

Aus der Abteilung Psychiatrie und Psychotherapie  
(Prof. Dr. med. P.Falkai)  
im Zentrum Psychosoziale Medizin  
der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

---

**Die Kraft der Einbildung**  
**Wie mentales Imagery die Wahrnehmung ängstlicher Gesichter**  
**verändert**  
Eine fMRT-Studie

INAUGURAL - DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades  
für Zahnheilkunde

der Medizinischen Fakultät  
der Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von  
Hanne Elisabeth Kipshagen

aus  
Oldenburg

Göttingen 2010

Dekan: Prof. Dr. med. C. Frömmel

- I.     Berichterstatter: Prof. Dr. med. O. Gruber
- II.    Berichterstatter: Prof. Dr. med. M. A. Nitsche
- III.   Berichterstatter/in:--

Tag der mündlichen Prüfung: 18. April 2011

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung</b> .....	<b>7</b>
1.1	Was sind Emotionen? .....	8
1.1.1	Theorien zur Emotionsentstehung .....	8
1.1.2	Emotionsregulation - Vorstellung unterschiedlicher Strategien .....	10
1.2	Placebo - Definition und Geschichte .....	11
1.2.1	Wirkungsmechanismen von Placebos .....	12
1.3	Für diese Arbeit relevante Studien .....	13
1.3.1	„Klassische“ Placebo-Studien .....	13
1.3.1.1	Neuronale Korrelate des „klassischen“ Placebo-Effektes (Ergebnisse aus fMRT- und PET-Studien).....	13
1.3.2	Fehlwahrnehmungen in anderen Studien: Hinweise auf einen „Quasi-Placebo-Effekt“ .....	15
1.3.3	Studien mit spezieller Betrachtung von Antizipation und Perzeption .....	19
1.3.3.1	Kognitive Kontrolle in der Antizipation – Hinweise auf eine Beeinflussung perzeptueller Aktivität.....	21
1.3.3.2	Ausübung kognitiver Kontrollstrategien während der Perzeption emotionaler Reize.....	22
1.3.4	Gemeinsamkeiten von Imagery und <i>predictive coding</i> .....	24
1.3.5	Hinweise darauf, dass Imagery den „Quasi-Placebo-Effekt“ verstärken könnte.....	25
1.4	Ziele dieser Arbeit .....	26
<b>2</b>	<b>Material und Methoden</b> .....	<b>28</b>
2.1	Durchführung.....	28
2.1.1	Versuchsinstruktionen .....	28
2.1.2	Versuchsdesign.....	29
2.1.3	Stimuli .....	29
2.1.3.1	Verwendung von Gesichtern als Stimulusmaterial.....	29
2.1.3.2	Visuelle Stimuli .....	30
2.1.3.3	Cues.....	31
2.1.4	Erlernen der Cue-Stimulus-Kombinationen.....	32
2.2	Experiment.....	32
2.2.1	Einzeldurchgang.....	33
2.2.2	Probanden.....	34
2.2.3	Gruppenbeschreibung.....	34
2.3	Verwendete Technik: funktionelle Magnetresonanztomographie.....	35
2.3.1	Physikalische Grundlagen .....	35
2.3.2	Relaxationsvorgänge .....	36

2.3.2.1	T1-Relaxation .....	36
2.3.2.2	T2-Relaxation .....	36
2.3.3	Bildkontrast, Repetitionszeit TR und Echozeit TE .....	37
2.3.4	BOLD (Blood Oxygenation Level Dependent) Effekt .....	38
2.3.5	Technische Daten der fMRT- Messung in der vorliegenden Studie .....	39
2.4	Datenanalyse.....	40
2.4.1	Verhaltensdaten .....	40
2.4.2	Funktionelle Datenverarbeitung .....	40
<b>3</b>	<b>Ergebnisse .....</b>	<b>43</b>
3.1	Verhaltensdaten .....	43
3.2	Hirnfunktionelle Daten (fMRT-Auswertung) .....	46
3.2.1	Antizipation.....	46
3.2.1.1	Korrelation zwischen antizipatorischer Aktivität und Rating-Effekt .....	49
3.2.1.2	Funktionelle Interaktionen in der Antizipation.....	50
3.2.2	Perzeption.....	54
3.2.2.1	Korrelation der perzeptuellen Aktivität mit dem Rating .....	55
3.2.3	Übertragungseffekte: Antizipation - Perzeption .....	58
<b>4</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>61</b>
4.1	Hauptbefunde.....	61
4.1.2	Antizipation.....	62
4.1.3	Perzeption.....	66
4.1.4	Übertragungseffekte .....	71
4.2	Bedeutung für die Zukunft .....	73
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung.....</b>	<b>74</b>
<b>6</b>	<b>Literaturverzeichnis.....</b>	<b>76</b>

