphobiker keine Erhöhung der Hautleitfähigkeit im Rahmen einer sympathogenen Aktivierung zeigen (76). Für die Blut-Spritzen-Phobie wird hingegen eine autonome Reaktion bis hin zur Synkope beschrieben. Dies wird in Rahmen der Zahnbehandlungsphobie jedoch bisher nicht bestätigt (30; 71), so dass sie am ehesten distinkt von der Blut-Spritzen-Phobie einzuordnen ist.

Darüber hinaus gibt es Überlegungen, ob sich die neuronalen Korrelate der Zahnbehandlungsphobie mit denen der posttraumatischen Belastungsstörung überschneiden. In einer Studie wurde mittels Magnetoenzephalographie bei DPs die initiale visuelle Verarbeitung gemessen (5). In früheren Studien geht bei gesunden Kontrollen die Präsentation emotional aufgeladener Bildern mit einer erhöhten Amplitude im Vergleich mit neutralen Bildern einher (68). Es wird bei Phobikern generell eine gerichtete Aufmerksamkeit mit erhöhter neuronaler Aktivierung vermutet (86). Lueken et al. postulierten bereits, dass bei der Dentalphobie diese Annahme nicht gegeben ist, da sich die Reaktionszeiten nicht signifikant von gesunden Kontrollen unterscheiden (75).

Entsprechend dieser Annahme fanden Alexopoulos et al. bei den DPs gegenüber der Kontrollgruppe neuronale Hypoaktivierungen und keine gerichtete Aufmerksamkeit (5). Sie werteten dies als Parallele der Dentalphobie zur posttraumatischen Belastungsstörung (PTBS) (20).

Die neuronalen Korrelate während störungsspezifischer Stimuluspräsentation bei weiblichen Probandinnen mit PTBS zeigten lt. Neumeister et al. Hyperaktivierungen in Amygdala, Thalamus, Hirnstamm, ACC, mPFC, Insula und occipitalem Kortex (89). Sie vermuteten, dass die dorsalen Anteile des ACC und mPFC eher der Emotionsgeneration und die ventralen der Regulation zuzuordnen seien. In den dorsalen Anteilen präsentierte sich auch eine Hyperkonnektivität zur Amygdala. Dementsprechend werden der dACC und der dmPFC bei der Bewertung der Furcht und insbesondere beim Katastrophisieren aktiviert (55). Dahingegen konnte trotz Hyperaktivierung in den ventralen Anteilen von ACC und mPFC keine Konnektivität zur Amygdala dargestellt werden, so dass Neumeister et al. eine erhöhte Anstrengung und einen unerwünschten Effekt der Emotionsregulation hypothesieren (89). Alexopoulos et al. postulieren, dass wie bei der PTBS (18) eine Rekrutierung regulierender Regionen zu der ausbleibenden gerichteten Aufmerksamkeit, messbar durch die Hypoaktivierungen der visuellen Verarbeitung, führen könnte (5). Diese werde bei der PTBS zur Vermeidung der Überstimulation genutzt (4).

Dementsprechend wären auch die Ergebnisse in der vorliegenden Studie erklärbar. Es zeigte sich hier, dass die Probanden während der kognitiven Neubewertung der generell aversiven Stimuli keine Hypoaktivierungen im Bereich der präfrontalen Kortex präsentieren (H2b, im folgenden vgl. Kapitel 2.2). Darüber hinaus konnten keine Unterschiede in den Gruppen während der Emotionsregulation der störungsspezifischen Bilder (H2c) bzw. im Vergleich mit der Emotionsregulation der generell angstauslösenden Bilder dargestellt werden (H2d). So könnten ggf. keine Gruppenunterschiede beobachtet werden, weil die Dentalphobie im Sinne einer PTBS bereits bei Stimuluspräsentation zu einer Aktivierung im präfrontalen Kortex führt, so dass bei der kognitiven Neubewertung des Stimulus kein Defizit im Rahmen der präfrontalen Aktivierung detektierbar ist. Auch Schienle et al. stellten Hyperaktivierungen des dlPFC und OFC bei phobischer Stimulation fest, die BOLD-Response des dlPFC stand bei männlichen Probanden zusätzlich in Korrelation mit der Aufregung (108). Zudem zeigte auch die Studie von Lueken et al., dass bei Zahnbehandlungsphobie im direkten Vergleich zur Schlangenphobie vermehrt präfrontale und orbitofrontale Regionen aktiviert werden (76). Sie hypothesierten, dass der Proband die Stimuli mit

früheren Erfahrungen z.B. beim Zahnarzt assoziiert und daher der IOFC aktiviert wird. Somit verbinden sie die Dentalphobie mit negativer kognitiver Bewertung statt mit dem Furchtnetzwerk wie bei der Schlangenphobie. Dies konnte in der vorliegenden Studie im Vergleich mit gesunden Kontrollen nicht nachgewiesen werden, würde jedoch für einen ausbleibenden Gruppeneffekt in der Bedingung der kognitiven Emotionsregulation sprechen. In Zusammenschau ihrer Befunde bestätigten Alexopoulos et al. die Theorie von de Jongh et al., dass die Zahnbehandlungsphobie auch eine Unterform der PTBS sein kann (29). Gleichzeitig ist der Vergleich mit Vorsicht zu treffen, da in der Studie von Alexopoulos et al. nur DPs mit traumatischen Erlebnissen im Rahmen der Zahnbehandlung eingeschlossen wurden. Sie betonen, dass die neuronalen Korrelate zwischen DPs mit und ohne traumatischen Erfahrungen verglichen werden müssen, da auch Studien mit erhöhten neuronalen Aktivierungen im Rahmen der visuellen Verarbeitung bei der Präsentation von phobischen Stimuli existieren (71). In der vorliegenden Studie wurde nicht auf eine derartige Differenzierung zwischen traumatisierten und nicht traumatisierten DPs getestet. Somit kann der ausbleibende Gruppenunterschied der hier vorliegenden Studie im Vergleich der phobischen und neutralen Bilder nicht eindeutig durch das Modell der traumatischen Erfahrung erklärt werden.

Der Gedanke hinter den Hypothesen war, dass die Zahnbehandlungsphobiker im Rahmen ihrer Phobie nur defizitär ihre Emotionen regulieren können und daher das präfrontale Kontrollnetzwerk einen verminderten Einfluss auf die limbischen Strukturen auslöst. Eine Ursache für die ausbleibenden Befunde könnte sein, dass die gesunden Kontrollprobanden ihre Emotionen im Rahmen der störungsspezifischen Stimuli gar nicht regulieren müssen, da sie unter keiner Angst leiden, welche reguliert werden müsste. Dementsprechend werden die neuronalen Korrelate der kognitiven Umbewertung bei den DHs nicht aktiv. So kann im Gruppenvergleich mit den DPs kein Defizit aufgedeckt werden.

Zusammenfassend scheint ein generelles Defizit der Emotionsregulation nicht ursächlich für die Dentalphobie zu sein. Die hier erhobenen Ergebnisse unterstützen die Kritik an der Einordnung der Dentalphobie als eine spezifische Phobie. Wie zuvor bereits durch Lueken et al. beschrieben, werden im Gegensatz zu anderen spezifischen Phobien Unterschiede der Aktivierung bei der Dentalphobie im Vergleich mit der Kontrollgruppe vermisst (75). Darüber hinaus wurden in früheren Studien auch präfrontale Areale bei Stimuluspräsentation aktiviert (76; 108). Zudem fehlt die gerichtete Aufmerksamkeit bei Konfrontation mit dem phobischen Stimulus (5). Dies unterstützt die

Theorie, dass man die Dentalphobie als eine milde posttraumatische Belastungsstörung einordnen kann. Zudem würde es die fehlenden Gruppenunterschiede im Rahmen der Emotionsregulation erklären, da die DPs ihre regulierenden Areale nutzen, um einer Überstimulation entgegenzuwirken. Letztendlich bleibt diese Schlussfolgerung jedoch eine Überlegung und muss in weiteren Studien überprüft werden. Da die behavioralen Daten eine erfolgreiche Emotionsregulation bei der Dentalphobie darstellten, ist der fehlende Gruppenunterschied in den neuronalen Daten während der kognitiven Neubewertung erklärbar.

