

Universität Ulm
Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie III
Leitung: Prof. Dr. Dr. Manfred Spitzer

NEURONALE KORRELATE DER EMOTIONSREGULATION

**Untersuchung der Erwartung und Wahrnehmung emotionaler
Inhalte mit der funktionellen Magnetresonanztomografie (fMRT)
bei gesunden Probanden in Abhängigkeit von
habituellen Emotionsregulationsstrategien**

Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Ulm

Christian Hofer
aus Augsburg

2007

Amtierender Dekan: Prof. Dr. Klaus-Michael Debatin

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Grön

2. Berichterstatter: Prof. Dr. Traue

Tag der Promotion: 21.11.2008

INHALTSVERZEICHNIS

Abkürzungsverzeichnis	III
1. Einleitung	1
1.1 Emotionsregulation	1
1.2 Erwartung von Emotionen.....	4
1.3 Methodische Grundlagen: funktionelle Magnetresonanztomografie (fMRT)	6
1.4 Zielsetzung und Fragestellungen	7
2. Material und Methoden	10
2.1 Probanden und Emotionsregulations-Fragebogen.....	10
2.2 Psychopathologische Fragebögen und Skalen	13
2.3 fMRT-Experimentaldesign	15
2.3.1 Konstruktion des fMRT-Paradigmas und Versuchsablauf.....	15
2.3.2 fMRT-Procedere	18
2.4 Datenauswertung.....	19
2.4.1 Fragebögen und Skalen	19
2.4.2 Auswertung der fMRT-Daten	20
2.4.2.1 Vorverarbeitung und allgemeine Prinzipien der statistischen Analyse	20
2.4.2.2 Funktionelle Auswertung: Statistische Einzelanalyse (<i>first-level</i> -Analyse)	22
2.4.2.3 Funktionelle Auswertung: Statistische Gruppenanalyse (<i>second-level</i> -Analyse).....	25
3. Ergebnisse	27
3.1 Psychologische und psychopathologische Fragebögen und Skalen	27
3.2 Post-Scan-Bilder-Fragebogen	29
3.3 fMRT-Untersuchung	31
3.3.1 <i>second-level</i> -Analyse: Gesamteffekte der Gruppenanalyse	31

3.3.2	<i>second-level</i> -Analyse: Aktivierungen der Einzelgruppen	34
3.3.3	<i>second-level</i> -Analyse: Aktivierungen im Gruppenvergleich.....	38
3.3.4	<i>second-level</i> -Analyse: Korrelationen	38
3.3.5	Signalverläufe	40
3.3.6	Weiterführende Auswertung	43
4.	Diskussion	49
4.1	Fragebögen und Skalen	49
4.2	Funktionelle MRT-Untersuchung.....	53
4.2.1	Zusammenfassung der Ergebnisse der fMRT-Untersuchung.....	53
4.2.2	Validierung: Vergleich mit Vorstudien	54
4.2.3	Erweiterte Amygdala und Depressivität	58
4.2.3.1	Erweiterte Amygdala	58
4.2.3.2	Zusammenhang mit Depressivität	59
4.2.3.3	Fehlwahrnehmung von Emotionen und Emotionsregulation.....	61
4.2.4	Medialer präfrontaler Kortex und Emotionsregulation.....	64
4.2.4.1	Zuordnung zum ventromedialen präfrontalen Kortex	64
4.2.4.2	Bedeutung des ventromedialen präfrontalen Kortex	68
4.2.4.3	Unterschiedliche präfrontale Aktivität in Abhängigkeit von der habituellen Emotionsregulationsstrategie.....	69
4.2.5	Schlussfolgerung: Erweiterte Amygdala und ventromedialer präfrontaler Kortex – besondere Aktivierungsmuster als Ausdruck eines Defizits in der Emotionsregulation.....	75
5.	Zusammenfassung	76
6.	Literaturverzeichnis	78
	Danksagung	91

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

ACC	Anteriorer cingulärer Kortex
ADS	Allgemeine Depressions Skala
arMPFC	Anterior-rostraler medialer präfrontaler Kortex
BA	Brodman-Area
BDI	Beck Depressionsinventar
BOLD	Blood oxygenation level dependent (vom Oxygenierungsgrad des Blutes abhängige Signalantwort im fMRT)
cACC	Kaudaler anteriorer cingulärer Kortex
CES-D	Center for Epidemiological Studies Depression Scale (Depressions-skala)
CRH	Corticotropin-Releasing-Hormon
dACC	Dorsaler anteriorer cingulärer Kortex
DLPFC	Dorsolateraler präfrontaler Kortex
DMPFC	Dorsomedialer präfrontaler Kortex
DSM IV	Diagnostisches und statistisches Manual psychischer Störungen
EHQ	Edinburgh Handedness Questionnaire (Fragebogen zur Erfassung der Händigkeit)
EPI	Echo-planar images (zur Akquirierung der funktionellen Daten verwendete MRT-Sequenz)
ERQ	Emotion Regulation Questionnaire (Emotionsregulationsfragebogen von Gross u. John (2003) bzw. deutsche Übersetzung von Abler u. Kessler (zur Publikation angenommen))
Erw.	Erwartung/Erwartungsphase der emotionalen Bilder
f	Feminin (weiblich)
fMRT	Funktionelle Magnetresonanztomografie
HRF	Hemodynamic response function (hämodynamische Antwortfunktion des MRT-Signals)
IAPS	International Affective Picture System (standardisiertes Inventar emotions-induzierender Bilder)
m	Maskulin (männlich)

MPFC	Medialer präfrontaler Kortex
MRT	Magnetresonanztomografie
neg.	Bilder negativer Valenz
neut.	Bilder neutraler Valenz
OFC	Orbitofrontaler Kortex (lateralere Anteil)
OMFC	Orbito-medialer frontaler Kortex
PCC	Posteriorer cingulärer Kortex
PET	Positronenemissionstomografie (bildgebendes Radionuklid-Verfahren)
PFC	Präfrontaler Kortex
pos.	Bilder positiver Valenz
Präs.	Präsentation/Präsentationsphase der emotionalen Bilder
prMPFC	Posterior-rostraler medialer präfrontaler Kortex
rACC	Rostraler anteriorer cingulärer Kortex
ROI	Region of interest (Hirnregion besonderen Interesses)
SKID-I	Strukturiertes Klinisches Interview für DSM IV
SLEA	Sublenticulär erweiterte Amygdala
SMA	Supplementär-motorische Area
SPECT	Single photon emission computerized tomography (bildgebendes Radionuklid-Verfahren)
SPM	Statistical parametric mapping (zur Auswertung der funktionellen Daten verwendetes Softwarepaket)
STAI	Spielberger State-Trait-Angstinventar
STAI-S	State-Skala des Spielberger State-Trait-Angstinventars
STAI-T	Trait-Skala des Spielberger State-Trait-Angstinventars
TE	Time of echo (Zeit zwischen Senden und Empfangen der Hochfrequenzsignale)
TR	Time of repetition (Zeiteinheit vom Aufnahmebeginn der ersten Schicht innerhalb eines Aufnahmevervolumens bis zur ersten Schicht der nächsten Aufnahmeserie, entspricht der Dauer eines Scans)
VLPFC	Ventrolateraler präfrontaler Kortex
VMPFC	Ventromedialer präfrontaler Kortex

1. EINLEITUNG

1.1 Emotionsregulation

Emotionen sind keineswegs nur intrinsische Reaktionen auf bestimmte Reize, die weitgehend autonom und unkontrolliert ablaufen. Vielmehr verfügen gerade wir Menschen über eine ausgesprochen gut entwickelte Fähigkeit, Gefühlszustände, die durch innere und äußere Reize der erlebten Umwelt ausgelöst werden, mental zu beeinflussen, mit ihnen „umzugehen“ (Gross 1998 a, Ochsner u. Gross 2005, Phan et al. 2005). Emotionen sind nicht primär gut oder schlecht – sie müssen aber reguliert werden: ihre hilfreichen Aspekte, wie die Lenkung der Aufmerksamkeit auf das Wesentliche, sollten genutzt, und negative Aspekte, wie das innere Erleben von intensiver Angst, möglichst begrenzt werden (John u. Gross 2004). Die Bemühungen eines Individuums, auf das innere Erleben und äußere Ausdrücken von Emotionen einzuwirken – nichts anderes bezeichnet der Begriff „Emotionsregulation“ (Gross 1998 b) –, sind somit elementar für eine gelungene Anpassung an wechselnde äußere Umstände und für das innere Gleichgewicht, die seelische Homöostase des Individuums. Die Effizienz der Emotionsregulation, also die Art, wie wir mit Gefühlen umgehen, bestimmt nachhaltig die realen Auswirkungen von (insbesondere widrigen) Lebensereignissen auf unser geistiges und körperliches Wohlergehen, oftmals mehr als die eigentlichen Auslöser selbst (Ochsner u. Gross 2005). In den letzten Jahrzehnten fand die Untersuchung von Emotionsregulationsmechanismen ein wachsendes Interesse in der psychologischen und neurobiologischen Forschung, zuletzt mit dem Aufkommen moderner funktionellbildgebender Methoden, die nunmehr auch die Identifizierung der neuronalen Korrelate dieses ursprünglich rein psychologischen Konstruktes erlauben.

Für die Fülle von verschiedenen Strategien der Emotionsregulation, die mittlerweile beschrieben wurden (siehe z.B. Parkinson u. Totterdell 1999), nahm Gross (2001) eine grobe Einteilung vor anhand des zeitlichen Auftretens dieser Mechanismen im Prozess der Emotionsentstehung, d.h. der sich nach einem entsprechenden („emotionalen“) Stimulus nach und nach entfaltenden Reaktion auf physiologischer, kognitiver, Erlebnis- und schließlich Verhaltens-Ebene. So setzen ge-

mäß dieser Definition frühe, vorbereitungs-fokussierte Regulationsstrategien bereits ein, bevor der Prozess der Emotionsreaktion voll aktiviert und damit alle Ebenen der emotionalen Antwort involviert sind, so dass nicht nur die nach außen hin gezeigte Reaktion, sondern auch das innere Erleben der Emotion beeinflusst werden kann. Ein wesentlicher Vertreter dieser Strategie ist die kognitive Neubewertung von Emotionen (*Reappraisal*), bei der eine potenziell emotionsauslösende Situation bereits im Vorfeld kognitiv dahingehend modifiziert wird, dass sich ihre emotionale Bedeutsamkeit und individuelle Relevanz verändern (Gross 1998 a). Das Konzept geht ursprünglich auf Modelle der Stressforschung von Lazarus u. Alfert (1964) zurück. Durch eine solche Änderung der Denkweise können Individuen dieser Theorie zufolge auch ihre Gefühlswelt ändern (Ochsner et al. 2002). So kann beispielsweise der Gedanke an ein Vorstellungsgespräch nicht nur als unangenehme Prüfungssituation mit ungewissem Ausgang angesehen werden, sondern alternativ auch als Gelegenheit, einen möglichen Arbeitgeber kennen zu lernen; dadurch kommen Angst und Aufregung gar nicht erst auf oder werden zumindest stark vermindert. Im Gegensatz hierzu setzen gemäß Gross (2001) reaktionsfokussierte Emotionsregulationsstrategien, wie die der Unterdrückung des emotionalen Ausdrucks (*Suppression*), erst spät im Prozess der Emotionsreaktion ein, wenn das emotionale Erleben bereits voll im Gange ist; dadurch kann nicht mehr das Verspüren der Emotion selbst, sondern nur noch das nach außen hin (auf Verhaltensebene) gezeigte Reaktionsmuster beeinflusst werden, so dass die erlebte Emotion zwar innerlich voll wahrgenommen, aber zumindest nicht für die Umwelt sichtbar wird (Gross 1998 a). Im Beispiel würde die beim Vorstellungsgespräch verspürte Angst also durch das Aufsetzen eines neutralen Gesichtsausdrucks nicht nach außen gezeigt und eventuelle Verhaltenszeichen der Angst wie unruhiges Sitzen oder Spielen mit den Händen unterdrückt werden, das eigentliche Angstgefühl aber unverändert bleiben.

Zur Operationalisierung ihrer beiden vorrangig untersuchten Emotionsregulationsstrategien, der kognitiven Neubewertung und der Unterdrückung des emotionalen Ausdrucks, legten Gross u. John (2003) mit dem *Emotion Regulation Questionnaire* (ERQ) ein Instrumentarium vor, das erlaubt, gewohnheitsmäßige Präferenzen für die eine oder andere Strategie zu quantifizieren. Mit Hilfe dieses Fragebogens

untersuchte dieselbe Arbeitsgruppe auch die kurz- und langfristigen Auswirkungen des habituellen Einsatzes der beiden beschriebenen Regulationsstrategien auf Emotionen, Kognition, soziale Aspekte und individuelles Wohlbefinden (Gross u. John 2003, John u. Gross 2004). Die kognitive Neubewertung erscheint demzufolge insgesamt als die erfolgreichere Art der Emotionsbewältigung: Individuen, die sich häufig dieser Strategie bedienen, erleben positive Emotionen stärker, negative Emotionen hingegen schwächer, und drücken dies auch entsprechend nach außen hin aus. Dagegen erleben Individuen mit bevorzugter Strategie der Ausdrucks-Unterdrückung positive Emotionen schwächer und negative Emotionen sogar stärker, zeigen dies jedoch definitionsgemäß nicht nach außen hin. Auch in den anderen untersuchten Bereichen erweist sich die Strategie der kognitiven Neubewertung als überlegen: im Vergleich zur Strategie der Suppression ist sie verbunden mit mehr Lebenszufriedenheit und Optimismus, stärkerem Selbstbewusstsein, keiner Beeinträchtigung des sozialen Gedächtnisses, engeren sozialen Kontakten, höherem subjektiven Wohlbefinden und außerdem mit weniger depressiven Symptomen. Habituelle Unterdrückung des emotionalen Ausdrucks hingegen führt diesem emotionstheoretischen Konzept zufolge zu einer Diskrepanz zwischen innerem Erleben und äußerem Auftreten und dadurch zum Gefühl der Unechtheit und einer negativen Sichtweise des eigenen Selbst, was neben einem geringeren Selbstwertgefühl und einer eher pessimistischen Zukunftseinstellung als Ursache für die negativen Auswirkungen dieser Strategie, insbesondere für die höhere Anfälligkeit für depressive Störungen, erkannt wurde (Sheldon et al. 1997, Gross u. John 2003, John u. Gross 2004). Tatsächlich bedienen sich depressive Patienten signifikant häufiger der Strategie der Suppression als gesunde Kontrollpersonen, wie in einer aktuellen Studie gezeigt werden konnte (Abler et al. 2007).

In zahlreichen bildgebenden Studien der vergangenen Jahre konnten mittlerweile auch die neuronalen Korrelate der Emotionsregulation und ausgewählter Strategien bei gesunden Probanden genauer charakterisiert werden, so beispielsweise in Paradigmen zur Untersuchung der willentlichen Unterdrückung emotionaler Reaktionen (Beauregard et al. 2001, Levesque et al. 2003, Ohira et al. 2006) und der kognitiven Neubewertung (Ochsner et al. 2002, 2004 b, Phan et al. 2005), wobei über alle Strategien hinweg insbesondere präfrontalen Regionen im Wechselspiel

mit Strukturen des limbischen Systems eine wesentliche Bedeutung bei der Emotionsregulation zuzukommen scheint (Übersicht in Ochsner u. Gross 2005).

1.2 Erwartung von Emotionen

Die Erwartung von in der Zukunft liegenden Ereignissen jeglicher Art ist eine wichtige kognitive Funktion, die uns Menschen die Fähigkeit zur flexiblen Anpassung an wechselnde äußere Bedingungen gibt. Durch das innere Einstellen auf denkbare bevorstehende Entwicklungen können wir verschiedene Verhaltensweisen vorbereiten und mögliche Alternativen bereits im Vorfeld durchspielen, um in der entscheidenden Situation schnell und zielgerichtet zu handeln (Ingvar 1985). Von besonderer Bedeutung ist diese Erwartungshaltung im emotionalen Bereich: Einerseits können durch antizipatorische Bemühungen bestimmte Konsequenzen von Emotionen frühzeitig vorhergesehen werden und erlauben so gegebenenfalls eine innere Vorbereitung auf oder gar ein Verhindern möglicher negativer Ausgänge; Antizipation kann also vor „unangenehmen Überraschungen“ bewahren und besitzt somit eine gewisse protektive Funktion für das individuelle seelische Wohlergehen. Andererseits kann sich die ständige Erwartung und Vorwegnahme von (insbesondere negativen) Zukunftsereignissen übersteigern und wird nicht selten in Zusammenhang mit psychischen Erkrankungen wie Depressionen und Angststörungen gesehen (Herwig et al. 2007). So gehen beispielsweise kognitionstheoretische Depressionsmodelle unter anderem von einer einseitigen und negativ verzerrten Erwartungshaltung gegenüber zukünftigen Ereignissen als Komponente in der Multikausalität affektiver Störungen aus (Beck et al. 1992).

Die funktionell-bildgebende Hirnforschung hat eine Reihe von Strukturen identifiziert, die bei der Emotionsverarbeitung im Allgemeinen von Bedeutung sind (für Zusammenfassungen siehe Phan et al. 2002, Critchley 2003, Phillips et al. 2003). So wird mittlerweile von einem mehr oder weniger distinkten emotionsprozessierenden Netzwerk ausgegangen, zu dem insbesondere Anteile des limbischen Systems und der Basalganglien sowie des cingulären und präfrontalen Kortex gehören. In der Mehrzahl der Studien wurde dabei die Wahrnehmung des emotionalen Ausdrucks, beispielsweise emotionaler Bilder, untersucht. Die neuro-

nenalen Korrelate der Erwartung und Antizipation emotionaler Stimuli sind hingegen weitaus weniger gut bekannt und wurden erst in jüngerer Zeit in bildgebenden Studien an gesunden Probanden erforscht, beispielsweise in Paradigmen zur Antizipation von Schmerzreizen (Ploghaus et al. 1999, 2003), von Angst (Chua et al. 1999), Belohnung (Knutson et al. 2001), sowie von neutralen und emotionalen Bildern positiver (Ueda et al. 2003, Bermpohl et al. 2006, Herwig et al. 2007) und negativer Valenz (Ueda et al. 2003, Simmons et al. 2004, Bermpohl et al. 2006, Nitschke et al. 2006, Herwig et al. 2007). Dabei wurden in der Regel Aktivierungen in verschiedenen Anteilen des bekannten emotions-prozessierenden Netzwerks gefunden, vor allem im Bereich des cingulären und präfrontalen Kortex sowie der Amygdala.

Eine neuere Studie untersuchte erstmals auch die Antizipation emotionaler Bilder bei depressiven Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden (Abler et al. 2007). Auch dabei konnte gezeigt werden, dass nicht nur die Präsentation, sondern allein die innere Einstellung auf kommende emotionale Stimuli einen Einfluss auf die Hirnaktivität hat: in der Erwartungsphase negativer Bilder fanden sich bei Patienten und Kontrollen Aktivierungen unter anderem im anterioren Cingulum und in der erweiterten Amygdala. Die Aktivität in der erweiterten Amygdala bei der Erwartung negativer im Vergleich zu neutralen Bildern war zudem in der Gruppe der depressiven Patienten signifikant höher als bei den gesunden Probanden – ein Befund, der mit der in vielen anderen bildgebenden Studien gefundenen Hyperaktivität der Amygdala bei Depression gut übereinstimmt (Übersicht in Drevets 2000, 2001, Whalen et al. 2002). Abler et al. interpretierten die erhöhte amygdaläre Aktivität als mögliches neuronales Korrelat dysfunktionaler Kognitionen bei Patienten mit Depressionen, insbesondere als Korrelat einer negativen Einstellung gegenüber zukünftigen Ereignissen. Die Studie untersuchte außerdem habituelle Emotionsregulationsmechanismen bei Gesunden und Depressiven mit Hilfe des ERQ von Gross u. John (2003) und konnte, wie oben bereits erwähnt, zeigen, dass die Strategie der Unterdrückung emotionaler Reaktionen, so wie von Gross (1998 a) definiert, unter den depressiven Patienten signifikant stärker angewandt wurde als unter den gesunden Probanden; die beschriebene Hyperaktivität der Amygdala war dabei jedoch bei denjenigen Patienten vergleichsweise geringer, die

bevorzugt die Strategie der Neubewertung anwandten. Diese Studie lieferte damit potenzielle Hinweise auf gestörte Prozesse der Emotionserwartung und -verarbeitung bei depressiven Patienten, denen Unterschiede in habituellen Mechanismen der Emotionsregulation zugrunde liegen könnten.

1.3 Methodische Grundlagen: funktionelle Magnetresonanztomografie (fMRT)

Die funktionelle Magnetresonanztomografie (fMRT) hat seit der erstmaligen Beschreibung ihrer theoretischen Grundlagen durch Ogawa et al. im Jahre 1990 eine immer größere Bedeutung vor allem in den klinischen neuro-psychiatrischen Fachgebieten und in den kognitiven Neurowissenschaften erlangt. Im Vergleich zu bereits länger etablierten bildgebenden Verfahren wie PET (Positronenemissionstomografie) und SPECT (*single photon emission computerized tomography*) ermöglicht diese nicht-invasive Methode die Lokalisation von Hirnfunktionen ohne Einsatz ionisierender Strahlung und darüber hinaus mit einer besseren räumlichen Auflösung (im Bereich von 1 bis 3 mm). Grundlage der funktionellen Magnetresonanztomografie ist der so genannte BOLD- (*blood oxygenation level dependent*)-Effekt (Ogawa et al. 1990); hierunter wird die Tatsache verstanden, dass lokale Oxygenierungsunterschiede des Blutes im zerebralen Gefäßbett detektierbare Signaländerungen im MRT hervorrufen, bedingt durch unterschiedliche magnetische Eigenschaften der beiden Beladungszustände des Hämoglobins: Oxyhämoglobin ist diamagnetisch und hat keinen Einfluss auf das MR-Signal, Desoxyhämoglobin hingegen ist paramagnetisch und führt zu lokalen Magnetfeldinhomogenitäten. Bei der Aktivierung von Hirnstrukturen, beispielsweise durch kognitive Stimulation, kommt es durch gesteigerten neuronalen Metabolismus und somit erhöhten Sauerstoffbedarf im Rahmen der zerebrovaskulären Autoregulation zu einer verstärkten Durchblutung der entsprechenden Regionen. Dadurch ändern sich gleichzeitig die Oxygenierungsverhältnisse: mit einer Latenz von wenigen Sekunden nimmt der Anteil des Oxyhämoglobins im zuführenden Gefäßsystem zu; da die Zufuhr den tatsächlichen Sauerstoffbedarf sogar übersteigt, kommt es auch im abführenden Gefäßsystem zu einer Zunahme des oxygenierten und gleichzeitig zu einer

Abnahme des (paramagnetischen) desoxygenierten Hämoglobins. Dadurch verringern sich auch die in der Umgebung auftretenden Magnetfeldinhomogenitäten, wodurch die Querrelaxation der zuvor angeregten Protonenspins verzögert wird (längere T₂-Zeit): in der aktiven Hirnregion kommt es im Vergleich zum Ruhezustand zu einem Signalanstieg im T₂*-gewichteten Gradientenbild. Dieses Signalverhalten auf einen Stimulus hin (BOLD-Signal) folgt einem charakteristischen zeitlichen Verlauf: durch die mit einer gewissen Latenz einsetzende Zunahme des zerebralen Blutflusses kommt es erst circa 3 Sekunden nach Aktivitätsänderung zu einem deutlichen Signalanstieg, der sein Maximum in der Regel nach 5 Sekunden erreicht, um etwa 12 bis 15 Sekunden nach Beginn wieder zum Ausgangsniveau zurückzukehren. Durch die wiederholte Anregung mit dem potenziell zu einer Veränderung der Hirnaktivität führenden Stimulus während der fMRT-Messung (Prinzip des *Averaging*) tritt die reizabhängige Aktivität deutlicher hervor und lässt sich von der basalen neuronalen Aktivität abgrenzen; die exakte zeitliche Kopplung mit dem Stimulus erlaubt, die Aktivitätsänderungen auch ursächlich auf das Paradigma zurückzuführen.

1.4 Zielsetzung und Fragestellungen

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, mit Hilfe der funktionellen Magnetresonanztomografie (fMRT) die neuronalen Korrelate sowie die psychopathologische Bedeutung der Emotionsregulationsstrategien der kognitiven Neubewertung und der Unterdrückung des emotionalen Ausdrucks näher zu charakterisieren. Dazu wurde erstmals an gesunden Probanden untersucht, ob und wie sich die Hirnaktivität bei Erwartung und Wahrnehmung emotionaler Ereignisse in Abhängigkeit von habituellen Strategien der Emotionsregulation (Neubewertung versus Unterdrückung) unterscheidet.

Während sich bisherige Studien in der Regel mit Veränderungen der Hirnaktivität beschäftigten, die auf dem aktiven und bewussten Einsatz bestimmter Emotionsregulationsstrategien beruhten, beispielsweise von kognitiver Neubewertung zur Verminderung des durch Betrachtung aversiver Bilder entstehenden negativen Affekts, sollten in der vorliegenden Studie überdauernde Merkmale des kognitiven

Stils untersucht werden; außerdem erfassten bisherige Paradigmen zur Emotionsregulation bei gesunden Probanden lediglich die Wahrnehmung, nicht aber die Antizipation emotionaler Stimuli. In einer aktuellen Studie (Abler et al. 2007) wurden neuronale Veränderungen bei der Antizipation negativer Stimuli bei depressiven Patienten mit habituellen Strategien der Emotionsregulation in Verbindung gebracht. In Fortführung dieser Arbeit sollte nun getestet werden, ob sich auch an einem Kollektiv klinisch gesunder Normalpersonen unterschiedliche neuronale Aktivierungen in Abhängigkeit von der habituellen Art der Emotionsregulation aufzeigen ließen. Dazu wurden der vorliegenden Studie folgende Fragestellungen und Hypothesen zugrunde gelegt:

- Lassen sich die aus Vorstudien an gesunden Probanden bekannten neuronalen Strukturen bei der Erwartung emotionaler Stimuli replizieren? Für die Erwartungsphase emotionaler Bilder wurden insbesondere Aktivierungen im Bereich des limbischen Systems, vor allem der Amygdala, sowie von Anteilen des präfrontalen und cingulären Kortex erwartet.
- Lässt sich eine Aktivität in der erweiterten Amygdala in Abhängigkeit von der Depressivität erkennen? In Anlehnung an die Vorstudie von Abler et al. (2007) wurde vermutet, dass die amygdaläre Aktivität bei der Erwartung negativer Stimuli bei den (psychisch gesunden) Probanden höher ist, die mehr depressive Einzelsymptome aufwiesen, ohne dabei bereits den klinischen Kriterien einer depressiven Störung nahe zu kommen.
- Erklären Unterschiede in der habituellen Emotionsregulation, insbesondere im Gebrauch der Strategie der kognitiven Neubewertung oder der Unterdrückung des emotionalen Ausdrucks, die in der Vorstudie von Abler et al. (2007) gefundenen Unterschiede der neuronalen Aktivierung zwischen Gesunden und Depressiven? Es wurde angenommen, dass Probanden mit stark ausgeprägter Suppressions-Strategie psychopathologisch wie auch im fMRT-Befund depressiven Patienten ähneln könnten.
- Besteht ein Zusammenhang zwischen der neuronalen Aktivierung bei der Erwartung und Wahrnehmung von emotionalen Bildern und der Erinnerungsfähigkeit und subjektiven Bewertung dieser Bilder im Anschluss an die funktionellen Messungen in Abhängigkeit von habituellen Arten der Emotionsregulation?

Es wurde vermutet, dass unterschiedliche Regulationsstrategien möglicherweise durch unterschiedliche funktionelle Aktivierungen zu abweichender Memorierung und nachträglicher Einschätzung emotionaler Reize führen könnten.

2. MATERIAL UND METHODEN

2.1 Probanden und Emotionsregulations-Fragebogen

An der Studie nahmen insgesamt 35 gesunde Probanden (19m, 16f) teil. Bei der Auswahl der Probanden wurde eine deutsche Übersetzung (Abler u. Kessler, zur Publikation angenommen) des *Emotion Regulation Questionnaire* (ERQ) von Gross u. John (2003) verwendet, die nach Testung an einem größeren Kollektiv deutschsprachiger Studierender eine sehr hohe Übereinstimmung bezüglich der teststatistischen Parameter mit der amerikanischen Originalversion aufwies und insbesondere die beiden untersuchten Konzepte der Emotionsregulation gut voneinander abgrenzen konnte: einerseits die Strategie der kognitiven Neubewertung von Emotionen (*Reappraisal*), andererseits die Strategie der Unterdrückung des emotionalen Ausdrucks nach außen hin (*Suppression*). Hinsichtlich Struktur, Anzahl der Fragen sowie Minimal- und Maximalpunktzahl unterscheidet sich die deutsche Version nicht von der amerikanischen Originalversion. Der ERQ enthält 10 unterschiedliche Aussagen zum alltäglichen Umgang mit Gefühlen, wobei 6 Aussagen (Nr. 1, 3, 5, 7, 8, 10) die Strategie der kognitiven Neubewertung und 4 Aussagen (Nr. 2, 4, 6, 9) die Strategie der Unterdrückung des emotionalen Ausdrucks nach außen hin beschreiben. Für jedes der 10 Items sollen die Testpersonen das Ausmaß ihrer subjektiven Übereinstimmung auf einer Skala von 1 („stimmt überhaupt nicht“) bis 7 („stimmt vollkommen“) angeben, d.h. beurteilen, wie gut die Aussage ihren generellen Umgang mit Emotionen beschreibt. Es wird dann ein Mittelwert über die Bewertungen der 6 Items zu Neubewertung (Neubewertungs-Score zwischen 1 und 7) und der 4 Items zu Unterdrückung (Suppressions-Score zwischen 1 und 7) gebildet; damit erlaubt der ERQ eine quantitative Erfassung der beiden von Gross u. John (2003) beschriebenen habituellen Strategien der Emotionsregulation.

Als Vorarbeit zur aktuellen Studie wurden circa 600 Medizinstudentinnen und -studenten der Universität Ulm (in der Regel während des Praktikums „Medizinische Psychologie und Soziologie“) gebeten, die deutsche Version des ERQ zu bearbeiten, wobei bereits auf eine mögliche Teilnahme an einer MRT-Untersuchung auf freiwilliger Basis hingewiesen wurde. Aus diesem Stichprobenkollektiv wurden die potenziellen Versuchspersonen für die vorliegende Studie gezielt anhand der Einschlusskriterien (siehe Tabelle 1) ausgewählt und bei Interesse zur Teilnahme gebeten. Sie wurden dabei eingeteilt in zwei Gruppen: zum einen in die Gruppe derjenigen, die, gemessen mit dem ERQ, bevorzugt und überdurchschnittlich häufig die Regulationsstrategie der kognitiven Neubewertung und gleichzeitig selten

Tabelle 1: Ein- und Ausschlusskriterien für Gruppe R und Gruppe S

Gruppe R (*Reappraisal*-Gruppe): Probandengruppe mit bevorzugter Regulationsstrategie der kognitiven Neubewertung nach Gross (1998); Gruppe S (*Suppression*-Gruppe): Probandengruppe mit bevorzugter Regulationsstrategie der Unterdrückung des emotionalen Ausdrucks nach Gross (1998).

ERQ: *Emotion Regulation Questionnaire*; R: Score für Neubewertung (*Reappraisal*); S: Score für Unterdrückung (*Suppression*); ADS: Allgemeine Depressions Skala.

Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien
Gruppe R	Gruppe S	für beide Gruppen
<p>ERQ:</p> <ul style="list-style-type: none"> • R > 6 und S ≥ 0,5 Punkte unter R • R ≥ 4,8 und S ≤ 3 	<p>ERQ:</p> <ul style="list-style-type: none"> • S > R <u>und</u> • S > 5 <u>oder</u> • S > 4 und R ≥ 0,5 Punkte unter S 	<ul style="list-style-type: none"> • Vorliegen psychiatrischer Störungen der Achse I • ADS-Summenwert > 23 • Neurologische Erkrankungen (insbesondere Epilepsie, Schädel-Hirn-Trauma) und Erkrankungen, die den zerebralen Metabolismus beeinträchtigen • Schwere körperliche Erkrankung • Hirnorganische Beeinträchtigung • Minderbegabung • Vorliegen einer primären Klaustrophobie • Mangelnde Beherrschung der deutschen Sprache • Fehlen einer schriftlichen Einverständniserklärung • Hyper- oder Myopie ≥ ±8 Dioptrien <p>Kontraindikationen für MRT-Untersuchung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Metallteile im Körper • Herzschrittmacher • Schwangerschaft • Andere Kontraindikationen

die Strategie der Ausdrucks-Unterdrückung anwandten (im Folgenden als „Gruppe R“ (*Reappraisal*-Gruppe) bezeichnet), zum anderen in die Gruppe derer, die bevorzugt und überdurchschnittlich häufig die Strategie der Ausdrucks-Unterdrückung und gleichzeitig selten die Strategie der kognitiven Neubewertung anwandten (im Folgenden als „Gruppe S“ (*Suppression*-Gruppe) bezeichnet). Entsprechend wurden die Einschlusskriterien so definiert, dass nur solche Probanden in die Studie aufgenommen wurden, die entweder einen hohen Neubewertungs- und geringen Suppressions-Score aufwiesen (Gruppe R) oder einen hohen Suppressions- und geringen Neubewertungs-Score (Gruppe S). Dabei wurden die ERQ-Grenzwerte für die Gruppenzuteilung anhand der Ergebnisse der Validierungsstudie an circa 600 Subjekten so festgelegt, dass ein „bevorzugter und überdurchschnittlich häufiger“ Gebrauch der einen oder anderen Emotionsregulationsstrategie und damit die Einschlussvoraussetzung dann vorlag, wenn über 90 Prozent der Probanden bei diesem Grenzwert niedrigere Neubewertungs- bzw. Suppressions-Scores aufwiesen. Die für die Studie rekrutierten Probanden wurden unmittelbar vor der MRT-Untersuchung nochmals gebeten, den ERQ zu bearbeiten, so dass für jeden der beteiligten Probanden ein Mittelwert aus zwei Werten für Neubewertungs- und Suppressions-Score vorliegt.

Zu Beginn der Untersuchung lag ein positives Votum der Ethikkommission der Universität Ulm über das Vorhaben vor. Alle Probanden waren Studenten der Humanmedizin der Universität Ulm zwischen dem ersten und zehnten Semester. Die potenziellen Probanden wurden mittels einer standardisierten schriftlichen Probandeninformation bereits einige Tage bis Wochen im Voraus über die Zielsetzung und den geplanten Ablauf der Studie in Kenntnis gesetzt. Vor Beginn der Versuche wurden sie nochmals ausführlich über alle Details, insbesondere den Ablauf und die Risiken der MRT-Untersuchung aufgeklärt; Kontraindikationen für die Durchführung einer MRT-Untersuchung (siehe Tabelle 1) wurden ausgeschlossen. Psychiatrische Störungen der Achse I zum Zeitpunkt der Untersuchung oder in der Vorgeschichte wurden mit Hilfe des Strukturierten Klinischen Interviews für DSM IV (SKID-I; Wittchen et al. 1997) ausgeschlossen. Alle Probanden gaben ihr schriftliches Einverständnis zur Teilnahme an der Studie ab.

In einer ersten Qualitätskontrolle unmittelbar im Anschluss an die fMRT-Messungen zeigten sich in den Datensätzen von drei Versuchspersonen (2m, 1f) technisch oder bewegungsbedingte Artefakte; diese wurden daher nicht der Auswertung zugeführt. Die Daten eines anderen Probanden (m) wurden im weiteren Verlauf von der Auswertung ausgeschlossen, da die gefundenen Aktivierungen ebenfalls stark von nicht tolerablen Bewegungsartefakten überlagert waren. Bei einer weiteren Probandin wurde ein weit überdurchschnittlicher Signalverlust im Bereich der Basalganglien gefunden, vermutlich bedingt durch erhöhte striatale Eisenablagerungen, so dass dieser Datensatz ebenfalls von der weiteren Analyse ausgeschlossen wurde. Somit gingen in die Studie die Daten von 30 gesunden Probanden (16m, 14f) im Alter von 19 bis 35 Jahren (Durchschnittsalter: 23 Jahre) ein. Über die Zusammensetzung der beiden Studiengruppen gibt Tabelle 2 Auskunft.

2.2 Psychopathologische Fragebögen und Skalen

Neben dem ERQ füllten die Probanden vor der MRT-Untersuchung die Allgemeine Depressions Skala (ADS; Hautzinger u. Bailer 1993) aus. Im Vergleich zu anderen gängigen Depressions-Scores, etwa dem Beck Depressionsinventar (BDI; Hautzinger et al. 1995), weist dieses Selbstbeurteilungsinstrument eine größere Spanne im gesunden Bereich auf und eignet sich daher besonders gut zum Screening auf das Vorliegen depressiver Symptome bei nicht-klinischen, gesunden Personengruppen; es besteht gleichwohl eine hohe Korrelation beispielsweise mit

Tabelle 2: Zusammensetzung und biodemografische Daten der Studiengruppen

Angegeben sind jeweils Mittelwert und Standardabweichung.

Merkmale	Gruppe R	Gruppe S
Anzahl Probanden	16	14
davon männlich (in %)	8 (50)	8 (57,14)
Alter (Jahre)	22,25 ($\pm 2,84$)	23,93 ($\pm 4,38$)
Anzahl Rechtshänder/Linkshänder	16/0	13/1

dem BDI. Die ADS erfragt in 20 einfachen Aussagen zum subjektiven Befinden die wichtigsten depressiven Merkmale wie Traurigkeit, Antriebslosigkeit, Selbstabwertung, Erschöpfung, Angst und Hoffnungslosigkeit. Die Testpersonen sollen jeweils die Häufigkeit der angegebenen Stimmungslage während der vorangegangenen Woche einschätzen auf einer Skala von 0 (selten) bis 3 (meistens). Der über die 20 Testitems gebildete Summenwert (Minimalwert: 0, Maximalwert: 60) lässt eine Beurteilung der Depressivität zu, wobei ab einem Summenwert von über 23 Punkten möglicherweise eine klinisch relevante depressive Störung vorliegt. Ein solcher ADS-Wert hätte zum Ausschluss aus der Studie geführt, wurde aber von keinem der Probanden erreicht. Die ADS-Werte wurden darüber hinaus auch in die spätere Auswertung einbezogen.

Das Spielberger State-Trait-Angstinventar (STAI; deutsche Version von Laux et al. 1981), welches die Probanden ebenfalls vor den Messungen bearbeiteten, besteht aus zwei voneinander unabhängigen Selbstbeschreibungsskalen mit je 20 Items, der *State*-Skala (STAI-S) zur Erfassung der Angst als Zustand und der *Trait*-Skala (STAI-T) zur Erfassung der Angst als Eigenschaft. Die Testpersonen sollen möglichst spontan für jede der Feststellungen, die teils in Richtung „Angst“ und teils in Richtung „Angstfreiheit“ formuliert sind, auf einer vierstufigen Intensitätsskala (1= „überhaupt nicht“, 2= „ein wenig“, 3= „ziemlich“, 4= „stark“) die Antwortmöglichkeit markieren, die ihren augenblicklichen Zustand (STAI-S) bzw. ihren allgemeinen Gefühlszustand (STAI-T) am besten beschreibt. Es ergibt sich für jede Skala getrennt ein Summenwert, der von 20 (Nicht-Vorhandensein der Angst) bis 80 (maximale Intensität der Angst) reichen kann.

Die Händigkeit der Probanden wurde mit dem *Edinburgh Handedness Questionnaire* (EHQ; Oldfield 1971) dokumentiert. 29 der 30 Probanden waren Rechtshänder, ein Proband (m) der Gruppe S war Linkshänder (siehe Tabelle 2). Zwischen den beiden Gruppen bestand gleichwohl kein signifikanter Unterschied bezüglich der Händigkeit ($p=0,34$). Auch bestand kein signifikanter Unterschied hinsichtlich Alter ($p=0,23$) und Geschlecht ($p=0,71$).

2.3 fMRT-Experimentaldesign

2.3.1 Konstruktion des fMRT-Paradigmas und Versuchsablauf

Zur Erfassung der neuronalen Korrelate der Erwartung und Wahrnehmung von Emotionen in Abhängigkeit von habituellen Mechanismen der Emotionsregulation wurde mittels Presentation[©]-Software ein fMRT-Paradigma konstruiert, das sowohl die bloße Ankündigung als auch die eigentliche Präsentation emotionaler Stimuli unterschiedlicher Valenz enthielt (siehe Abbildung 1). Aus dem *International Affective Picture System* (IAPS; Lang et al. 1997), einem bewährten, standardisierten Inventar emotions-induzierender Bilder wurden je 15 Motive negativer, positiver und neutraler Valenz ausgewählt, die mit denen von etlichen Vorstudien zur Erwartung emotionaler Stimuli übereinstimmten (Erk et al. 2006, Abler et al. 2007, Herwig et al. 2007). Dabei wurden Bilder mit einer Valenz im IAPS-Manual (*valence*-Zahlenwert zwischen 1 und 9) unter 3,8 als negativ, zwischen 3,8 und 6,5 als neutral und über 6,5 als positiv eingestuft. Diese Bilder waren in einer Vorstudie an 25 Medizinstudenten getestet und von diesen übereinstimmend als negativ, positiv bzw. neutral bewertet worden; somit war gewährleistet, dass die emotionale Valenz der ausgewählten Bilder auch im deutschen Kulturraum und von einem mit dem der vorliegenden Studie vergleichbaren Kollektiv gleichartig wahrgenommen wurde. Die neutralen Bilder wurden als Kontrollbedingung in das Paradigma einbezogen, um die für die Antizipation und Wahrnehmung der positiven und negativen Bilder spezifischen neuronalen Korrelate identifizieren zu können. Bei der Auswahl der negativen Bilder wurden bewusst nur solche mit Ekel erregendem Inhalt berücksichtigt, da diese nicht in erster Linie Angst auslösend sind, um die hier zu untersuchenden Konzepte der Emotionsregulation und Depressivität von klassischen Angststörungen abzugrenzen. Die emotionalen (negativen bzw. positiven) und neutralen Bilder unterschieden sich signifikant ($p < 0,01$) in ihrer emotionalen Erregung (*arousal*-Zahlenwert aus dem IAPS-Katalog, zwischen 1 und 9), was mit den normativen Angaben des IAPS-Manuals übereinstimmt; dabei waren die negativen Bilder am ausdrucksstärksten (*high arousing*), die neutralen am ausdruckschwächsten (*low arousing*). Bilder negativer und positiver Valenz waren einander

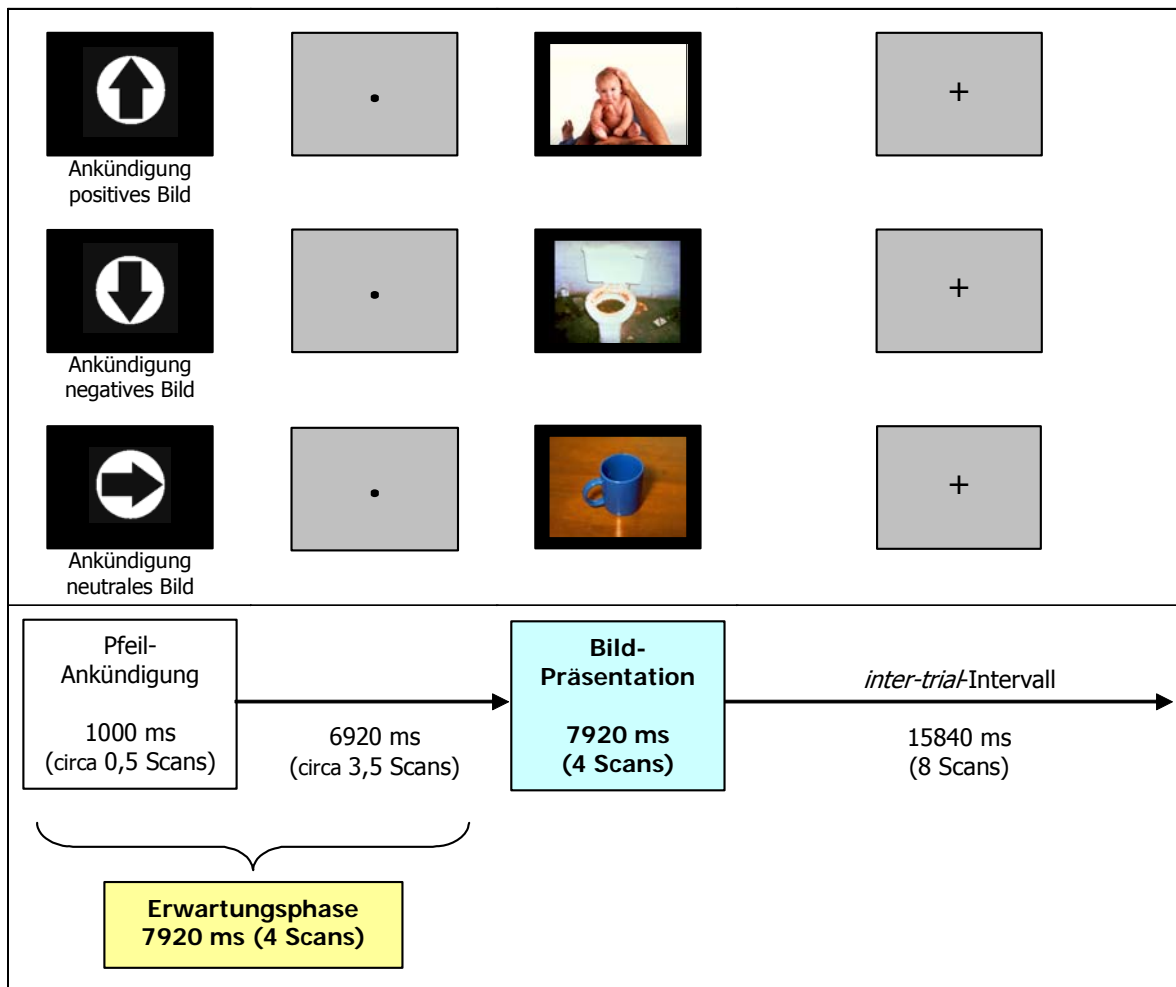


Abbildung 1: fMRT-Experimentaldesign

Exemplarisch dargestellt für ein positives, negatives und neutrales Bild.

Die Erwartungsphase setzte sich zusammen aus einer kurzen (visuellen) Ankündigung durch einen Pfeil nach oben, nach unten oder zur Seite, und aus der reinen Erwartungsphase mit lediglich einem schwarzen Fixationspunkt als visueller Stimulation. Anschließend folgte die Präsentation eines Bildes mit kongruenter Valenz zum vorausgegangen Pfeil (positiv, negativ oder neutral), gefolgt von einer Pause (*inter-trial-Intervall*) zum Abklingen des BOLD-Signals bis zum Beginn des nachfolgenden Blocks. Die Probanden wurden instruiert, sich bei Erscheinen des Ankündigungs-Pfeils innerlich intensiv auf ein entsprechendes Bild positiver, negativer oder neutraler Valenz einzustellen (Erwartungsphase) und dieses dann aufmerksam zu betrachten und auf sich wirken zu lassen (Präsentationsphase). Während des Experiments wurden insgesamt 45 derartige Blocks gezeigt, 15 einer jeden Valenz in pseudorandomisierter Reihenfolge.

Angegeben ist jeweils die Zeit in Millisekunden (ms) und in Scans, wobei die Dauer eines Scans (TR) 1980 ms betrug. Die Ankündigungspfeile betragen nur ca. ein Viertel der Bildschirmhöhe, die Bilder in etwa die Hälfte; beide Elemente sind also in der obigen Abbildung relativ zu groß dargestellt.

kontrolliert zugeordnet hinsichtlich inhaltlicher Kategorie (Gesichter, Tiere, Natur, Gegenstände, Essen).

Die insgesamt 45 Bilder wurden den Probanden während der fMRT-Messung in pseudorandomisierter Reihenfolge mittels einer Videobrille präsentiert. Jedes Bild wurde zunächst durch einen vorangehenden Pfeil angekündigt, der kongruent war mit der Valenz des jeweils nachfolgenden Bildes: durch einen Pfeil nach oben für

ein nachfolgend positives, einen Pfeil nach unten für ein negatives und einen Pfeil zur Seite für ein neutrales Bild. Die Probanden wurden instruiert, sich bei Erscheinen des Pfeils innerlich voll und ganz auf das nachfolgende Bild mit der dem Pfeil entsprechenden Valenz einzustellen und dieses intensiv zu erwarten. Die dann erscheinenden Bilder sollten die Versuchspersonen aufmerksam betrachten und auf sich wirken lassen; im Unterschied zu anderen Studien zur Untersuchung neuronaler Korrelate der Emotionsregulation (siehe beispielsweise Beauregard et al. 2001, Ochsner et al. 2002, Phan et al. 2005; Übersicht in Ochsner u. Gross 2005) wurden die Probanden bewusst nicht explizit gebeten, eine kognitive oder verhaltensmäßige Emotionsregulationsstrategie einzusetzen und beispielsweise die affektive Bedeutung der Bilder abzuschwächen, sie inhaltlich neu zu interpretieren oder ihre äußere Reaktion darauf zu unterdrücken. Dadurch sollten insbesondere die habituellen, also die auch bei nicht ausdrücklich präzisierter Regulationsaufgabe vorhandenen Unterschiede im Umgang mit Emotionen zwischen den beiden Studiengruppen und deren möglicher Einfluss auf unterschiedliche neuronale Aktivierungen zur Geltung kommen.

Die Erwartungsphase (insgesamt 7,92 Sekunden) begann mit dem Erscheinen der Ankündigungs-Pfeile, die für jeweils 1 Sekunde auf schwarzem Hintergrund zentriert zu sehen waren, danach folgte die reine Erwartungsphase von 6,92 Sekunden, in der die Probanden lediglich einen schwarzen Fixationspunkt sahen und sich intensiv auf die nachfolgenden Bilder einstellen sollten. In der anschließenden Präsentationsphase wurden die eigentlichen Bilder für 7,92 Sekunden gezeigt, ebenfalls auf schwarzem Hintergrund zentriert, gefolgt von einer Pause (sog. *inter-trial*-Intervall) von 15,84 Sekunden bis zum Erscheinen des nächsten Pfeils. Diese Pause, in der lediglich ein schwarzes, zentriertes Fixationskreuz zu sehen war, wurde bewusst lange gewählt, um einen Rückgang des BOLD-Signals zur Baseline und damit eine genauere Differenzierung zwischen Bildpräsentation und Erwartungsphase des jeweils nachfolgenden Stimulus zu ermöglichen. Eine Versuchseinheit (*trial*) dauerte somit 31,68 Sekunden, die Gesamtdauer des fMRT-Experiments betrug $45 \times 31,68$ Sekunden = circa 23 Minuten.

Nach den fMRT-Messungen wurde den Probanden ein Bilder-Fragebogen vorgelegt, der in pseudorandomisierter Reihenfolge zur Hälfte die 45 während des Expe-

riments präsentierten („korrekte“) und zur anderen Hälfte nicht gezeigte Motive („Distraktoren“) enthielt, die ebenfalls dem IAPS-Katalog entnommen waren. Korrekte und Distraktor-Bilder waren einander kontrolliert zugeordnet hinsichtlich Valenz (negativ, positiv, neutral), emotionaler Erregung (*arousal*) und inhaltlicher Kategorie, d.h., es bestanden keine signifikanten Unterschiede in diesen Bereichen; es wurde jedoch darauf geachtet, dass korrekte und Distraktor-Bilder nicht allzu ähnlich und Unterschiede bei den meisten Bildern deutlich erkennbar waren. Die Probanden sollten für jedes der insgesamt 90 Bilder des Fragebogens angeben, ob sie sich erinnerten, es bereits im Experiment gesehen zu haben oder nicht (Frage-
teil a); außerdem sollten sie auf einer Skala von 1 („sehr unsicher“) bis 9 („sehr sicher“) einschätzen, wie sicher sie sich an das Bild erinnerten (b). Zusätzlich sollten sie ihr subjektives Empfinden jeden Bildes ebenfalls auf einer Skala von 1 („sehr unangenehm“) über 5 („weder noch“) bis 9 („sehr angenehm“) bewerten (c).

2.3.2 fMRT-Procedere

Die MRT-Messungen wurden mit einem 3,0-Tesla-Kopf-Scanner (Siemens Allegra, Erlangen, Deutschland) der Abteilung Psychiatrie III der Universität Ulm durchgeführt. Zum Senden und Empfangen der Hochfrequenzsignale wurde eine Kopfspule des gleichen Herstellers verwendet. Die Probanden wurden im MRT-Scanner auf dem Rücken mit gepolstertem und fixiertem Kopf gelagert, um mögliche Bewegungen als Quelle von Artefakten zu minimieren. Zum Schutz vor den beim Messvorgang auftretenden lauten Geräuschen erhielten die Versuchspersonen Ohrstöpsel und Kopfhörer. Das oben geschilderte Paradigma wurde den Probanden während der funktionellen Messungen über eine an den Videoausgang des Präsentationscomputers angeschlossene LCD-Video-brille (Resonance Technologies, Northbridge, CA, USA) gezeigt; eine eventuell erforderliche Visusanpassung erfolgte individuell durch das Einlegen spezieller Kunststofflinsen.

Bei jedem Probanden wurde zunächst eine Localizer-Messung zur Orientierung über die genaue Position des Kopfes im MRT-Gerät angefertigt, im Anschluss daran folgte die Akquirierung der funktionellen Daten. Hierzu wurde eine T2*-gewichtete asymmetrische EPI-Sequenz (*echo-planar images*) in axialer Orientie-

nung verwendet (TR= 1980 ms, TE= 35 ms, Matrix 64 x 64 Pixel, Voxelgröße 3 x 3 x 5 mm, Sichtfeld= 192 mm, Flip-Winkel= 90°). Eine Einzelaufnahme umfasste dabei 30 Schichten mit einer Schichtdicke von 3,2 mm und einer Schichtlücke (*distance factor*) von 25 Prozent, entsprechend 0,8 mm. Die Schichtführung erfolgte parallel zu einer gedachten Verbindung zwischen Commissura anterior und Commissura posterior (AC-PC-Linie), um das gesamte Gehirn zu erfassen. In einer funktionellen Messung wurden insgesamt 732 Aufnahmen (Volumina) des gesamten Gehirns gewonnen, von denen jeweils die ersten 4 aufgrund von zunächst auftretenden Äquilibrationseffekten im Scanner verworfen wurden; insgesamt gingen damit 728 Volumina pro funktionellem Block in die Datenauswertung ein.

2.4 Datenauswertung

2.4.1 Fragebögen und Skalen

Die Erfassung und statistische Auswertung der vor und nach den fMRT-Messungen von den Probanden ausgefüllten Fragebögen und Rating-Skalen erfolgte mit Hilfe der Programme Microsoft Excel[®] und Statistica[®], Version 6.1. Die Auswerteanleitungen für die Ermittlung des Summenwertes der verwendeten psychopathologischen Selbsteinschätzungsinstrumente (ADS, STAI-S, STAI-T) wurden genau beachtet. Die von den Probanden nach den Messungen im vorgelegten Bilder-Fragebogen (post-Scan-Fragebogen) abgegebenen Einschätzungen des eigenen Erinnerungsvermögens (Frageteil a) und des subjektiven Empfindens der gezeigten Bilder (Frageteil c) wurden zur Auswertung transformiert: Für den Frageteil a („Erinnern Sie sich, das Bild im Experiment gesehen zu haben?“) wurde die Korrekt- bzw. Fehlerhaftigkeit der abgegebenen Antworten erfasst (d.h. Bild im Experiment tatsächlich gesehen und als solches erkannt/nicht erkannt oder Bild im Experiment nicht gesehen und als solches erkannt/nicht erkannt). Für den Frageteil c („Wie unangenehm oder angenehm finden Sie das Bild im Allgemeinen?“) wurde die von den Probanden verwendete neunstufige Beantwortungsskala (von 1= „sehr unangenehm“ über 5= „weder noch“ bis 9= „sehr angenehm“) umgewandelt in eine fünfstufige Skala, bei der die bisherige Mitte (von den Probanden ab-

gegebener Wert „5“) dem Wert „1“ entsprach und die Abweichung hiervon nach beiden Seiten angegeben wurde, d.h. von 1 (entsprechend „5“, keine Abweichung von der Mitte) bis 5 (entsprechend „1“ bzw. „9“, starke Abweichung von der Mitte); von den Probanden als besonders positiv oder negativ eingeschätzte Bilder erhielten somit hohe, als eher neutral eingeschätzte Bilder hingegen niedrige Werte. Damit wurde also nicht mehr die Bildvalenz (negativ/positiv/neutral), sondern die subjektiv empfundene Intensität der in den Bildern ausgedrückten Emotionen erfasst. Diese transformierten Valenzwerte fanden im Rahmen der parametrischen Modulation auch Eingang in die Auswertung der fMRT-Daten (siehe 2.4.2.2). Die erhobenen Werte der Fragebögen und Skalen wurden mittels t-Tests auf statistische Signifikanz hinsichtlich eventueller Gruppenunterschiede (Gruppe R versus Gruppe S) überprüft; zur Analyse von Bezügen der verschiedenen Variablen untereinander wurden Pearsonsche Korrelationskoeffizienten berechnet. Für sämtliche durchgeführten Analysen wurde ein Signifikanzniveau von $p < 0,05$ verwendet.

2.4.2 Auswertung der fMRT-Daten

2.4.2.1 Vorverarbeitung und allgemeine Prinzipien der statistischen Analyse

Die funktionelle Auswertung erfolgte mit dem auf Basis von MatLaB, Version 6.2 (MathWorks Inc., Natick, MA, USA), betriebenen Softwarepaket „Statistical parametric mapping“ (SPM2, Wellcome Department for Cognitive Neurology, London, UK). Diese Software ermöglicht die schrittweise statistische Analyse der fMRT-Daten, die sich hier in die Vorverarbeitung (*preprocessing*) und die anschließende Erstellung und Berechnung des statistischen Modells untergliederte (zur grundlegenden Theorie siehe Friston et al. 1995).

Die MRT-Daten unterlagen bei ihrer Akquirierung einer Reihe von äußeren Einflüssen, die zu einer Abschwächung oder zu unerwünschten Veränderungen des Signals führen und somit die funktionellen Ergebnisse verfälschen konnten, beispielsweise Bewegungen der Probanden im Scanner. Angesichts der Tatsache, dass überdies der stimulusspezifische Anstieg des MRT-Signals, d.h. die Grauwertunterschiede, in der Regel nur etwa 0,5 bis 1 Prozent des Ausgangssignals betra-

gen, erscheint es verständlich, dass die gewonnenen fMRT-Rohdaten zunächst im Rahmen der Vorverarbeitung schrittweise aufbereitet werden mussten für die anschließende statistische Auswertung.

Der erste Schritt der Vorverarbeitung korrigierte den technisch bedingten Umstand, dass die einzelnen Schichten, aus denen sich jede funktionelle Gesamtaufnahme des Gehirns zusammensetzt, nicht gleichzeitig, sondern konsekutiv während der Dauer eines Scans (*time of repetition*, TR) aufgenommen wurden. Die unterschiedlichen Aufnahmezeiten wurden also auf einen einheitlichen Zeitpunkt geführt, die Einzelbilder zu einem Gesamtbild verrechnet. Durch dieses sog. *slice timing* wurde eine erhebliche Verbesserung der Signaldetektion erhofft.

Der folgende Schritt diente der Korrektur von trotz Fixierung fast unvermeidlichen Kopfbewegungen der Versuchspersonen während den Messungen und war für die Auswertung der Daten von entscheidender Bedeutung. Die von der SPM-Software durchgeführte Bewegungskorrektur (*realignment*) beruht auf der Methode der Transformation eines „starren“ Körpers (*rigid-body-transformation*) (Friston et al. 1996), bei der die Intensitäten der Voxel (kleinste Einheit einer MRT-Aufnahme, hier mit einer Größe von 2 x 2 x 2 mm) einer Referenzaufnahme (hier der jeweils erste Scan einer Messreihe) mit denen der nachfolgenden Aufnahmevolumenta verglichen und diese so ausgerichtet werden, dass die Quadratdifferenzen minimiert werden. Dieses Verfahren ermöglichte eine verhältnismäßig gute Korrektur von Verschiebungen bis zu maximal 1 mm zwischen zwei Volumina in den drei Raumachsen; Datensätze, die darüber hinausgehende Bewegungsartefakte aufwiesen, wurden von der weiteren Auswertung ausgeschlossen (siehe 2.1).

In der sich anschließenden Normalisierung (*normalization*) (Details siehe Ashburner u. Friston 1999) wurden die Originaldaten mittels einer nicht-linearen räumlichen Transformation in einen standardisierten dreidimensionalen Raum gebracht, so dass die individuellen Daten der einzelnen Probanden untereinander vergleichbar und Berechnungen auf Gruppenebene möglich wurden. Das von SPM2 verwendete Template (Montreal Neurological Institute, MNI) beruht auf den gemittelten strukturellen Aufnahmen von 152 Individuen und entspricht annäherungsweise dem anatomischen Raum des Talairach-Atlas (Talairach u. Tournoux 1988). Durch diese Transformation kamen die gleichen anatomischen Strukturen

immer an denselben Koordinaten zu liegen; die hier verwendete Voxelgröße betrug $2 \times 2 \times 2$ mm. Darüber hinaus wurden die Daten zur Verbesserung des Signal-Rausch-Verhältnisses mit einem Gauß'schen Integralkern von 8 mm Halbwertsbreite räumlich geglättet; durch dieses sog. *smoothing* wurden große Signalsprünge innerhalb der Datensätze eliminiert (Details siehe Friston et al. 2000). Überdies wurde ein Frequenzfilter (sog. *high-pass-filter*) über die Daten gelegt zur Reduzierung von Artefakten, die durch interferierende Signale niedriger Frequenz, etwa Atmung oder Herzschlag, entstehen konnten.

Nach diesen allgemeinen Schritten der Vorverarbeitung wurde zur Analyse der funktionellen, d.h. der mit dem Paradigma verbundenen Hirnaktivierungen ein statistisches Modell (Design-Matrix, siehe Abbildung 2) gemäß den Annahmen des Allgemeinen Linearen Modells (Regressionsanalyse) erstellt und berechnet (siehe Worsley u. Friston 1995). Prinzipiell wurde dabei der Analyse ein kanonischer, d.h. ein gemäß dem Paradigma erwarteter, gewissermaßen „idealer“ Signalverlauf der hämodynamischen Antwortfunktion (*hemodynamic response function*, HRF) zugrunde gelegt; anschließend wurde der Grad der Übereinstimmung des erwarteten mit dem tatsächlich registrierten Signalverlauf berechnet. Dazu wurde für jedes Voxel ein univariater Standardtest (t-Test) auf Signifikanz durchgeführt; in der vorliegenden Studie wurde hierfür im Allgemeinen eine Schwelle von $p < 0,001$ unkorrigiert gewählt. Das bedeutet, dass die Wahrscheinlichkeit falsch positiver Ergebnisse, beispielsweise einer rein zufälligen oder artefaktbedingten Voxelaktivierung, damit auf unter 0,1 Prozent gesenkt wurde. Um die Wahrscheinlichkeit falsch positiver Aktivierungen weiter zu reduzieren, wurde auf Clusterebene (Verband mehrerer benachbarter Voxel) zusätzlich korrigiert ($p < 0,05$). Zur anschließenden grafischen Darstellung der Ergebnisse wurden die fMRT-EPI-Daten mit den anatomisch hochaufgelösten T1- und T2-gewichteten Daten koregistriert.