## Abbildungsverzeichnis

<b>Abbildung 1:</b> Cue-Stimulus-Kombinationen .....	31
<b>Abbildung 2:</b> Abfolge der unterschiedlichen Blöcke.....	32
<b>Abbildung 3:</b> Zeitlicher Ablauf eines einzelnen Durchgangs.....	33
<b>Abbildung 4:</b> BOLD-Kurve .....	39
<b>Abbildung 5:</b> Gesichter-Rating (Mittelwerte und Standardfehler) .....	44
<b>Abbildung 6:</b> Gesichter-Unterscheidungskontrolle ohne Cue (Mittelwerte und Standardfehler) .....	45
<b>Abbildung 7:</b> Die antizipatorische Aktivierung der FFA (des fusiformen Gyri, FG) wird durch mentales Imagery moduliert.....	49
<b>Abbildung 8:</b> Die antizipatorische Aktivität der FFA ist abhängig von der Intensität des mental simulierten Gesichtsausdruckes und korreliert mit der Rating-Differenz.....	50
<b>Abbildung 9:</b> Die verstärkte positive Kopplung innerhalb eines präfronto-fusiformen Netzwerkes während antizipatorischen Imagerys korrelierte mit dem Grad der folgenden Fehlwahrnehmung .....	53
<b>Abbildung 10:</b> Korrelationen .....	57
<b>Abbildung 11:</b> Die perzeptuelle Aktivität moduliert den Grad der Fehlwahrnehmung (Rating-Differenz zwischen 100% korrekt und 100% falsch) in der Imagery-Gruppe.....	58
<b>Abbildung 12:</b> Imagerybedingte Interrelationen zwischen Antizipation, Perzeption und Ratingphase .....	72

## **Tabellenverzeichnis**

<b>Tabelle 1:</b> Verhaltensdaten, z-Werte der Ratings der emotionalen Gesichter.....	43
<b>Tabelle 2:</b> Antizipation von stark, bzw. leicht ängstlichem Gesichtsausdruck im Vergleich zum neutralen Gesichtsausdruck und Korrelation der Antizipation von stark vs. leicht ängstlich mit der Rating Differenz (100% korrekt > 100% falsch) .....	48
<b>Tabelle 3:</b> PPI-Analyse mit Seed-Area in der linken FFA (Antizipationsphase, Imagery-Gruppe).....	52
<b>Tabelle 4:</b> Verstärkte Aktivierung während der Perzeption des stark ängstlichen Gesichts mit der falschen Erwartung im Vergleich zum stark ängstlichen Gesicht mit der korrekten Erwartung und Korrelation mit der Rating-Differenz in der Imagery-Gruppe .....	55
<b>Tabelle 5:</b> Verringerte Aktivierung während der Perzeption des stark ängstlichen Gesichts mit der falschen Erwartung im Vergleich zum stark ängstlichen Gesicht mit der korrekten Erwartung und Korrelation mit der Rating-Differenz in der Imagery-Gruppe .....	57
<b>Tabelle 6:</b> Die verstärkte antizipatorische präfronto-fusiforme Kopplung korreliert positiv mit der perzeptuellen Aktivität während der Fehlwahrnehmung des stark ängstlichen Gesichts ..	59
<b>Tabelle 7:</b> Die verstärkte antizipatorische präfronto-fusiforme Kopplung korreliert negativ mit der perzeptuellen Aktivität während der Fehlwahrnehmung des stark ängstlichen Gesichts .....	60

## Abkürzungsverzeichnis

ACC	anteriorer cingulärer Cortex
aMPFC	anteriorer medialer präfrontaler Cortex
ANOVA	univariate Varianzanalyse
Aud.	auditorisch
BOLD	Blood Oxygenation Level Dependent
dACC	dorsaler anteriorer cingulärer Cortex
DLPFC	dorsolateraler präfrontaler Cortex
DMPFC	dorsomedialer präfrontaler Cortex
EPI	echoplanare Bildgebung (echo planar imaging)
Exp.	Experiment
FA	flip angle
FEEST	Facial Expressions of Emotion: Stimuli and Test
FFA	Fusiforme Face Area
FG	fusiformer Gyrus
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie
frontomed. Cortex	frontomedianer Cortex
FWHM	full width at half maximum
GLM	allgemeines lineares Modell
HF	Hochfrequenzimpuls
hrf	hämodynamische Antwortfunktion
IFG	inferiorer frontaler Gyrus
IFJ	inferiore frontale Junktion
IFS	inferiorer frontaler Sulcus
IPL	inferiorer parietaler Lobulus
IPS	intraparietaler Sulcus
ITG	inferiorer temporaler Gyrus
ITS	inferiorer temporaler Sulcus
L	links/linker/linke
LOFC	lateraler orbitofrontaler Cortex
MFG	mittlerer frontaler Gyrus
mm	Millimeter
MNI	Montreal Neurologic Institute
MPFC	medialer präfrontaler Cortex
MRT	Magnetresonanztomographie