5.2.3 Diskussion der erweiterten Datenanalyse

Um den Effekt der Emotionsregulation darzustellen, wurden die behavioralen mit den neuronalen Daten korreliert. Hier ergab sich keine Korrelation, d.h., dass die Angst nicht mit einer neuronalen Aktivierung oder Deaktivierung korrelierte. Dies könnte zum einen an methodischen Ursachen liegen (s. Kapitel 5.2.1). Zum anderen steht es wiederum im Einklang mit den zuvor bereits berichteten fehlenden neuronalen Korrelaten während der Stimuluspräsentation bei Dentalphobikern (75; 76).

Neben den Gruppenunterschieden zwischen DHs und DPs wurden in der vorliegenden Studie weitere Untergruppen unter den Dentalphobikern gebildet. Anhand der Ratingdaten wurde in DPs mit erfolgreicher Emotionsregulation durch kognitive Umbewertung (Responder) und in solche DPs mit gleicher oder sogar verstärkter negativer Emotion (Non-Responder) unterschieden. In den Differenzen der Bewertung des Umbewertens und der Betrachtung der Bilder unterschieden sich die Gruppen sowohl bei den generell bedrohlichen als auch bei den störungsspezifischen Stimuli signifikant. Interessanterweise konnten die Non-Responder nicht nur die störungsspezifischen, sondern auch die generell angstausslösenden Bilder signifikant schlechter neu bewerten. Darüber hinaus spiegelte sich die verminderte negative Emotion in den neuronalen Daten wider. Bei ausgeglichener Symptomschwere erhoben durch die störungsspezifischen Fragebögen kann dieser Effekt nicht auf einen unterschiedlichen Schweregrad der Erkrankung zurückzuführen sein. So hatten diejenigen, welche die Emotionsregulation gemessen an den Ratingdaten nicht erfolgreich durchführten, signifikant verstärkte rechtsseitige Amygdalaaktivierungen. Die kognitive Neubewertung scheint dementsprechend bei einigen Probanden entgegen der ursprünglichen Hypothese zu einer veränderten Aktivierung im Furchtnetzwerk zu führen. Die Daten sind jedoch mit Einschränkungen zu bewerten. Zum einen basiert die Analyse nicht auf a priori getroffenen Hypothesen, sondern wurde erst nach der Datenerhebung durchgeführt. Zum anderen sind die Gruppengrößen nicht ausgeglichen.

Die Ergebnisse müssen daher kritisch betrachtet und in weiteren Studien überprüft werden. Im Folgenden werden sie in den aktuellen Wissensstand eingebettet.

Interessanterweise konnte im o.g. Kontrast innerhalb der Zahnbehandlungsphobiker kein Korrelat für das Paradigma im präfrontalen Kortex gefunden werden. Möglicherweise müssen diejenigen, welche mehr Probleme haben, ihre Emotionen zu regulieren, auch mehr Ressourcen aktivieren, so dass sich die Aktivierungen im Regulationsnetzwerk im Gruppenvergleich nicht signifikant unterscheiden, da auch die Non-Responder den präfrontalen Kortex rekrutieren. Auch Kanske et al. fanden im gleichen Kontrast der Bedingungen (KN > RB) bei Patienten mit bipolarer Störung im Vergleich mit gesunden Kontrollen keine Unterschiede im Regulationsnetzwerk. Dennoch zeigten sich hier ebenfalls in Einklang mit den hier dokumentierten Ergebnissen verminderte Deaktivierungen im Bereich der Amygdala rechts sowie parahippocampal rechts und der Amygdala linksseitig (60). Jedoch war bei den bipolaren Probanden eine positive Konnektivität zwischen Amygdala und dem regulierenden OFC darstellbar. Bei den Kontrollen führte die Aktivität des OFCs jedoch zu einer verminderten Amygdalarekrutierung, wie man es auch im Sinne des Regulationsnetzwerks vermuten würde (60). Mit diesem Hintergrund bleibt zu untersuchen, ob es keine signifikanten Unterschiede gibt, da sich nicht die Rekrutierung des präfrontalen Kortex sondern vielmehr die Konnektivität zum Furchtnetzwerk unterscheiden. Dies könnte auch in weiteren Studien zur Zahnbehandlungsphobie geprüft werden, um so eine pathologische Konnektivität und damit ein Defizit der kognitiven Kontrolle aufzudecken. In zukünftigen Studien sollte zudem die individuelle Fähigkeit zur kognitiven Neubewertung durch den *Cognitive Emotion Regulation Questionnaire* (CERQ) (41) geprüft werden, um wie oben beschrieben die neuronalen Daten während der Neubewertung mit der Kompetenz der kognitiven Emotionsregulation zu korrelieren. Man vermutet eine negative Korrelation zur Amygdalaaktivität, wie es auch Kanske et al. bei Patienten mit bipolarer Störung zeigten (60). Zusammenfassend zeigte die explorative Datenanalyse, dass eine erfolgreiche kognitive Neubewertung zu einer verminderten Amygdalaaktivierung führt und dass ein Defizit dieser Art der Emotionsregulation zwar nicht ursächlich für die Dentalphobie ist aber dennoch als Therapeutikum in Betracht gezogen werden sollte.

5.3 Limitationen und Ausblick

Die vorgestellten Kapitel 5.1 und 5.2 diskutierten die Ergebnisse anhand der aktuellen Literatur. Nun sollen zum einen die hierdurch erarbeiteten Limitationen der vorliegenden wissenschaftlichen Arbeit dargestellt und zum anderen die Basis für einen Ausblick auf zukünftige Forschungsarbeiten gebildet werden.

Eine Einschränkung der Arbeit bestand in dem nicht auszuschließenden Habituationseffekt durch das Studiendesign. Um diesen Effekt zu umgehen, könnte man statt der Aktivierung die Habituation messen. Die Amygdalahabituation ist nicht nur messbar, sondern auch bei emotionsevozierenden Stimuli innerhalb eines Probanden lt. Plichta reliabler als die mittlere Amygdalaaktivierung (101). Zudem können hier Gruppenunterschiede aufgedeckt werden, welche bei der reinen Messung der mittleren Aktivierung keine signifikanten Differenzen darstellen. So wird von Plichta und Kollegen empfohlen, statt der mittleren Aktivierung die Aktivitätsminderung zu messen, welches möglicherweise das BOLD Signal besser abbilde (101). Gleichzeitig bleibt diese Alternative noch weiter auf ihre Reliabilität zu untersuchen.

Da das Vermeidungsverhalten der Probanden nicht überprüft wurde, kann auch hier die Ursache für einen ausbleibenden Gruppenunterschied liegen. Dies bleibt in weiteren Studien mittels Eye-Tracking zu untersuchen. Dies würde auch weitere Daten zur Einschätzung der Zahnbehandlungsängstlichkeit in der Kontrollgruppe bieten. Außerdem sollte die Stichprobe nach Möglichkeit vergrößert und auf ausgeglichene Altersgruppen verteilt werden.

Darüber hinaus bleibt die Stimulusmodalität in Zukunft näher zu untersuchen. Die Unterschiede der neuronalen Aktivierungen und der funktionellen Konnektivität abhängig von der Präsentation der Stimuli könnten die heterogenen Ergebnisse der neuronalen Korrelate bei Dentalphobie erklären.

Eine der wichtigsten Limitationen der vorliegenden Arbeit ist die Entfernung der Prädiktoren für den Stimulusonset. Indem man diese Prädiktoren in Zukunft abhängig von der folgenden Kondition (RB oder KN) unterschiedlich benennt, kann man sie unterscheiden und im Modell belassen und so ihre Varianz besser abbilden. Nach Stimulusonset wurde die Instruktion nach einer Sekunde gegeben. Da die Amygdalaaktivität bei Phobien schneller abfällt (69), kann sie ggf. in den Bedingungen nicht mehr nachgewiesen werden. Um den Effekt der unterschiedlichen

Instruktionszeiten zu untersuchen, könnte man in weiteren Studien den Versuchsaufbau überprüfen. Z.B. könnte man die Instruktionszeiten jittern, so dass man die Anweisungen zum Anschauen oder zur Emotionsregulation 0-1s nach Stimuluspräsentation ausführt. Alternativ könnte man die fMRT-Messungen mit EEG-Messungen korrelieren, da hier eine bessere zeitliche Auflösung gewährleistet wird.