2.4.2.2 Funktionelle Auswertung: Statistische Einzelanalyse (*first-level*-Analyse)

In der statistischen Einzelanalyse wurden die funktionellen Daten jedes einzelnen Probanden separat ausgewertet. Dies geschah ereigniskorreliert (*event-related*), d.h., die aufgenommenen Daten wurden über definierte Regressoren zeitlich exakt

den verschiedenen Stimuli des Paradigmas (Ankündigungspfeile und Bilder) zugeordnet. Dadurch wurde der gemäß Paradigma erwartete, „ideale“ Verlauf der HRF während des Experiments als sog. *boxcar*-Funktion modelliert, mit der HRF gefaltet und dann mit dem realen Signalverlauf verglichen. Dies erlaubte es, die gefundenen Hirnaktivierungen tatsächlich mit durch das Paradigma bewirkten Veränderungen der neuronalen Aktivität zu erklären.

In der vorliegenden Studie wurden zur Erstellung der Design-Matrix (siehe Abbil-

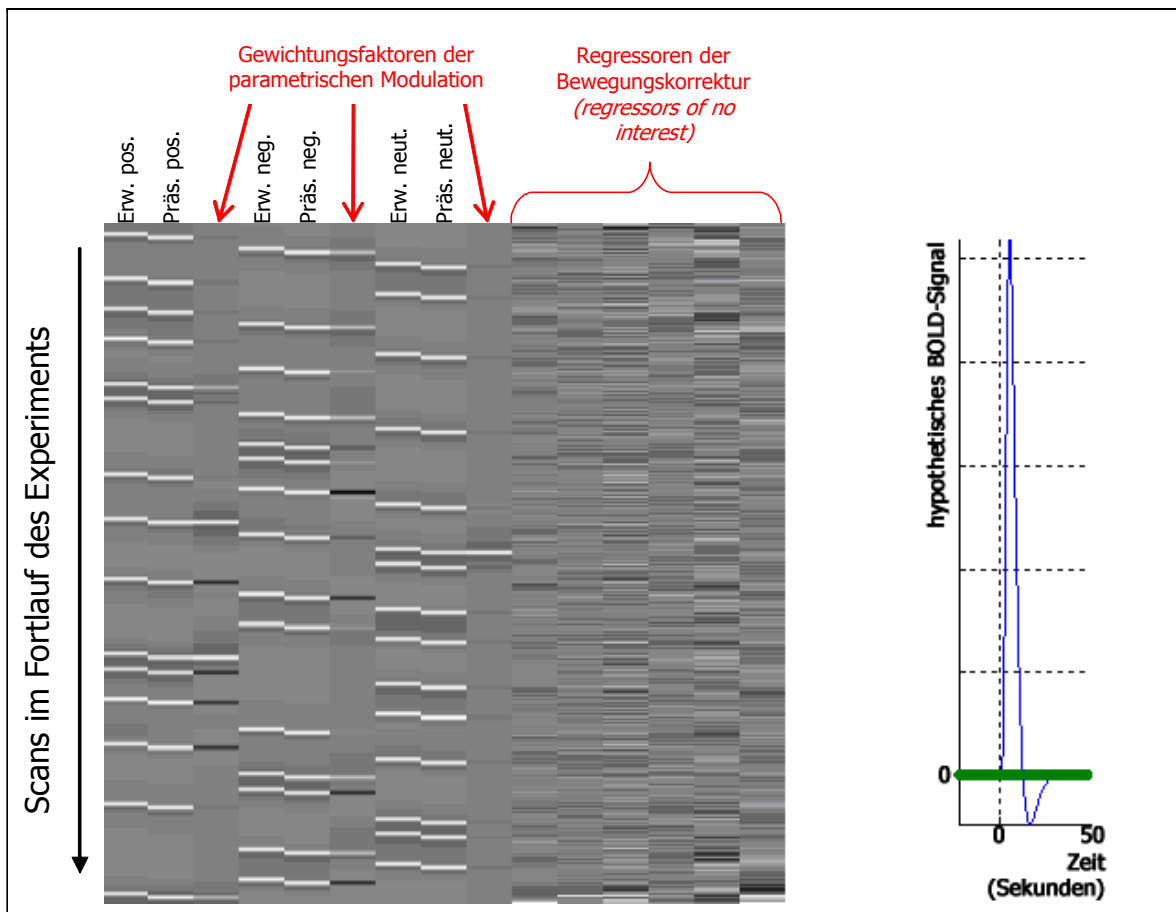


Abbildung 2: Design-Matrix (links) und hypothetischer BOLD-Signalverlauf (rechts)

Erw. pos.: Erwartung positiver Bilder; Präs. pos.: Präsentation positiver Bilder; Erw. neg.: Erwartung negativer Bilder; Präs. neg.: Präsentation negativer Bilder; Erw. neut.: Erwartung neutraler Bilder; Präs. neut.: Präsentation neutraler Bilder.

Jede der beschrifteten Säulen in der Design-Matrix entspricht einem Regressor (*regressors of interest*). Die Daten der drei Präsentationsphasen wurden im Rahmen der parametrischen Modulation einer individuellen Gewichtung unterzogen; die zugehörigen Gewichtungsfaktoren folgen jeweils als zusätzliche Säule hinter der jeweiligen Präsentationsphase. Zusätzlich kommen die Regressoren der Bewegungskorrektur (*regressors of no interest*) hinzu (siehe Text). Jeder der weißen waagrechten Balken innerhalb der Regressoren der Design-Matrix entspricht einem Stimulus (Ankündigungspfeil bzw. Bildpräsentation), der zu einem zeitlich exakt definierten Zeitpunkt im Ablauf des Experiments auftrat (15 Stimuli pro Bedingung, Bildpräsentation jeweils unmittelbar nach dem zugehörigen Ankündigungspfeil). Zu jedem dieser Zeitpunkte wird der Analyse ein kanonischer Verlauf des BOLD-Signals, wie er rechts qualitativ dargestellt ist, zugrunde gelegt. Somit ergibt sich über den gesamten Verlauf des Experiments ein genau definierter „idealer“ Verlauf der hämodynamischen Antwortfunktion (HRF), der mit dem realen Signalverlauf verglichen wird.

dung 2) sechs Regressoren (*regressors of interest*) eingeführt, jeweils einer für die drei Erwartungsphasen (Erwartung negativ, Erwartung positiv und Erwartung neutral) sowie jeweils einer für die drei Präsentationsphasen (Präsentation negativ, Präsentation positiv und Präsentation neutral). Die fMRT-Daten der drei Präsentationsphasen (Präsentation negativ, Präsentation positiv und Präsentation neutral) wurden darüber hinaus einer sog. parametrischen Modulation unterzogen, die eine Gewichtung der Daten mit einem definierbaren Parameter vornahm. Hierzu wurden die subjektiven Bewertungen der präsentierten Bilder aus dem post-Scan-Fragebogen (Frageteil c) herangezogen. Die von den Probanden abgegebenen Werte zwischen 1 und 9 wurden zunächst, wie in 2.4.1 beschrieben, transformiert in eine fünfstufige Skala (1 bis 5 mit zunehmender Abweichung von der Mitte); diese transformierten Werte wurden als Gewichtungsfaktoren für die Regressoren der drei Präsentationsphasen nach Valenz getrennt (negativ, positiv, neutral) in die Design-Matrix einbezogen. Das bedeutet, dass die funktionellen Daten für jeden einzelnen Probanden individuell mit den Bewertungen aus dem post-Scan-Fragebogen gewichtet wurden und somit das subjektive Empfinden der im Experiment präsentierten Bilder bei der Analyse berücksichtigt wurde; dies kann nachweislich zu einer weiteren Verbesserung der Signaldetektion führen (Phan et al. 2003). Überdies wurden die aus der Vorverarbeitung gewonnenen Parameter der Bewegungskorrektur (*realignment*, siehe 2.4.2.1) in die Erstellung der Design-Matrix als sog. *regressors of no interest* einbezogen.

Durch die gezielte Kombination der sechs basalen Regressoren wurden weitere Kontraste berechnet, wobei (entsprechend der Vorstudien zur Erwartung und Präsentation emotionaler Stimuli) insbesondere die folgenden von Interesse waren:

- 1) Erwartung negativer Bilder versus Erwartung neutraler Bilder (Erw. neg. > Erw. neut.),
- 2) Erwartung positiver Bilder versus Erwartung neutraler Bilder (Erw. pos. > Erw. neut.),
- 3) Präsentation negativer Bilder versus Präsentation neutraler Bilder (Präs. neg. > Präs. neut.),
- 4) Präsentation positiver Bilder versus Präsentation neutraler Bilder (Präs. pos. > Präs. neut.).

2.4.2.3 Funktionelle Auswertung: Statistische Gruppenanalyse (*second-level* Analyse)

In der statistischen Gruppenanalyse wurden die bei der Einzelanalyse erstellten Kontrastbilder (sog. „*conimages*“) der funktionellen Daten auf Gruppenebene zusammengefasst. Da sich die individuell stark variablen Aktivierungsmuster auf Gruppenebene ausgleichen, werden hierdurch erst generelle Aussagen zu Hirnaktivierungen möglich; in der Gruppenanalyse gefundene Aktivierungen sind also wahrscheinlich nicht auf (unsystematische) Aktivierungen von Einzelpersonen zurückzuführen, sondern lassen Rückschlüsse auf neuronale Muster in einem größeren Kollektiv, möglicherweise in der Allgemeinbevölkerung, zu.

Zur funktionellen Analyse auf Gruppenebene wurde im vorliegenden Experiment eine statistische Signifikanztestung der Grauwertverteilungen mittels univariatem t-Test über mehrere Subjekte durchgeführt. Damit wurden zunächst die kontrast-spezifischen Aktivierungsmuster über alle Probanden zusammen ermittelt (Gruppe R + Gruppe S; *one-sample* t-Test über 30 Subjekte), um eine Orientierung über die in den Daten enthaltenen Haupteffekte zu gewinnen. Anschließend wurden die beiden Gruppen separat ausgewertet (Gruppe R bzw. Gruppe S; *one-sample* t-Test über 16 bzw. 14 Subjekte), und im dritten Schritt miteinander verglichen (Gruppe R versus Gruppe S bzw. Gruppe S versus Gruppe R; *two-sample* t-Test über 30 Subjekte).

Da bei der Analyse der funktionellen Daten auf Gruppenebene nur differenzielle Unterschiede ermittelt wurden, war zunächst nicht ersichtlich, ob es sich bei Aktivierungen, die sich in den Gegenkontrasten (z.B. Erw. neg. > Erw. neut.) zeigten, tatsächlich um eine Mehraktivierung (Signalzunahme) der einen (im Beispiel Erw. neg.), oder aber um eine Minderaktivierung (Signalabnahme) der anderen Bedingung (im Beispiel Erw. neut.) handelte. Aufschluss hierüber gab der genaue zeitliche Signalverlauf während der Dauer jeder Einzelbedingung, der für einige der in der *second-level*-Analyse gefundenen Regionen untersucht wurde. Hierzu wurden für jeden Probanden die Grauwerte einer Region (als Mittelwert über alle in ein Cluster einbezogenen Voxel) der 16 Scans einer Versuchseinheit (*trial*) aus den Daten extrahiert und nach Bedingungen (negativ/positiv/neutral) sortiert (Mittelwert über die 15 Stimuli pro Bedingung). Nach Mittelung der Werte über die Pro-

banden konnte der Signalverlauf innerhalb einer Region für jede einzelne Bedingung grafisch dargestellt werden. In der Regel wurden die Signalverläufe der Gruppe R und der Gruppe S gesondert extrahiert und dargestellt; die Grauwerte wurden mittels t-Tests auf signifikante Gruppenunterschiede geprüft.

Da für die ventrale und die erweiterte Amygdala a-priori-Hypothesen bestanden, wurden diese Regionen zusätzlich einer sog. „ROI“-Analyse (*region of interest*) unterzogen. Hierzu wurde für die ventrale Amygdala die vordefinierte anatomische ROI der SPM-Toolbox „WFU-PickAtlas“ (Maldjian et al. 2003) verwendet; für die erweiterte Amygdala wurde die in einer Vorstudie (Abler et al. 2007) gefundene Aktivierung der erweiterten Amygdala (*sublenticular extended amygdala*, SLEA) bei der Erwartung negativer Bilder als ROI definiert und als Maske über die funktionellen Daten der vorliegenden Studie gelegt. Damit wurde gleichzeitig die Kongruenz der hypothetisierten Aktivierungen der erweiterten Amygdala mit den in der erwähnten Vorstudie gefundenen Aktivierungen geprüft.

Auf der Ebene der Gruppenanalyse wurden schließlich potenzielle Korrelationen der funktionellen Hirnaktivierungen mit den psychologischen und psychopathologischen Scores aus den Fragebögen sowie den Ergebnissen des post-Scan-Bilder-Fragebogens gerechnet. Dazu wurden mit Hilfe des in SPM2 implementierten *simple-regression*-Modells die individuellen Summenscores der Probanden (ungeachtet der Gruppenzugehörigkeit) als Kovariaten definiert und jedes Voxel eines *conimage* einer Analyse auf statistisch signifikante Korrelation mit diesen Werten unterzogen. Korreliert wurden so in verschiedenen Kontrasten der Neubewertungs-Score und der Suppressions-Score des ERQ sowie der ADS-, STAI-S- und STAI-T-Summenwert, ferner im Verlauf der weiterführenden Auswertung die im post-Scan-Fragebogen von den Probanden abgegebene subjektive Einschätzung der Bildvalenz (Frageteil c). Um mögliche Zusammenhänge aktivierter Hirnregionen untereinander zu erfassen, möglicherweise sogar im Sinne einer direkten Beeinflussung, wurden die im Zuge der Signalverlaufsextrahierung gewonnenen Grauwerte ausgewählter Regionen der *second-level*-Analyse untereinander korreliert.

3. ERGEBNISSE

3.1 Psychologische und psychopathologische Fragebögen und Skalen

Über die Ergebnisse der vor den fMRT-Messungen erhobenen Fragebögen und Skalen geben Tabelle 3 und Abbildung 3 Auskunft.

Die beiden Studiengruppen unterschieden sich, wie durch die Zuteilung der Probanden beabsichtigt, hoch signifikant in den Neubewertungs- und Suppressionscores des ERQ (p jeweils $<0,001$). Die Spanne der ADS-Summenscores reichte von 2 bis 16 in der Gruppe R und von 3 bis 19 in der Gruppe S; alle Probanden waren also unter dem Grenzwert von 23 und damit klinisch frei von Depressionen, zumal auch im Vorfeld der Messungen kein Proband anamnestisch von einer aktuellen oder vergangenen depressiven Erkrankung berichtete (siehe auch 2.1). Die Gruppe S wies im Vergleich zur Gruppe R einen um über 2,5 Punkte höheren mittleren ADS-Summenscore auf (siehe Abbildung 3, links), dieser Unterschied war jedoch nicht signifikant ($p=0,13$).

Der mittlere Summenscore des STAI-S lag in Gruppe R nicht nur geringfügig höher als in Gruppe S (keine Signifikanz, $p=0,77$), sondern war insbesondere signifikant höher als der mittlere Summenscore des STAI-T in der selben Gruppe ($p<0,01$); das Niveau der vor den fMRT-Messungen im STAI-S erfassten Ängstlichkeit (Angst als Zustand) lag also bei den Probanden der Gruppe R über deren üblichen Niveau

Tabelle 3: Psychologische und psychopathologische Scores der Studiengruppen

ERQ: *Emotion Regulation Questionnaire*; ADS: Allgemeine Depressions Skala; STAI-S: State-Trait-Angstinventar, *State*-Skala; STAI-T: State-Trait-Angstinventar, *Trait*-Skala; angegeben sind jeweils Mittelwert und Standardabweichung.

Merkmale	Gruppe R	Gruppe S
Neubewertungs-Score (ERQ)	5,48 ($\pm 0,42$)	3,58 ($\pm 0,55$)
Suppressions-Score (ERQ)	2,38 ($\pm 0,75$)	5,19 ($\pm 0,47$)
ADS (Summenwert)	7,19 ($\pm 3,95$)	9,71 ($\pm 4,78$)
STAI-S (Summenwert)	34,5 ($\pm 6,52$)	33,93 ($\pm 3,58$)
STAI-T (Summenwert)	30,63 ($\pm 7,45$)	33,79 ($\pm 5,26$)

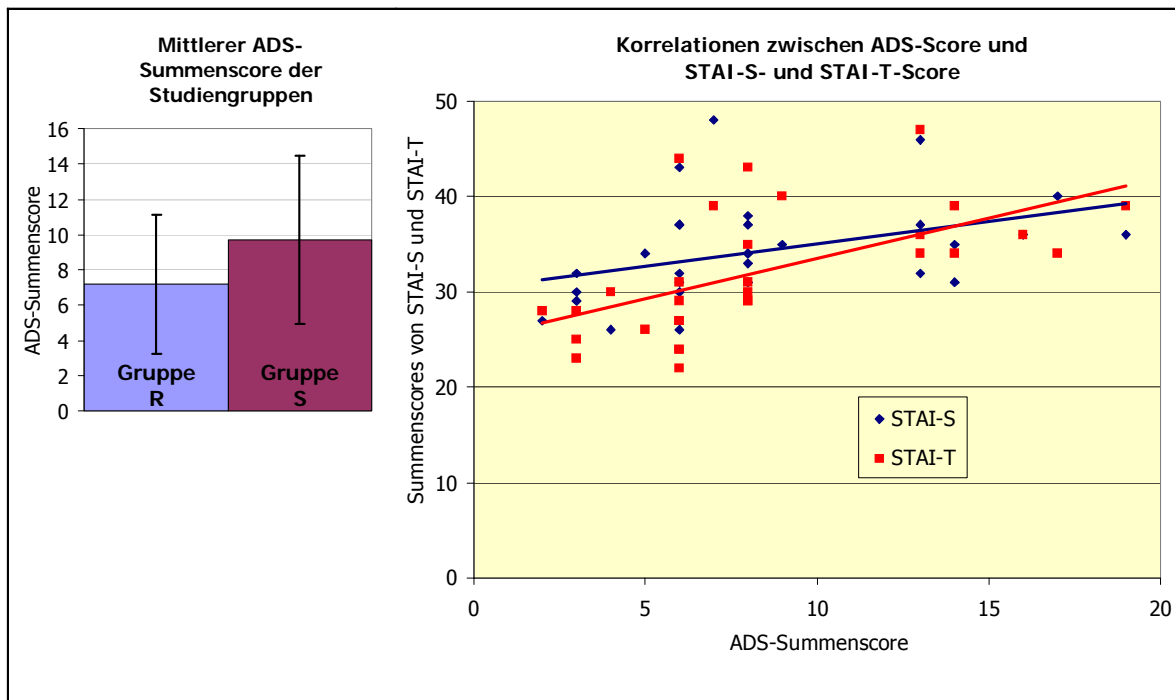


Abbildung 3: Ergebnisse der psychopathologischen Skalen

ADS: Allgemeine Depressions Skala; STAI-S: State-Trait-Angstinventar, *State*-Skala; STAI-T: State-Trait-Angstinventar, *Trait*-Skala.

Linke Grafik: Der mittlere ADS-Summscore der Gruppe S lag mehr als 2,5 Punkte über dem der Gruppe R, dieser Unterschied war jedoch nicht signifikant ($p=0,13$).

Rechte Grafik: Der ADS-Summscore korrelierte positiv mit den Summscores von STAI-S ($r=0,40$) und STAI-T ($r=0,57$) bei den Probanden beider Gruppen zusammen.

der Angst (als Eigenschaft, erfasst im STAI-T). Dieser Unterschied zeigte sich nicht in Gruppe S (keine Signifikanz). Der Summscore des STAI-T lag in Gruppe S durchschnittlich über 3 Punkte über dem der Gruppe R, wenngleich dieser Unterschied nicht signifikant war ($p=0,19$).

Bei den Probanden beider Gruppen bestanden keine signifikanten Korrelationen zwischen den ERQ- (Neubewertungs- bzw. Suppressions-) Scores und den psychopathologischen Skalen (ADS, STAI-S, STAI-T; p jeweils $>0,05$). Eine statistisch signifikante positive Korrelation wurde hingegen über alle Probanden zusammen (Gruppe R + S) zwischen dem ADS-Wert und den Summscores von STAI-S und STAI-T gefunden ($r=0,40$, $p=0,03$ für STAI-S bzw. $r=0,57$, $p<0,01$ für STAI-T), d.h., je mehr depressive Symptome die Probanden verspürten, desto größer war auch die selbst eingeschätzte Angst als Zustand bzw. als Eigenschaft (siehe Abbildung 3, rechts). Diese positiven Korrelationen waren deutlicher in Gruppe S ($r=0,60$, $p=0,02$ für STAI-S bzw. $r=0,57$, $p=0,03$ für STAI-T), in Gruppe R korre-

lierte nur der STAI-T-Summenscore signifikant mit dem ADS-Wert ($r=0,56$, $p=0,03$), nicht hingegen der STAI-S-Summenscore ($r=0,38$, $p=0,15$).

Alle Probanden bestätigten nach den funktionellen Messungen, dass sie, wie instruiert, bei Erscheinen der Ankündigungspfeile die entsprechenden Bilder innerlich erwarteten und diese dann aufmerksam betrachteten.

3.2 Post-Scan-Bilder-Fragebogen

In dem nach den fMRT-Messungen vorgelegten Bilder-Fragebogen (Auswertung siehe Tabelle 4) erkannten die Probanden beider Gruppen mit geringer Fehlerquote die während des Experiments gesehenen Bilder wieder (Frageteil a): im Durchschnitt wurden von beiden Gruppen knapp 95 Prozent der insgesamt 90 Bilder des Fragebogens richtig als korrekte bzw. Distraktor-Bilder identifiziert. Dabei bestanden keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen, weder in der

Tabelle 4: Post-Scan-Bilder-Fragebogen

alle: Bilder aller Valenzen zusammen; neg.: Bilder negativer Valenz; pos.: Bilder positiver Valenz; neut.: Bilder neutraler Valenz; angegeben sind jeweils Mittelwert und Standardabweichung. Erläuterungen siehe Text.

Frageteil a: „Erinnern Sie sich, das Bild im Experiment gesehen zu haben?“; Antwortmöglichkeiten: „Ja“/„Nein“.

Frageteil b: „Wie sicher sind Sie, dass Sie das Bild (nicht) wieder erkennen?“; Skala von 1 = „sehr unsicher“ bis 9 = „sehr sicher“.

Frageteil c: „Wie unangenehm oder angenehm finden Sie das Bild im Allgemeinen?“; Skala von 1 = „sehr unangenehm“ über 5 = „weder noch“ bis 9 = „sehr angenehm“.

*: Die Probanden der Gruppe R machten im Durchschnitt signifikant weniger Fehler bei negativen als bei neutralen und positiven Bildern ($p=0,04$). Weitere Erklärungen im Text.

	Gruppe R				Gruppe S			
	alle	neg.	pos.	neut.	alle	neg.	pos.	neut.
Frageteil a								
Anzahl der fehlerhaften Antworten im Durchschnitt	5,31 (±4,39)	0,88* (±1,78)	2,31* (±2,06)	2,13* (±1,78)	4,64 (±5,12)	0,71 (±1,20)	1,79 (±2,15)	2,14 (±2,71)
Frageteil b								
Sicherheit der Bildwiedererkennung	8,32 (±0,67)	8,51 (±0,56)	8,26 (±0,68)	8,19 (±0,86)	8,45 (±0,56)	8,60 (±0,75)	8,43 (±0,52)	8,33 (±0,61)
Frageteil c								
Subjektive Einschätzung der Bildvalenz	5,06 (±2,25)	2,24 (±0,59)	7,46 (±0,75)	5,49 (±0,41)	5,12 (±2,00)	2,55 (±0,39)	7,20 (±0,50)	5,62 (±0,39)

Gesamtfehleranzahl ($p=0,71$) noch bei negativen ($p=0,77$), positiven ($p=0,50$) oder neutralen Bildern ($p=0,98$) gesondert. Alle Probanden zusammen (Gruppe R + S) und besonders die Probanden der Gruppe R machten im Durchschnitt signifikant weniger Fehler bei negativen als bei neutralen und positiven Bildern ($p=0,009$ für beide Gruppen bzw. $0,04$ für Gruppe R). Bei der Fehlerverteilung hinsichtlich der inhaltlichen Kategorie (Gesichter, Tiere, Natur, Gegenstände, Essen) bestanden keine signifikanten Gruppenunterschiede (p jeweils $>0,20$). Bei allen Probanden (Gruppe R + S) war die Merkfähigkeit bei ausdrucksstärkeren Bildern besser: in dem Drittel mit den Bildern höchster emotionaler Erregung (hoher *arousal*-Wert) wurden signifikant ($p=0,03$) weniger Fehler bei der Bildidentifizierung (korrekt/Distraktor) gemacht als in dem Drittel mit den Bildern niedrigster emotionaler Erregung (niedriger *arousal*-Wert); dabei bestand kein Gruppenunterschied ($p=0,65$).

Passend zur geringen Fehlerquote war die hohe selbst eingeschätzte Sicherheit der Versuchspersonen bei der Bildwiedererkennung, die im Frageteil b erfragt wurde: auf einer Skala von 1 („sehr unsicher“) bis 9 („sehr sicher“) bewerteten die Probanden diese durchschnittlich zwischen 8 und 9. Auch hierbei konnten keine Unterschiede zwischen den beiden Gruppen nachgewiesen werden ($p>0,20$ für alle Vergleiche); auch bestand keine signifikante Korrelation der ERQ-Scores mit der Sicherheitseinschätzung. Die Fehleranzahl im Frageteil a korrelierte hingegen für beide Gruppen zusammen signifikant negativ mit der im Frageteil b selbst eingeschätzten Sicherheit ($r=-0,59$, $p<0,001$), d.h., je unsicherer sich die Probanden subjektiv an die Bilder erinnerten, desto mehr Fehler machten sie auch tatsächlich bei der Unterscheidung zwischen bereits bekannten und neuen Bildern.

Im Frageteil c sollten die Probanden auf einer Skala von 1 bis 9 bewerten, wie unangenehm (1) oder angenehm (9) sie das abgebildete Motiv im Allgemeinen fanden, unabhängig davon, ob sie es bereits im Experiment gesehen hatten oder nicht. Die so eingeschätzten Bildvalenzen für negative, positive und neutrale Bilder waren klar voneinander abgegrenzt mit einem Mittelwert im Bereich von 5 und stimmten darüber hinaus in hohem Maße mit den aus dem IAPS-Manual entlehnten *valence*-Werten überein ($r=0,96$ für Gruppe R bzw. $0,94$ für Gruppe S, p jeweils $<0,001$). Zwischen den beiden Gruppen bestanden geringfügige, jedoch

nicht signifikante Unterschiede in der Bildbewertung: Die Probanden der Gruppe S schätzten im Vergleich zu denen der Gruppe R die negativen und neutralen Bilder des Fragebogens um durchschnittlich 0,31 bzw. 0,13 Punkte positiver ($p=0,10$ bzw. $0,38$) und die positiven Bilder um durchschnittlich 0,26 Punkte negativer ($p=0,27$) ein. Ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen bestand in der Bewertung allein der Bilder, die auch tatsächlich im Experiment zu sehen waren („korrekte“ Bilder): hier wurden die negativen Bilder von den Probanden der Gruppe S mit 2,54 im Durchschnitt signifikant positiver bewertet als von denen der Gruppe R mit 2,08 ($p=0,02$).

3.3 fMRT-Untersuchung

3.3.1 *second-level*-Analyse: Gesamteffekte der Gruppenanalyse

Die in Tabelle 5 dargestellten Aktivierungen geben Aufschluss über die Gesamteffekte der funktionellen Auswertung über alle 30 Probanden (Gruppe R + Gruppe S). In allen nachfolgenden Tabellen werden für die gefundenen Hirnaktivierungen entweder die anatomische oder die in der Hirnforschung gebräuchliche funktionelle Bezeichnung, die Brodmann-Area (BA), sowie der T-Wert des lokalen Maximums und dessen Koordinaten (x , y , z) im stereotaktischen Raum nach Talairach u. Tournoux (1988) angegeben. Zur Unterscheidung der ventralen von der dorsal davon gelegenen sublentikulär erweiterten Amygdala (*sublenticular extended amygdala*, SLEA) wurde die von Kim et al. (2004) vorgeschlagene Definition angewandt; demzufolge wurden Cluster oberhalb einer Linie von $z=-10$ im Talairach-Raum als Teil der erweiterten, Cluster unterhalb dieser Grenze als Teil der ventralen Amygdala klassifiziert. Der mediale präfrontale Kortex (MPFC) wurde nach Amodio u. Frith (2006) in den posterior-rostralen MPFC (prMPFC; die üblichere Bezeichnung hierfür ist dorsomedialer präfrontaler Kortex, DMPFC), den anterior-rostralen MPFC (arMPFC) und den orbito-medialen frontalen Kortex (OMFC) untergliedert. Im anterioren Gyrus cinguli (*anterior cingulate cortex*, ACC) wurde nach Bush et al. (2000) der rostrale (rACC), dorsale (dACC) und kaudale (cACC) Anteil unterschieden.

Tabelle 5: Gesamteffekte der Gruppenanalyse

BA: Brodmann-Area; R: rechts; L: links; M: medial; T: T-Wert; x, y, z: Koordinaten im stereotaktischen Raum nach Talairach; Erw. neg.: Erwartung negativer Bilder; Erw. neut.: Erwartung neutraler Bilder; Erw. pos.: Erwartung positiver Bilder; Präs. neg.: Präsentation negativer Bilder; Präs. neut.: Präsentation neutraler Bilder; Präs. pos.: Präsentation positiver Bilder.

Die angegebenen Aktivierungen sind auf Voxel Ebene signifikant bei $p < 0,001$ unkorrigiert. Die mit * gekennzeichneten T-Werte sind darüber hinaus auf Clusterebene signifikant bei einer Schwelle von $p < 0,05$.