ms	Millisekunde
MTG	mittlerer temporaler Gyrus
Mz	Längsmagnetisierung
n.s.	nicht signifikant
OFC	orbitofrontaler Cortex
pACC	prägenualer anteriorer cingulärer Cortex
parazentr. Cortex	parazentraler Cortex
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PFC	präfrontaler Cortex
pharmak.	pharmakologisch
postzentr. Cortex	postzentraler Cortex
PPI	Psycho-Physiologische-Interaktionsanalyse
r	Korrelationskoeffizient nach Pearson
R	rechts/rechter/rechte
rACC	rostraler anteriorer cingulärer Cortex
rCBF	regionaler cerebraler Blutfluss
rCBV	regionales cerebrales Blutvolumen
s	Sekunde
sACC	subgenualer anteriorer cingulärer Cortex
SFS	superiorer frontaler Sulcus
SOG	superiorer okzipitaler Gyrus
SPL	superiorer parietaler Lobulus
STG	superiorer temporaler Gyrus
T1	longitudinale Relaxation
T2	transversale Relaxation
STS	superiorer temporaler Sulcus
TE	Echozeit
TR	Repetitionszeit
Untersch.kontrolle	Unterscheidungskontrolle
vgl.	vergleiche
Vis.	visuell
VLPFC	ventrolateraler präfrontaler Cortex
VMPFC	ventromedialer präfrontaler Cortex
vs.	versus



# 1 Einleitung

Ende September 2009 berichteten die deutschen Medien über den bereits 2007 von Reeves et al. in *General Hospital Psychiatry* beschriebenen Fall des 26-jährigen Studenten Derek Adams, der aufgrund von Liebeskummer Suizid begehen wollte. Nach Einnahme von 29 Tabletten eines vermeintlichen Antidepressivums, welches der junge Mann im Rahmen der Teilnahme an einer klinischen Studie erhalten hatte, wurde er mit akuten Beschwerden in eine Klinik eingeliefert. Die Beschwerden konnten nicht mit den üblichen medizinischen Maßnahmen therapiert werden. Erst als man den Patienten darüber aufklärte, dass es sich bei den Tabletten nicht um ein Antidepressivum, sondern lediglich um ein Placebo handelte (da der Patient nicht zur Test-, sondern zur Kontrollgruppe der Studie gehörte), verschwanden die Beschwerden (Czycholl 2009).

Dieser Fall zeigt auf eindrucksvolle Weise, welche Macht die Überzeugung, beziehungsweise die Erwartung eines Menschen auf in seinem Körper ablaufende physiologische Prozesse hat. Man stelle sich vor, dies ließe sich in positiver Weise nutzen und es wäre möglich, durch eine positive Erwartung z.B. einem unangenehmen Ereignis eine positive Wende zu geben, frei nach dem Ausspruch: „Why, then, 'tis none to you; for there is nothing either good or bad, but thinking makes it so.“ (William Shakespeare)<sup>1</sup>.

Die vorliegende Studie befasst sich nun mit der Frage, wie sich solch eine (in diesem Fall experimentell hervorgerufene) veränderte Erwartung auf die emotionale Verarbeitung auswirkt. Darüber hinaus werden die Auswirkungen einer zusätzlich angewandten kognitiven Kontrollstrategie (Imagery, s.u.), welche diese veränderte Erwartung verstärkt, untersucht.

Die Einleitung gliedert sich in folgende Abschnitte:

Nach einer Definition des Begriffs Emotion folgt ein Überblick über die gängigsten Theorien der Emotionsentstehung, im Anschluss werden Emotionsregulationsstrategien vorgestellt. Es folgen grundsätzliche Erkenntnisse zum Placebo-Effekt und eine Vorstellung vorausgehender, für diese Arbeit relevanter Studien sowie auf deren Erkenntnissen aufbauende Überlegungen, die zu den konkreten Fragestellungen der vorliegenden Studie führen.

---

<sup>1</sup> Siehe: Hamlet Akt 2, Szene 2

## **1.1 Was sind Emotionen?**

Es existiert bis heute keine einheitliche Definition des Emotionsbegriffs in der neuropsychologischen Forschung. Im Allgemeinen werden Emotionen als komplexe Muster körperlicher und mentaler Veränderungen definiert, die physiologische Erregungszustände, Gefühle, kognitive Prozesse und Verhaltensweisen umfassen und als Reaktion auf eine vom Organismus als bedeutsam empfundene Situation auftreten (Zimbardo und Gerrig 2008). Die emotionsbegleitenden körperlichen Veränderungen dienen dabei der Handlungsvorbereitung (Flucht oder Kampf), der emotionale Ausdruck dient der Kommunikation der Gefühlszustände (Hamm 2003).

In verschiedenen Studien wurde untersucht, ob bestimmte emotionale Reaktionen universell für alle Mitglieder der menschlichen Spezies sind, oder ob sie kulturelle Unterschiede aufweisen. Es zeigte sich, dass zwar jede Kultur über unterschiedliche Standards zum Umgang mit Emotionen verfügt, jedoch ein universeller Basissatz von emotionalen Ausdrücken für die menschliche Spezies existiert, der vermutlich angeboren ist. So waren Mitglieder einer analphabetischen Kultur Neu-Guineas, die bis zum Zeitpunkt der Untersuchung nahezu keinen Kontakt mit der westlichen Kultur gehabt hatten, in der Lage mehrere Gesichtsausdrücke, welche kulturübergreifenden Charakter besitzen, zu identifizieren. Bei diesen universellen Gesichtsausdrücken handelte es sich um Freude, Überraschung, Ärger, Ekel, Furcht und Trauer (Ekman und Friesen 1971).