In der aktuellen Literatur besteht auch aufgrund divergierender neuronaler Korrelate die Diskussion zur Einordnung der Dentalphobie als Unterform der posttraumatischen Belastungsstörung. Vergleiche mit der PTBS sollen weiter ausgeführt werden, weil sich hier ggf. neue Therapieansätze bieten. Da die Dentalphobie meist anhand von klassischer und operanter Konditionierung entsteht (103), ist es denkbar, dass sie häufig auf eine traumatische Erfahrung zurückführbar ist.

Die erweiterte Datenanalyse zeigte, dass sich die unterschiedliche Fähigkeit zur Emotionsregulation auch in der Aktivität der Amygdala widerspiegelt. Ein Korrelat im präfrontalen Kortex ließ sich nicht darstellen. In Zukunft könnte die Konnektivität zwischen dem PFC und dem Furchtnetzwerk in weiteren Studien zur Zahnbehandlungsphobie geprüft werden, um so eine pathologische Konnektivität und damit ein Defizit der kognitiven Kontrolle aufzudecken. Man könnte zudem die Fähigkeit zur Emotionsregulation anhand des *Cognitive Emotion Regulation Questionnaire* (CERQ) (41) erfassen und mit den neuronalen Daten korrelieren, um zu sehen, ob eine bessere Veranlagung zu einer verminderten Aktivierung im Furchtnetzwerk führt. Man vermutet eine negative Korrelation zur Amygdalaaktivität, wie es auch Kanske et al. bei Patienten mit bipolarer Störung zeigten (60).

Da die Amygdalaaktivierung bei der bewussten Verarbeitung phobischer Stimuli eine zentrale Rolle spielt (19), konnte eine verminderte Rekrutierung nach einer Verhaltenstherapie bei spezifischen Phobien beobachtet werden (73). Vergleicht man dies mit der verminderten Aktivierung der Amygdala bei den Respondern, so liegt der Schluss nahe, dass eine Verbesserung der Fähigkeit zur kognitiven Neubewertung die Ängste der Probanden vermindern könnte. Es bleibt zu eruieren, ob die Emotionsregulation durch kognitive Neubewertung als ein zentrales Werkzeug der kognitiven Verhaltenstherapie bei Dentalphobikern zielführend sein könnte. Dafür spricht die essentielle Wirkung wiederholter kognitiver Emotionsregulation auf neuronaler Ebene. Denny et al. zeigten, dass eine wiederholte kognitive Neubewertung aversiver Stimuli zu einer dauerhaft verminderten Amygdalarekrutierung bei erneuter Präsentation derselben Stimuli ohne weitere Instruktion führt. Dies war jedoch nicht auf präfrontale

Kontrollprozesse zurückzuführen (32), was in Einklang mit den hier fehlenden präfrontalen Aktivierungen steht.

5.4 Fazit

Die vorliegende Studie hatte das Ziel, die neuronalen Korrelate der Emotionsregulation durch kognitive Neubewertung bei der Dentalphobie näher zu erforschen. Das neuronale Aktivierungsmuster zeigte keine Gruppenunterschiede der Phobiker zur Kontrollgruppe. Aufgrund divergierender Datenlage in der Literatur bleibt zu untersuchen, ob dies durch methodische Ursachen wie durch den Versuchsaufbau und die Stimulusmodalität zu erklären ist oder ob die Unterschiede in anderer Form z.B. in der funktionellen Konnektivität dargestellt werden. Entgegen der a priori gestellten Annahme konnten die Phobiker ihre Emotionen regulieren. Dies wurde nach Kenntnis der Autorin für die Zahnbehandlungsphobie bisher nicht nachgewiesen. Ein Defizit der Emotionsregulation als Ursache der Erkrankung konnte nicht nachgewiesen werden. Dementsprechend zeigten sich ebenfalls keine Gruppenunterschiede in den neuronalen Daten. Da die Probanden jedoch weiterhin signifikant mehr Angst haben als die Kontrollgruppe, könnte in Therapiestudien untersucht werden, ob die Stärkung der Fähigkeit zur kognitiven Kontrolle zu einer verminderten Symptomschwere führen kann. So zeigte sich bei denjenigen Dentalphobikern, welche ihre Emotionen nicht regulieren konnten, eine erhöhte Amygdalarekrutierung auf der rechten Seite. Ein besseres Verständnis der zugrundeliegenden Mechanismen könnte somit Einfluss auf die Therapie der Zahnbehandlungsphobie haben und daher neben dem wissenschaftlichen auch einen hohen klinischen Wert innehalten.

6. Literaturverzeichnis

1. Ablter B, Kessler H (2009) Emotion Regulation Questionnaire – eine deutschsprachige Fassung des ERQ von Gross und John. *Diagnostica* 55: 144-152
2. Abrahamsson KH, Berggren U, Carlsson SG (2000) Psychosocial aspects of dental and general fears in dental phobic patients. *Acta Odontol Scand* 58: 37-43
3. Abrahamsson KH, Berggren U, Hakeberg M, Carlsson SG (2001) Phobic avoidance and regular dental care in fearful dental patients: a comparative study. *Acta Odontol Scand* 59: 273-279
4. Adenauer H, Pinösch S, Catani C, Gola H, Keil J, Kißler J, Neuner F (2010) Early processing of threat cues in posttraumatic stress disorder-evidence for a cortical vigilance-avoidance reaction. *Biol Psychiatry* 68: 451-458
5. Alexopoulos J, Steinberg C, Liebergesell-Kilian NE, Hoeffkes B, Doering S, Junghöfer M (2019) Biased emotional attention in patients with dental phobia. *Eur J Neurosci* 49: 290-302
6. American Psychiatric Association (1994) Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-V, American Psychiatric Association, Washington, 4. Aufl.
7. Arnsten AF, Jin LE (2014) Molecular influences on working memory circuits in dorsolateral prefrontal cortex. *Prog Mol Biol Transl Sci* 122: 211-231
8. Badre D, Wagner AD (2007) Left ventrolateral prefrontal cortex and the cognitive control of memory. *Neuropsychologia* 45: 2883-2901
9. Bandura A (1978) Social learning theory of aggression. *J Commun* 28: 12-29
10. Beck AT, Beamesderfer A (1974) Assessment of depression: the depression inventory. *Mod Probl Pharm* 7: 151-169
11. Beck AT, Steer RA, Brown G (1996) Manual for the Beck Depression Inventory-II (BDI-II), The Psychological Corporation, San Antonio
12. Botvinick M (2004) Neuroscience. Probing the neural basis of body ownership. *Science* 305: 782-783
13. Bradley MM, Lang PJ (1994) Measuring emotion: the self-assessment manikin and the semantic differential. *J Behav Ther Exp Psy* 25: 49-59
14. Brinkmann L, Poller H, Herrmann MJ, Miltner W, Straube T (2017) Initial and sustained brain responses to threat anticipation in blood-injection-injury phobia. *Neuroimage Clin* 13: 320-329

15. Brosnan MB, Wiegand I (2017) The dorsolateral prefrontal cortex, a dynamic cortical area to enhance top-down attentional control. *J Neurosci* 37: 3445-3446
16. Brunsman BA, Logan HL, Patil RR, Baron RS (2003) The development and validation of the revised Iowa Dental Control Index (IDCI). *Pers Individ Differ* 34: 1113-1128
17. Buhle JT, Silvers JA, Wager TD, Lopez R, Onyemekwu C, Kober H, Weber J, Ochsner KN (2014) Cognitive reappraisal of emotion: a meta-analysis of human neuroimaging studies. *Cereb Cortex* 24: 2981-2990
18. Burgmer M, Rehbein MA, Wrenger M, Kandil J, Heuft G, Steinberg C, Pfleiderer B, Junghöfer M (2013) Early affective processing in patients with acute posttraumatic stress disorder: magnetoencephalographic correlates. *PLoS One* 8: e71289-e71289
19. Carlsson K, Petersson KM, Lundqvist D, Carlsson A, Ingvar M, Ohman A (2004) Fear and the amygdala: manipulation of awareness generates differential cerebral responses to phobic and fear-relevant (but nonfeared) stimuli. *Emotion* 4: 340-353
20. Catani C, Adenauer H, Keil J, Aichinger H, Neuner F (2009) Pattern of cortical activation during processing of aversive stimuli in traumatized survivors of war and torture. *Eur Arch Psy Clin N* 259: 340-351
21. Cisler JM, Olatunji BO, Feldner MT, Forsyth JP (2010) Emotion regulation and the anxiety disorders: an integrative review. *J Psychopathol Behav* 32: 68-82
22. Corah NL (1969) Development of a dental anxiety scale. *J Dent Res* 48: 596
23. Corah NL, Gale EN, Illig SJ (1978) Assessment of a dental anxiety scale. *J Am Dent Assoc* 97: 816-819
24. Coric A, Banozic A, Klaric M, Vukojevic K, Puljak L (2014) Dental fear and anxiety in older children: an association with parental dental anxiety and effective pain coping strategies. *J Pain Res* 7: 515-521
25. Craig AD (2002) How do you feel? interoception: the sense of the physiological condition of the body. *Nat Rev Neurosci* 3: 655-666
26. Craig AD (2009) How do you feel — now? the anterior insula and human awareness. *Nat Rev Neurosci* 10: 59
27. Critchley HD, Mathias CJ, Josephs O, O'Doherty J, Zanini S, Dewar BK, Cipolotti L, Shallice T, Dolan RJ (2003) Human cingulate cortex and autonomic control: converging neuroimaging and clinical evidence. *Brain* 126: 2139-2152