Kontrast/ Region	BA	R/L/M	T	Koordinaten (mm)		
				x	y	z
1) Erw. neg. > Erw. neut.						
Amygdala	-	R	4,53	22	-4	-22
VLPFC	47	L	6,17*	-38	14	-8
VLPFC	47	R	6,70*	38	32	-2
DLPFC	9	R	5,08	32	50	24
DMPFC (prMPFC)	9	M	4,75	4	48	48
arMPFC	9/10	M	5,98*	8	56	14
OFC	11	L	4,14	-34	26	-20
OFC	11	R	4,98	36	26	-26
Inferiorer MPFC/OMFC	11	M	4,52	-2	48	-20
Insula	13	R	6,29*	40	8	-8
Dorsales anteriores Cingulum (dACC)	24	M	7,06*	-2	26	24
Dorsales anteriores Cingulum (dACC)	32	M	7,59*	2	30	30
Posteriores Cingulum (PCC)	23	M	5,69	0	-20	28
Posteriores Cingulum (PCC)	31	M	5,27	4	-40	28
Gyrus praecentralis (SMA)	6	L	7,56*	-46	2	50
Gyrus praecentralis (SMA)	6	R	7,42*	44	-6	54
Gyrus frontalis superior (SMA)	6	M	8,69*	-4	0	66
Thalamus	-	L	4,87	-10	-4	10
Thalamus	-	R	6,33*	6	-14	0
Nucleus caudatus	-	L	5,53	-12	12	0
Nucleus caudatus	-	R	5,21	12	10	-2
Cuneus	18	L	6,45*	-14	-94	10
Cuneus	18	R	5,70	22	-92	18
Gyrus occipitalis medialis	18/19	L	7,42*	-26	-90	20
Gyrus occipitalis medialis	19	R	6,11*	40	-78	6
Cerebellum	-	L	5,99*	-38	-58	-26
Cerebellum	-	R	6,36*	32	-58	-28
Cerebellum	-	M	6,70*	10	-76	-16
Pons	-	M	7,11*	-6	-30	-20
Mittelhirn	-	M	6,64*	-8	-30	-6
2) Erw. pos. > Erw. neut.						
Amygdala	-	L	5,62*	-24	2	-18
Amygdala	-	R	6,14*	16	-4	-14
VLPFC	47	R	4,84	40	28	-12
DLPFC	9	R	4,39	40	30	32
DLPFC	9/46	R	5,67	28	48	24
arMPFC	10	M	4,99	2	52	0
Inferiorer MPFC/OMFC	10/11	M	5,60	6	36	-14
Insula	13	R	5,21	42	8	0
Dorsales anteriores Cingulum (dACC)	24/32	M	6,29*	2	24	26
Dorsales anteriores Cingulum (dACC)	32	M	5,07	6	38	16
Posteriores Cingulum (PCC)	23	M	5,10	4	-44	30
Gyrus praecentralis (SMA)	6	L	4,39	-40	-2	44
Gyrus praecentralis (SMA)	6	R	6,52*	42	-6	52
Gyrus frontalis superior (SMA)	6	M	7,57*	2	2	68
Gyrus temporalis superior	38	R	8,00*	22	6	-28
Thalamus	-	L	5,66	-2	-4	2
Thalamus	-	R	6,24*	8	-8	-2
Nucleus caudatus	-	L	6,99*	-6	16	-2
Nucleus caudatus	-	R	5,14	8	10	-6
Hippocampus	-	L	4,95	-26	-10	-20
Hippocampus	-	R	4,92	32	-22	-16

Fortsetzung Tabelle 5: Gesamteffekte der Gruppenanalyse

Cuneus	18	L	6,70*	-14	-96	18
Cuneus	18	R	6,06*	14	-94	24
Gyrus occipitalis medialis	18/19	L	6,20*	-18	-86	18
Gyrus occipitalis medialis	18/19	R	4,89	44	-82	6
Cerebellum	-	L	8,49*	-26	-70	-20
Cerebellum	-	R	7,97*	30	-66	-22
Pons	-	M	5,99	-6	-28	-24
Mittelhirn	-	M	5,06	-12	-26	-8
3) Präs. neg. > Präs. neut.						
Amygdala	-	L	10,26*	-20	-2	-20
Amygdala	-	R	11,41*	22	-2	-22
VLPFC	44	L	7,07*	-46	6	32
VLPFC	44	R	6,26*	42	6	26
VLPFC	45	L	8,46*	-48	22	18
VLPFC	45	R	6,69*	56	26	10
VLPFC	47	L	7,86*	-42	30	-10
VLPFC	47	R	7,78*	36	28	-8
DMPFC (prMPFC)	9	M	8,16*	2	62	24
Insula	13	L	7,23*	-40	10	-14
Insula	13	R	7,77*	36	0	-12
Caudales anteriores Cingulum (cACC)	24	M	4,76	-2	2	32
Gyrus temporalis superior	38	L	7,23*	-40	10	-14
Gyrus temporalis superior	38	R	7,69*	42	16	-28
Thalamus	-	L	9,17*	-8	-6	4
Thalamus	-	R	9,55*	10	-6	4
Nucleus caudatus	-	L	8,72*	-10	8	6
Hippocampus	-	L	8,33*	-30	-16	-12
Hippocampus	-	R	7,28*	30	-20	-12
Gyrus occipitalis medialis	18	L	8,70*	-38	-90	18
Gyrus occipitalis medialis	18	R	8,83*	28	-84	22
Gyrus occipitalis medialis	19	L	17,15*	-50	-76	-2
Gyrus occipitalis medialis	19	R	16,32*	48	-72	4
Cerebellum	-	L	12,90*	-44	-54	-18
Cerebellum	-	R	15,90*	42	-52	-22
Cerebellum	-	M	8,19*	-8	-76	-24
Mittelhirn	-	M	9,58*	4	-30	-2
4) Präs. pos. > Präs. neut.						
DMPFC (prMPFC)	9	R	5,94*	12	52	24
Rostrales anteriores Cingulum (rACC)	32	M	5,28	8	46	-6
Dorsales anteriores Cingulum (dACC)	32	M	5,23	2	34	0
Posteriores Cingulum (PCC)	31	M	4,50	4	-50	28
Gyrus fusiformis	18	R	6,48*	40	-84	-12
Gyrus occipitalis medialis	19	L	8,74*	-48	-78	-6
Cerebellum	-	L	4,55	-42	-60	-30

1) Bei der Erwartung negativer im Vergleich zu neutralen Bildern fand sich eine Aktivierung der rechten Amygdala, verschiedener präfrontaler Regionen (Teile des bilateralen VLPFC (BA 47), rechter DLPFC (BA 9), DMPFC (BA 9), und arMPFC (BA 9/10)), des rechten, linken und medialen orbitofrontalen Kortex (BA 11), sowie der rechten Insula (BA 13) und von Teilen des anterioren (BA

24, 32) und posterioren Cingulums (BA 23, 31). Weitere Aktivierungen wurden in Thalamus und Nucleus caudatus beidseits gefunden.

- 2) Bei der Erwartung positiver im Vergleich zu neutralen Bildern zeigten sich Aktivierungen in der bilateralen Amygdala, vor allem medial und rechtsbetont in präfrontalen Arealen (rechter VLPFC (BA 47), rechter DLPFC (BA 9, 46), arMPFC (BA 10) und OMFC (BA 10/11)), der rechten Insula (BA 13) und in Teile des anterioren (BA 24, 32) und posterioren Cingulums (BA 23). Darüber hinaus wurden Thalamus, Nucleus caudatus und Hippocampus bilateral aktiviert.
- 3) Bei der Präsentation negativer im Vergleich zu neutralen Bildern fanden sich ähnliche Aktivierungen wie in der zugehörigen Erwartungsphase: beidseitige Amygdala, verschiedene präfrontale Regionen (Teile des bilateralen VLPFC (BA 44, 45, 47) und DMPFC (BA 9)), bilaterale Insula (BA 13) und anteriores Cingulum (BA 24). Auch hier wurden ferner der Hippocampus beidseits sowie subkortikale Strukturen aktiviert (beide Thalami und rechter Nucleus caudatus).
- 4) Bei der Präsentation positiver im Vergleich zu neutralen Bildern zeigten sich deutlich weniger Aktivierungen als in der zugehörigen Erwartungsphase: es fand sich lediglich eine Mehraktivierung des dorsomedialen präfrontalen Kortex (BA 9) sowie von Anteilen des anterioren (BA 10, 32) und posterioren (BA 31) Cingulums.

In den beiden Erwartungsphase-Kontrasten (Erw. neg. > Erw. neut. bzw. Erw. pos. > Erw. neut.) fanden sich zusätzlich zu den genannten auch Aktivierungen im Bereich der supplementär-motorischen Area (SMA, BA 6). Bei allen vier beschriebenen Kontrasten wurden darüber hinaus stets Aktivierungen in den primären und sekundären visuellen Arealen (BA 18, 19) sowie teilweise in Cerebellum, Pons und Mittelhirn gefunden.

3.3.2 *second-level*-Analyse: Aktivierungen der Einzelgruppen

Tabelle 6 zeigt die in der *second-level*-Analyse gefundenen funktionellen Aktivierungen von Gruppe R und Gruppe S und gibt damit Aufschluss darüber, auf welche der Studiengruppen die in den Gesamteffekten der Gruppenanalyse (siehe 3.3.1 und Tabelle 5) enthaltenen Hirnaktivierungen zurückzuführen sind. Natur-

gemäß müssen nicht alle der in den Gesamteffekten enthaltenen Aktivierungen auch in der Einzelgruppenanalyse wieder zu finden sein, da hierbei ein neuer t-Test über weniger Subjekte (16 für Gruppe R bzw. 14 für Gruppe S) gerechnet wurde, so dass im Einzelfall möglicherweise nicht mehr das Signifikanzniveau von $p < 0,001$ (unkorrigiert) erreicht wurde. Mögliche Gruppenunterschiede, die sich in Tabelle 6 erkennen lassen und im Folgenden beschrieben werden, sind nur deskriptiv und nicht zwangsläufig statistisch signifikant.

Tabelle 6: Aktivierungen der Einzelgruppen

BA: Brodmann-Area; R: rechts; L: links; M: medial; T: T-Wert; x, y, z: Koordinaten im stereotaktischen Raum nach Talairach; Erw. neg.: Erwartung negativer Bilder; Erw. neut.: Erwartung neutraler Bilder; Erw. pos.: Erwartung positiver Bilder; Präs. neg.: Präsentation negativer Bilder; Präs. neut.: Präsentation neutraler Bilder; Präs. pos.: Präsentation positiver Bilder.

Gruppe R (*Reappraisal*-Gruppe): Probandengruppe mit bevorzugter Regulationsstrategie der kognitiven Neubewertung nach Gross (1998); Gruppe S (*Suppression*-Gruppe): Probandengruppe mit bevorzugter Regulationsstrategie der Unterdrückung des emotionalen Ausdrucks nach Gross (1998).

Die angegebenen Aktivierungen sind auf Voxel Ebene signifikant bei $p < 0,001$ unkorrigiert. Die mit * gekennzeichneten T-Werte sind darüber hinaus auf Clusterebene signifikant bei einer Schwelle von $p < 0,05$.

Kontrast/ Region	BA	R/L/M	T	Gruppe R Koordinaten (mm)			T	Gruppe S Koordinaten (mm)		
				x	y	z		x	y	z
1) Erw. neg. > Erw. neut.										
Amygdala	-	R					6,01	18	4	-16
VLPFC	47	L	6,69	-36	14	-10				
VLPFC	47	R	7,05	38	36	-4				
DMPFC (prMPFC)	9	M	6,49	4	44	44				
arMPFC	9/10	M	6,77	6	50	12				
OFC	11	R	7,42	32	28	-16				
Inferiorer MPFC/OMFC	10/11	M	6,13	2	46	-14				
Insula	13	R					6,58	38	6	-6
Dorsales anteriores Cingulum (dACC)	32	M	7,74	4	38	16	6,77	-2	24	32
Posteriores Cingulum (PCC)	23	M	5,81	2	-20	30				
Posteriores Cingulum (PCC)	31	M	9,86*	2	-42	28				
Gyrus praecentralis (SMA)	6	L	6,25	-46	4	48	8,95	-36	0	44
Gyrus praecentralis (SMA)	6	R	7,55	44	-4	54				
Gyrus frontalis superior (SMA)	6	M					7,41	8	2	58
Thalamus	-	L	6,96	-6	-6	8				
Thalamus	-	R	4,77	2	-16	12				
Nucleus caudatus	-	L	5,37	-10	6	-4				
Nucleus caudatus	-	R	5,23	12	12	-2				
Cuneus	18	L	6,19	-16	-94	8	6,22	-4	-96	14
Cuneus	18	R					6,35	14	-92	14
Gyrus occipitalis medialis	18/19	L	5,01	-26	-92	18	7,05	-24	-90	20
Gyrus occipitalis medialis	19	R					5,14	42	-80	8
Cerebellum	-	L	6,22	-38	-28	-26				
Cerebellum	-	R	6,42	50	-62	-36				
Cerebellum	-	M	5,24	10	-74	-16				
Pons	-	M	7,12	2	-32	-20				
Mittelhirn	-	M	7,38	-10	-28	-8				

Fortsetzung Tabelle 6: Aktivierungen der Einzelgruppen

<i>2) Erw. pos. > Erw. neut.</i>										
Amygdala	-	R	6,02	18	-6	-14				
VLPFC	47	R	5,23	38	26	-14				
DLPFC	9	R	6,43	40	28	36				
DLPFC	46	R	5,95	26	44	24				
Inferiorer MPFC/OMFC	10/11	M	5,67	4	44	-14				
Dorsales anteriores Cingulum (dACC)	24/32	M	6,25	2	26	26				
Dorsales anteriores Cingulum (dACC)	32	M	6,15	8	38	20				
Posteriores Cingulum (PCC)	23	M	7,15	2	-52	30				
Gyrus praecentralis (SMA)	6	L	4,85	-32	0	40	5,24	-58	-6	44
Gyrus praecentralis (SMA)	6	R	6,16	42	-6	52				
Gyrus frontalis superior (SMA)	6	M	6,32	0	-2	66	6,99	0	-8	70
Gyrus temporalis superior	38	R	7,20	34	10	-18	6,41	24	12	-30
Thalamus	-	R	6,03	12	-4	6				
Nucleus caudatus	-	L	7,16	-6	16	-2				
Nucleus caudatus	-	R	6,27	4	14	-4				
Hippocampus	-	R	5,12	30	-16	-14				
Cuneus	18	L	5,77	-16	-92	14	3,97	-4	-88	30
Cuneus	18	R					5,71	14	-94	26
Gyrus occipitalis medialis	18	L					6,20	-24	-90	12
Gyrus occipitalis medialis	19	R	6,39	40	-72	34				
Cerebellum	-	L	7,22	-16	-48	-46	5,93	-32	-62	-24
Cerebellum	-	R	6,41	30	-66	-22	6,13	30	-60	-26
Mittelhirn	-	M	6,87	8	-16	-12				
<i>3) Präs. neg. > Präs. neut.</i>										
Amygdala	-	L	8,46*	-28	-2	-20	8,87	-18	-4	-16
Amygdala	-	R	6,76	20	-2	-22	12,10*	22	0	-22
VLPFC	44	L	5,23	-50	6	32	5,01	-46	8	34
VLPFC	44	R					5,92	52	16	12
VLPFC	45	L	6,98	-48	22	18	7,67	-46	32	2
VLPFC	45	R					7,18	54	24	12
VLPFC	47	L	5,67	-42	30	-10	5,34	-44	30	-10
VLPFC	47	R	5,92	38	26	-8	5,35	36	30	-10
DMPFC (prMPFC)	9	M	7,00	-4	60	26	6,25	6	62	26
Insula	13	L	5,50	-36	8	-8	6,55	-40	8	-14
Insula	13	R	3,96	42	-4	-10	9,28*	38	-2	-4
Caudales anteriores Cingulum (cACC)	24	M					6,31	2	0	32
Gyrus temporalis superior	38	L	6,63	-36	10	-26				
Gyrus temporalis superior	38	R					8,17	44	16	-26
Thalamus	-	L	6,65	-8	-6	2	8,84	-18	-8	12
Thalamus	-	R	6,75	16	-6	2	6,10	8	-14	2
Nucleus caudatus	-	L					8,02	-10	8	4
Hippocampus	-	L	6,60	-30	-16	-10	8,31	-22	-28	-4
Hippocampus	-	R	7,04	20	-12	-18	6,31	26	-24	-12
Gyrus occipitalis medialis	18	L	8,38*	-44	-84	8	8,70	-46	-86	0
Gyrus occipitalis medialis	18	R	9,27*	44	-84	18	12,07*	42	-82	2
Gyrus occipitalis medialis	19	L	14,44*	-52	-76	-6	14,05*	-50	-78	2
Gyrus occipitalis medialis	19	R	13,26	46	-72	4	11,84*	46	-76	0
Cerebellum	-	L	7,68	-42	-42	-26	9,96*	-38	-60	-16
Cerebellum	-	R	10,04*	42	-54	-22	17,00*	42	-52	-20
Cerebellum	-	M	5,94	0	-58	-34	5,29	6	-76	-22
Mittelhirn	-	M	12,15*	4	-28	-22	8,48	4	-30	-2

Fortsetzung Tabelle 6: Aktivierungen der Einzelgruppen

4) Präs. pos. > Präs. neut.										
DMPFC (prMPFC)	9	M					7,10	14	54	16
Dorsales anteriores Cingulum (dACC)	32	M					5,22	4	36	16
Posteriores Cingulum (PCC)	31	M					6,28	-2	-52	26
Gyrus fusiformis	18	R	5,21	40	-84	-10	6,22	42	-82	2
Gyrus occipitalis medialis	19	L	6,99	-50	-78	-6	6,19	-48	-74	-2
Cerebellum	-	L					4,85	-42	-68	-20

- 1) Bei der Erwartung negativer Bilder (Kontrast Erw. neg. > Erw. neut.) unterschieden sich die beiden Studiengruppen deutlich: eine Aktivierung von (rechter) Amygdala und (rechter) Insula fand sich hier ausschließlich in Gruppe S, wohingegen präfrontale Regionen (bilateraler VLPFC (BA 47), DMPFC (BA 9) und arMPFC (BA 9/10)), rechter (BA 11) und medialer OFC (BA 10/11) und subkortikale Strukturen (Thalamus und Nucleus caudatus beidseits) nur von Gruppe R aktiviert wurden. Eine Aktivierung des ACC (BA 32) fand sich bei beiden Gruppen, des PCC (BA 23, 31) nur in Gruppe R. Auch die üblicherweise gefundenen Aktivierungen im Cerebellum und Hirnstamm zeigten sich nur in Gruppe R, bei der in diesem Kontrast also insgesamt weitaus mehr funktionelle Aktivierungen statistische Signifikanz erreichten.
- 2) Auch in der Erwartungsphase positiver Bilder (Erw. pos. > Erw. neut.) fanden sich weitaus mehr Aktivierungen in Gruppe R: nur hier zeigten sich Aktivierungen der (rechten) Amygdala, präfrontaler Regionen (VLPFC (BA 47), DLPFC (BA 9, 46), jeweils rechts-lateralisiert, und OMFC (BA 10/11)), des anterioren (BA 24, 32) und posterioren Cingulums (BA 23), sowie ferner des rechten Hippocampus und subkortikaler Strukturen (Thalamus und Nucleus caudatus).
- 3) Während bei der Erwartung aversiver Stimuli deutliche Unterschiede zwischen den beiden Gruppen bestanden, zeigte sich in der zugehörigen Präsentationsphase (Präs. neg. > Präs. neut.) ein relativ ähnliches Aktivierungsverhalten: beide Gruppen aktivierten die Amygdala beidseits, Teile des VLPFC (BA 44, 45, 47, bilateral in Gruppe S, linksbetont in Gruppe R), den DMPFC (BA 9), die bilaterale Insula (BA 13), sowie Thalamus und Hippocampus beidseits. Eine Akti-

vierung des anterioren Cingulums (BA 24) und des linken Nucleus caudatus zeigte sich nur in Gruppe S.

- 4) Die bei der Präsentation positiver Bilder (Präs. pos. > Präs. neut.) in der Gesamtanalyse gefundenen Aktivierungen des dorsomedialen präfrontalen Kortex sowie des anterioren und posterioren Cingulums scheinen hauptsächlich auf die Gruppe S zurückzuführen zu sein (Aktivierungen von DMPFC (BA 9), ACC (BA 32) und PCC (BA 31)), während sich in Gruppe R nur Aktivierungen in okzipitalen Regionen fanden.

In beiden Gruppen und bei allen Kontrasten ließen sich wiederum Aktivierungen in visuellen Arealen (BA 18, 19) und teilweise, mit den oben beschriebenen Ausnahmen, im Bereich des Cerebellums und Hirnstamms identifizieren.

3.3.3 *second-level-Analyse: Aktivierungen im Gruppenvergleich*

Im dritten Schritt der statistischen Gruppenanalyse wurden die differenziellen Aktivierungen der beiden Studiengruppen berechnet; es wurde also geprüft, ob bestimmte Aktivierungen tatsächlich signifikant stärker in der einen als in der anderen Gruppe waren (Gruppe R > Gruppe S bzw. Gruppe S > Gruppe R).

In den vier Hauptkontrasten (Erw. neg. > Erw. neut., Erw. pos. > Erw. neut., Präs. neg. > Präs. neut., Präs. pos. > Präs. neut.) ließen sich dabei keine signifikanten Aktivierungsunterschiede zwischen den beiden Gruppen nachweisen (lediglich beim Kontrast Erw. neg. > Erw. neut. zeigte sich in Gruppe R eine signifikante Mehraktivierung des mittleren Cerebellums ($x=8, y=-48, z=-34$, T-Wert: 4,60)); die in der Einzelgruppenanalyse (siehe 3.3.2) beschriebenen Unterschiede waren also nicht statistisch signifikant, zumindest nicht in der Gesamtanalyse aller Voxel des Gehirns (*whole brain-Analyse*).

3.3.4 *second-level-Analyse: Korrelationen*

Bei der Prüfung potenzieller Zusammenhänge zwischen den funktionellen Hirnaktivierungen und den erfassten psychologischen (ERQ) und psychopathologischen Scores (ADS, STAI-S, STAI-T) wurde über alle Probanden hinweg (Gruppe R + S)

eine positive Korrelation des ADS-Summscores mit der Aktivierung der erweiterten Amygdala rechts ($x=26, y=-10, z=-8, T\text{-Wert: } 4,40$) im Kontrast Erw.

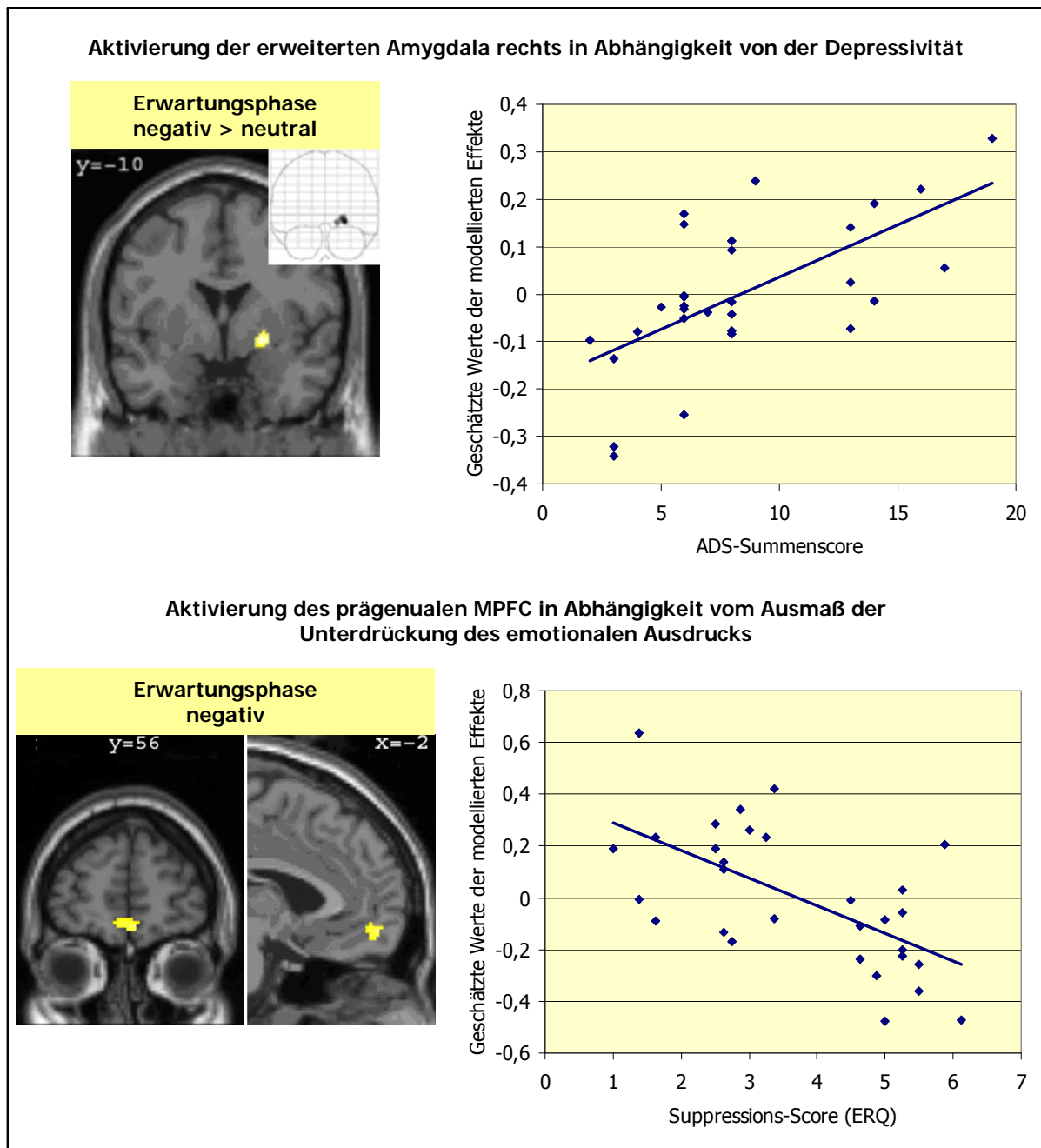


Abbildung 4: Korrelationen der fMRT-Daten mit Scores der Fragebögen

ADS: Allgemeine Depressions Skala; ERQ: *Emotion Regulation Questionnaire*.

Die Aktivierungen bei $p < 0,001$ unkorrigiert, extent threshold $p < 0,05$, sind auf ein hochauflösendes T1-gewichtetes Template projiziert („single-subject template“ in SPM2).

In den Aktivierungsgrafiken oben angegeben: Schichtführung in der x- bzw. y-Achse gemäß Talairach und Tournoux (1988).

Obere Grafiken: Die Aktivierung der rechten erweiterten Amygdala (lokales Maximum bei $x=26, y=-10, z=-8$) bei der Erwartung negativer im Vergleich zu neutralen Bildern korrelierte positiv mit dem Summscore der Allgemeinen Depressions Skala über alle Probanden ($r=0,64$); diese Aktivierung war singular in diesem Korrelationskontrast, wie der in der Aktivierungsgrafik rechts oben abgebildete Schnitt durch ein „gläsernes Gehirn“ zeigt.

Untere Grafiken: Die Aktivierung des prägenualen medialen präfrontalen Kortex (BA 10/11; lokales Maximum bei $x=4, y=56, z=-12$) bei der Erwartung negativer Bilder korrelierte negativ mit dem Suppressions-Score des ERQ über alle Probanden ($r=-0,62$).

neg. > Erw. neut. gefunden ($r=0,64$, $p<0,001$); diese Aktivierung war singulär in diesem Kontrast. Je mehr depressive Symptome die Probanden beider Gruppen also in dem Selbstbeurteilungsinstrument der Allgemeinen Depressions Skala angaben, desto stärker aktivierten sie spezifisch die rechte erweiterte Amygdala bei der Erwartung aversiver Stimuli (siehe Abbildung 4, oberer Teil).

In den vier beschriebenen Hauptkontrasten wurden keine weiteren signifikanten Korrelationen gefunden. Jedoch korrelierte bei der Erwartung negativer Bilder (Erw. neg., ohne differenzielle Aktivierung gegen die neutrale Kontrolle) der Suppressions-Score des ERQ über alle Probanden hinweg (Gruppe R + S) negativ mit der Aktivität des prägenualen medialen präfrontalen Kortex (arMPFC, BA 10/11; $x=4$, $y=56$, $z=-12$, T-Wert: 4,23) ($r=-0,62$, $p<0,001$); je mehr also die Probanden die Strategie der Unterdrückung des emotionalen Ausdrucks anwandten, desto geringer war das Aktivitätsniveau des MPFC bei der Erwartung unangenehmer Reize und umgekehrt (siehe Abbildung 4, unterer Teil). Es wurden keine signifikanten Korrelationen mit dem Neubewertungs-Score gefunden.

3.3.5 Signalverläufe

Zur Klärung der genaueren Natur der in den Korrelationsrechnungen gefundenen Aktivierungen, insbesondere zur Differenzierung zwischen Signalanstieg und -abfall, wurden die Verläufe des fMRT-Signals in den entsprechenden Regionen (erweiterte Amygdala rechts und prägenualer MPFC), wie in 2.4.2.3 beschrieben, aus den fMRT-Daten nach Gruppen getrennt extrahiert.

Dabei fanden sich innerhalb der rechten erweiterten Amygdala (siehe Abbildung 5) qualitativ recht ähnliche Signalverläufe der beiden Gruppen für die negative und positive Bedingung, wohingegen in der Neutralbedingung der gemittelte Signalverlauf eine deutliche Aktivitätszunahme dieser Region insbesondere in der Präsentationsphase bei Gruppe S, nicht jedoch bei Gruppe R zeigte. Die Unterschiede der Signalintensitäten zwischen Gruppe R und S in der Neutralbedingung waren auch statistisch signifikant bei $p<0,05$ (Scans 10 und 11, im Wesentlichen der Präsentationsphase entsprechend).

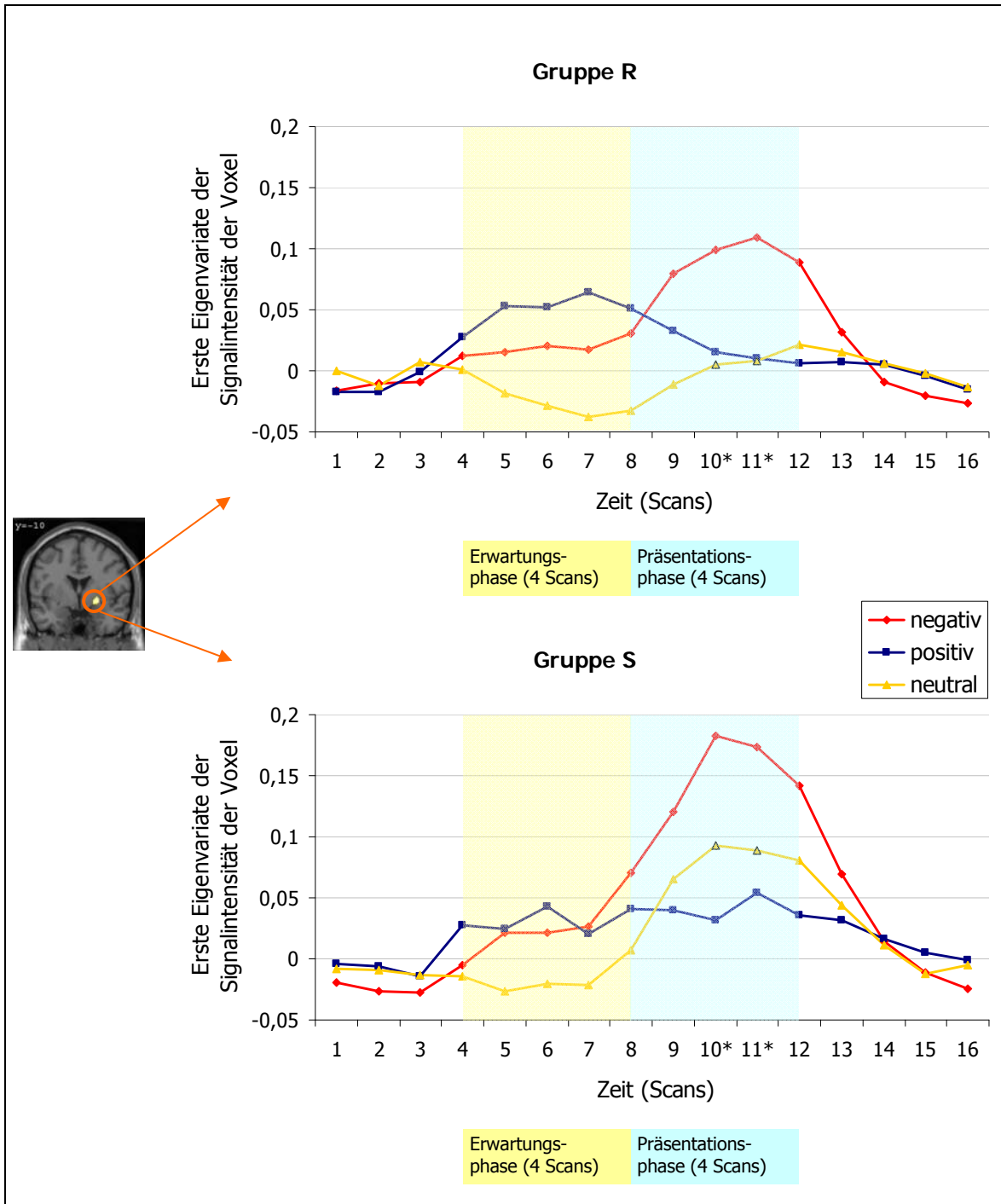


Abbildung 5: Signalverläufe in der erweiterten Amygdala rechts

Dargestellt ist die mittlere Änderung der Signalintensität in der rechten erweiterten Amygdala, wie in der Korrelationsanalyse mit der Allgemeinen Depressions Skala gefunden, während des Ablaufs eines *trials* für die Gruppe R (oben) und Gruppe S (unten).