### **1.1.1 Theorien zur Emotionsentstehung**

#### **James-Lange-Theorie**

1884 stellten James und Lange unabhängig voneinander die Theorie auf, dass die Emotion vom körperlichen Feedback herrühre, dass also erst die durch einen emotionalen Reiz hervorgerufenen autonomen und somatischen Körperreaktionen im Gehirn die Empfindung einer Emotion auslösen (z.B. Ich bin traurig, weil ich weine, oder weil mein Herz schnell schlägt und weil ich wegrenne, habe ich Angst) (Pinel 2007).

Cannon widerlegte diese Theorie, indem er nachwies, dass Katzen mit durchtrennten Nervenbahnen und folglich fehlender Rückmeldung über Vorgänge in der Peripherie an das Gehirn, trotzdem auf Hundegebell mit einer emotionalen Antwort reagierten (Holodynski 2006). Ähnliche Befunde wurden später bei querschnittsgelähmten Menschen beobachtet (Lowe und Carroll 1985).

Cannon stellte 1927 eine alternative Theorie vor, die von Bard erweitert wurde. Die **Cannon-Bard-Theorie** geht davon aus, dass ein emotionales Ereignis gleichzeitig die emotionale Empfindung im Gehirn und den emotionalen Ausdruck im autonomen und somatischen Nervensystem auslöst. Emotionaler Ausdruck und emotionales Erleben sind nach dieser Theorie unabhängig voneinander (Zimbardo und Gerrig 2008).

### **Lazarus-Schachter-Theorie**

Laut Lazarus und Schachter ergibt sich die Emotionserfahrung aus der kognitiven Bewertung einer physiologischen Erregung anhand des situativen Kontextes (Zimbardo und Gerrig 2008). Einige Studien widerlegten diese Theorie, so führte die Behandlung mit Betablockern zwar zu einer Reduktion der physiologischen Reaktion auf angstauslösende Reize, aber zu keiner Reduktion der subjektiven Furchtkomponente (Reisenzein 1983). Dies deutet darauf hin, dass die bewusste Wahrnehmung einer physiologischen Reaktion keine Voraussetzung für das Entstehen von Emotionen ist.

### **Biopsychologische Sichtweise**

Moderne Theorien besagen, dass die Hauptfaktoren einer emotionalen Reaktion, die Wahrnehmung des Stimulus, die autonome und somatische Reaktion und das Erleben der Emotion sich gegenseitig beeinflussen (Pinel 2007).

LeDoux (2001) beschreibt Emotionen als die Interpretation von externen Stimuli aufgrund internaler Repräsentation (z.B. Erfahrungen). Dies legt nahe, dass das subjektive Erleben einer Emotion wie z.B. Angst auch durch internal gebildete Vorurteile mitbestimmt wird. Auch Petrovic et al. (2005) beschreiben eine subjektive Erfahrung als eine Komposition aus prädiktiver Information (*predictive code*<sup>2</sup>) und sensorischem Input.

Die Theorie von LeDoux ist ein gutes Modell für die Entstehung eines Placebo-Effektes und bildet die Grundlage der vorliegenden Studie, welche, wie bereits erwähnt, die Auswirkungen einer falschen Erwartung und deren internaler Repräsentation (mentales Bild) auf die Wahrnehmung aversiver Reize untersucht.

---

<sup>2</sup> *Predictive coding*: Durch Antizipation der zukünftigen sensorischen Umwelt wird eine Maske (Template) generiert, an welche mehrdeutiger sensorischer Input angepasst wird (Petrovic et al. 2005). *Predictive codes* bezeichnen die dynamische Antizipation der zukünftigen sensorischen Umwelt, auf Basis dieser Prädiktion werden perzeptuelle Alternativen abgewogen. Durch *predictive coding* wird somit die Wahrnehmung beschleunigt und erleichtert, da sensorische Informationen nicht immer komplett neu verarbeitet werden müssen (Summerfield et al. 2006a). In einer Umwelt, in welcher der sensorische Input schwach oder uneindeutig ist (z.B. in einer dunklen Umgebung), kann dies zu Fehlwahrnehmungen oder sensorischen Illusionen führen.

### 1.1.2 Emotionsregulation - Vorstellung unterschiedlicher Strategien

Menschen sind in der Lage, ihre Emotionen bewusst oder unbewusst mit Hilfe unterschiedlicher Strategien zu regulieren. Man unterscheidet zwischen *antecedent-focused* Strategien (Emotionsregulation vor der Emotionswahrnehmung) und *response-focused* Strategien (Anwendung nach/während der Emotionswahrnehmung). Die *response-focused* Strategien dienen dem Management einer bereits bestehenden Emotion, ein Beispiel für eine solche Strategie ist die Unterdrückung emotionaler Reaktionen („Suppression“).