28. Cunningham WA, Johnsen IR, Waggoner AS (2011) Orbitofrontal cortex provides cross-modal valuation of self-generated stimuli. *Soc Cogn Affect Neur* 6: 286-293
29. de Jongh A, Aartman IHA, Brand N (2003) Trauma-related phenomena in anxious dental patients. *Community Dent Oral* 31: 52-58
30. de Jongh A, Bongaarts G, Vermeule I, Visser K, de Vos P, Makkes P (1998) Blood–injury–injection phobia and dental phobia. *Behav Res Ther* 36: 971-982
31. Del Casale A, Ferracuti S, Rapinesi C, Serata D, Piccirilli M, Savoja V, Kotzalidis GD, Manfredi G, Angeletti G, Tatarelli R, Girardi P (2012) Functional neuroimaging in specific phobia. *Psychiat Res* 202: 181-197
32. Denny BT, Inhoff MC, Zerubavel N, Davachi L, Ochsner KN (2015) Getting over it: long-lasting effects of emotion regulation on amygdala response. *Psychol Sci* 26: 1377-1388
33. Eden AS, Schreiber J, Anwander A, Keuper K, Laeger I, Zwanzger P, Zwitterlood P, Kugel H, Dobel C (2015) Emotion regulation and trait anxiety are predicted by the microstructure of fibers between amygdala and prefrontal cortex. *J Neurosci* 35: 6020-6027
34. Eitner S, Wichmann M, Paulsen A, Holst S (2006) Dental anxiety-an epidemiological study on its clinical correlation and effects on oral health. *J Oral Rehabil* 33: 588-593
35. Enkling N, Marwinski G, Jöhren P (2006) Dental anxiety in a representative sample of residents of a large german city. *Clin Oral Investig* 10: 84-91
36. Etkin A, Egner T, Kalisch R (2011) Emotional processing in anterior cingulate and medial prefrontal cortex. *Trends Cogn Sci* 15: 85-93
37. Etkin A, Wager TD (2007) Functional neuroimaging of anxiety: a meta-analysis of emotional processing in PTSD, social anxiety disorder, and specific phobia. *Am J Psychiat* 164: 1476-1488
38. Feldker K, Heitmann CY, Neumeister P, Tupak SV, Schrammen E, Moeck R, Zwitterlood P, Bruchmann M, Straube T (2017) Transdiagnostic brain responses to disorder-related threat across four psychiatric disorders. *Psychol Med* 47: 730-743
39. Fischer H, Wright CI, Whalen PJ, McInerney SC, Shin LM, Rauch SL (2003) Brain habituation during repeated exposure to fearful and neutral faces: A functional MRI study. *Brain Res Bull* 59: 387-392

40. Fitzgerald JM, Kinney KL, Phan KL, Klumpp H (2018) Distinct neural engagement during implicit and explicit regulation of negative stimuli. *Neuropsychologia*
41. Garnefski N, Kraaij V, Spinhoven P (2001) Negative life events, cognitive emotion regulation and emotional problems. *Pers Individ Differ* 30: 1311-1327
42. Goebel R (2007) Localization of brain activity using functional magnetic resonance imaging. In: Stippich C (Hrsg) *Clinical functional MRI: presurgical functional neuroimaging*. Springer, Berlin Heidelberg, 1. Aufl. 9-51
43. Goettens ML, Shqair AQ, Bergmann VF, Cadernatori MG, Correa MB, Demarco FF (2018) Oral health self-perception, dental caries, and pain: the role of dental fear underlying this association. *Int J Paediatr Dent* 28: 319-325
44. Goldin PR, Manber T, Hakimi S, Canli T, Gross JJ (2009) Neural bases of social anxiety disorder: emotional reactivity and cognitive regulation during social and physical threat. *Arch Gen Psychiat* 66: 170-180
45. Gross JJ (1998) Antecedent- and response-focused emotion regulation: divergent consequences for experience, expression, and physiology. *J Pers Soc Psychol* 74: 224-237
46. Gross JJ (1998) The emerging field of emotion regulation: an integrative review. *Rev Gen Psychol* 2: 271-299
47. Gross JJ, John OP (2003) Individual differences in two emotion regulation processes: implications for affect, relationships, and well-being. *J Pers Soc Psychol* 85: 348-362
48. Hagglin C, Berggren U, Hakeberg M, Ahlqvist M (1996) Dental anxiety among middle-aged and elderly women in Sweden. a study of oral state, utilisation of dental services and concomitant factors. *Gerodontology* 13: 25-34
49. Halsband U, Wolf TG (2015) Functional changes in brain activity after hypnosis in patients with dental phobia. *J Physiol Paris* 109: 131-142
50. Hermann A, Leutgeb V, Scharmuller W, Vaitl D, Schienle A, Stark R (2013) Individual differences in cognitive reappraisal usage modulate the time course of brain activation during symptom provocation in specific phobia. *Biol Mood Anxiety Disord* 3: 16
51. Hermann A, Schafer A, Walter B, Stark R, Vaitl D, Schienle A (2007) Diminished medial prefrontal cortex activity in blood-injection-injury phobia. *Biol Psychol* 75: 124-130

52. Hermann A, Schafer A, Walter B, Stark R, Vaitl D, Schienle A (2009) Emotion regulation in spider phobia: role of the medial prefrontal cortex. *Soc Cogn Affect Neur* 4: 257-267
53. Hilbert K, Evens R, Maslowski NI, Wittchen HU, Lueken U (2014) Fear processing in dental phobia during crossmodal symptom provocation: an fMRI study. *Biomed Res Int* 2014: 196353
54. Jöhren P (1999) Validierung eines Fragebogens zur Erkennung von Zahnbehandlungsangst. *Zahnärztl Welt Ref* 108: 775-778
55. Kalisch R, Gerlicher AM (2014) Making a mountain out of a molehill: on the role of the rostral dorsal anterior cingulate and dorsomedial prefrontal cortex in conscious threat appraisal, catastrophizing, and worrying. *Neurosci Biobehav Rev* 42: 1-8
56. Kankaanpää R, Auvinen J, Rantavuori K, Jokelainen J, Karppinen J, Lahti S (2019) Pressure pain sensitivity is associated with dental fear in adults in middle age: findings from the northern Finland 1966 birth cohort study. *Community Dent Oral* 47: 193-200
57. Kanske P, Bockler A, Trautwein FM, Singer T (2015) Dissecting the social brain: introducing the empathom to reveal distinct neural networks and brain-behavior relations for empathy and theory of mind. *Neuroimage* 122: 6-19
58. Kanske P, Heissler J, Schonfelder S, Bongers A, Wessa M (2011) How to regulate emotion? neural networks for reappraisal and distraction. *Cereb cortex* 21: 1379-1388
59. Kanske P, Heissler J, Schonfelder S, Wessa M (2012) Neural correlates of emotion regulation deficits in remitted depression: the influence of regulation strategy, habitual regulation use, and emotional valence. *Neuroimage* 61: 686-693
60. Kanske P, Schonfelder S, Forneck J, Wessa M (2015) Impaired regulation of emotion: Neural correlates of reappraisal and distraction in bipolar disorder and unaffected relatives. *Transl Psychiatry* 5: e497
61. Kelly M, Steele J, Nuttall NM, Bradnock G, Morris J, Nunn J, Pine C, Pitts NB, Treasure E, White D, Walker A, Cooper I, (2000) Adult dental health survey - oral health in the United Kingdom 1998, The Stationary Office, London
62. Kleinknecht RA, McCromick CE, Thorndike RM (1973) Stability of stated reinforcers as measured by the reinforcement survey schedule. *Behav Ther* 4: 407-413