Die „Erste Eigenvariante der Signalintensität der Voxel“ entspricht einer Transformation des ursprünglichen Grauwertverlaufs, die bei der Extrahierung der Signalverläufe von SPM vorgenommen wird.

Farblich unterlegt sind jeweils die Erwartungs- (hellgelb) und Präsentationsphase (helltürkis) der Bilder; dabei wurde eine Verzögerung der hämodynamischen Antwortfunktion von 6 Sekunden (entsprechend etwa 3 Scans) zugrunde gelegt. Die Erwartungsphase dauerte 7920 ms (4 Scans), von denen die ersten 1000 ms ($\approx 0,5$ Scans) auf die (visuelle) Pfeil-Ankündigung entfielen; die Präsentationsphase dauerte wiederum 7920 ms (4 Scans). Die Gesamtdauer eines *trials* betrug 31,68 Sekunden (16 Scans à 1,98 Sekunden).

Die schwarz umrandeten Datenpunkte entsprechen den (zusätzlich mit * in der Achsenbeschriftung gekennzeichneten) Scans, bei denen signifikante Unterschiede ($p < 0,05$) zwischen den Signalintensitäten von Gruppe R und Gruppe S in der Neutralbedingung (gelbe Linie) bestanden.

In der Aktivierungsgrafik links oben angegeben: Schichtführung in der y-Achse gemäß Talairach und Tournoux (1988).

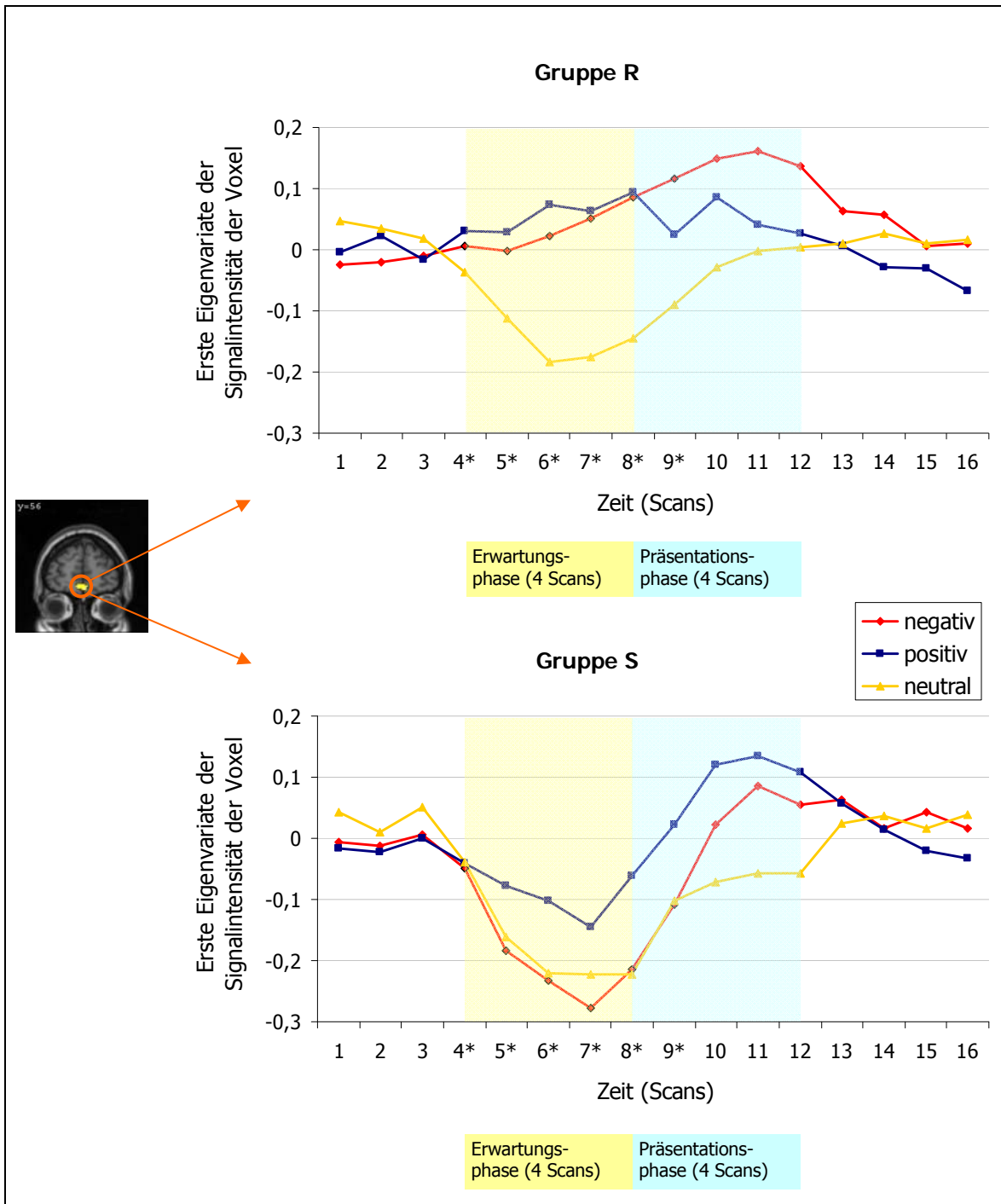


Abbildung 6: Signalverläufe im prägenualen medialen präfrontalen Kortex (MPFC, BA 10/11)
 Dargestellt ist die mittlere Änderung der Signalintensität im prägenualen MPFC, wie in der Korrelationsanalyse mit dem Suppressions-Score gefunden, während des Ablaufs eines *trials* für die Gruppe R (oben) und Gruppe S (unten).
 Die schwarz umrandeten Datenpunkte entsprechen den (zusätzlich mit * in der Achsenbeschriftung gekennzeichneten) Scans, bei denen signifikante Unterschiede ($p < 0,05$) zwischen den Signalintensitäten von Gruppe R und Gruppe S in der Negativbedingung (rote Linie) bestanden.
 Weitere Erklärungen siehe Legende zu Abbildung 5.

Die Analyse des Signalverlaufs im prägenualen MPFC (Abbildung 6) zeigte für beide Gruppen ein relatives ähnliches Verhalten bei der Neutralbedingung in Form eines deutlichen Abfalls des BOLD-Signals; dementsprechend fanden sich hierbei keine signifikanten Grauwertunterschiede zwischen den beiden Gruppen. In den emotionalen Bedingungen (positive bzw. negative Bilder) bestanden hingegen deutliche Unterschiede: Bei den Probanden der Gruppe R zeigte sich im MPFC ein relativ konstantes Signalniveau in der Erwartungs- und Präsentationsphase negativer und (in geringerem Ausmaß) positiver Bilder, d.h., das bestehende Aktivierungsniveau blieb erhalten oder nahm geringfügig zu; die Probanden der Gruppe S reagierten dagegen mit einem frühen, deutlichen Signalabfall in dieser Region vor allem in der Erwartungsphase negativer (in geringerem Ausmaß auch positiver) Stimuli. Für die Negativbedingung waren die Unterschiede der Signalintensitäten zwischen beiden Gruppen signifikant bei $p < 0,05$ (Scans 4, 5, 6, 7, 8 und 9, im Wesentlichen der Erwartungsphase entsprechend). Die Analyse des Signalverlaufs erklärte also die über alle Probanden gefundene negative Korrelation des Suppressions-Scores mit der Aktivität des prägenualen MPFC bei der Erwartung negativer Bilder durch eine Minderaktivierung dieser Struktur vor allem bei den Probanden der Gruppe S, die ja wie beschrieben einen relativ hohen Suppressions-Score aufwiesen.

3.3.6 Weiterführende Auswertung

Wie beschrieben, zeigten sich in den vier Hauptkontrasten der *whole brain*-Analyse keine signifikanten Aktivierungsunterschiede zwischen den beiden Gruppen; erst die Korrelationsanalyse und die Untersuchung der Signalverläufe lieferten Hinweise auf mögliche weitere, diskretere Effekte, denen im Zuge der weiterführenden Auswertung gezielt nachgegangen wurde. Hierbei wurden letztlich die wichtigsten Ergebnisse der vorliegenden Arbeit gefunden.

Ausgehend von den Ergebnissen der Korrelations- und Signalverlaufsanalyse wurde nach entsprechenden Aktivierungsunterschieden im Gruppenvergleich der *second-level*-Analyse gesucht. Hierzu wurden zusätzliche Kontraste berechnet, die bei der ursprünglichen Gruppenanalyse (siehe 3.3.3) nicht berücksichtigt worden

waren. Hinsichtlich der erweiterten Amygdala wurde vermutet, dass die oben beschriebenen Signalunterschiede in der Neutralbedingung (vor allem in der Präsentationsphase) auch als signifikante Unterschiede im Kontrast Präs. neut. fassbar würden; zur Erfassung möglicher fMRT-Aktivitätsunterschiede im MPFC, in dem sich signifikante Signalunterschiede zwischen den Gruppen in der Erwartungsphase negativer Bilder fanden, wurde der Kontrast Erw. neg. (ohne differenzielle Aktivierung gegen die neutrale Kontrolle) gerechnet. Die aufgestellten Vermutungen konnten dabei im Wesentlichen bestätigt werden:

ERWEITERTE AMYGDALA. Bei der Präsentation neutraler Bilder (Präs. neut.) zeigte sich ein signifikant höheres Aktivierungsmuster in Gruppe S ($S > R$) spezifisch in der rechten ($x=22, y=4, z=-2$; T-Wert: 4,53) und nun auch linken ($x=-20, y=4, z=-6$; T-Wert: 5,89) erweiterten Amygdala (siehe Abbildung 7); die lokalen Maxima lagen geringfügig weiter rostral als in der in der Korrelationsrechnung identifizierten Struktur. Zur Verifizierung wurde erneut der Verlauf des fMRT-Signals in der gefundenen Region analysiert (siehe Abbildung 7, dargestellt nur für die Neutralbedingung für die linke und rechte erweiterte Amygdala). Die schon bekannte Signalzunahme in der Präsentationsphase neutraler Bilder bei Gruppe S zeigte sich hierbei noch deutlicher; die Unterschiede in den Signalintensitäten zwischen Gruppe R und S waren in der rechten und nun auch linken erweiterten Amygdala statistisch signifikant (Details siehe Abbildung 7). Der im Gruppenvergleich gefundene Aktivierungsunterschied war also tatsächlich auf eine Signalzunahme in Gruppe S zurückzuführen.

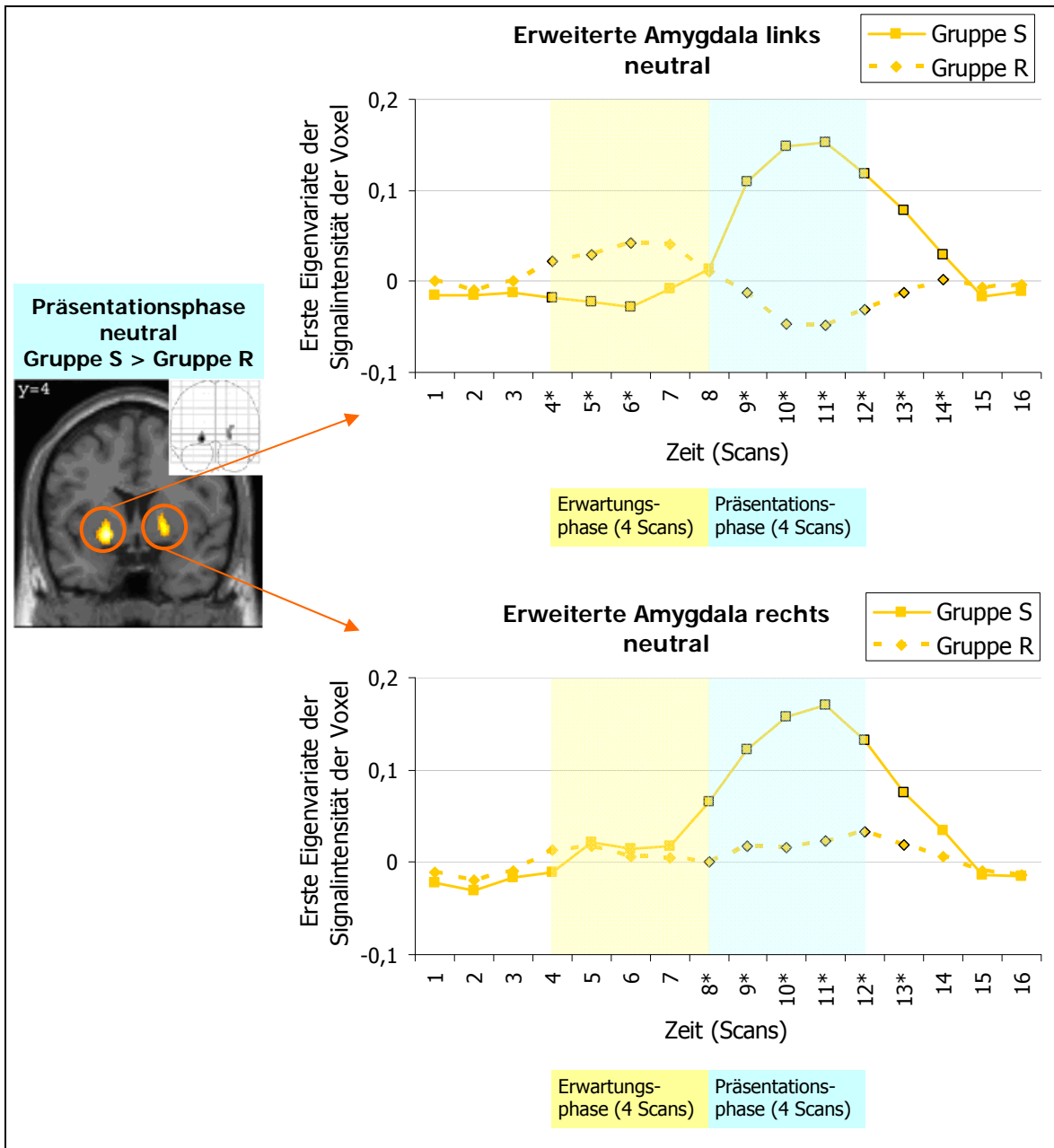


Abbildung 7: Mehraktivierung der erweiterten Amygdala beidseits in Gruppe S bei der Betrachtung neutraler Bilder

Aktivierungsgrafik: Im Gruppenvergleich S>R fand sich im Kontrast Präs. neut. ein signifikanter Aktivitätsunterschied in der linken (lokales Maximum bei $x=-20$, $y=4$, $z=-6$) und rechten (lokales Maximum bei $x=22$, $y=4$, $z=-2$) erweiterten Amygdala; diese Aktivierungen waren die einzigen in diesem Kontrast aufgetretenen, wie der in der Aktivierungsgrafik rechts oben abgebildete Schnitt durch ein „gläsernes Gehirn“ zeigt.

Die Analyse der Signalverläufe für die Neutralbedingung in den beiden Regionen wies nach, dass der Gruppenunterschied jeweils durch einen Anstieg des fMRT-Signals in Gruppe S (durchgezogene Linie), nicht hingegen in Gruppe R (gestrichelte Linie) zustande kam. Die schwarz umrandeten Datenpunkte entsprechen den (zusätzlich mit * in der Achsenbeschriftung gekennzeichneten) Scans, bei denen signifikante Unterschiede zwischen den Signalintensitäten in den beiden Gruppen in der Neutralbedingung bestanden.

Weitere Erklärungen siehe Legende zu Abbildung 5.

Um den Zusammenhang zwischen der neuronalen Aktivität beim Betrachten neutraler Bilder und der nach den funktionellen Messungen abgegebenen subjektiven Einschätzung dieser Bilder zu erfassen, wurde für die Probanden der Gruppe S ei-

ne Korrelationsrechnung angestellt zwischen den aus der Signalverlaufsextrahierung erhaltenen Grauwerten in der linken und rechten erweiterten Amygdala bei Scan 11 (Maximum des gemittelten Signalverlaufs) und den Werten des Frageteils c des post-Scan-Bilder-Fragebogens für die neutralen Bilder, die die Probanden während der Messung gesehen hatten. Dabei korrelierte die subjektive Bewertung dieser Bilder negativ mit der Aktivierung der linken ($r=-0,49$, $p=0,08$) und rechten ($r=-0,55$, $p=0,04$) erweiterten Amygdala (siehe Abbildung 8); je negativer also die

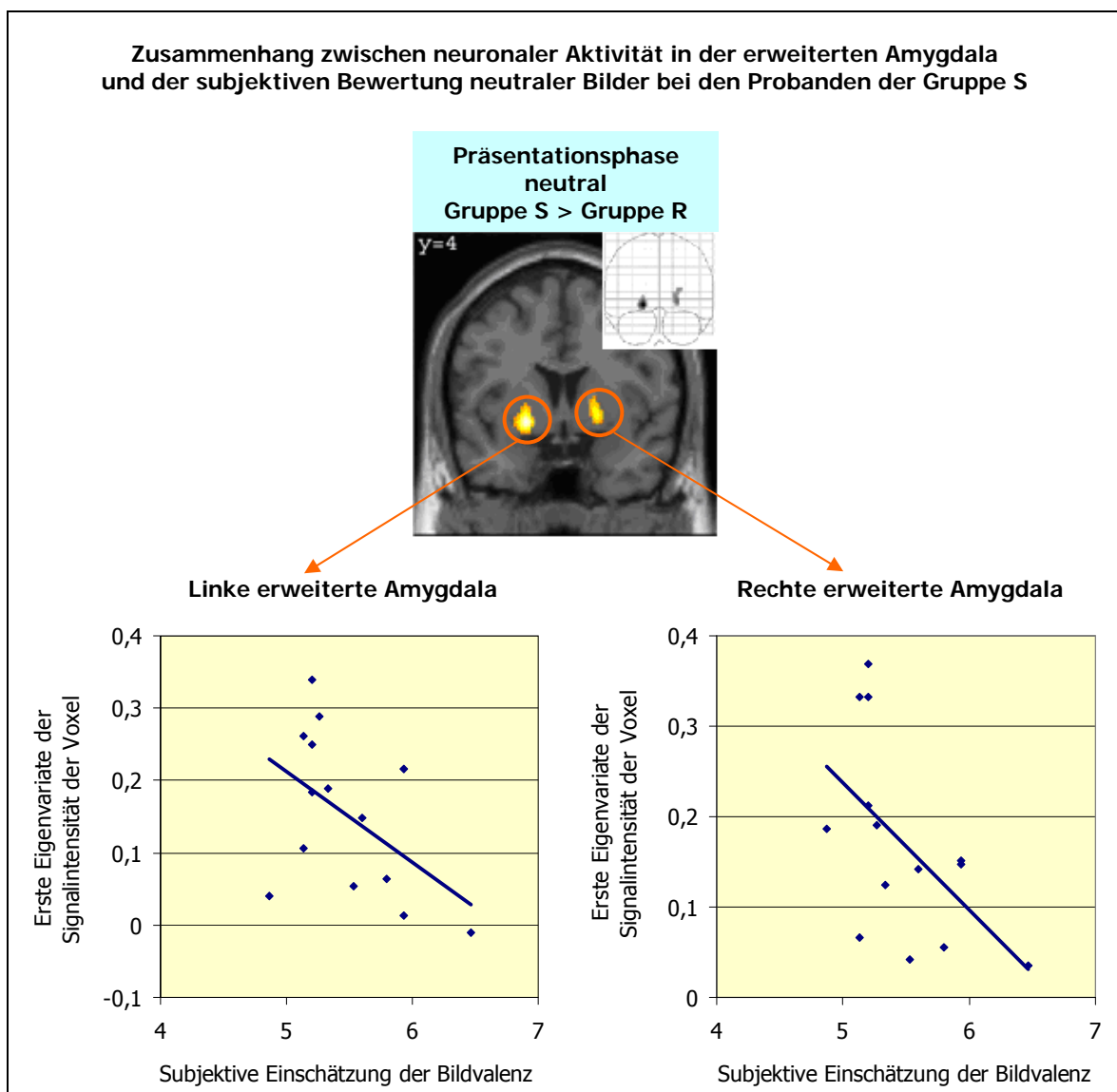


Abbildung 8: Korrelationen der Aktivität der linken und rechten erweiterten Amygdala bei der Präsentation neutraler Bilder mit der subjektiven Bildeinschätzung im post-Scan-Fragebogen in Gruppe S

Korreliert wurden die Grauwerte aus dem Signalverlauf in der linken und rechten erweiterten Amygdala bei Scan 11 (siehe Abbildung 7) und die im post-Scan-Bilder-Fragebogen abgegebenen Werte der subjektiven Valenzeinschätzung der im Experiment gesehenen neutralen Bilder. Die subjektive Bewertung dieser Bilder korrelierte negativ mit der Aktivierung der linken ($r=-0,49$) und rechten ($r=-0,55$) erweiterten Amygdala.

Probanden der Gruppe S die neutralen Bilder subjektiv einschätzten, desto höher war die Aktivierung der beidseitigen erweiterten Amygdala beim Betrachten dieser Bilder im fMRT-Experiment.

Zur Prüfung der Kongruenz der beschriebenen Aktivierungen der erweiterten Amygdala mit den in der Vorstudie bei depressiven Patienten gefundenen Aktivierungen dieser Region wurden ROI-Analysen durchgeführt (siehe 2.4.2.3); dabei zeigte sich eine hohe Übereinstimmung der Ergebnisse.

MEDIALER PRÄFRONTALER KORTEX. Passend zu der oben beschriebenen inversen Korrelation der MPFC-Aktivierung mit dem Suppressions-Score und den signifikanten Unterschieden in den Signalverläufen wurde im zugehörigen Kontrast (Erw. neg.) des Gruppenvergleichs eine signifikante Mehraktivierung des inferioren MPFC (BA 10/11; $x=10$, $y=54$, $z=-14$; T-Wert: 4,67) in Gruppe R ($R > S$) gefunden. Da die Koordinaten des lokalen Maximums relativ gut mit denen der in der Korrelationsanalyse gefundenen Struktur übereinstimmten, wurde hier keine zusätzliche Prüfung der Signalverläufe vorgenommen; es konnte ja bereits geklärt werden, dass die gefundene Mehraktivierung in Gruppe R hauptsächlich durch eine Signalabnahme in Gruppe S und nur in geringem Maße durch eine Aktivitätszunahme in Gruppe R bedingt war.

Schließlich interessierte noch die Frage, ob ein möglicher Zusammenhang zwischen den beiden als Hauptergebnisse gefundenen Aktivierungen der erweiterten Amygdala und des inferioren MPFC bestand. Hierzu wurden über alle Probanden die Grauwerte des MPFC aus der Korrelationsrechnung bei Scan 7 (Maximum des gemittelten Signalverlaufs) mit denen der im Gegenkontrast ($S > R$) gefundenen linken und rechten erweiterten Amygdala (jeweils bei Scan 11) korreliert. Es fanden sich dabei (siehe Abbildung 9) jeweils signifikant negative Korrelationen der MPFC-Aktivität mit der linken ($r=-0,42$, $p=0,02$) und rechten ($r=-0,43$, $p=0,02$) erweiterten Amygdala, d.h., je höher das präfrontale Aktivierungsniveau bei der Erwartung negativer Bilder war, desto geringer war die Aktivierung der linken und rechten erweiterten Amygdala bei der Präsentation neutraler Bilder und umgekehrt.

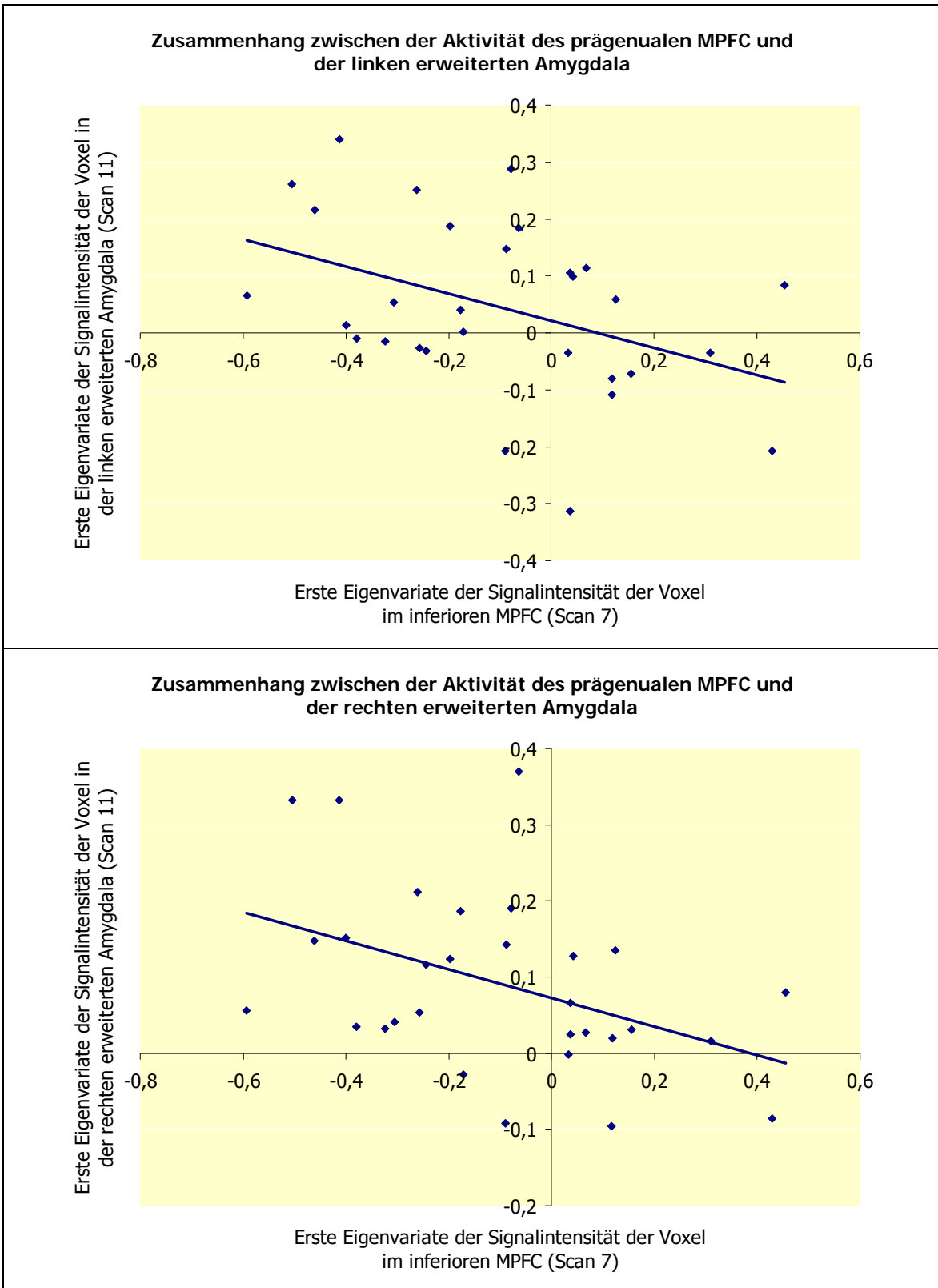


Abbildung 9: Zusammenhänge zwischen den neuronalen Aktivierungen der Hauptergebnisse
 Korreliert wurden jeweils die gemittelten Grauwerte von Scan 11 in der linken (obere Grafik) und rechten (untere Grafik) erweiterten Amygdala, wie im Gegenkontrast (S > R) bei der Präsentation neutraler Bilder gefunden, mit den gemittelten Grauwerten von Scan 7 im inferioren MPFC (BA 10/11), wie in der negativen Korrelation mit dem Suppressions-Score bei der Erwartung negativer Bilder gefunden.
 Die MPFC-Aktivität korrelierte jeweils negativ mit der Aktivität der linken ($r=-0,42$) und rechten ($p=-0,43$) erweiterten Amygdala.

4. DISKUSSION

4.1 Fragebögen und Skalen

Die beiden Studiengruppen setzten sich aus gesunden Probanden zusammen, die sich lediglich hoch signifikant in der Art der habituellen Emotionsregulation unterschieden. Aufgrund des gewählten Studiendesigns bestand Gruppe R aus Versuchspersonen, die in hohem Maße die Strategie der kognitiven Neubewertung und gleichzeitig in geringem Maße die Strategie der Unterdrückung des emotionalen Ausdrucks anwandten, während dies bei den Probanden der Gruppe S genau umgekehrt war. Die beiden hier untersuchten Emotionsregulationsstrategien waren also durch die selektive Auswahl der Probanden bewusst nicht unabhängig voneinander, so wie Gross u. John (2003) dies an einem nicht vor-selektierten Kollektiv beschrieben, sondern stark gegenläufig korreliert. Gemäß Gross u. John bedienen sich außerdem Männer häufiger als Frauen der Strategie der Suppression, was hier im Bestreben gleicher Geschlechtsverteilung in beiden Gruppen ebenfalls bewusst nicht nachvollzogen wurde.

ALLGEMEINE DEPRESSIONS SKALA. Gross u. John (2003) beschrieben des Weiteren mehr depressive Symptome (gemessen mit BDI, CES-D (*Center for Epidemiological Studies Depression Scale*) und *Zung Depression Scale*) bei Menschen, die bevorzugt die Strategie der Ausdrucks-Unterdrückung und weniger die der kognitiven Neubewertung anwenden; passend hierzu fanden Abler et al. (2007) signifikant höhere Suppressions-Scores bei depressiven Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen und außerdem negative Korrelationen des Neubewertungs-Scores mit Depressivität. Bei der in der vorliegenden Studie verwendeten Allgemeinen Depressions Skala (ADS) handelt es sich um die deutsche Version (Hautzinger u. Bailer 1993) der von Gross u. John verwendeten CES-D, die darüber hinaus stark mit anderen Depressionsfragebögen wie beispielsweise dem BDI korreliert; dementsprechend hätten positive bzw. negative Zusammenhänge zwischen ADS und Suppressions- bzw. Neubewertungs-Scores erwartet werden können. Die gefundenen Korrelationen wiesen zwar in die erwartete Richtung, erreichten aber keine Signifikanz; der durchschnittliche ADS-Score in Gruppe S lag um

über 2,5 Punkte über dem der Gruppe R, auch dieser Unterschied war jedoch nicht signifikant. Ein wesentlicher Grund hierfür könnte wiederum darin liegen, dass in der vorliegenden Studie eine selektive Auswahl der Probanden vorgenommen wurde und insbesondere depressive Erkrankungen aktuell oder in der Vorgeschichte ausgeschlossen wurden.

SPIELBERGER STATE-TRAIT-ANGSTINVENTAR. Eine signifikant positive Korrelation wurde, wie zu erwarten, zwischen dem ADS-Wert und den Summenscores von STAI-S und STAI-T gefunden: je mehr depressive Symptome die Probanden verspürten, desto größer war auch die selbst eingeschätzte Angst als Zustand bzw. als Eigenschaft. Dieser Zusammenhang erscheint aus klinischer Sichtweise sehr plausibel: depressive und Angststörungen besitzen nicht nur etliche gemeinsame Symptome (Helmchen u. Linden 1986), sondern weisen epidemiologischen Untersuchungen zufolge auch eine hohe Komorbidität (bis zu 70 Prozent) auf (Kessler et al. 2003).