Zu den *antecedent-focused* Strategien, deren Ziel die Modifikation einer zukünftigen emotionalen Reaktion ist, zählen z.B. Situationsauswahl, Situationswechsel, Aufmerksamkeitsverlagerung oder kognitive Veränderung im Sinne einer Neu- bzw. Uminterpretation der Situation. So kann das Individuum bestimmte Situationen zum Beispiel durch Flucht vermeiden, versuchen die Situation zu verändern oder seine Aufmerksamkeit auf einen anderen, nicht emotionalen Aspekt lenken (Aufmerksamkeitsverlagerung).

Eine Form der Kognitionsveränderung, bei der eine Situation neu bewertet wird, um die emotionale Bedeutung zu wandeln, ist „Reappraisal“. Die Durchführung von „Reappraisal“ verändert bzw. verhindert die Entstehung bestimmter Emotionen. Es resultieren eine abgeschwächte emotionale Erfahrung und ein verringerter emotionaler Ausdruck bei konstanter Sympathikusaktivierung. Die Durchführung von der Reaktionsanpassung dienender „Suppression“ hingegen führt zu reduziertem, äußerlich erkennbarem emotionalen Ausdruck und einer verstärkten Sympathikusaktivierung. Einen Einfluss auf das subjektive Erleben der Emotion hat diese Strategie nicht. Aus diesen Gründen ist die Anwendung von *antecedent-focused* Strategien für das Individuum wesentlich gesünder und effektiver (Gross 1998).

Bildgebende Studien haben gezeigt, dass „Reappraisal“-Strategien die emotionalen Antworten in limbischen Hirnarealen effektiv reduzieren und die Aktivität in präfrontalen Kontrollarealen erhöhen, auch wenn sie erst während der emotionalen Erfahrung angewendet werden (Ochsner et al. 2002, Lévesque et al. 2003).

Eine kognitive Kontrollstrategie, die in der vorliegenden Studie von den Probanden angewendet wurde, ist mentales Imagery, welches der Vorbereitung auf ein zukünftiges Ereignis dient. Es beinhaltet den Aufbau eines mentalen Bildes zukünftiger sensorischer Stimuli/Ereignisse und kann viszerale und emotionale Reaktionen beeinflussen (Witvliet und Vrana 1995, Kim et al. 2007). Laut Frith und Dolan (1997) simuliert Imagery Effekte früher erworbenen Wissens auf sensorikverarbeitende Areale in Abwesenheit von sensorischem Input. Imagery ermöglicht somit nicht nur die Vergangenheit zu rekonstruieren, sondern auch

mögliche zukünftige Ereignisse mental zu simulieren (Moulton und Kosslyn 2009). Auf Basis dieser Erkenntnisse ist anzunehmen, dass antizipatorisches mentales Imagery eine spezielle Form von *predictive coding* (s.o.) darstellt, welches die Wahrnehmung der Umwelt modulieren kann.

## **1.2 Placebo - Definition und Geschichte**

Die Placebo-Wirkung ist bereits lange bekannt. Schon Platon (427-347 v. Chr.) behauptete, dass Worte durchaus die Kraft hätten, Kranke zu heilen, zudem legitimierte er die medizinische Lüge. Erste Tierversuche zum Placebo-Effekt führte Herrstein (1962) durch. Heutzutage werden Placebos z.B. in der Forschung eingesetzt. Durch placebokontrollierte, doppelblinde, randomisierte Studien wird die therapeutische Wirksamkeit von Medikamenten untersucht. In diesen Studien erhält die Testgruppe das zu testende Medikament, der Kontrollgruppe wird lediglich ein Placebo verabreicht. Weder der behandelnde Arzt oder Wissenschaftler noch die Patienten wissen in einer Doppelblindstudie, welche Studienteilnehmer in der Testgruppe und welche in der Kontrollgruppe sind.

Schon lange ist bekannt, dass die Behandlung mit Placebos einen Placebo-Effekt hervorrufen kann, der dazu führt, dass sich bei Patienten allein durch die Einnahme von diesen Placebos tatsächlich eine Besserung ihrer Beschwerden einstellt. Doch was genau ist ein Placebo? Es gibt eine Vielzahl von Definitionen des Placebo-Begriffs. Folgende Definition findet sich im Pschyrembel: „lat. placebo ich werde gefallen [...] sog. Scheinarzneimittel; pharmak. unwirksame, indifferente Substanz in Arzneimittelform. [...]“ (Pschyrembel Klinisches Wörterbuch 2011 [2010], S.1620). Shapiro (1964) definiert den Placebo-Begriff allgemeiner, so versteht er unter Placebo jede therapeutische Prozedur, die einen Effekt auf einen Patienten, ein Symptom, ein Syndrom oder eine Erkrankung hat, obwohl sie objektiv ohne spezifische Wirksamkeit für die behandelte Bedingung ist. Ernst (2007) beschreibt mit dem Begriff Placebo, eine unwirksame/inerte Behandlung, die so angewendet wird, als ob sie eine richtige Behandlung sei.