63. Kringelbach ML, Rolls ET (2004) The functional neuroanatomy of the human orbitofrontal cortex: evidence from neuroimaging and neuropsychology. *Prog Neurobiol* 72: 341-372
64. Kroes MCW, Dunsmoor JE, Hakimi M, Oosterwaal S, collaboration NP, Meager MR, Phelps EA (2019) Patients with dorsolateral prefrontal cortex lesions are capable of discriminatory threat learning but appear impaired in cognitive regulation of subjective fear. *Soc Cogn Affect Neur* 14: 601-612
65. Lancaster JL, Rainey LH, Summerlin JL, Freitas CS, Fox PT, Evans AC, Toga AW, Mazziotta JC (1997) Automated labeling of the human brain: a preliminary report on the development and evaluation of a forward-transform method. *Hum Brain Mapp* 5: 238-242
66. Lancaster JL, Woldorff MG, Parsons LM, Liotti M, Freitas CS, Rainey L, Kochunov PV, Nickerson D, Mikiten SA, Fox PT (2000) Automated Talairach atlas labels for functional brain mapping. *Hum Brain Mapp* 10: 120-131
67. Lang PJ, Bradley MM, Cuthbert BN (2005) International affective picture system (IAPS): affective ratings of pictures and instruction manual. Technical Report A-8, University of Florida, Gainesville
68. Lang PJ, Bradley MM, Fitzsimmons JR, Cuthbert BN, Scott JD, Moulder B, Nangia V (1998) Emotional arousal and activation of the visual cortex: an fMRI analysis. *Psychophysiology* 35: 199-210
69. Larson CL, Schaefer HS, Siegle GJ, Jackson CAB, Anderle MJ, Davidson RJ (2006) Fear is fast in phobic individuals: amygdala activation in response to fear-relevant stimuli. *Biol Psychiat* 60: 410-417
70. Law A, Logan H, Baron RS (1994) Desire for control, felt control, and stress inoculation training during dental treatment. *J Pers Soc Psychol* 67: 926-936
71. Leutgeb V, Schäfer A, Schienle A (2011) Late cortical positivity and cardiac responsivity in female dental phobics when exposed to phobia-relevant pictures. *Int J Psychophysiol* 79: 410-416
72. Liddell A, Locker D (1997) Gender and age differences in attitudes to dental pain and dental control. *Community Dent Oral* 25: 314-318
73. Lipka J, Hoffmann M, Miltner WH, Straube T (2014) Effects of cognitive-behavioral therapy on brain responses to subliminal and supraliminal threat and their functional significance in specific phobia. *Biol Psychiat* 76: 869-877
74. Locker D (2003) Psychosocial consequences of dental fear and anxiety. *Community Dent Oral* 31: 144-151

75. Lueken U, Hilbert K, Stolyar V, Maslowski NI, Beesdo-Baum K, Wittchen HU (2014) Neural substrates of defensive reactivity in two subtypes of specific phobia. *Soc Cogn Affect Neur* 9: 1668-1675
76. Lueken U, Kruschwitz JD, Muehlhan M, Siegert J, Hoyer J, Wittchen HU (2011) How specific is specific phobia? Different neural response patterns in two subtypes of specific phobia. *Neuroimage* 56: 363-372
77. MacNamara A, DiGangi J, Phan KL (2016) Aberrant spontaneous and task-dependent functional connections in the anxious brain. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging* 1: 278-287
78. Magee WJ, Eaton WW, Wittchen HU, McGonagle KA, Kessler RC (1996) Agoraphobia, simple phobia, and social phobia in the national comorbidity survey. *Arch Gen Psychiatry* 53: 159-168
79. Maier S, Szalkowski A, Kamphausen S, Perlov E, Feige B, Blechert J, Philippen A, van Elst LT, Kalisch R, Tüscher O (2012) Clarifying the role of the rostral dmPFC/dACC in fear/anxiety: learning, appraisal or expression? *PloS One* 7: e50120-e50120
80. Maldjian JA, Laurienti PJ, Kraft RA, Burdette JH (2003) An automated method for neuroanatomic and cytoarchitectonic atlas-based interrogation of fMRI data sets. *Neuroimage* 19: 1233-1239
81. McNeil DW, Berryman ML (1989) Components of dental fear in adults? *Behav Res Ther* 27: 233-236
82. McRae K, Hughes B, Chopra S, Gabrieli JD, Gross JJ, Ochsner KN (2010) The neural bases of distraction and reappraisal. *J Cognitive Neurosci* 22: 248-262
83. Meier ML, de Matos NM, Brugger M, Ettlin DA, Lukic N, Cheetham M, Jancke L, Lutz K (2014) Equal pain-unequal fear response: enhanced susceptibility of tooth pain to fear conditioning. *Front Hum Neurosci* 8: 526
84. Mitchell JP (2009) Inferences about mental states. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 364: 1309-1316
85. Moore R, Brodsgaard I, Rosenberg N (2004) The contribution of embarrassment to phobic dental anxiety: a qualitative research study. *BMC Psychiatry* 4: 10
86. Moser JS, Huppert JD, Duval E, Simons RF (2008) Face processing biases in social anxiety: an electrophysiological study. *Biol Psychol* 78: 93-103

87. Motzkin JC, Philippi CL, Wolf RC, Baskaya MK, Koenigs M (2015) Ventromedial prefrontal cortex is critical for the regulation of amygdala activity in humans. *Biol psychiat* 77: 276-284
88. Nermo H, Willumsen T, Johnsen JK (2019) Prevalence of dental anxiety and associations with oral health, psychological distress, avoidance and anticipated pain in adolescence: a cross-sectional study based on the Tromso study, fit futures. *Acta Odontol Scand* 77: 126-134
89. Neumeister P, Feldker K, Heitmann CY, Helmich R, Gathmann B, Becker MPI, Straube T (2017) Interpersonal violence in posttraumatic women: brain networks triggered by trauma-related pictures. *Soc Cogn Affect Neur* 12: 555-568
90. Noonan MP, Kolling N, Walton ME, Rushworth MFS (2012) Re-evaluating the role of the orbitofrontal cortex in reward and reinforcement. *Eur J Neurosci* 35: 997-1010
91. Noonan MP, Mars RB, Rushworth MFS (2011) Distinct roles of three frontal cortical areas in reward-guided behavior. *J Neurosci* 31: 14399-14412
92. Noonan MP, Walton ME, Behrens TE, Sallet J, Buckley MJ, Rushworth MF (2010) Separate value comparison and learning mechanisms in macaque medial and lateral orbitofrontal cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A* 107: 20547-20552
93. Ochsner KN, Bunge SA, Gross JJ, Gabrieli JD (2002) Rethinking feelings: an fMRI study of the cognitive regulation of emotion. *J Cognitive Neurosci* 14: 1215-1229
94. Ochsner KN, Gross JJ (2005) The cognitive control of emotion. *Trends Cogn Sci* 9: 242-249
95. Ochsner KN, Ray RR, Hughes B, McRae K, Cooper JC, Weber J, Gabrieli JD, Gross JJ (2009) Bottom-up and top-down processes in emotion generation: common and distinct neural mechanisms. *Psychol Sci* 20: 1322-1331
96. Ochsner KN, Silvers JA, Buhle JT (2012) Functional imaging studies of emotion regulation: a synthetic review and evolving model of the cognitive control of emotion. *Ann NY Acad Sci* 1251: E1-24
97. Oliveira MA, Bendo CB, Paiva SM, Vale MP, Serra-Negra JM (2015) Determining cut-off points for the dental fear survey. *Sci World J* 2015: 983564
98. Olsson A, Ochsner KN (2008) The role of social cognition in emotion. *Trends Cogn Sci* 12: 65-71