POST-SCAN-BILDER-FRAGEBOGEN. In dem nach den Messungen von den Probanden bearbeiteten post-Scan-Bilder-Fragebogen machten die Probanden beider Gruppen signifikant weniger Fehler bei der Wiedererkennung der negativen, verglichen mit neutralen und positiven Bildern. Die für das Experiment ausgewählten negativen Bilder besaßen im Durchschnitt die höchste Ausdruckskraft (höchstes *arousal*, siehe 2.3.1); dazu passend wurden auch bei den ausdrucksstärkeren Bildern (*high arousing*) weniger Fehler gemacht als bei ausdruckschwächeren (*low arousing*). Die Annahme, dass negative emotionale Inhalte von Ereignissen die bewusste Erinnerungsfähigkeit an diese verstärken können, ist in der Psychologie bereits seit geraumer Zeit verbreitet (siehe z.B. James 1890). Auch die neuere Forschung konnte zeigen, dass emotionale Erfahrungen besser memoriert werden (Cahill et al. 1994) und insbesondere die negative emotionale Valenz und Intensität visueller Stimuli in hohem Maße die anschließende Wiedererkennungsfähigkeit beeinflussen (siehe u.a. Cahill et al. 1996, Taylor et al. 1998).

Der Einsatz der Strategie der Unterdrückung des emotionalen Ausdrucks ist gemäß den emotionstheoretischen Konzepten verbunden mit einer Beeinträchtigung des Gedächtnisses, insbesondere für soziale Informationen (John u. Gross 2004,

Ochsner u. Gross 2005); das aktive Bemühen, den emotionalen Ausdruck nach außen hin zu minimieren, soll kognitive Ressourcen binden und zu einer schlechteren Memorierung der während des Regulationsvorgangs präsentierten Informationen führen. John u. Gross (2004) fanden hierzu negative Korrelationen zwischen dem häufigen Einsatz der Strategie der Ausdrucks-Unterdrückung und Gedächtnistests, während die kognitive Neubewertung keine Auswirkungen auf das Erinnerungsvermögen hatte. Dementsprechend hätte für den Bilder-Fragebogen der vorliegenden Studie eine höhere Fehleranzahl bei der Bildwiedererkennung in Gruppe S, verglichen mit Gruppe R, erwartet werden können; diese Hypothese bestätigte sich allerdings nicht (keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen). Dabei muss jedoch die allgemein niedrige Fehlerzahl bei der Bildwiedererkennung in beiden Gruppen berücksichtigt werden, die aussagkräftige statistische Berechnungen kaum zulässt. Des Weiteren wurden die Probanden der vorliegenden Studie nicht explizit gebeten, während der Bildpräsentation eine Emotionsregulationsstrategie bewusst einzusetzen.

Bei der subjektiven Einschätzung der Bildvalenz wurden die im Experiment tatsächlich präsentierten negativen Bilder von den Probanden der Gruppe S im Durchschnitt signifikant positiver bewertet als von denen der Gruppe R; auch bei der Einschätzung aller Bilder des Fragebogens (unabhängig davon, ob im Experiment gezeigt oder nicht) bewerteten die Probanden der Gruppe S die negativen Bilder im Durchschnitt positiver und die positiven Bilder negativer als die Probanden der Gruppe R, wenngleich diese Unterschiede nicht signifikant waren. Die Probanden mit bevorzugter Unterdrückung des emotionalen Ausdrucks zeigten also in der Bildbewertung eine gewisse „Tendenz zur Mitte“: positive wie negative Emotionen wurden von ihnen eher als neutral bewertet. Geht man davon aus, dass die Probanden in der Fragestellung aufgefordert wurden, ihre beim Betrachten des Bildes empfundenen Emotionen auszudrücken, so passen die vorliegenden Befunde zu der Feststellung von Gross u. John (2003), dass *positive* Emotionen von Menschen mit bevorzugter Neubewertung (Gruppe R) stärker, von denen mit bevorzugter Suppression (Gruppe S) hingegen schwächer verspürt und ausgedrückt werden: die positiven Bilder wurden in Gruppe R tatsächlich positiver beurteilt als in Gruppe S. *Negative* Emotionen sollen hingegen bei der Strategie der

Neubewertung (Gruppe R) weniger stark erlebt und ausgedrückt werden, für die Strategie der Suppression (Gruppe S) werden keine Auswirkungen beschrieben; dementsprechend könnte man erwarten, dass negative Bilder von den Probanden der Gruppe R als weniger negativ (positiver) eingeschätzt wurden als von denen der Gruppe S, was jedoch gerade nicht zutraf. Gross u. John (2003) erwähnen allerdings auch, dass Menschen mit habitueller Unterdrückung des emotionalen Ausdrucks naturgemäß weniger mit anderen ihre positiven und negativen Emotionen teilen. Die „Tendenz zur Mitte“ in Gruppe S könnte also auch dahingehend interpretiert werden, dass diese Probanden im Bestreben, möglichst wenige Emotionen nach außen (und damit bei der Beantwortung des Fragebogens) zu zeigen, sowohl die Bilder positiver wie negativer Valenz neutraler als die Probanden der Gruppe R einschätzten. Diese Interpretationsweise wird gestützt durch einen Befund aus der Auswertung der psychopathologischen Skalen: Während in Gruppe S kein signifikanter Unterschied zwischen den Summenscores von STAI-S und STAI-T bestand, war in Gruppe R der mittlere Summenscore des STAI-S signifikant höher als der mittlere Summenscore des STAI-T (siehe 3.1). Die Probanden mit habitueller Neubewertung gaben also unmittelbar vor den funktionellen Messungen ein höheres Angst-Niveau an, als sie sich normalerweise zuschrieben, was bei den Probanden mit habitueller Unterdrückung des emotionalen Ausdrucks nicht der Fall war. Auch dieses Ergebnis steht in Einklang mit den emotionstheoretischen Konzepten von Gross u. John (2003) hinsichtlich des unterschiedlichen Umgangs mit Gefühlen bei den beiden beschriebenen Emotionsregulationsstrategien: Während die Individuen mit kognitiver Neubewertung ihre empfundenen Emotionen (in diesem Fall die Angst oder Ungewissheit vor der bevorstehenden MRT-Untersuchung) eher mit anderen teilen und somit auch nach außen hin zeigen (hier in Form des Selbstbeurteilungsinstruments des STAI-Inventars), zeichnet sich umgekehrt die Strategie der Suppression durch ein vermindertes Ausdrücken der Emotionen aus.

4.2 Funktionelle MRT-Untersuchung

4.2.1 Zusammenfassung der Ergebnisse der fMRT-Untersuchung

Im Gesamteffekt (Gruppe R + Gruppe S) zeigte sich in den vier beschriebenen Hauptkontrasten eine Fülle von Aktivierungen in kortikalen und subkortikalen Arealen (siehe Tabelle 5), die in der Einzelgruppenanalyse einer oder beiden Studiengruppen zugeordnet werden konnten (siehe Tabelle 6). Die dabei zunächst erkennbaren Unterschiede erwiesen sich jedoch im Rahmen der Gruppenvergleichsanalyse (*whole brain*-Analyse) als nicht signifikant. Hingegen wurden signifikante Unterschiede in der weiterführenden Auswertung gefunden: Bei der Erwartung negativer im Vergleich zu der neutraler Emotionen fand sich eine positive Korrelation der Aktivierung der erweiterten Amygdala (rechts) mit dem ADS-Summscore (siehe Abbildung 4); darüber hinaus aktivierten die Probanden der Gruppe S signifikant stärker als die der Gruppe R diese Region (beidseits) bei der Präsentation neutraler Bilder (siehe Abbildung 7). Ein signifikanter Aktivierungsunterschied zwischen den beiden Gruppen wurde auch für den prägenualen MPFC (BA 10/11) gefunden: bei der Erwartung negativer Stimuli reagierte diese Struktur in Gruppe S mit einer deutlichen Aktivitätsabnahme, während in Gruppe R keine wesentliche Signaländerung erkennbar war (siehe Abbildung 6). Passend hierzu fand sich im selben Kontrast eine negative Korrelation der Aktivierung dieser Region mit dem Suppressions-Score über alle Probanden (siehe Abbildung 4). Die beschriebenen Unterschiede zwischen den beiden Studiengruppen zeigten sich also in erster Linie bei der Erwartung negativer Stimuli, nicht hingegen bei positiven Emotionen.

In der folgenden Diskussion sollen zunächst die gefundenen Haupteffekte im Licht bisheriger Studien zur Erwartung und Wahrnehmung von Emotionen erörtert werden. Anschließend soll genauer auf die beiden wesentlichen Ergebnisse der vorliegenden Studie, die Aktivierung der erweiterten Amygdala in Abhängigkeit von der Depressivität und des medialen präfrontalen Kortex im Zusammenhang mit habituellen Strategien der Emotionsregulation, eingegangen werden.

4.2.2 Validierung: Vergleich mit Vorstudien

ERWARTUNG VON EMOTIONEN. Die Erwartung unangenehmer Emotionen ohne Einbeziehung weiterer kognitiver Komponenten wurde erst in jüngerer Zeit genauer in bildgebenden Studien untersucht, sowohl bei gesunden Probanden (Ueda et al. 2003, Simmons et al. 2004, Nitschke et al. 2006, Bermpohl et al. 2006, Herwig et al. 2007), als auch bei depressiven Patienten (Abler et al. 2007). Die Ergebnisse der vorliegenden Studie fügen sich gut in die genannten Vorstudien ein: Herwig et al. (2007), die annähernd das gleiche Experimentalparadigma¹ bei gesunden, mit denen der aktuellen Studie vergleichbaren Probanden verwendeten, fanden bei der Erwartung negativer im Vergleich zu neutralen visuellen Stimuli (Erw. neg. > Erw. neut.) Aktivierungsmuster unter anderem im Bereich der linken Amygdala, in präfrontalen Arealen (MPFC, DLPFC), in der bilateralen Insula, sowie im anterioren und medialen cingulären Kortex; allein bei der Präsentation (Präs. neg. > Präs. neut.) fanden sie Aktivität unter anderem in der Amygdala beidseits, im bilateralen VLPFC und DLPFC, in MPFC, Insula und prämotorischen Feldern. Diese Befunde stimmen damit relativ gut mit den in der vorliegenden Studie beobachteten Gesamteffekten (Gruppe R + Gruppe S) überein, unter anderem auch die tendenziell stärkere Aktivierung des cingulären Kortex in der Erwartungsphase. Erwähnenswert erscheint, dass sich in der aktuellen Studie zusätzlich eine Aktivierung des inferioren MPFC bzw. orbito-medialen frontalen Kortex (OMFC; BA 10/11) in der Erwartungsphase erkennen ließ, über die auch Nitschke et al. (2006) berichteten. Diese Arbeitsgruppe fand für die Erwartung und Präsentation negativer Stimuli ähnliche Aktivierungen, insbesondere in der bilateralen dorsalen Amygdala, im DLPFC, im rechten OFC, in der bilateralen Insula und im dorsalen ACC. Erk et al. (2006), die die kognitive Regulation der Erwartung emotionaler Stimuli untersuchten, fanden bei der Antizipation negativer visueller Reize keine Aktivität von

¹ Das Experimentalparadigma von Herwig et al. (2007) bestand ebenfalls aus einer Erwartungs- und Präsentationsphase emotional positiver, negativer und neutraler Bilder mit identischem zeitlichem Ablauf wie in der vorliegenden Studie. Als Ankündigungsstimuli wurden bei Herwig et al. im Unterschied zur vorliegenden Studie keine Pfeile, sondern Smileys mit freudigem, traurigem oder neutralem Gesichtsausdruck verwendet. Die Bilder der Präsentationsphase stimmten mit denen der vorliegenden Studie überein.

Amygdala und Insula, sondern lediglich von präfrontalen Regionen (DLPFC, VLPFC) und des ACC; bei der Präsentation der negativen Bilder wurde auch hier zusätzlich über eine Aktivierung der Amygdala berichtet. Auch Bermpohl et al. (2006) beschrieben eine amygdaläre Aktivität lediglich in der Präsentationsphase emotionaler Motive.

Für die Erwartung und Präsentation positiver Emotionen beschrieben Herwig et al. (2007) vor allem Aktivierungen des präfrontalen Pols (MPFC, DLPFC) und der linken Insula. Auch dabei zeigen sich somit weitgehende Übereinstimmungen mit den in der aktuellen Studie identifizierten Strukturen, wenngleich hier zusätzlich die bilaterale Amygdala sowie anteriores und posteriores Cingulum erwähnenswert aktiviert waren. Aktivierungen in okzipitalen Regionen und im Cerebellum wurden in mehreren Studien zu emotionaler Erwartung (siehe z.B. Ueda et al. 2003, Simmons et al. 2004, Bermpohl et al. 2006) gefunden.

Die vorliegende Studie konnte damit wesentliche Ergebnisse von Vorstudien zur Erwartung emotionaler Stimuli bei gesunden Normalpersonen replizieren. Beide Gruppen aktivierten in den vier untersuchten Hauptkontrasten ein bekanntes Netzwerk emotions-prozessierender Strukturen, das nicht nur in Studien zur Erwartung von Emotionen gefunden wurde, sondern auch (und viel besser untersucht) bei der Wahrnehmung des emotionalen Ausdrucks beteiligt ist (für Überblick siehe Phan et al. 2002, Critchley 2003, Phillips et al. 2003). Bereits seit den Anfängen der Emotionsforschung wird ein einheitliches neuronales System für die Erwartung *und* Wahrnehmung von Emotionen diskutiert (James 1892), was sich unter anderem durch jüngste bildgebende Studien mit visuellen Stimuli zu bestätigen schien (Nitschke et al. 2006, Herwig et al. 2007). Im Gegensatz hierzu fanden Bermpohl et al. (2006) differente Aktivierungen bei der Erwartung und Präsentation emotionaler Bilder und vermuteten daher zwei getrennte Netzwerke für beide Prozesse. Die vorliegende Studie scheint eher die erste Hypothese eines gemeinsamen Netzwerkes zu bestätigen, was sicherlich auch durch das eng an die entsprechenden Vorstudien angelehnte Experimentaldesign erklärbar ist.

HIRNREGIONEN DER HAUPTKONTRASTE. Eine Aktivierung der Amygdala wurde in der vorliegenden Untersuchung sowohl für die Erwartungs- als auch die Präsentationsphase von negativen wie positiven Stimuli gefunden. Eine Fülle von bildgebenden Studien der vergangenen Jahre assoziierte die Amygdala mit aversiven und negativen Stimuli (siehe z.B. Irwin et al. 1996, Paradiso et al. 1999, Erk et al. 2003), aber auch mit angenehmen Emotionen (Breiter et al. 1996, Hamann et al. 1999, Hamann u. Mao 2002); mittlerweile wird immer mehr davon ausgegangen, dass die Amygdala eine ganz allgemeine Rolle bei der Erkennung von intensiven („salient“) und für das Individuum relevanten emotionalen Informationen spielt, ungeachtet deren Valenz (siehe z.B. McClure et al. 2004). Präfrontale Regionen (lateralen und medialen präfrontalen Kortex) sind ebenfalls feste Bestandteile des emotions-verarbeitenden Netzwerks (Phan et al. 2002) und wurden vor allem in Zusammenhang mit emotionalem Bewusstsein und allgemeinen kontrollierenden Einflüssen auf Verhalten und emotionale Prozesse (Miller u. Cohen 2001) gesehen. Der orbitofrontale Kortex, in der vorliegenden Arbeit sowohl in der negativen als auch in der positiven Erwartungsphase aktiviert, wurde auch in anderen Studien mit negativen (Rauch et al. 1997) und positiven (Nitschke et al. 2004) Emotionen gefunden und außerdem mit der kontextabhängigen Einschätzung affektiver Stimuli (Rolls 2004) assoziiert. Die Insula, in den Gesamteffekten wie die Amygdala in negativen und positiven Bedingungen aktiviert, wurde mit der Empfindung von Ekel in Verbindung gebracht (Phillips et al. 1997, Phan et al. 2002); außerdem soll sie bei der inneren Bewusstwerdung von Aversion von Bedeutung sein (Augustine 1996, Craig 2002). Zudem wurde auch über eine Reaktion der Insula auf positive Emotionen (Kuniecki et al. 2003) bzw. über ein eher abnehmendes Aktivierungsverhalten mit steigender Aversivität des Inhalts (Phan et al. 2005) berichtet. Für den anterioren cingulären Kortex (ACC), der in allen vier Hauptkontrasten konstant aktiviert war, wurden vielfältige Funktionen im Rahmen emotionaler Aufgaben vorgeschlagen (Zusammenfassung in Bush et al. 2000): er ist als integrative Struktur beteiligt an einer Vielzahl affektiver, kognitiver und motorischer Prozesse (Paus 2001), so z.B. bei der Bewertung der emotionalen Relevanz von Reizen (Devinsky et al. 1995), bei der internen Erzeugung von Emotionen (Phan et al. 2002), sowie bei Prozessen der emotionalen Aufmerksamkeit (Lane et al. 1997,

Vuilleumier et al. 2001); außerdem scheint er eine der kortikalen Repräsentationen von Schmerzwahrnehmung und -modulation zu sein (deCharms et al. 2005) sowie, in diesem Zusammenhang interessant, eine Rolle bei der Antizipation von aversiven (Schmerz-) Reizen zu spielen (Ploghaus et al. 1999, 2003). Das posteriore Cingulum (PCC) schließlich, ebenfalls in den wesentlichen Hauptkontrasten aktiviert, wurde in Verbindung gebracht mit der Bewertung der affektiven Valenz externer (akustischer) Reize (Maddock et al. 2003) und mit Prozessen des episodischen Gedächtnisses (Svoboda et al. 2006), wie sie zum Beispiel beim Bilden von Assoziationen zwischen Gedächtnisinhalten und den gezeigten Bildern eine Rolle spielen können.

Zusammenfassend bestätigte sich in den Gesamteffekten der *second-level*-Analyse das Vorliegen eines bekannten und gut beschriebenen Netzwerkes der neuronalen Emotionsverarbeitung. Die Probanden beider Gruppen waren klinisch gesund und verhielten sich insgesamt auch hinsichtlich der funktionellen Aktivierungen erwartungsgemäß wie ein Kollektiv von Normalpersonen. Hierin liegt möglicherweise ein Grund dafür, dass sich in den vier primär untersuchten Hauptkontrasten keine signifikanten Aktivierungsunterschiede zwischen den beiden Gruppen nachweisen ließen; erst bei differenzierter Betrachtung und unter Einbezug der Korrelationen und der Signalverläufe zeigten sich signifikante Unterschiede, die zurückführbar sind auf verschiedene Strategien der Emotionsregulation, dem einzigen Kriterium, in welchem sich die beiden Studiengruppen signifikant unterschieden. Hierauf soll im folgenden Teil der Diskussion näher eingegangen werden.

4.2.3 Erweiterte Amygdala und Depressivität

Bei der Untersuchung potenzieller Zusammenhänge der funktionellen Hirnaktivierungen mit den Scores der Fragebögen und Skalen wurde eine positive Korrelation des ADS-Summscores über alle Probanden mit der erweiterten Amygdala auf der rechten Seite bei der Erwartung negativer im Vergleich zu der neutraler Emotionen gefunden; dieselbe Struktur war außerdem beidseits signifikant stärker in Gruppe S (im Vergleich zu Gruppe R) bei der Betrachtung neutraler Bilder aktiviert. Im Folgenden sollen diese Ergebnisse näher beleuchtet werden; dabei wird zunächst auf die allgemeine Bedeutung der erweiterten Amygdala, sodann auf ihre Rolle im Zusammenhang mit Depressivität und Emotionsregulation eingegangen werden.

4.2.3.1 Erweiterte Amygdala

FUNKTIONELLE ANATOMIE. Die erweiterte Amygdala wurde in neuroanatomischen Studien als hypothetisierte Einheit beschrieben, die mehrere eng benachbarte Strukturen des basalen Vorderhirns mit ähnlicher histologischer Architektur, Neurochemie und Konnektivität umfasst. Hierzu gehören im Wesentlichen die Kerne der ventralen und dorsalen Amygdala (ventral: basolateraler, basomedialer Nucleus und kortikale Nuclei; dorsal: zentraler und medialer Nucleus), ferner sublentikuläre Kerngebiete (*sublenticular extended amygdala*, SLEA, und Substantia innominata) und ein Teil des Nucleus accumbens (Alheid u. Heimer 1988, de Olmos u. Heimer 1999, Breiter u. Rosen 1999, Alheid 2003). Die in der vorliegenden Studie gefundenen Aktivierungen lassen sich am ehesten Kerngebieten der dorsalen Amygdala und der SLEA zuordnen; die engen räumlichen Beziehungen dieser Strukturen zueinander (im Bereich von Millimetern) machen bei der begrenzten räumlichen Auflösung der fMRT-Technik eine genaue Unterscheidung jedoch schwierig. Da die Strukturen neben den anatomischen auch viele funktionelle Gemeinsamkeiten haben und darüber hinaus stark untereinander und mit anderen Anteilen des limbischen Systems vernetzt sind, werden sie in dieser Arbeit als eine Einheit („erweiterte Amygdala“) betrachtet.

FUNKTIONELL-BILDGEBENDE BEFUNDE. In der funktionellen Hirnforschung ist die erweiterte Amygdala, weniger gut untersucht als die „klassische“ ventrale Amygdala, einerseits als Teil des Belohnungssystems bekannt (siehe z.B. Breiter u. Rosen 1999, Breiter et al. 2001). In elektrophysiologischen (Bernard et al. 1992) und bildgebenden (Becerra et al. 2001) Untersuchungen konnte ferner eine Reaktion auf Schmerzreize nachgewiesen werden. Darüber hinaus besitzt die erweiterte Amygdala eine bedeutende Rolle bei der Emotionsverarbeitung (Übersicht in Wager et al. 2003): beispielsweise aktivierten angstvolle Gesichtsausdrücke (Whalen et al. 2001) und aversive visuelle Stimuli (Erk et al. 2003, Phan et al. 2003) diese Struktur. Daneben riefen auch positive Emotionen, wenngleich weniger konsistent, Aktivität in der erweiterten Amygdala (Whalen et al. 1998) hervor, so dass, wie auch für die ventrale Amygdala (siehe oben), eine allgemeine Beteiligung dieser Region bei der Verarbeitung intensiver, salienter und individuell bedeutsamer Emotionen („*emotional salience*“) vorgeschlagen wurde; die Stimulusvalenz (positiv/negativ) soll dabei eher von nachrangiger Bedeutung sein (Whalen et al. 1998, Liberzon et al. 2003). Ähnlich wie für die ventrale wurde auch für die erweiterte Amygdala eine Beeinflussbarkeit durch Emotionsregulationsstrategien nachgewiesen, insbesondere ein Aktivitätsrückgang beim Einsatz von kognitiver Neubewertung (Phan et al. 2005).

4.2.3.2 Zusammenhang mit Depressivität

Nach den Bemerkungen zur generellen Bedeutung der erweiterten Amygdala soll nun ihr Bezug zu Depressivität diskutiert werden; die Aktivierung dieser Region wurde ja primär in einer positiven Korrelation über alle Probanden mit den Werten der Allgemeinen Depressions Skala (ADS) bei der Erwartung negativer Bilder gefunden.

BEZUG ZU BISHERIGEN STUDIEN. Die Depressionsforschung geht seit längerem von einer Dysfunktion, im Allgemeinen im Sinne einer Hyperaktivität, der (ventralen) Amygdala aus; entsprechende Befunde wurden bei depressiven Patienten sowohl in der Ruhebedingung (Übersicht in Drevets 2000, 2001) als auch in Aktivierungsstudien (Übersicht in Whalen et al. 2002) gefunden. Auch eine erhöhte Aktivierung

der erweiterten Amygdala wurde mittlerweile in einer vorherigen Studie zur Erwartung und Wahrnehmung von Emotionen bei depressiven Patienten und gesunden Kontrollpersonen gefunden, die annähernd das gleiche Paradigma wie die vorliegende Studie verwendete (Abler et al. 2007)²: bei der Erwartung negativer im Vergleich zu neutralen Bildern aktivierten hier die depressiven Patienten signifikant stärker als die Kontrollgruppe die linke und rechte SLEA. Das Aktivierungsmaximum der in der vorliegenden Studie in einer positiven Korrelation mit dem ADS-Summscore rechtsseitig gefundenen Struktur lag geringfügig weiter dorsal als bei Abler et al. (2007); dennoch kann von einer hohen Übereinstimmung ausgegangen werden, zumal es sich um den gleichen Kontrast handelte, die identifizierte Aktivierung singulär in diesem Kontrast war und insbesondere auch nach durchgeführter ROI-Maskierung mit dem SLEA-Cluster der Vorstudie (siehe 2.4.2.3 und 3.3.6) erhalten blieb. Der wesentliche Unterschied besteht darin, dass in der aktuellen Studie klinisch gesunde Probanden untersucht wurden, die sich (unabhängig von der habituellen Emotionsregulationsstrategie) im Grad der Depressivität unterschieden, wie er mit dem Selbstbeurteilungsinstrument der Allgemeinen Depressions Skala erfasst wurde. Deren weite Spanne im gesunden Bereich ermöglichte hier präziser als klassische klinische Depressionsskalen eine Unterscheidung zwischen Gesunden mit mehr oder weniger stark ausgeprägter subklinischer depressiver Symptomatik. Die Tatsache, dass die Probanden, welche gemäß der ADS mehr depressive Symptome verspürten, im fMRT-Befund bei der Erwartung negativer Ereignisse mehr den depressiven Patienten ähnelten, zeigt, dass möglicherweise nicht so sehr die klinisch relevante Psychopathologie als solche eine Hyperaktivierung der erweiterten Amygdala in diesem Kontrast bedingt, sondern vielmehr das bereits präklinisch bestehende individuelle Ausmaß depressiver Einzelsymptome. Auch könnte das Ergebnis ein möglicher Hinweis darauf sein, dass die bildgebend identifizierten funktionellen Veränderungen im Regelkreis des emotions-verarbeitenden Systems, insbesondere in der erweiterten Amygdala, den klinischen Erscheinungen zeitlich vorausgehen können; die Hyperaktivierung der er-

² Wie auch Herwig et al. (2007) verwendeten Abler et al. (2007) in der Erwartungsphase Smileys mit freudigem, traurigem oder neutralem Gesichtsausdruck als Ankündigungsstimuli; im Übrigen bestanden keine Unterschiede in den Experimentalparadigmen.

weiterten Amygdala war ja umso größer, je mehr (klinisch nicht relevante) depressive Symptome die Probanden bereits aufwiesen und somit je mehr sich der individuelle ADS-Score dem Schwellenwert für das Vorliegen einer depressiven Störung näherte. Bei der Multikausalität affektiver Erkrankungen kann sicherlich nicht von einem direkten Krankheitsprädiktor gesprochen werden; der Befund aus der funktionellen Bildgebung könnte aber ein Hinweis auf frühe Veränderungen in für die Emotionsverarbeitung relevanten neuronalen Strukturen als Einflussgrößen auf die spätere Entwicklung einer depressiven Symptomatik sein.

STRESS-HYPOTHESE DER DEPRESSION. Interessanterweise sind im Bereich der Substantia innominata Corticotropin-Releasing-Hormon-(CRH)-haltige Neurone angesiedelt (Heimer et al. 1997, Heimer 2003), die damit neben der hypothalamohypophysären Achse eine weitere Komponente der zentralen Regulation der Cortisol-Sekretion sind. Ein bedeutendes pathophysiologisches Konzept depressiver Störungen ist die so genannte „Stress-Hypothese“ mit einer Dysregulation der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (Übersicht in Nestler et al. 2002); erhöhte Cortisol- und CRH-Konzentrationen wurden bei einem hohen Prozentsatz von Patienten mit Depression gefunden (Arborelius et al. 1999, Holsboer 2001). Die erweiterte Amygdala scheint damit unter anderem eine bedeutende Rolle bei depressiven Störungen zu spielen (Heimer 2003). Die Probanden der vorliegenden Arbeit sollten sich in der Erwartungsphase innerlich voll und ganz auf die nachfolgenden Bilder einstellen und bestätigten im Anschluss an die funktionellen Messungen auch selbst, dass sie, wie instruiert, die Bilder intensiv erwarteten. Geht man davon aus, dass die Erwartung aversiver Emotionen mit Stress verbunden ist (Herwig et al. 2007), so erscheint auch unter diesem Gesichtspunkt eine Rekrutierung der erweiterten Amygdala als Schaltstelle des endogenen Stresssystems bei der Antizipation negativer Emotionen in Abhängigkeit vom Grad der Depressivität als überaus plausibel.

4.2.3.3 Fehlwahrnehmung von Emotionen und Emotionsregulation

AKTIVIERUNG IN DER NEUTRALBEDINGUNG. Neben der positiven Korrelation mit dem ADS-Summenscore über alle Probanden wurde die erweiterte Amygdala darüber

hinaus als Mehraktivierung in Gruppe S bei der Präsentation neutraler Bilder gefunden, hierbei auf beiden Seiten. Die Analyse der Signalverläufe in dieser Region zeigte deutliche Unterschiede zwischen den beiden Gruppen und bestätigte damit das im Gegenkontrast gefundene Ergebnis: in der Neutralbedingung fand sich ein typischer Anstieg des BOLD-Signals nur in Gruppe S, in Gruppe R blieb das Signal hingegen relativ konstant im Bereich der Baseline. Offenbar reagierten also nur die Probanden mit bevorzugter Strategie der Unterdrückung des emotionalen Ausdrucks auf das Betrachten neutraler Bilder mit einer Aktivierung der erweiterten Amygdala, und dies in qualitativ ähnlicher Weise wie auf das Betrachten negativer Bilder (siehe Abbildung 5).

Zahlreiche bisherige Studien der bildgebenden Emotionsforschung verwendeten neutrale Stimuli, jedoch wurden diese meist nur als Kontrollbedingung eingesetzt, um allein die emotionsspezifischen Hirnaktivierungen zu identifizieren. Dementsprechend wurden Aktivierungen in der Neutralbedingung in aller Regel nicht beschrieben; so berichteten beispielsweise Ochsner et al. (2002, 2004 b), dass neutrale Stimuli keine Aktivierung in emotions-verarbeitenden Systemen wie der Amygdala hervorrufen. Auch in der vorliegenden Arbeit dienten die neutralen Bilder in den vier Hauptkontrasten primär zur Kontrastierung mit den emotionalen Stimuli; erst bei der Analyse der Signalverläufe fiel ein signifikanter Gruppenunterschied bei der Betrachtung neutraler Bilder auf. Die streng symmetrische und darüber hinaus spezifische Aktivierung der rechten und linken erweiterten Amygdala in diesem Kontrast macht allerdings ein rein artefaktbedingtes Auftreten unwahrscheinlich. Der Schluss liegt also nahe, dass die Probanden der Gruppe S tatsächlich neutrale Bilder ähnlich wie negative Bilder wahrnahmen und darauf auch mit ähnlicher neuronaler Aktivität in den emotions-prozessierenden Systemen reagierten, während die Probanden der Gruppe R keine spezifische Reaktion auf neutrale Emotionen zeigten.