Dass ein Placebo-Effekt nicht nur durch Scheinmedikation, sondern auch durch Scheinoperationen erzielt werden kann, wurde in Studien belegt. Moseley et al. (2002) führten eine Studie durch, in der bei der Hälfte der Patienten eine Kniearthroskopie durchgeführt wurde, bei den übrigen Patienten wurden lediglich oberflächliche Hautschnitte gesetzt. Diese Patienten wussten nicht, dass bei ihnen keine Arthroskopie durchgeführt worden war. Nach zwei Jahren bestand kein signifikanter Unterschied in der Intensität der Gelenkschmerzen zwischen den beiden Gruppen. Wie besonders in Placebo-Analgesie-Studien dokumentiert

wurde, werden Placebo-Antworten durch die verbale Information, dass das erhaltene Medikament eine starke Wirkung habe, deutlich erhöht (Miller und Rosenstein 2006). Da anzunehmen ist, dass die Patienten sich von einem starken Medikament, bzw. einer Operation eine Besserung ihrer Beschwerden versprochen, verdeutlichen diese Befunde die wichtige Rolle, welche die Erwartung in der Placebo-Wirkung spielt (Benedetti et al. 2005).

Insgesamt wird der Placebo-Effekt von einer Reihe von Faktoren, wie z.B. dem behandelnden Arzt (Enck et al. 2005), der Häufigkeit der Gabe (de Craen et al. 1999) und der Art der Konditionierung sowie Herkunft und Alter des Patienten und Art der Darreichung modifiziert. Dabei scheinen invasivere Verfahren einen stärkeren Placebo-Effekt zu erzielen, als rein medikamentöse Behandlungen, so erzielten subkutane Injektionen einen größeren Placebo-Effekt als die orale Zufuhr des Placebos (Macedo et al. 2006). Auch hier zeigt sich die wichtige Rolle der Erwartung, da die Patienten vermutlich von einem größeren Eingriff auch einen größeren Behandlungserfolg erwarteten.

### **1.2.1 Wirkungsmechanismen von Placebos**

Über den Wirkungsmechanismus von Placebo-Behandlungen herrschte lange Uneinigkeit. Es war lange nicht geklärt, ob die Placebo-Behandlung die sensorische Schmerzweiterleitung oder den Schmerzaffect veränderte, oder ob sich die Compliance des Patienten für die Suggestionen der Untersucher durch die Placebo-Behandlung erhöhte (Wager et al. 2004). Benedetti et al. (2005) bezeichnen den Placebo-Effekt als ein psychobiologisches Phänomen, das verschiedenen Mechanismen einschließlich der Erwartung einer klinischen Besserung der Beschwerden und Pawlowscher Konditionierung zugeordnet werden könne. Petrovic et al. (2005) bezeichnen die Placebo-Wirkung als entscheidend von Lerneffekten abhängig. Die Erwartung des Menschen sehen auch Wager et al. (2004) als mitverantwortlich für die Placebo-Wirkung an. Obwohl Placebos keinen nachweisbaren pharmakologischen Effekt hätten, könne mit einer Placebo-Behandlung eine Analgesie durch Veränderung der Erwartung der Person erzielt werden. Ein starker Zusammenhang zwischen der zuvor durch experimentelle Manipulation erzeugten Erwartung in die Wirksamkeit der Behandlung und dem erzielten Placebo-Effekt wurde in der Tat bereits in mehreren Studien gezeigt (Voudouris et al. 1990, Montgomery und Kirsch 1997, Price et al. 1999).

### **1.3 Für diese Arbeit relevante Studien**

#### **1.3.1 „Klassische“ Placebo-Studien**

Dank moderner bildgebender Verfahren ist es erstmals möglich, abgesehen von physiologischen Veränderungen wie Hautleitfähigkeit oder Herzschlagrate, die Wirkweise des Placebo-Effekts in vivo im menschlichen Gehirn nachzuweisen. Dies erlaubt, Versuchseffekte (Compliance) als alleinige Erklärung für den vom Patienten/Probanden berichteten Effekt auszuschließen.

Die „klassischen“ Placebo-Studien befassen sich mit der placebobedingten Modulation der Schmerzwahrnehmung, dadurch sind sie besonders einfach durchführbar und aufgrund von eindeutigen Parametern, wie z.B. der Schmerzschwelle gut kontrollierbar. In mehreren Studien, die sich mit dem „klassischen“ Placebo-Effekt befassten, wurde bereits gezeigt, dass durch die Behandlung mit einem Placebo (z.B. wirkungslose Creme oder intravenös verabreichte Kochsalzlösung) die Wahrnehmung eines anschließend applizierten schmerzhaften Reizes signifikant verringert wurde (Petrovic et al. 2002, Wager et al. 2004, Lieberman et al. 2004, Zubieta et al. 2005, Bingel et al. 2006).