99. Oosterink FM, de Jongh A, Hoogstraten J (2009) Prevalence of dental fear and phobia relative to other fear and phobia subtypes. *Eur J Oral Sci* 117: 135-143
100. Öst LG (1987) Age of onset in different phobias. *J Abnorm Psychol* 96: 223-229
101. Plichta MM, Grimm O, Morgen K, Mier D, Sauer C, Haddad L, Tost H, Esslinger C, Kirsch P, Schwarz AJ, Meyer-Lindenberg A (2014) Amygdala habituation: a reliable fMRI phenotype. *Neuroimage* 103: 383-390
102. Pohjola V, Lahti S, Vehkalahti MM, Tolvanen M, Hausen H (2008) Age-specific associations between dental fear and dental condition among adults in Finland. *Acta Odontol Scand* 66: 278-285
103. Sartory G, Wannemüller A (2010) Zahnbehandlungsphobie. In: Schulte D, Hahlweg K, Margraf J, Vaitl D (Hrsg) *Fortschritte der Psychotherapie*. Hogrefe, Göttingen Bern Wien, Bd 42, 1. Aufl. 4-34
104. Scharmüller W, Leutgeb V, Schongassner F, Hermann A, Stark R, Schienle A (2014) Altered functional connectivity of basal ganglia circuitry in dental phobia. *Soc Cogn Affect Neur* 9: 1584-1588
105. Scharmüller W, Ubel S, Leutgeb V, Schoengassner F, Wabnegger A, Schienle A (2014) Do not think about pain: neural correlates of attention guiding during visual symptom provocation in dental phobia-an fMRI study. *Brain Res* 1566: 69-76
106. Scharmüller W, Wabnegger A, Schienle A (2015) Functional brain connectivity during fear of pain: a comparison between dental phobics and controls. *Brain Connect* 5: 187-191
107. Schienle A, Schafer A, Hermann A, Rohrmann S, Vaitl D (2007) Symptom provocation and reduction in patients suffering from spider phobia: an fMRI study on exposure therapy. *Eur Arch Psy Clin N* 257: 486-493
108. Schienle A, Scharmüller W, Leutgeb V, Schafer A, Stark R (2013) Sex differences in the functional and structural neuroanatomy of dental phobia. *Brain Struct Funct* 218: 779-787
109. Schild HH (1990) *MRI made easy*, Schering Aktiengesellschaft, Berlin, 2. Aufl. 6-84
110. Schurz M, Radua J, Aichhorn M, Richlan F, Perner J (2014) Fractionating theory of mind: a meta-analysis of functional brain imaging studies. *Neurosci Biobehav Rev* 42: 9-34

111. Shurick AA, Hamilton JR, Harris LT, Roy AK, Gross JJ, Phelps EA (2012) Durable effects of cognitive restructuring on conditioned fear. *Emotion* 12: 1393-1397
112. Silvers JA, Weber J, Wager TD, Ochsner KN (2015) Bad and worse: neural systems underlying reappraisal of high- and low-intensity negative emotions. *Soc Cogn Affect Neur* 10: 172-179
113. Stefanescu MR, Endres RJ, Hilbert K, Wittchen HU, Lueken U (2018) Networks of phobic fear: functional connectivity shifts in two subtypes of specific phobia. *Neurosci Lett* 662: 167-172
114. Straube T, Glauer M, Dilger S, Mentzel HJ, Miltner WH (2006) Effects of cognitive-behavioral therapy on brain activation in specific phobia. *Neuroimage* 29: 125-135
115. Straube T, Mentzel HJ, Miltner WH (2006) Neural mechanisms of automatic and direct processing of phobogenic stimuli in specific phobia. *Biol Psychiat* 59: 162-170
116. Straube T, Miltner WH (2011) Attention to aversive emotion and specific activation of the right insula and right somatosensory cortex. *Neuroimage* 54: 2534-2538
117. Thom A, Sartory G, Jöhren P (2000) Comparison between one-session psychological treatment and benzodiazepine in dental phobia. *J Consult Clin Psych* 68: 378-387
118. Thompson-Schill SL, Bedny M, Goldberg RF (2005) The frontal lobes and the regulation of mental activity. *Curr Opin Neurobiol* 15: 219-224
119. Tönnies S, Mehrstedt M, Eisentraut I (2002) Die Dental Anxiety Scale (DAS) und das Dental Fear Survey (DFS) - zwei Messinstrumente zur Erfassung von Zahnbehandlungsängsten. *Z Med Psychol* 11: 63-72
120. Tzourio-Mazoyer N, Landeau B, Papathanassiou D, Crivello F, Etard O, Delcroix N, Mazoyer B, Joliot M (2002) Automated anatomical labeling of activations in SPM using a macroscopic anatomical parcellation of the MNI MRI single-subject brain. *Neuroimage* 15: 273-289
121. van Houtem CM, Aartman IH, Boomsma DI, Ligthart L, Visscher CM, de Jongh A (2014) Is dental phobia a blood-injection-injury phobia? *Depress Anxiety* 31: 1026-1034
122. Viinamäki H, Tanskanen A, Honkalampi K, Koivumaa-Honkanen H, Haatainen K, Kaustio O, Hintikka J (2004) Is the Beck Depression Inventory suitable for

- screening major depression in different phases of the disease? Nord J Psychiat 58: 49-53
123. Wang H-Y, Zhang X-X, Si C-P, Xu Y, Liu Q, Bian H-T, Zhang B-W, Li X-L, Yan Z-R (2018) Prefrontoparietal dysfunction during emotion regulation in anxiety disorder: a meta-analysis of functional magnetic resonance imaging studies. Neuropsychiatr Dis Treat 14: 1183-1198
 124. Wittchen HU, Wunderlich U, Gruschwitz S, Zaudig M (1997) SKID-I strukturiertes klinisches Interview für DSM-IV. Achse I: Psychische Störungen. Interviewheft und Beurteilungsheft. Eine deutschsprachige, erweiterte Bearbeitung der amerikanischen Originalversion des SKID-I, Hogrefe, Göttingen
 125. Yeung AWK, Lee JCM, Tanabe HC, Ng SKS, Khong P-L, Leung WK, Goto TK (2019) Short version Dental Anxiety Inventory Score may predict the response in the insular cortex to stimuli mimicking dental treatment. Front Hum Neurosci 13: 204-204
 126. Yoshihara K, Tanabe HC, Kawamichi H, Koike T, Yamazaki M, Sudo N, Sadato N (2016) Neural correlates of fear-induced sympathetic response associated with the peripheral temperature change rate. Neuroimage 134: 522-531
 127. Zilverstand A, Parvaz MA, Goldstein RZ (2017) Neuroimaging cognitive reappraisal in clinical populations to define neural targets for enhancing emotion regulation. a systematic review. Neuroimage 151: 105-116

7. Danksagung

Ich danke zunächst Herrn Prof. Straube für die wertvolle Unterstützung während der Hypothesengenerierung und Datenauswertung, für die schnelle Beantwortung anstehender Fragen und die Bereitstellung der Mittel zur Erstellung der vorliegenden Arbeit.

Darüber hinaus möchte ich Dr. Michael Becker, Herrn Robert Moeck, Dr. Sara Tupak und Dr. Leonie Brinkmann sowie den anderen Doktoranden und Doktorandinnen und den restlichen Mitarbeitern für die Hilfe und die gute Zusammenarbeit im Rahmen des Projektes zur Dentalphobie danken. Ohne deren Hilfsbereitschaft wäre die Umsetzung dieser Arbeit kaum möglich gewesen. Zudem möchte ich meinen Dank bei dem Mediziner Kolleg der medizinischen Fakultät Münster für die Förderung und die wertvolle Lehre zur guten wissenschaftlichen Arbeit ausdrücken. Das hier erlangte Wissen konnte ich in der vorliegenden Arbeit umsetzen.

Insbesondere meiner Familie, meinen Eltern und Daniel, Sebastian, Carmen, Leon und Alexander möchte ich für den Rückhalt meinen Dank ausdrücken. Ich bin sehr froh, dass ich Euch im Studium, während der Promotion und auch im Berufsleben immer an meiner Seite hatte und in Zukunft haben werde.