NEURONALE AKTIVIERUNG UND SUBJEKTIVE EINSCHÄTZUNG. Interessanterweise schätzten die Probanden der Gruppe S im Anschluss an die Messungen die neutralen Bilder des Fragebogens im Durchschnitt sogar geringfügig *positiver* ein als die der Gruppe R (keine Signifikanz, $p=0,38$), was in gewissem Widerspruch zu der postulierten *negativen* Wahrnehmung dieser Bilder (in Form einer ähnlichen neu-

ronalen Aktivität wie bei den negativen Bildern) steht. Um zu prüfen, ob hier eine mögliche Diskrepanz zwischen dem inneren Erleben und dem emotionalen Ausdruck nach außen hin vorliegt, was entsprechend den emotionstheoretischen Konzepten von Gross u. John (2003)/John u. Gross (2004) die Strategie der Unterdrückung des emotionalen Ausdrucks gut charakterisieren würde, wurde der Zusammenhang zwischen der neuronalen Aktivität beim Betrachten neutraler Bilder und der nach den funktionellen Messungen abgegebenen subjektiven Einschätzung dieser Bilder in einer Korrelationsrechnung erfasst (siehe 3.3.6). Dabei konnte die Hypothese der Diskrepanz zwischen Erleben und Ausdruck jedoch nicht bestätigt werden: je höher die Aktivierung der beidseitigen erweiterten Amygdala beim Betrachten neutraler Bilder im fMRT-Experiment war (und damit je ähnlicher der Aktivierung beim Betrachten negativer Bilder), desto negativer schätzten die Probanden der Gruppe S diese Bilder unmittelbar danach auch ein. Damit spricht dieser Befund eher für eine mögliche Fehlwahrnehmung von Emotionen, letztlich für ein Regulationsdefizit, bei Subjekten mit habitueller Ausdrucks-Unterdrückung: selbst auf neutrale Bilder, die signifikant ausdruckschwächer waren als die negativen Bilder (siehe 2.3.1), reagierten diese mit einer neuronalen Aktivierung, die der Reaktion auf negative, stark intensive Stimuli ähnlich war, sowohl bei ihnen selbst als auch bei den Probanden mit gesünderer Emotionsregulationsstrategie. Die erweiterte Amygdala scheint ein bedeutender Mediator bei dieser Fehlwahrnehmung zu sein: im Allgemeinen eher durch intensive, saliente Stimuli aktiviert (Whalen et al. 1998, Liberzon et al. 2003), reagierte sie hier schon bei neutralen Bildern und führte zu einer negativeren Beurteilung dieser. Dieses Ergebnis könnte in zweifacher Hinsicht ein weiterer Mosaikstein im Zusammenhang zwischen Depressivität und der Regulationsstrategie der Unterdrückung des emotionalen Ausdrucks sein: Einerseits in Bezug auf kognitionstheoretische Modellvorstellungen depressiver Störungen, die unter anderem von einer einseitig negativen Wahrnehmung der Umwelt ausgehen (Beck et al. 1992); dieser so genannte „kognitive Bias“ wurde interessanterweise auch bei gesunden Personen, die später an Depressionen erkrankten, gefunden (Alloy et al. 1999). Andererseits könnte der Zusammenhang auch auf neuronaler Ebene bestehen, wo regelmäßig eine Hyperaktivität der Amygdala bei Depression gefunden wurde (Übersicht in Drevets 2000, 2001).

4.2.4 Medialer präfrontaler Kortex und Emotionsregulation

Ein zweites Hauptergebnis der vorliegenden Studie betraf den prägenualen Teil des medialen präfrontalen Kortex (MPFC, BA 10/11). Bei der Erwartung negativer Stimuli zeigte sich eine signifikante Aktivitätsabnahme in dieser Struktur bei den Probanden der Gruppe S, während in Gruppe R keine wesentliche Aktivitätsänderung erkennbar war. Darüber hinaus fand sich im selben Kontrast eine negative Korrelation der Aktivierung dieser Region mit dem Suppressions-Score über alle Probanden; je mehr die Probanden also die Strategie der Unterdrückung des emotionalen Ausdrucks anwandten, desto geringer war die Aktivität des MPFC bei der Erwartung unangenehmer Reize. Die Lokalisation der identifizierten Peak-Aktivierungen im inferioren Teil der BA 10 bzw. superioren Teil der BA 11 macht eine eindeutige Zuordnung zum anterior-rostralen oder orbito-medialen präfrontalen Kortex schwierig; die folgende Diskussion wird aber nahelegen, dass die gefundene Region plausibler als inferiorer Teil des arMPFC angesehen werden kann.

4.2.4.1 Zuordnung zum ventromedialen präfrontalen Kortex

Im Folgenden soll zunächst der einschlägige Kenntnisstand der Emotionsforschung zum (medialen) präfrontalen Kortex in Abgrenzung zum orbitofrontalen Kortex dargelegt werden, um anschließend die vorgenommene Zuordnung der gefundenen prägenualen Region zum anterior-rostralen bzw. ventromedialen präfrontalen Kortex (VMPFC) zu erläutern.

PRÄFRONTALER KORTEX. Präfrontale Strukturen sind als bedeutendes Glied im neuronalen emotions-verarbeitenden Netzwerk bekannt (Quirk u. Beer 2006); aufgrund zahlreicher afferenter und efferenter Verbindungen mit kortikalen Assoziationsfeldern sowie subkortikalen Zentren, u.a. dem limbischen System (Fuster 2002), scheinen die vorderen Regionen des Frontallappens in einer prädisponierten Lage zu sein, um Informationen über innere Zustände und äußere Reize aus den verschiedensten Quellen zu integrieren und modulierend auf deren Verarbeitung in anderen Strukturen einzuwirken – Prozesse, die bei der Emotionsverarbeitung von entscheidender Bedeutung sind. Entsprechend häufig und konsistent

wurden Aktivierungen dieser Regionen, insbesondere des medialen präfrontalen Kortex (MPFC), bei unterschiedlichsten Emotionen und Stimulusarten beschrieben (Übersicht in Phan et al. 2002, Murphy et al. 2003). Dem MPFC wurde dabei zunächst eine recht allgemeine Rolle bei der Emotionsverarbeitung zugeschrieben, vor allem für die kognitiven Aspekte, die unabhängig von Valenz und Stimulusart bei allen Emotionen beteiligt sind, so beispielsweise die auf die Emotion hin gerichtete Aufmerksamkeit oder die Identifizierung und Einschätzung einer Emotion (Drevets u. Raichle 1998). Auch in der vorliegenden Studie waren (mediale) präfrontale Strukturen in der Erwartungs- und Präsentationsphase von sowohl positiven als auch negativen Emotionen beteiligt. In jüngerer Zeit wurde eine funktionelle Differenzierung der unterschiedlichen Anteile vorgeschlagen: ähnlich wie im anterioren cingulären Kortex (ACC, Zusammenfassung in Bush et al. 2000), der teils auch dem präfrontalen Kortex zugerechnet wird, scheint ebenso im MPFC eine gewisse Trennung dorsaler „kognitiver“ (prMFC/DMPFC) und ventraler „emotionaler“ Areale (arMPFC/VMPFC) vorzuliegen (Drevets u. Raichle 1998, Steele u. Lawrie 2004, Amodio u. Frith 2006). Der orbito-mediale frontale Kortex (OMFC) wurde unter anderem als Kontrollstelle autonomer und viszeraler Aspekte der emotionalen Reaktion beschrieben (Koski u. Paus 2000, Ohira et al. 2006).

BEDEUTUNG IN DER EMOTIONSREGULATION. Angesichts der zahlreichen „exekutiven Funktionen“, die dem präfrontalen Kortex klassischerweise in der Literatur zugeschrieben wurden (siehe u.a. Smith u. Jonides 1999, Miller u. Cohen 2001), insbesondere Prozessen der Aufmerksamkeitskontrolle, der Unterdrückung inadäquater Reaktionen und der Verhaltenskontrolle, erscheint es plausibel, dass diese Hirnregion auch eine wesentliche Rolle bei der Emotionsregulation einnimmt (Davidson u. Irwin 1999, Übersicht in Quirk u. Beer 2006). So wurden in den vergangenen Jahren bestimmte Anteile des präfrontalen Kortex mit Funktionen der Emotionsregulation in Verbindung gebracht (für eine Übersicht siehe Ochsner u. Gross 2005). Dabei scheint jedoch keine Region spezifisch für die eine oder andere Regulationsstrategie zu sein, vielmehr ist die Studienlage oftmals eher kontrovers. Besonders gut wurde mittlerweile die Strategie der kognitiven Neubewertung negativer Emotionen in Bildgebungsstudien untersucht. Diese Strategie scheint auf der Einflussnahme von Regionen kognitiver Kontrolle, insbesondere der lateralen und dorso-

medialen Anteile des präfrontalen Kortex, auf Strukturen der prä-attentiven Erkennung (Amygdala) und kontextabhängigen Einschätzung (orbito-medialer frontaler Kortex) affektiv bedeutsamer Stimuli zu beruhen; so fanden beispielsweise Ochsner et al. (2002, 2004 b) eine höhere Aktivität von DMPFC, DLPFC, VLPFC und lateralem OFC und eine Verminderung der Aktivität von Amygdala und OMFC, wenn die Probanden aktiv die Strategie der kognitiven Neubewertung einsetzten, um negative Affekte zu vermindern. Phan et al. (2005) fanden bei einem recht ähnlichen Paradigma zur kognitiven Neubewertung eine Beteiligung der gleichen präfrontalen Strukturen und zusätzlich des dorsalen ACC und bilateralen OFC. Eine neuere Studie (Ohira et al. 2006), die die neuronalen Korrelate der Strategie der Unterdrückung des Ausdrucks von Emotionen, so wie von Gross u. John (2003) definiert, untersuchte, fand höhere Aktivierungen im Bereich des VLPFC, des ACC und des OMFC bei der aktiven Unterdrückung und wiederum eine modifizierte Aktivität der Amygdala; auch diese (ausdrucks-orientierte) Strategie der Emotionsregulation scheint also geeignet zu sein, die Aktivität der Amygdala bei der Emotionsprozessierung zu dämpfen.

ORBITOFRONTALER KORTEX. Der orbitofrontale Kortex wurde, neben der bereits erwähnten Rolle für viszero-autonome Aspekte der emotionalen Reaktion, vor allem mit Belohnung und Bestrafung sowie mit Lernen durch Verstärkung assoziiert (Übersicht in Rolls 2004); auch die menschliche Fähigkeit, nicht mehr adäquate Reiz-Verstärker-Verkettungen wieder zu verlernen, wurde dem OMFC und dessen Rolle bei der Extinktion und der kontextabhängigen Verhaltenskorrektur zugeschrieben. Passend hierzu wurde der OMFC im Bereich der Emotionsregulation (für eine Übersicht siehe Ochsner u. Gross 2005) eher mit Strategien der Extinktion erlernter Emotionsreaktionen in Verbindung gebracht (Gottfried u. Dolan 2004). Auch verhaltens-orientierte Strategien wie die Ausdrucks-Unterdrückung aktivierten, wie bereits oben beschrieben, diese Region, während kognitive Strategien wie die Neubewertung die Aktivität des OMFC möglicherweise vermindern. Damit lässt sich dieses Aktivierungsmuster nur schwerlich mit der in der vorliegenden Studie gefundenen Region in Einklang bringen, die ja eine höhere Aktivierung in der Gruppe mit habitueller Neubewertung und einen Signalabfall in der Gruppe mit Ausdrucks-Unterdrückung zeigte.

Erscheint also eine Zuordnung der hier gefundenen prägenualen Region zum orbitofrontalen Kortex im Licht der vorgestellten Studienlage wenig sinnvoll, so ist auch eine eindeutige funktionelle Einreihung in den ventromedialen präfrontalen Kortex zunächst schwierig: Aus bildgebenden Studien (Übersicht in Ochsner u. Gross 2005) ging nämlich ebenso hervor, dass die Emotionsregulation durch kognitive Neubewertung vorrangig dorsale (DMPFC und DLPFC) und ventrolaterale (VLPFC) Areale rekrutiert, so dass für die Gruppe R eher eine Aktivierung in diesen Regionen erwartet werden konnte und die gefundene Mehraktivierung in einer ventromedialen Region hierzu zumindest in gewissem Kontrast steht. Dabei muss natürlich vorrangig berücksichtigt werden, dass die Paradigmen der Vorstudien explizite Regulationsanweisungen enthielten; die Probanden wurden also aufgefordert, bei der emotionalen Stimulation eine wie auch immer geartete Emotionsregulationsstrategie einzusetzen. Die vorliegende Studie untersuchte hingegen die habituellen, also gerade die bei nicht ausdrücklich präzisierter Regulationsaufgabe vorhandenen Strategien beim Umgang mit Emotionen, so dass eine direkte Vergleichbarkeit mit Vorstudien nicht ohne weiteres möglich ist. Erst in einer neueren Studie (Urry et al. 2006) wurde nun auch über eine Rekrutierung des VMPFC (BA 11) bei effektivem Einsatz der Neubewertungs-Strategie zur Verminderung des negativen Affekts (gemessen an einer Aktivitätsabnahme der Amygdala) berichtet, die von der in der vorliegenden Studie gefundenen Region nicht weit entfernt ist; die Autoren interpretierten dies als erfolgreiche Umwandlung negativen Erlebens in weniger negatives. Insofern finden sich bei der erwähnten eingeschränkten Vergleichbarkeit mit entsprechenden Vorstudien durchaus auch Hinweise, die eine funktionelle Zuordnung der hier gefundenen Region zum ventromedialen präfrontalen Kortex erlauben, zumal nicht nur Studien zur Emotionsregulation, sondern auch zur Erwartung emotionaler Stimuli eine Beteiligung inferiorer Anteile des MPFC fanden: beispielsweise in Paradigmen zur Antizipation von Schmerzen (Ploghaus et al. 1999), von Belohnung (Knutson et al. 2001), oder der Gewinnwahrscheinlichkeit (Knutson et al. 2005).

4.2.4.2 Bedeutung des ventromedialen präfrontalen Kortex

FUNKTIONEN DES VENTROMEDIALEN PRÄFRONTALEN KORTEX. Für den ventromedialen präfrontalen Kortex wurden komplexe kognitive Funktionen der Wahrnehmung der eigenen Person und anderer Menschen vorgeschlagen: Selbsterkenntnis, Einschätzung des eigenen geistigen und emotionalen Zustands und des anderer Personen, Festlegung von Vorlieben und Aversionen, Rückschlüsse über sich selbst und andere, Beurteilung und Vorhersage des Verhaltens anderer (*mentalizing*) u.a. (Ochsner et al. 2004 a, Zusammenfassung in Amodio u. Frith 2006). Dabei scheint eine grobe funktionelle Trennung von „Selbst“ und „Fremd“ vorzuliegen, wobei die mit der Selbstwahrnehmung assoziierten Regionen den am weitesten inferior gelegenen Teil des VMPFC einnehmen (Amodio u. Frith 2006), wo auch in etwa die Aktivität in der vorliegenden Studie gefunden wurde. Es erscheint also naheliegend, die Aktivität in dieser Region im Zusammenhang mit Prozessen der Selbstwahrnehmung und -reflexion zu sehen. Auch mit Funktionen der Emotionsregulation wurde der VMPFC in Verbindung gebracht: so fanden Ochsner et al. (2004 a) beispielsweise Aktivierungen im Bereich des (ventralen) MPFC bei der Zuschreibung von emotionalen Erfahrungen zur eigenen Person (und damit als selbst-relevant) und zu anderen Personen und gehen davon aus, dass diese Struktur verantwortlich ist für die Reflexion über und die Regulation emotionaler Zustände.

DEFAULT-NETZWERK. Gleichzeitig ist der MPFC ein wesentlicher Teil des so genannten *default*-Netzwerkes des Gehirns, einer Art basalen Funktionsmodus, der beim wachen Menschen in Ruhe auf hohem Niveau aktiviert ist und bei spezifischem, zielgerichtetem Verhalten in seiner Aktivität abnimmt (Raichle et al. 2001, Gusnard et al. 2001). Dieses Modell sieht den MPFC als eine der (meist median gelegenen) Hirnregionen, die einen hohen „tonischen“ Grundmetabolismus in Ruhe aufweisen und entsprechend weniger durch transiente Stimuli ausgelenkt werden; vielmehr wurden innerhalb dieses Netzwerks, speziell im VMPFC, sogar häufiger Aktivitätsrückgänge beobachtet als -zunahmen, meist ausgelöst durch interferierende externe, aufmerksamkeits-fordernde Stimuli (Shulman et al. 1997, Gusnard et al. 2001). Verbunden mit der oben beschriebenen Bedeutung des MPFC bei der Bewusstwerdung des eigenen emotionalen Zustands liegt nahe, dieser Region eine wesentliche Funktion bei der Selbstbeschäftigung und -einschätzung und dem

ständigen, auch unbewussten, aufmerksamen Beobachten des für das Individuum relevanten inneren und äußeren Milieus zuzuschreiben – Funktionen, die so lange andauern, bis eine (meist kognitive) Beanspruchung die Aktivität in dieser Region zurückgehen lässt (Gusnard et al. 2001, Ochsner et al. 2004 a). Dieser sekundäre Aktivitätsrückgang ist gemäß Raichle et al. (2001) sogar nötig, um die Prozessierung neuer, zielgerichteter Informationen zu ermöglichen, die unter Umständen von besonderer Relevanz für das Individuum sind. Aktivitätsabnahmen im MPFC bei Stimulation wurden in Übereinstimmung mit diesem Modell in mehreren funktionell-bildgebenden Studien, auch zur Emotionsregulation, beobachtet: beispielsweise bei der Einschätzung von emotionalen Bildern als subjektiv angenehm oder unangenehm (Gusnard et al. 2001), bei der kognitiven Ablenkung von aversiven visuellen Stimuli (Erk et al. 2006), beim Einsatz von kognitiver Neubewertung zur Verminderung negativen Affekts (Urry et al. 2006) oder von Erwartungsangst (Kalisch et al. 2005). Aktivitätsrückgänge von der Baseline wurden aber, wenn auch weniger ausgeprägt, ebenso bei eher emotionalen Beanspruchungen, wie der angstvollen Erwartung unangenehmer Stimuli (Schmerzreize), beschrieben (Simpson et al. 2001). Der in der vorliegenden Studie gefundene Signlrückgang im VMPFC bei der Erwartung negativer Emotionen durch die Probanden der Gruppe S ist also in Kenntnis der besonderen Gesetzmäßigkeiten dieser Region und entsprechender Vorstudien gut erklärbar; zu diskutieren bleibt das unterschiedliche Aktivierungsverhalten der beiden Gruppen.

4.2.4.3 Unterschiedliche präfrontale Aktivität in Abhängigkeit von der habituellen Emotionsregulationsstrategie

BESCHÄFTIGUNG MIT DEM SELBST. Ein möglicher Grund für die Gruppenunterschiede bei der Erwartung negativer Bilder könnte ein unterschiedliches Ausmaß der Beschäftigung mit dem eigenen Selbst in den beiden Gruppen mit verschiedener Emotionsregulationsstrategie sein, was im Folgenden genauer erörtert werden soll.

In einer aktuellen Studie (Abler et al. 2008), die parallel zu der hier diskutierten Studie durchgeführt wurde und an der größtenteils die gleichen Probanden teil-

nahmen³, wurden die Auswirkungen der habituellen Emotionsregulationsstrategien der kognitiven Neubewertung und der Unterdrückung des emotionalen Ausdrucks auf den basalen zerebralen Blutfluss, gemessen mit der Technik des *continuous arterial spin labelling (casl)* (Wang et al. 2003, 2005), untersucht. Dabei korrelierte der Suppressions-Score des ERQ positiv mit einem erhöhten basalen Blutfluss im ventromedialen präfrontalen Kortex (VMPFC, BA 10/32); das beschriebene lokale Maximum ($x=-8$, $y=52$, $z=-4$) war nur geringfügig weiter superior angesiedelt als die Aktivierungen der vorliegenden Studie. Je stärker die Probanden also die habituelle Strategie der Unterdrückung des emotionalen Ausdrucks einsetzten (was letztlich der Gruppe S entsprach), desto höher war die Ruhe-Durchblutung in dieser präfrontalen Region, was ja gut mit dem Konzept eines hohen basalen Metabolismus frontaler Regionen übereinstimmt. Die Autoren interpretierten dieses Ergebnis im Sinne der oben genannten Bedeutung des inferioren MPFC als mögliche Überaktivität selbstbezogener Denkprozesse und Kontrollbedürfnisse des eigenen emotionalen Status bei Individuen mit habitueller Ausdrucks-Unterdrückung. Tatsächlich ist diese Emotionsregulationsstrategie gemäß Gross u. John (2003) assoziiert mit einer höheren Tendenz zu Rumination, d.h. zur ständigen fokussierten Beschäftigung mit sich selbst, den eigenen negativen Gefühlen und der erlebten Unechtheit der nach außen ausgedrückten Gefühle. Interessanterweise fand sich bei annähernd der gleichen Gruppe, für die Abler et al. (2008) eine erhöhte Ruhedurchblutung und somit -aktivität gefunden haben, in der vorliegenden Studie ein Signalrückgang in der gleichen Region bei der Erwartung aversiver Stimuli. Der Signalverlauf gibt also Anlass zur Annahme, dass die nachhaltige Beschäftigung dieser Probanden mit sich selbst, von der Abler et al. ausgehen, nur in Ruhe vorhanden war und möglicherweise bei der Ankündigung eines emotional negativen (wie auch eines neutralen und, in geringerem Maße, positiven) Stimulus für die Dauer dessen Erwartung nachließ. Aufgrund der stark gegenläufigen Verteilung von Neubewertungs- und Suppressions-Scores, die auch in der Studie von Abler et al. vorlag, kann gleichzeitig davon ausgegangen werden, dass die Probanden mit

³ An der Studie von Abler et al. (2008) waren insgesamt 29 Probanden beteiligt, von denen 25 Probanden mit denen der vorliegenden Studie übereinstimmten, davon 12 aus Gruppe R und 13 aus Gruppe S.

habituellem Neubewertungs-Strategie im Ruhezustand eine entsprechend geringere Basalaktivität, verglichen mit den Probanden der Gruppe S, aufwiesen. Hieraus und aus dem Signalverlauf in Gruppe R könnte gefolgert werden, dass die selbstreferenzielle Beschäftigung bei diesen Probanden in vergleichsweise geringerem Ausmaß stattfand, dafür aber dann bei der Erwartung negativer Ereignisse konstant blieb oder sogar geringfügig zunahm; dass jedoch auch bei ihnen prinzipiell eine Aktivitätsabnahme möglich war, zeigt der Signalverlauf für die Neutralbedingung, in der sich, wie bei Gruppe S in allen drei Bedingungen, ein eindeutiger Signalabfall fand (siehe Abbildung 6).

Unterschiede in der Beschäftigung mit dem eigenen Selbst in Abhängigkeit von habituellen Mechanismen der Emotionsregulation könnten also möglicherweise das unterschiedliche Aktivierungsverhalten der beiden Gruppen bei der Erwartung negativer Ereignisse erklären. Ein weiterer Grund könnte sein, dass die Ankündigung eines kommenden negativen Stimulus für die Probanden beider Gruppen eine grundsätzlich unterschiedliche Bedeutung und Konsequenz hatte, und dass hierfür unterschiedliche Emotionsregulationsmechanismen verantwortlich sind. Hierauf soll im Folgenden eingegangen werden.

KOGNITIVE BEANSPRUCHUNG. Wie oben dargelegt, beschrieben Gusnard et al. (2001) Signalkonstanz im VMPFC in Folge jeglicher Art neu auftretender aufmerksamkeitsfordernder Stimuli, insbesondere von kognitiven Aufgaben. Die Präsentation eines Pfeils zur Ankündigung eines nachfolgenden emotionalen Bildes, wie im vorliegenden Paradigma zu Beginn einer jeden Versuchseinheit, bindet zunächst die Aufmerksamkeit durch die visuelle Erkennung und erfordert anschließend die Bewertung des Gesehenen als Ankündigung eines positiven, negativen oder neutralen Stimulus; sie stellt also, obwohl sie ein *emotionales* Ereignis ankündigt, in gewisser Weise zunächst eine *kognitive* Aufgabe dar, die zu einem Signalabfall in präfrontalen Regionen im Sinne von Gusnard et al. führen könnte, so wie in der vorliegenden Studie in Gruppe S bei der Erwartung emotionaler Stimuli. Damit würde allerdings nicht die Signalkonstanz innerhalb der Gruppe R bei der Ankündigung emotionaler Stimuli erklärt werden. Möglicherweise beanspruchte jedoch nicht die Pfeil-Ankündigung als solche, sondern vielmehr das durch sie aus-

gelöste Bemühen, den erwarteten und sich aufbauenden Affekt nach außen hin zu unterdrücken, also der eigentliche Regulationsvorgang, in verstärktem Maße die kognitiven Kapazitäten der Probanden der Gruppe S und führte so eher als bei denen der Gruppe R zu einem Rückgang selbstbezogener Aktivitäten im VMPFC – eine Hypothese, die mit den emotionstheoretischen Konzepten von John u. Gross (2004) gut übereinstimmen würde, die von einer Bindung kognitiver Ressourcen durch den Regulationsvorgang ausgehen.

EMOTIONALE BEANSPRUCHUNG UND ARTEN DER EMOTIONSREGULATION. Aktivitätsrückgänge im VMPFC wurden, wie oben bereits kurz erwähnt, nicht nur in Folge kognitiver Stimuli, sondern auch bei emotionalen Beanspruchungen gefunden, so beispielsweise in einer bildgebenden Studie zur Antizipation von Schmerzreizen (Simpson et al. 2001). Dabei waren interessanterweise das Ausmaß der Deaktivierung im anterioren MPFC (BA 10/32) und die subjektiv verspürte und berichtete Angst der Probanden bei der Erwartung der aversiven Stimuli negativ korreliert; je mehr Erwartungsangst die Probanden also im Hinblick auf die funktionellen Messungen angaben, d.h. je mehr sie zu ihrer verspürten Emotion standen, desto weniger nahm die Aktivität ab, bzw. desto konstanter blieb das Signal im Bereich der Baseline – ähnlich wie in der vorliegenden Studie bei den Probanden der Gruppe R, bei denen das Signal in Erwartung aversiver emotionaler Stimuli relativ konstant blieb. Simpson et al. (2001) erklärten den geringeren Aktivitätsrückgang (bzw. das Verbleiben im Bereich des hohen Ausgangsniveaus) bei den ängstlicheren Subjekten mit der weitergehenden Anforderung, die Umgebung und den eigenen emotionalen Zustand auf individuell relevante Änderungen hin zu kontrollieren; die Ankündigung eines unangenehmen (emotionalen) Reizes soll also nach dieser Theorie die selbst-referenzielle Aktivität im MPFC aufrechterhalten mit dem Ziel, dem angekündigten Reiz in möglichst adäquater Weise und unter Berücksichtigung interner Bedürfnisse zu begegnen. Passend zu dieser Überlegung berichteten auch Gusnard et al. (2001) über die Möglichkeit eines geringeren Aktivitätsrückgangs, wenn zu der kognitiven eine emotionale Beanspruchung hinzutritt, und dies in besonderer Weise, wenn der emotionale Reiz eher selbst-relevant ist. Gestützt wird diese Hypothese auch durch eine fMRT-Studie, in der die neuronalen Korrelate von zwei unterschiedlichen Arten der kognitiven Neubewertung (negativer Emotionen)

untersucht wurden (Ochsner et al. 2004 b): der situations-fokussierten Neuinterpretation negativer Aspekte als weniger negativ, und der selbst-fokussierten Verneinung der persönlichen Relevanz eines aversiven Stimulus durch Einnehmen eines distanzierten, objektiveren Standpunktes (*detachment*). In einer im Vergleich mit der hier diskutierten nur unwesentlich weiter dorsal gelegenen Subregion des MPFC (BA 32) wurde dabei eine Deaktivierung beim Einsatz von Neubewertung zur Verminderung negativen Affekts gefunden; ähnlich wie in der vorliegenden Studie bei den Probanden der Gruppe R war diese Deaktivierung aber tendenziell schwächer ausgeprägt bei den Versuchspersonen, die die selbst-fokussierte Neubewertungsstrategie (*detachment*) anwandten. Im Vergleich zu diesen zeigte der Signalverlauf in dieser präfrontalen Region einen deutlichen Rückgang bei den Versuchspersonen, die gar keine Neubewertungs-Strategie einsetzten, sondern die negativen Bilder einfach nur betrachten und in natürlicher Weise darauf reagieren sollten.

UNTERSCHIEDE IN DER EMOTIONSREGULATION. In Zusammenfassung all dieser vorgestellten Ergebnisse, insbesondere der Studien von Gusnard et al. (2001), Aler et al. (2008), Simpson et al. (2001) sowie Ochsner et al. (2004 b), und in Anwendung auf die vorliegende Studie könnte angenommen werden, dass die Erwartung eines angekündigten negativen Stimulus für die Probanden beider Gruppen einen jeweils gänzlich anderen Stellenwert hatte:

Für die Personen mit habitueller Neubewertung (Gruppe R) war dies Anlass, ihre Strategie der Emotionsregulation einzusetzen, die möglicherweise in der Verneinung der individuellen Relevanz des kommenden Stimulus bestand (*detachment*); beispielsweise verdeutlichten sich diese Probanden vielleicht, dass es sich letztlich nur um ein Experiment handelte und die angekündigten negativen Bilder nicht echt, sondern nur gestellt seien. Da keine explizite Regulationsinstruktion gegeben wurde, kann natürlich keine sichere Aussage über die Existenz und die Art der angewandten Emotionsregulationsstrategie gemacht werden; der mit der Studie von Ochsner et al. (2004 b) sehr ähnliche funktionell-bildgebende Befund legt gleichwohl die Vermutung nahe, dass die Probanden der Gruppe R bei der Erwartung negativer Emotionen eher auf eine selbst-fokussierte Art der kognitiven Neubewer-

tung zurückgriffen. Der Versuch, dem aversiven Affekt unter Berücksichtigung eigener innerer Bedürfnisse wirkungsvoll zu begegnen, ließ diese Probanden weiterhin mit sich selbst beschäftigen und erhielt, in Anlehnung an die Ergebnisse von Simpson et al. (2001), als neuronales Korrelat dessen die Aktivität im medialen präfrontalen Kortex aufrecht. Bei der Ankündigung neutraler Bilder mit definitionsgemäß schwacher emotionaler Intensität und damit geringerer persönlicher Relevanz war diese regulatorische Aktivität nicht nötig, so dass sich hier folgerichtig ein Signalabfall zeigte.

Die Probanden mit habitueller Unterdrückung des emotionalen Ausdrucks (Gruppe S) hingegen ließen gerade dann, wenn die Kontrolle des eigenen emotionalen Status im Sinne einer effektiven Emotionsregulation von Bedeutung gewesen wäre, von ihrer ansonsten starken Tendenz zur Selbstreflexion, von der Abler et al. (2008) ausgehen, ab. Auf die Ankündigung eines kommenden aversiven Ereignisses reagierten sie nicht mit dem Einsatz einer effektiven Regulationsstrategie, sondern lediglich mit natürlichem Betrachten oder allenfalls mit dem Versuch, den aufkommenden negativen Affekt nach außen hin zu unterdrücken, was sich auf neuronaler Ebene in einem deutlichen Aktivitätsrückgang im VMPFC äußerte, ähnlich wie bei den Probanden von Ochsner et al. (2004 b), die die negativen Bilder einfach nur betrachten sollten. Dass diese Strategie wohl nicht sehr effektiv zur Veränderung der negativen Stimmung beitragen kann, zeigt sich möglicherweise daran, dass der Signalverlauf im Wesentlichen mit dem der Gruppe R in der Neutralbedingung, wo die Notwendigkeit einer Affektregulation gar nicht bestand, übereinstimmte und darüber hinaus in der Präsentationsphase der negativen Bilder wieder steil anstieg; damit könnte dies ein weiterer Beleg für die von Gross u. John (2003) aufgestellte These sein, dass die Unterdrückung des emotionalen Ausdrucks letztlich keine zukunftsgerichtete Strategie ist und insbesondere nicht das innere Erleben künftiger negativer Ereignisse modifizieren kann.