##### **1.3.1.1 Neuronale Korrelate des „klassischen“ Placebo-Effektes (Ergebnisse aus fMRT- und PET-Studien)**

Die Placebo-Wirkung in der Schmerzverarbeitung scheint sowohl über eine veränderte Erwartung des Patienten, als auch über physiologische Veränderungen erzielt zu werden. Ein Teil der physiologischen Wirkung wird vermutlich über das Opioidsystem vermittelt und kann mittels Naloxon, einem my-opioid-Antagonisten aufgehoben werden (Levine et al. 1978).

Sowohl Petrovic et al. (2002), Wager et al. (2004) als auch Bingel et al. (2006) fanden in ihren Studien eine Beteiligung derselben Areale am Placebo-Effekt. Es zeigte sich in diesen Studien eine placebobedingte verminderte Aktivität in schmerzverarbeitenden Hirnregionen. Zugleich wurde eine erhöhte Aktivität in „Kontrollarealen“ wie dem präfrontalen Cortex beobachtet. Petrovic et al. (2002) stellten einen sowohl durch den my-opioid-Agonisten Remifentanyl als auch durch die placebobedingte Analgesie hervorgerufenen verstärkten regionalen Blutfluss in dem Balken vorgelagerten (rostralen) Arealen des anterioren Cingulums (rACC) fest, weswegen sie diesem Areal eine wichtige Rolle in der Placebo-Analgesie zuschrieben. Placebobedingte Aktivität im rACC fanden ebenfalls Wager et al. (2004) und Bingel et al. (2006). Weiterhin beobachteten Petrovic et al. (2002) im Rahmen der

Placebo-Analgesie einen Aktivitätsanstieg im rechten präfrontalen Cortex (R PFC), was sie als das neuronale Korrelat der kognitiven Regulation von Schmerzen interpretierten.

Lieberman et al. (2004) vermuteten, dass sowohl ein Medikament als auch ein Placebo eine bestimmte Hirnregion beeinflussen, wobei das Medikament allerdings direkt auf die Hirnregion einwirke, wohingegen die Placebo-Effekte typischerweise durch placeboinduzierte Gedanken vermittelt würden. Sie fanden ebenfalls einen placebobedingten Aktivitätsanstieg in dem von Petrovic et al. (2002) als rechter präfrontaler Cortex bezeichneten Areal, nannten dieses Areal jedoch rechten ventrolateralen präfrontalen Cortex (R VLPFC). Zudem fanden sie gleichzeitig reduzierte Aktivität im dorsalen anterioren cingulären Cortex (dACC), einem Areal, welches im Allgemeinen durch Schmerzen aktiviert wird. Sie erklärten diesen Befund dahingehend, dass möglicherweise das Nachdenken über den erwarteten Effekt der Placebo-Behandlung (z.B. der Gedanke „ich werde nun weniger durch Schmerzen behelligt werden.“) und damit die Erwartungshaltung zu einer verstärkten Aktivität im rechten VLPFC führe, welcher dann hemmend auf den dACC einwirke, was zu einer selbstberichteten Symptomverbesserung führe. Nach Lieberman et al. (2004) ist dieser Prozess konsistent mit vorhergehenden Forschungsergebnissen, welche bereits eine wichtige Rolle der Erwartung am Placebo-Effekt feststellten (Montgomery und Kirsch 1997), da Erwartung typischerweise affektive Gedanken über momentane und zukünftige Schmerz-Erfahrungen einschließe. Lieberman et al. (2004) vermuteten, dass der rechte VLPFC möglicherweise dazu beitrage, den Glauben an die Behandlung (mit einem Placebo) in neuronale und experimentelle Placebo-Effekte und Verhaltens(placebo)effekte umzuwandeln.

Wager et al. (2004) berichteten, dass eine Placebo-Analgesie mit einer reduzierten Aktivität in schmerzsensitiven Hirnregionen wie der Insula und dem kontralateralen Thalamus sowie dem rACC während der Schmerzwahrnehmung sowie einer angestiegenen Aktivität in präfrontalen Regionen wie dem lateralen orbitofrontalen Cortex (LOFC), dem dorsolateralen präfrontalen Cortex (DLPFC) und dem rACC während der Antizipation von Schmerzen einhergehe.



Sie folgerten, dass die verstärkte PFC-Aktivierung eine Form der durch die veränderte Erwartung erhöhten *top-down*-Kontrolle<sup>3</sup> widerspiegelt, welche die Erfahrung von Schmerz moduliert.

Insgesamt deuten die aus dieser Studie gewonnenen Befunde darauf hin, dass Placebo-Interventionen in der Modalität `Schmerz` eine analgetische Wirkung haben. Diese ist zum einen durch eine Abnahme der Aktivität innerhalb schmerzverarbeitender Areale gekennzeichnet. Zum anderen findet sich gleichzeitig oder sogar bereits vor Applikation des Schmerzreizes eine verstärkte Aktivität in Kontrollarealen des präfrontalen Cortex, die vermutlich den Placebo-Effekt vermitteln.