8. Lebenslauf

9. Anhang

Anhangsverzeichnis

Anhang 1: Aufklärung und Einwilligungserklärung.....	I
Anhang 2: Einwilligungsaufklärung.....	III
Anhang 3: Instruktionen.....	V
Anhang 4: Ethikantrag.....	VI

Aufklärung und Einwilligungserklärung



Sehr geehrte(r) Teilnehmer(in),

wir freuen uns sehr, Sie zu unserer Studie im Rahmen des Sonderforschungsbereichs „Furcht, Angst und Angsterkrankungen“ begrüßen zu dürfen! Wie bereits mit Ihnen besprochen, beginnen wir heute mit einer diagnostischen Sitzung. Wir werden heute ein strukturiertes klinisches Interview durchführen, Ihre Fragen zum Studienverlauf klären und Ihnen einige Fragebögen zum Ausfüllen mitgeben.

Wie angekündigt, werden an folgenden Terminen kombinierte EEG-fMRT-Messungen und Stimulusbewertungen durchgeführt. Während dieser Termine sehen Sie Bilder und Wörter unter unterschiedlichen Aufgabenbedingungen.

Jede Aufgabe wird Ihnen zum gegebenen Zeitpunkt genau erklärt. Wir möchten Sie darauf hinweisen, dass die Bewertung der Bilder/Wörter eventuell kurzfristig belastend für Sie sein kann. Bei eventuell noch ausstehenden Fragen wenden Sie sich bitte jederzeit an den Versuchsleiter.

Freiwilligkeit und Anonymität

Die Teilnahme an der Studie ist freiwillig. Auch Ihre Angaben in allen Fragebögen sind freiwillig. Wir möchten Sie explizit darauf hinweisen, dass Sie die Teilnahme ohne Angabe von Gründen und ohne jegliche Nachteile für Sie jederzeit abbrechen können. Wenn Sie uns mitteilen, dass Sie abbrechen möchten, werden wir Ihrem Wunsch nachkommen.

Datenschutz

Die im Rahmen dieser Studie erhobenen Daten aus Diagnostik, Fragebögen, EEG-fMRT-Untersuchungen, Stimulusbewertungen sowie persönliche Mitteilungen werden vertraulich behandelt. Diejenigen Mitarbeiter, die durch direkten Kontakt mit Ihnen über personenbezogene Daten verfügen, unterliegen der Schweigepflicht. Bitte machen Sie sich bewusst, dass die Ergebnisse der Studie als wissenschaftliche Publikation

veröffentlicht werden können. Dies geschieht in anonymisierter Form, d.h. ohne dass Ihre Daten Ihrer Person zugeordnet werden können.

Die Erhebung der Daten erfolgt pseudonymisiert, d.h. in namentlich nicht gekennzeichnete Form. Ihre Antworten werden unter einer Nummer gespeichert. Es existiert eine Kodierliste auf Papier, die Ihren Namen mit der Nummer verbindet, was für die Auswertung der Daten erforderlich sein könnte. Die Kodierliste ist nur den Projektmitarbeitern zugänglich, sie wird in einem abschließbaren Schrank aufbewahrt und nach Abschluss der Datenerhebung vernichtet. Nach Vernichtung der Kodierliste liegen die Daten nur noch in vollständig anonymisierter Form vor, ein Rückschluss auf einzelne Probanden ist dann nicht mehr möglich. Die anonymisierten Daten werden mindestens 10 Jahre gespeichert. Sie können, wenn Sie möchten, auch zu einem späteren Zeitpunkt die Löschung aller von Ihnen erhobenen Daten verlangen. Wenn die Kodierliste einmal gelöscht ist, können wir Ihren Datensatz aber nicht mehr identifizieren. Deshalb können wir Ihrem Verlangen nach Löschung Ihrer Daten nur solange nachkommen, wie die Kodierliste existiert (24 Monate).

Vergütung

Die Vergütung wird Ihnen bargeldlos per Überweisung ausgezahlt. Bei einer Überweisung der Vergütung müssen Sie Ihre Kontoverbindung angeben. Um Mehrfachüberweisungen innerhalb von wenigen Tagen zu vermeiden, werden Sie für die Teilnahme an der Studie nach Abschluss des letzten Termins vergütet. Die Teilnahme an allen mit Ihnen vereinbarten Terminen entspricht einer Aufwandsentschädigung in Höhe von 70 Euro. Bei vorzeitigem Abbruch erhalten Sie eine dem erbrachten Aufwand entsprechende Vergütung.

Hiermit erkläre ich mich mit der Teilnahme an der diagnostischen Sitzung, dem Ausfüllen von Fragebögen, den fMRT-Messungen und der Bewertung von Stimulusmaterial einverstanden.

Datum _____

Unterschrift _____

Anhang 2: Einwilligungserklärung



WESTFÄLISCHE
WILHELMS-UNIVERSITÄT
MÜNSTER



Universitätsklinikum
Münster

IMPS

Institut für Medizinische Psychologie
und Systemneurowissenschaften



**Institut für Medizinische Psychologie und
Systemneurowissenschaften Münster**

Leitung: Prof. Dr. Thomas Straube

Von-Esmarch-Straße 52

48149 Münster

Sekretariat: Madlin Abadi

Tel. 0251/83-55 493, Fax: 0251/ 83-55 494

Email: sekrmp@uni-muenster.de

www.campus.uni-muenster.de/medpsych.html

Einwilligungserklärung

Name der Teilnehmerin / des

Teilnehmers _____

Ich bin über die geplante Untersuchung, einschließlich der Präsentation unangenehmer Geräusche, Videos, Tonaufnahmen und Bilder sowie der Messung von Gehirnaktivität mittels Magnetresonanztomografie eingehend und ausreichend unterrichtet worden. Ich konnte Fragen stellen, die Informationen dazu habe ich inhaltlich verstanden. Ich habe keine weiteren Fragen, fühle mich ausreichend informiert und willige hiermit nach ausreichender Bedenkzeit in die Untersuchung ein. Mir ist bekannt, dass ich meine Einwilligung freiwillig ist und jederzeit ohne Angaben von Gründen widerrufen kann. Ich weiß, dass die Untersuchung wissenschaftlichen Zwecken dient und die gewonnenen Daten für wissenschaftliche Veröffentlichungen verwendet werden. Hiermit bin ich einverstanden, wenn dies in einer Form erfolgt, die eine Zuordnung zu meiner Person ausschließt. Auch diese Einwilligung kann ich jederzeit mit Wirkung für die Zukunft widerrufen.

Ich gebe mein Einverständnis, dass meine personenbezogenen Daten bei einer Weiterführung dieser Studie für einen Zeitraum von bis zu 5 Jahren für die Kontaktaufnahme zu mir genutzt werden dürfen. Nach spätestens 5 Jahren werden meine personenbezogenen Daten gelöscht.

Ich bin damit einverstanden, dass eine Blutprobe entnommen wird.

Münster, _____
Ort, Datum

Unterschrift der Teilnehmerin / des
Teilnehmers

Münster, _____
Ort, Datum

Unterschrift des Institutmitarbeiter

Anhang 3: Instruktionen

Zusammenfassung der Instruktionen im Scanner

Als letztes folgt die Aufgabe zur Neubewertung von Bildern, die Sie schon aus der Übung kennen. Sie sehen zunächst für eine Sekunde ein Bild, anschließend erscheint für 5 Sekunden ein farbiger Rahmen um das Bild herum.

Erscheint ein grüner Rahmen, sollen Sie das Bild lediglich betrachten ohne Ihre Emotionen hierauf aktiv zu kontrollieren. Erscheint ein blauer Rahmen, sollen Sie das Bild neu bewerten und dafür die in der Übung gelernten Strategien anwenden.

Um ein negatives Bild neu zu interpretieren, sodass es weniger unangenehm oder bedrohlich wirkt, gibt es viele verschiedene Strategien. Zum Beispiel können Sie sich vorstellen, dass... ..es sich um eine Filmszene oder ein gestelltes Foto handelt, ...die Szene ein positives Ende findet, ...die Szene weniger negativ ist, als sie auf den ersten Blick erscheint.

Nach jedem Bild werden Sie gebeten, dieses auf einer neunstufigen Skala von 'überhaupt nicht angstauslösend' bis 'sehr angstauslösend' zu bewerten.

Die Bewertung erfolgt in zwei Schritten: Zunächst sollen Sie eine grobe Einschätzung abgeben und das Bild einem Bereich der Bewertungsskala zuordnen. Den linken Bereich wählen Sie mit der linken Taste (Daumen). Den mittleren Bereich wählen Sie mit der mittleren Taste (Zeigefinger). Den rechten Bereich wählen Sie mit der rechten Taste (Mittelfinger).