4.2.5 Schlussfolgerung: Erweiterte Amygdala und ventromedialer präfrontaler Kortex – besondere Aktivierungsmuster als Ausdruck eines Defizits in der Emotionsregulation

Es wurde oben (4.2.3.3) bereits dargestellt, dass die Probanden mit habitueller Unterdrückung des Ausdrucks wohl ein gewisses Regulationsdefizit aufwiesen, wobei die erweiterte Amygdala als bedeutender Mediator bei der emotionalen Fehlwahrnehmung interpretiert wurde. Letztlich zeigte sich dieses Regulationsdefizit auch in der abweichenden Aktivierung des inferioren medialen präfrontalen Kortex, wie die obige Diskussion darzulegen versuchte. Interessanterweise bestand eine hochgradig negative Korrelation der Aktivitätsniveaus beider Regionen: Je geringer das präfrontale Aktivierungsniveau bei der Erwartung negativer Bilder war, desto stärker waren die linke und rechte erweiterte Amygdala bei der Präsentation neutraler Bilder aktiviert und umgekehrt (siehe Abbildung 9). Eine starke Interkonnektivität und ein negatives Aktivierungsverhalten zwischen präfrontalen Regionen und Amygdala ist der Emotionsforschung gut bekannt (Ongur u. Price 2000, Liberzon et al. 2002, Hariri et al. 2003); so wird beispielsweise die Strategie der kognitiven Neubewertung zur erfolgreichen Abschwächung negativer Emotionen durch eine Einflussnahme präfrontaler Regionen auf Strukturen des limbischen Systems, vor allem die Amygdala, erklärt (Ochsner et al. 2002, 2004 b). Auch wenn in der vorliegenden Studie ein derartiger Schluss im Sinne einer direkten Konnektivität und gegenseitigen Steuerung beider Regionen nicht zulässig ist, insbesondere da die beiden Regionen nicht in den gleichen Kontrasten gefunden wurden, so kann doch festgehalten werden, dass eine auffällige Aktivität in der erweiterten Amygdala bei der Präsentation neutraler Bilder mit einer auffälligen Aktivität im ventromedialen präfrontalen Kortex bei der Erwartung negativer Bilder korrelierte; die Regulationsstrategie der Unterdrückung des emotionalen Ausdrucks scheint der gemeinsame Nenner für die besonderen Aktivierungsmuster in diesen beiden wesentlichen Strukturen des emotions-verarbeitenden Netzwerks zu sein.

5. ZUSAMMENFASSUNG

Die Art und Weise, wie Menschen mit Emotionen umgehen, bestimmt in hohem Maße die Auswirkungen von positiven oder negativen Lebensereignissen auf das individuelle Wohlergehen. Bestimmte habituelle Strategien der Emotionsregulation, wie die kognitive Neubewertung von Emotionen, scheinen sich günstig auf das emotionale Erleben und die psychische Gesundheit auszuwirken, während die Strategie der Unterdrückung des emotionalen Ausdrucks (Suppression) in engem Zusammenhang mit affektiven Erkrankungen gesehen wird. So bedienen sich depressive Patienten im Vergleich zu Gesunden nicht nur signifikant häufiger dieser Strategie, sondern zeigen auch im funktionell-bildgebenden Befund allein bei der Erwartung bevorstehender negativer Stimuli eine Hyperaktivierung der erweiterten Amygdala, wie sie häufig in bildgebenden Studien der Depressionsforschung gefunden wurde.

In der vorliegenden Studie sollten mit Hilfe der funktionellen Magnetresonanztomografie (fMRT) die neuronalen Korrelate sowie die psychopathologische Bedeutung der Emotionsregulationsstrategien der kognitiven Neubewertung und der Unterdrückung des emotionalen Ausdrucks in Erwartung und Wahrnehmung emotionaler Inhalte genauer charakterisiert werden. Hierzu wurden zwei Gruppen gesunder Probanden, die sich lediglich hoch signifikant im habituellen Gebrauch der beiden beschriebenen Emotionsregulationsstrategien unterschieden, mittels eines fMRT-Experimentalparadigmas untersucht, das die Erwartung emotional positiver, negativer oder neutraler Bilder und die anschließende Präsentation solcher Bilder umfasste. Die Probanden beider Gruppen wurden instruiert, sich in der Erwartungsphase intensiv auf ein nachfolgendes emotionales Bild mit angegebener Valenz einzustellen und dieses in der Präsentationsphase aufmerksam zu betrachten. Nach den funktionellen Messungen wurden die Versuchspersonen in einem Bilder-Fragebogen unter anderem um eine subjektive Einschätzung der während des Experiments gesehenen Motive gebeten.

Beide Gruppen aktivierten bei der Erwartung und Wahrnehmung der emotionalen Stimuli ein bekanntes Netzwerk emotions-prozessierender neuronaler Strukturen, insbesondere im Bereich des limbischen Systems und in präfrontalen Arealen. Die

Aktivierung der erweiterten Amygdala bei der Erwartung negativer im Vergleich zu der neutralen Emotionen war bei denjenigen Probanden stärker, die mehr depressive Einzelsymptome angaben; dieser Befund könnte im Licht der beschriebenen Vorbefunde ein Hinweis auf frühe Veränderungen in für die Emotionsverarbeitung bedeutenden neuronalen Strukturen sein, die einer klinisch relevanten depressiven Störung vorausgehen können. Darüber hinaus aktivierten die Probanden mit habitueller Suppressions-Strategie signifikant stärker als die mit Neubewertungs-Strategie die erweiterte Amygdala bei der Präsentation neutraler Bilder, die als solche nur wenig emotional erregend waren, was als mögliche Fehlwahrnehmung von Emotionen und als Regulationsdefizit bei Subjekten mit habitueller Unterdrückung des emotionalen Ausdrucks interpretiert wurde.

Der prägenuale mediale präfrontale Kortex zeigte bei den Probanden mit Suppressions-Strategie eine signifikante Aktivitätsabnahme bei der Erwartung negativer Stimuli, während in der Gruppe mit habitueller Neubewertung keine wesentliche Aktivitätsänderung erkennbar war. Da dieser präfrontalen Region komplexe kognitive Aufgaben wie die Beschäftigung mit dem eigenen emotionalen Zustand zugeschrieben werden, könnte das höhere Aktivierungsniveau bei den Probanden mit gesünderer Emotionsregulationsstrategie als neuronales Korrelat eines effektiven und frühzeitigen Umgangs mit negativen Emotionen unter Berücksichtigung eigener innerer Bedürfnisse angesehen werden. Der Aktivitätsrückgang bei den Probanden mit habitueller Suppression wurde hingegen als unzulängliche Regulation des erwarteten negativen Affekts gedeutet, die nicht imstande ist, das innere Erleben negativer Ereignisse zu modifizieren.

Die bei der Präsentation neutraler Bilder beschriebene Aktivität der erweiterten Amygdala war (über alle Probanden hinweg) umso stärker, je geringer das präfrontale Aktivierungsniveau bei der Erwartung negativer Bilder war; dieser Zusammenhang in der Aktivität der beiden in der vorliegenden Arbeit vorrangig diskutierten Strukturen wurde abschließend als Hinweis auf ein gemeinsames Regulationsdefizit interpretiert, dem die Strategie der Unterdrückung des emotionalen Ausdrucks zugrunde liegen dürfte.

6. LITERATURVERZEICHNIS

Abler B, Erk S, Herwig U, Walter H: Anticipation of aversive stimuli activates extended amygdala in unipolar depression. *J Psychiatr Res* 41: 511-522 (2007)

Abler B, Kessler H: Emotion Regulation Questionnaire – Eine deutsche Version des ERQ von Gross & John. *Diagnostica* (zur Publikation angenommen)

Abler B, Hofer C, Viviani R: Habitual emotion regulation strategies and baseline brain perfusion. *Neuroreport* 19: 21-24 (2008)

Alheid GF: Extended amygdala and basal forebrain. *Ann N Y Acad Sci* 985: 185-205 (2003)

Alheid GF, Heimer L: New perspectives in basal forebrain organization of special relevance for neuropsychiatric disorders: the striatopallidal, amygdaloid, and corticopetal components of substantia innominata. *Neuroscience* 27: 1-39 (1988)

Alloy LB, Abramson LY, Whitehouse WG, Hogan ME, Tashman NA, Steinberg DL, Rose DT, Donovan P: Depressogenic cognitive styles: predictive validity, information processing and personality characteristics, and developmental origins. *Behav Res Ther* 37: 503-531 (1999)

Amodio DM, Frith CD: Meeting of minds: the medial frontal cortex and social cognition. *Nat Rev Neurosci* 7: 268-277 (2006)

Arborelius L, Owens MJ, Plotsky PM, Nemeroff CB: The role of corticotropin-releasing factor in depression and anxiety disorders. *J Endocrinol* 160: 1-12 (1999)

Ashburner J, Friston KJ: Nonlinear spatial normalization using basis functions. *Hum Brain Mapp* 7: 254-266 (1999)

Augustine JR: Circuitry and functional aspects of the insular lobe in primates including humans. *Brain Res Brain Res Rev* 22: 229-244 (1996)

Beauregard M, Levesque J, Bourgouin P: Neural correlates of conscious self-regulation of emotion. *J Neurosci* 21: RC165 (2001)

Becerra L, Breiter HC, Wise R, Gonzalez RG, Borsook D: Reward circuitry activation by noxious thermal stimuli. *Neuron* 32: 927-946 (2001)

Beck AT, Rush J, Shaw B, Emery G: *Kognitive Therapie der Depression*. Psychologie Verlags Union, Weinheim, S. 41-51 (1992)

Berpohl F, Pascual-Leone A, Amedi A, Merabet LB, Fregni F, Gaab N, Alsop D, Schlaug G, Northoff G: Dissociable networks for the expectancy and perception of emotional stimuli in the human brain. *Neuroimage* 30: 588-600 (2006)

Bernard JF, Huang GF, Besson JM: Nucleus centralis of the amygdala and the globus pallidus ventralis: electrophysiological evidence for an involvement in pain processes. *J Neurophysiol* 68: 551-569 (1992)

Breiter HC, Etcoff NL, Whalen PJ, Kennedy WA, Rauch SL, Buckner RL, Strauss MM, Hyman SE, Rosen BR: Response and habituation of the human amygdala during visual processing of facial expression. *Neuron* 17: 875-887 (1996)

Breiter HC, Rosen BR: Functional magnetic resonance imaging of brain reward circuitry in the human. *Ann N Y Acad Sci* 877: 523-547 (1999)

Breiter HC, Aharon I, Kahneman D, Dale A, Shizgal P: Functional imaging of neural responses to expectancy and experience of monetary gains and losses. *Neuron* 30: 619-639 (2001)

Bush G, Luu P, Posner MI: Cognitive and emotional influences in anterior cingulate cortex. *Trends Cogn Sci* 4: 215-222 (2000)

Cahill L, Prins B, Weber M, McGaugh JL: Beta-adrenergic activation and memory for emotional events. *Nature* 371: 702-704 (1994)

Cahill L, Haier RJ, Fallon J, Alkire MT, Tang C, Keator D, Wu J, McGaugh JL: Amygdala activity at encoding correlated with long-term, free recall of emotional information. *Proc Natl Acad Sci U S A* 93: 8016-8021 (1996)

Chua P, Krams M, Toni I, Passingham R, Dolan R: A functional anatomy of anticipatory anxiety. *Neuroimage* 9: 563-571 (1999)

Craig AD: How do you feel? Interoception: the sense of the physiological condition of the body. *Nat Rev Neurosci* 3: 655-666 (2002)

Critchley H: Emotion and its disorders. *Br Med Bull* 65: 35-47 (2003)

Davidson RJ, Irwin W: The functional neuroanatomy of emotion and affective style. *Trends Cogn Sci* 3: 11-21 (1999)

de Olmos JS, Heimer L: The concepts of the ventral striatopallidal system and extended amygdala. *Ann N Y Acad Sci* 877: 1-32 (1999)

deCharms RC, Maeda F, Glover GH, Ludlow D, Pauly JM, Soneji D, Gabrieli JD, Mackey SC: Control over brain activation and pain learned by using real-time functional MRI. *Proc Natl Acad Sci U S A* 102: 18626-18631 (2005)

Devinsky O, Morrell MJ, Vogt BA: Contributions of anterior cingulate cortex to behaviour. *Brain* 118 (Pt 1): 279-306 (1995)

Drevets WC, Raichle ME: Reciprocal suppression of regional cerebral blood flow during emotional versus higher cognitive processes: implications for interactions between emotion and cognition. *Cogn Emot* 12: 353-385 (1998)

Drevets WC: Functional anatomical abnormalities in limbic and prefrontal cortical structures in major depression. *Prog Brain Res* 126: 413-431 (2000)

Drevets WC: Neuroimaging and neuropathological studies of depression: implications for the cognitive-emotional features of mood disorders. *Curr Opin Neurobiol* 11: 240-249 (2001)

Erk S, Kiefer M, Grothe J, Wunderlich AP, Spitzer M, Walter H: Emotional context modulates subsequent memory effect. *Neuroimage* 18: 439-447 (2003)

Erk S, Abler B, Walter H: Cognitive modulation of emotion anticipation. *Eur J Neurosci* 24: 1227-1236 (2006)

Friston KJ, Holmes AP, Worsley KJ, Poline JB, Frith CD, Frackowiak RSJ: Statistical parametric maps in functional imaging: a general linear approach. *Hum Brain Mapp* 2: 189-210 (1995)

Friston KJ, Williams S, Howard R, Frackowiak RS, Turner R: Movement-related effects in fMRI time-series. *Magn Reson Med* 35: 346-355 (1996)

Friston KJ, Josephs O, Zarahn E, Holmes AP, Rouquette S, Poline J: To smooth or not to smooth? Bias and efficiency in fMRI time-series analysis. *Neuroimage* 12: 196-208 (2000)

Fuster JM: Frontal lobe and cognitive development. *J Neurocytol* 31: 373-385 (2002)

Gottfried JA, Dolan RJ: Human orbitofrontal cortex mediates extinction learning while accessing conditioned representations of value. *Nat Neurosci* 7: 1144-1152 (2004)

Gross JJ: Antecedent- and response-focused emotion regulation: divergent consequences for experience, expression, and physiology. *J Pers Soc Psychol* 74: 224-237 (1998 a)

Gross JJ: The emerging field of emotion regulation: an integrative review. *Rev Gen Psychol* 2: 271-299 (1998 b)

Gross JJ: Emotion regulation in adulthood: Timing is everything. *Curr Dir Psychol Sci* 10: 214-219 (2001)

Gross JJ, John OP: Individual differences in two emotion regulation processes: implications for affect, relationships, and well-being. *J Pers Soc Psychol* 85: 348-362 (2003)

Gusnard DA, Akbudak E, Shulman GL, Raichle ME: Medial prefrontal cortex and self-referential mental activity: relation to a default mode of brain function. *Proc Natl Acad Sci U S A* 98: 4259-4264 (2001)

Hamann S, Mao H: Positive and negative emotional verbal stimuli elicit activity in the left amygdala. *Neuroreport* 13: 15-19 (2002)

Hamann SB, Ely TD, Grafton ST, Kilts CD: Amygdala activity related to enhanced memory for pleasant and aversive stimuli. *Nat Neurosci* 2: 289-293 (1999)

Hariri AR, Mattay VS, Tessitore A, Fera F, Weinberger DR: Neocortical modulation of the amygdala response to fearful stimuli. *Biol Psychiatry* 53: 494-501 (2003)

Hautzinger M, Bailer M: Allgemeine Depressions Skala. Manual. Beltz Test GmbH, Göttingen (1993)

Hautzinger M, Bailer M, Worall H, Keller F: Beck-Depressions-Inventar (BDI); Testhandbuch. Hans Huber, Bern (1995)

Heimer L, Harlan RE, Alheid GF, Garcia MM, de Olmos J: Substantia innominata: a notion which impedes clinical-anatomical correlations in neuropsychiatric disorders. *Neuroscience* 76: 957-1006 (1997)

Heimer L: A new anatomical framework for neuropsychiatric disorders and drug abuse. *Am J Psychiatry* 160: 1726-1739 (2003)

Helmchen H, Linden M: Die Differenzierung von Angst und Depression. In: Helmchen H, Linden M (Hrsg) Die Differenzierung von Angst und Depression. Springer, Berlin Heidelberg New York, S. 187-196 (1986)

Herwig U, Abler B, Walter H, Erk S: Expecting unpleasant stimuli – an fMRI study. *Psychiatry Res* 154: 1-12 (2007)

Holsboer F: Stress, hypercortisolism and corticosteroid receptors in depression: implications for therapy. *J Affect Disord* 62: 77-91 (2001)

Ingvar DH: "Memory of the future": an essay on the temporal organization of conscious awareness. *Hum Neurobiol* 4: 127-136 (1985)

Irwin W, Davidson RJ, Lowe MJ, Mock BJ, Sorenson JA, Turski PA: Human amygdala activation detected with echo-planar functional magnetic resonance imaging. *Neuroreport* 7: 1765-1769 (1996)

James W: *Principles of Psychology*. H Holt and Company, New York (1890)

James W: *Text-Book of Psychology*. Macmillan, London (1892)

John OP, Gross JJ: Healthy and unhealthy emotion regulation: personality processes, individual differences, and life span development. *J Pers* 72: 1301-1333 (2004)

Kalisch R, Wiech K, Critchley HD, Seymour B, O'Doherty JP, Oakley DA, Allen P, Dolan RJ: Anxiety reduction through detachment: subjective, physiological, and neural effects. *J Cogn Neurosci* 17: 874-883 (2005)

Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Koretz D, Merikangas KR, Rush AJ, Walters EE, Wang PS: The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *J Am Med Ass* 289: 3095-3105 (2003)

Kim H, Somerville LH, Johnstone T, Polis S, Alexander AL, Shin LM, Whalen PJ: Contextual modulation of amygdala responsivity to surprised faces. *J Cogn Neurosci* 16: 1730-1745 (2004)

Knutson B, Fong GW, Adams CM, Varner JL, Hommer D: Dissociation of reward anticipation and outcome with event-related fMRI. *Neuroreport* 12: 3683-3687 (2001)

Knutson B, Taylor J, Kaufman M, Peterson R, Glover G: Distributed neural representation of expected value. *J Neurosci* 25: 4806-4812 (2005)

Koski L, Paus T: Functional connectivity of the anterior cingulate cortex within the human frontal lobe: a brain-mapping meta-analysis. *Exp Brain Res* 133: 55-65 (2000)

Kuniecki M, Urbanik A, Sobiecka B, Kozub J, Binder M: Central control of heart rate changes during visual affective processing as revealed by fMRI. *Acta Neurobiol Exp (Wars)* 63: 39-48 (2003)

Lane RD, Fink GR, Chau PM, Dolan RJ: Neural activation during selective attention to subjective emotional responses. *Neuroreport* 8: 3969-3972 (1997)

Lang PJ, Bradley MM, Cuthbert BN: International Affective Picture System (IAPS): Technical Manual and Affective Ratings. NIMH Center for the Study of Emotion and Attention, University of Florida, Gainesville, FL (1997)

Laux L, Glanzmann P, Schaffner P, Spielberger CD: *Das State-Trait-Angstinventar*, Manual. Beltz, Weinheim (1981)

Lazarus RS, Alfert E: Short-Circuiting of Threat by Experimentally Altering Cognitive Appraisal. *J Abnorm Psychol* 69: 195-205 (1964)

Levesque J, Eugene F, Joanne Y, Paquette V, Mensour B, Beaudoin G, Leroux JM, Bourgouin P, Beauregard M: Neural circuitry underlying voluntary suppression of sadness. *Biol Psychiatry* 53: 502-510 (2003)

Liberzon I, Zubieta JK, Fig LM, Phan KL, Koeppe RA, Taylor SF: mu-Opioid receptors and limbic responses to aversive emotional stimuli. *Proc Natl Acad Sci U S A* 99: 7084-7089 (2002)

Liberzon I, Phan KL, Decker LR, Taylor SF: Extended amygdala and emotional salience: a PET activation study of positive and negative affect. *Neuropsychopharmacology* 28: 726-733 (2003)

Maddock RJ, Garrett AS, Buonocore MH: Posterior cingulate cortex activation by emotional words: fMRI evidence from a valence decision task. *Hum Brain Mapp* 18: 30-41 (2003)

Maldjian JA, Laurienti PJ, Kraft RA, Burdette JH: An automated method for neuroanatomic and cytoarchitectonic atlas-based interrogation of fMRI data sets. *Neuroimage* 19: 1233-1239 (2003)

McClure SM, York MK, Montague PR: The neural substrates of reward processing in humans: the modern role of fMRI. *Neuroscientist* 10: 260-268 (2004)

Miller EK, Cohen JD: An integrative theory of prefrontal cortex function. *Annu Rev Neurosci* 24: 167-202 (2001)

Murphy FC, Nimmo-Smith I, Lawrence AD: Functional neuroanatomy of emotions: a meta-analysis. *Cogn Affect Behav Neurosci* 3: 207-233 (2003)

Nestler EJ, Barrot M, DiLeone RJ, Eisch AJ, Gold SJ, Monteggia LM: Neurobiology of depression. *Neuron* 34: 13-25 (2002)

Nitschke JB, Nelson EE, Rusch BD, Fox AS, Oakes TR, Davidson RJ: Orbitofrontal cortex tracks positive mood in mothers viewing pictures of their newborn infants. *Neuroimage* 21: 583-592 (2004)

Nitschke JB, Sarinopoulos I, Mackiewicz KL, Schaefer HS, Davidson RJ: Functional neuroanatomy of aversion and its anticipation. *Neuroimage* 29: 106-116 (2006)

Ochsner KN, Bunge SA, Gross JJ, Gabrieli JD: Rethinking feelings: an FMRI study of the cognitive regulation of emotion. *J Cogn Neurosci* 14: 1215-1229 (2002)

Ochsner KN, Knierim K, Ludlow DH, Hanelin J, Ramachandran T, Glover G, Mackey SC: Reflecting upon feelings: an fMRI study of neural systems supporting the attribution of emotion to self and other. *J Cogn Neurosci* 16: 1746-1772 (2004 a)

Ochsner KN, Ray RD, Cooper JC, Robertson ER, Chopra S, Gabrieli JD, Gross JJ: For better or for worse: neural systems supporting the cognitive down- and up-regulation of negative emotion. *Neuroimage* 23: 483-499 (2004 b)

Ochsner KN, Gross JJ: The cognitive control of emotion. *Trends Cogn Sci* 9: 242-249 (2005)

Ogawa S, Lee TM, Nayak AS, Glynn P: Oxygenation-sensitive contrast in magnetic resonance image of rodent brain at high magnetic fields. *Magn Reson Med* 14: 68-78 (1990)

Ohira H, Nomura M, Ichikawa N, Isowa T, Iidaka T, Sato A, Fukuyama S, Nakajima T, Yamada J: Association of neural and physiological responses during voluntary emotion suppression. *Neuroimage* 29: 721-733 (2006)

Oldfield RC: The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia* 9: 97-113 (1971)

Ongur D, Price JL: The organization of networks within the orbital and medial prefrontal cortex of rats, monkeys and humans. *Cereb Cortex* 10: 206-219 (2000)

Paradiso S, Johnson DL, Andreasen NC, O'Leary DS, Watkins GL, Ponto LL, Hichwa RD: Cerebral blood flow changes associated with attribution of emotional valence to pleasant, unpleasant, and neutral visual stimuli in a PET study of normal subjects. *Am J Psychiatry* 156: 1618-1629 (1999)

Parkinson B, Totterdell P: Classifying affect-regulation strategies. *Cogn Emot* 13: 277-303 (1999)

Paus T: Primate anterior cingulate cortex: where motor control, drive and cognition interface. *Nat Rev Neurosci* 2: 417-424 (2001)

Phan KL, Wager T, Taylor SF, Liberzon I: Functional neuroanatomy of emotion: a meta-analysis of emotion activation studies in PET and fMRI. *Neuroimage* 16: 331-348 (2002)

Phan KL, Taylor SF, Welsh RC, Decker LR, Noll DC, Nichols TE, Britton JC, Liberzon I: Activation of the medial prefrontal cortex and extended amygdala by individual ratings of emotional arousal: a fMRI study. *Biol Psychiatry* 53: 211-215 (2003)

Phan KL, Fitzgerald DA, Nathan PJ, Moore GJ, Uhde TW, Tancer ME: Neural substrates for voluntary suppression of negative affect: a functional magnetic resonance imaging study. *Biol Psychiatry* 57: 210-219 (2005)

Phillips ML, Young AW, Senior C, Brammer M, Andrew C, Calder AJ, Bullmore ET, Perrett DI, Rowland D, Williams SC, Gray JA, David AS: A specific neural substrate for perceiving facial expressions of disgust. *Nature* 389: 495-498 (1997)

Phillips ML, Drevets WC, Rauch SL, Lane R: Neurobiology of emotion perception I: The neural basis of normal emotion perception. *Biol Psychiatry* 54: 504-514 (2003)

Ploghaus A, Tracey I, Gati JS, Clare S, Menon RS, Matthews PM, Rawlins JN: Dissociating pain from its anticipation in the human brain. *Science* 284: 1979-1981 (1999)

Ploghaus A, Becerra L, Borras C, Borsook D: Neural circuitry underlying pain modulation: expectation, hypnosis, placebo. *Trends Cogn Sci* 7: 197-200 (2003)

Quirk GJ, Beer JS: Prefrontal involvement in the regulation of emotion: convergence of rat and human studies. *Curr Opin Neurobiol* 16: 723-727 (2006)

Raichle ME, MacLeod AM, Snyder AZ, Powers WJ, Gusnard DA, Shulman GL: A default mode of brain function. *Proc Natl Acad Sci U S A* 98: 676-682 (2001)

Rauch SL, Savage CR, Alpert NM, Fischman AJ, Jenike MA: The functional neuroanatomy of anxiety: a study of three disorders using positron emission tomography and symptom provocation. *Biol Psychiatry* 42: 446-452 (1997)

Rolls ET: The functions of the orbitofrontal cortex. *Brain Cogn* 55: 11-29 (2004)

Sheldon KM, Ryan RM, Rawsthorne LJ, Ilardi B: Trait self and true self: Cross-role variation in the Big-Five personality traits and its relations with psychological authenticity and subjective well-being. *J Pers Soc Psychol* 73: 1380-1393 (1997)

Shulman GL, Fiez JA, Corbetta M, Buckner RL, Miezin FM, Raichle ME, Petersen SE: Common blood flow changes across visual tasks: II. Decreases in cerebral cortex. *J Cogn Neurosci* 9: 648-663 (1997)

Simmons A, Matthews SC, Stein MB, Paulus MP: Anticipation of emotionally aversive visual stimuli activates right insula. *Neuroreport* 15: 2261-2265 (2004)

Simpson JR, Jr., Drevets WC, Snyder AZ, Gusnard DA, Raichle ME: Emotion-induced changes in human medial prefrontal cortex: II. During anticipatory anxiety. *Proc Natl Acad Sci U S A* 98: 688-693 (2001)

Smith EE, Jonides J: Storage and executive processes in the frontal lobes. *Science* 283: 1657-1661 (1999)

Steele JD, Lawrie SM: Segregation of cognitive and emotional function in the prefrontal cortex: a stereotactic meta-analysis. *Neuroimage* 21: 868-875 (2004)

Svoboda E, McKinnon MC, Levine B: The functional neuroanatomy of autobiographical memory: a meta-analysis. *Neuropsychologia* 44: 2189-2208 (2006)

Talairach J, Tournoux P: *Co-planar Stereotaxic Atlas of the Human Brain*. Thieme, Stuttgart (1988)

Taylor SF, Liberzon I, Fig LM, Decker LR, Minoshima S, Koeppe RA: The effect of emotional content on visual recognition memory: a PET activation study. *Neuroimage* 8: 188-197 (1998)

Ueda K, Okamoto Y, Okada G, Yamashita H, Hori T, Yamawaki S: Brain activity during expectancy of emotional stimuli: an fMRI study. *Neuroreport* 14: 51-55 (2003)

Urry HL, van Reekum CM, Johnstone T, Kalin NH, Thurow ME, Schaefer HS, Jackson CA, Frye CJ, Greischar LL, Alexander AL, Davidson RJ: Amygdala and ventromedial prefrontal cortex are inversely coupled during regulation of negative affect and predict the diurnal pattern of cortisol secretion among older adults. *J Neurosci* 26: 4415-4425 (2006)

Vuilleumier P, Armony JL, Driver J, Dolan RJ: Effects of attention and emotion on face processing in the human brain: an event-related fMRI study. *Neuron* 30: 829-841 (2001)

Wager TD, Phan KL, Liberzon I, Taylor SF: Valence, gender, and lateralization of functional brain anatomy in emotion: a meta-analysis of findings from neuroimaging. *Neuroimage* 19: 513-531 (2003)

Wang J, Alsop DC, Song HK, Maldjian JA, Tang K, Salvucci AE, Detre JA: Arterial transit time imaging with flow encoding arterial spin tagging (FEAST). *Magn Reson Med* 50: 599-607 (2003)

Wang J, Zhang Y, Wolf RL, Roc AC, Alsop DC, Detre JA: Amplitude-modulated continuous arterial spin-labeling 3.0-T perfusion MR imaging with a single coil: feasibility study. *Radiology* 235: 218-228 (2005)

Whalen PJ, Rauch SL, Etcoff NL, McInerney SC, Lee MB, Jenike MA: Masked presentations of emotional facial expressions modulate amygdala activity without explicit knowledge. *J Neurosci* 18: 411-418 (1998)

Whalen PJ, Shin LM, McInerney SC, Fischer H, Wright CI, Rauch SL: A functional MRI study of human amygdala responses to facial expressions of fear versus anger. *Emotion* 1: 70-83 (2001)

Whalen PJ, Shin LM, Somerville LH, McLean AA, Kim H: Functional neuroimaging studies of the amygdala in depression. *Semin Clin Neuropsychiatry* 7: 234-242 (2002)

Wittchen H, Zaudig M, Fydrich T: Strukturiertes Klinisches Interview für DSM IV (SKID). Hogrefe, Göttingen (1997)

Worsley KJ, Friston KJ: Analysis of fMRI time-series revisited—again. *Neuroimage* 2: 173-181 (1995)

DANKSAGUNG

Zum Ende eines arbeitsintensiven und erfahrungsreichen Jahres an meiner Promotion sei all denen ein herzlicher Dank ausgesprochen, die hierzu ein Stück weit beigetragen haben:

- Prof. Dr. Dr. Spitzer, der mir das wissenschaftliche Arbeiten in seiner Abteilung ermöglichte.
- Dr. Birgit Abler, meiner Betreuerin, für die sorgfältige Anleitung und Unterstützung in allen Arbeitsschritten und die (Über-)Stunden, die sie immer wieder dafür aufbrachte.
- Dr. Henrik Kessler, für die Ermutigungen in der Entscheidungsphase und die Anregungen bei der Studienplanung.
- Dipl.-Ing. Holger Hoffmann, für die wertvolle und unermüdliche Hilfe bei der Probandenwerbung.
- Kathrin Brändle, MTRA, für die gemeinsame Durchführung der fMRT-Messungen und die angenehme Arbeitsatmosphäre.
- Dr. Dipl.-Ing. Bärbel Herrnberger, für die unkomplizierte Hilfestellung bei kleineren Computerproblemen bei der Auswertung.
- Den 35 Probandinnen und Probanden, die sich für die Studie zur Verfügung stellten.
- Bernhard Hofer, meinem Bruder, für die Unterstützung und kleine Tipps in Computerfragen.
- Den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie III der Universität Ulm für die vielen, nicht selbstverständlichen Kleinigkeiten, die das Arbeiten erleichtert haben.