Haben Sie sich z.B. in Schritt 1 für den mittleren Bereich ('eher weniger bis eher angstauslösend') entschieden, können Sie in Schritt 2 zwischen den Einzelabstufungen wählen: z.B. links (Daumen): eher weniger angstauslösend oder Mitte (Zeigefinger): einigermaßen angstauslösend oder rechts (Mittelfinger): eher angstauslösend.

Bevor es losgeht, können Sie in den nächsten beiden Durchgängen noch einmal üben. Bitte versuchen Sie in der anschließenden Bewertung intuitiv und so schnell wie möglich zu reagieren.

Das war die Übung. Der Versuch startet in wenigen Sekunden. Bitte bleiben Sie ruhig liegen und schauen Sie die gesamte Zeit auf den Bildschirm.

Vielen Dank! Der Versuch ist nun beendet. Bitte bleiben Sie noch einen Moment ruhig liegen.

Anhang 4: Ethikantrag



ÄRZTEKAMMER
WESTFALEN-LIPPE



medizinische
fakultät
Westfälische
Wilhelms-Universität Münster

**ETHIK
KOMMISSION**

der Ärztekammer Westfalen-Lippe
und der Medizinischen Fakultät der
Westfälischen Wilhelms-Universität

Ethik-Kommission Münster · Gartenstraße 210-214 · 48147 Münster

Herrn
Prof. Dr. rer. nat. Thomas Straube
Institut für Medizinische Psychologie und
Systemneurowissenschaften
Universitätsklinikum Münster
Von-Esmarch-Str. 52
48149 Münster

Gartenstraße 210-214
48147 Münster, Germany
Tel.: +49 (0)251 929 2460
Fax: +49 (0)251 929 2478
E-Mail: ethik-kommission@aekwl.de
www.ethik-kommission.uni-muenster.de

30. Juli 2012

Unser Aktenzeichen: 2012-294-f-S (bitte immer angeben!)
Studiencode: Gehirnakтивierung auf Bedrohungssignale bei Angststörungen
DFG: SFB TRR 58 Teilprojekt C07
Titel des Forschungsvorhabens:
„Brain responses during threat processing across anxiety disorders: Processing mode and effects of psychotherapy“

Sehr geehrter Herr Prof. Straube,

für das oben genannte Forschungsvorhaben haben Sie die Beratung durch die Ethik-Kommission der Ärztekammer Westfalen-Lippe und der Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster („Ethik-Kommission“) beantragt.

Die Ethik-Kommission hat in ihrer Sitzung am 15.06.2012 über Ihren Antrag beraten, ergänzend vorgelegte Unterlagen in einem Ausschuss nach § 5 Abs. 1 Satz 3 ihrer Satzung geprüft, und beschlossen:

Die Ethik-Kommission hat keine grundsätzlichen Bedenken ethischer oder rechtlicher Art gegen die Durchführung des Forschungsvorhabens.

Hinweis:

Bitte berücksichtigen Sie bei der Zusammenstellung der Bildersets auch, dass möglicherweise belastende Bilder für spezielle Patientengruppen nicht verwendet werden sollen.

Die vorliegende Einschätzung gilt für das Forschungsvorhaben, wie es sich auf Grundlage der in Anhang 1 genannten Unterlagen darstellt.

Für die Entscheidung der Ethik-Kommission erhebt die Ärztekammer Westfalen-Lippe Gebühren nach Maßgabe ihrer Verwaltungsgebührenordnung. Für Ihren Antrag gewährt die Ethik-Kommission eine Ermäßigung der Verwaltungsgebühr auf 50 Prozent des regulären Gebührensatzes. Über die Gebühren erhalten Sie von der Ärztekammer einen gesonderten Bescheid.

Mitglieder: H.-W. Bothe (Vorsitzender), H. Pfeiffer (stellv. Vorsitzende),
F. U. Müller, P. Scheutzel, R. Rapp-Engels, M. Föcking, P. Hucklenbroich, J. Ritter, H. Schulte-Mönking, H.-D. Steimeyer, D. Voß, M. Quante

Allgemeine Hinweise:

Die Einschätzung der Kommission ist als ergebnisoffene Beratung für den Antragsteller nicht bindend. Die Ethik-Kommission weist darauf hin, dass unabhängig von der vorliegenden Stellungnahme die medizinische, ethische und rechtliche Verantwortung für die Durchführung des Forschungsvorhabens bei dessen Leiter und bei allen an dem Vorhaben teilnehmenden Ärzten bzw. Forschern verbleibt.

An der Beratung und Beschlussfassung haben die in Anhang 2 aufgeführten Mitglieder der Ethik-Kommission teilgenommen. Es haben keine Kommissionsmitglieder teilgenommen, die selbst an dem Forschungsvorhaben mitwirken oder deren Interessen davon berührt werden.

Die Ethik-Kommission empfiehlt nachdrücklich die Registrierung klinischer Studien in einem öffentlich zugänglichen Register, das die von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) geforderten Voraussetzungen erfüllt, insbesondere deren Mindestangaben enthält. In Betracht kommende Register sowie ausführliche weiterführende Informationen stehen im Internetangebot der WHO zur Verfügung:

<http://www.who.int/ictip/en/>

Zu den von zahlreichen Fachzeitschriften aufgestellten Anforderungen wird hingewiesen auf:

http://www.icmje.org/clin_trialup.htm

Die Ethik-Kommission der Ärztekammer Westfalen-Lippe und der Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster ist organisiert und arbeitet gemäß den nationalen gesetzlichen Bestimmungen und den GCP-Richtlinien der ICH.

Die Kommission wünscht Ihrem Forschungsvorhaben gutes Gelingen und geht davon aus, dass Sie nach Abschluss des Vorhabens über die Ergebnisse berichten werden.

Mit freundlichen Grüßen



Univ.-Prof. Dr. med. Hans-Werner Bothe M.A.
Vorsitzender der Ethik-Kommission

Anhang 1

Folgende Unterlagen haben bei der Beschlussfassung vorgelegen:

Eingang	Datierung	Anlage	Version
29.05.2012	25.05.2012	Einwilligungserklärung	
29.05.2012	25.05.2012	Ethikantrag_straubec07	
09.07.2012	09.07.2012	Einwilligungserklärung	
09.07.2012	09.07.2012	Einwilligungserklärung_Gesunde	
09.07.2012	09.07.2012	Ethikantrag_straube_2012-294-f-S	
09.07.2012	09.07.2012	Stellungnahme_2012_294_f_S	

Anhang 2

Folgende Mitglieder der federführenden Ethik-Kommission haben an der Beratung und Beschlussfassung in der Sitzung vom 15.06.2012 teilgenommen:

Frau Mechthild Föcking Landesarbeitsgemeinschaft der Selbsthilfe Behinderter e.V. Münster	Frau Univ.-Prof. Dr. med. Heidi Pfeiffer Institut für Rechtsmedizin Universitätsklinikum Münster Vorsitz
Univ.-Prof. Dr. jur. Heinz-Dietrich Steinmeyer Institut für Arbeits-, Sozial- und Wirtschaftsrecht (AW3) Westfälische Wilhelms-Universität Münster	Univ.-Prof. em. Dr. med. Jörg Ritter Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin - Pädiatrische Hämatologie und Onkologie - Universitätsklinikum Münster
Prof. Dr.-Ing. Uvo Hölscher Zentrum für Medizintechnik und Ergonomie Fachbereich Physikalische Technik Fachhochschule Münster	Frau Univ.-Prof. Dr. med. Karin Hengst Innere Medizin B (Allgemeine Innere Medizin, Gastroenterologie und Stoffwechselkrankheiten) Universitätsklinikum Münster
Frau Dr. rer. nat. Dorothea Voß Apotheke des UKM Universitätsklinikum Münster	Prof. Dr. med. Heinrich Schulze Mönking St. Rochus-Hospital Telgte Fachklinik für Psychiatrie und Psychotherapie
Univ.-Prof. theol. Dr. Hans-Richard Reuter Institut für Ethik und angrenzende Sozialwissenschaften Westfälische Wilhelms-Universität Münster	Frau Dr. med. Regine Rapp-Engels Fachärztin für Allgemeinmedizin - Sozialmedizin - Münster
Univ.-Prof. Dr. med. Frank U. Müller Institut für Pharmakologie und Toxikologie Universitätsklinikum Münster	/