### **1.3.2 Fehlwahrnehmungen in anderen Studien: Hinweise auf einen „Quasi-Placebo-Effekt“**

In anderen Studien (in denen in ähnlicher Weise wie in „klassischen“ Placebo-Studien die Interaktion zwischen *bottom-up*-Verarbeitung und *top-down*-Kontrolle manipuliert, bzw. untersucht wurden) wurden Fehlwahrnehmungen/Sinnestäuschungen in unterschiedlichen Sinnesmodalitäten beobachtet, die mit Aktivitätsänderungen in ähnlichen Arealen wie in den „klassischen“ Placebo-Studien beschrieben, einhergingen.

Da unter Placebo im Allgemeinen eine therapeutische Intervention verstanden wird, die z.B. zu einer Schmerzlinderung führt, sich die im Folgenden beschriebenen Studien aber beispielsweise mit der Beeinflussbarkeit der emotionalen Wahrnehmung oder auch der Geschmackswahrnehmung befassen, werden die beobachteten Veränderungen als „Quasi-Placebo-Effekt“ bezeichnet. Wie beim „echten“ Placebo-Effekt in der Schmerzwahrnehmung bezeichnet der „Quasi-Placebo-Effekt“ dabei die Abnahme der empfundenen Aversivität des faktisch identischen Reizmaterials (z.B. die Verringerung der empfundenen Bitterkeit eines Getränks), welche alleine durch eine veränderte Erwartung erzeugt wurde. Petrovic et al.

---

<sup>3</sup> **Erklärung *bottom-up*- und *top-down*-Verarbeitung:** In der Wahrnehmungspsychologie existieren die Begriffe *bottom-up*- und *top-down*-Verarbeitung. Bei dem als *bottom-up*-Verarbeitung bezeichneten Weg werden sensorische Informationen aus der Umwelt aufgenommen und zum Gehirn weitergeleitet. Dort erfolgen die Analyse und die Verarbeitung relevanter Informationen. Dieser Prozess wird auch als datengesteuerte Verarbeitung bezeichnet.

Oft ist es aber auch möglich, perzeptuelle Informationen mit Hilfe von Vorinformationen zu verarbeiten. So wird jemand z.B. im Zoo bestimmte Tiere wesentlich leichter erkennen, weil er sie dort erwartet, als wenn er in seinem Garten auf diese Tiere träfe. Dieses Phänomen, bei dem die Wahrnehmung durch unsere Erwartung beeinflusst wird, wird als *top-down*-Verarbeitung bezeichnet. Durch die *top-down*-Verarbeitung werden unser Wissen, unsere Erfahrung, unsere Motive sowie unser kultureller Hintergrund in die Wahrnehmung unserer Umwelt integriert. Höhere mentale Prozesse beeinflussen, wie wir Objekte und Ereignisse verstehen. Diese Form der Verarbeitung wird auch als konzeptgesteuerte Verarbeitung bezeichnet (Zimbardo und Gerrig 2008). Die Funktion von *top-down*-Prozessen liegt darin, dass bekannte Reize oder Objekte schneller im passenden Zusammenhang gesehen werden können (Sternberg 2005).

(2005) führten eine Studie durch, in der untersucht wurde, ob sich eine der Placebo-Analgesie vergleichbare Wirkung auch in der Verarbeitung emotionaler Bilder durch die Behandlung mit einem Placebo erzielen ließ. Um eine Behandlungserwartung zu induzieren, wurden die Probanden am ersten Tag mit einem angstlösenden Medikament behandelt, bevor sie emotional neutrale und unangenehme, angstausslösende Bilder sahen. Am zweiten Tag wurde das Medikament ohne das Wissen der Probanden gegen ein Placebo (Kochsalzlösung) ausgetauscht. Die Verhaltensergebnisse (Bewertungen der Probanden) deuteten darauf hin, dass die emotionale Erfahrung durch eine Placebo-Behandlung auf ähnliche Art moduliert werden kann, wie zuvor in anderen Studien für Schmerz beschrieben wurde.

Auf neuronaler Ebene konnten eine durch die Placebo-Behandlung induzierte, verringerte visuelle Verarbeitung sowie eine reduzierte Aktivität in der Amygdala festgestellt werden, wenn die Probanden die unangenehmen, angstausslösenden Bilder betrachteten. Es offenbarte sich, dass dieselben (Kontroll)areale, welche in die „klassische“ Placebo-Analgesie involviert waren, auch an der Ausbildung des visuellen „Quasi-Placebo-Effektes“ beteiligt waren. Da während der Placebo-Antwort der orbitofrontale Cortex (OFC) und der rostrale anteriore cinguläre Cortex (rACC) aktiviert waren, Areale, die in vorhergehenden Studien bereits als Teil des Belohnungssystems identifiziert wurden (Breiter et al. 2001), ordneten Petrovic et al. (2005) den Placebo-Effekt als spezielle, komplexere Form eines Belohnungs-Prozesses ein, was zuvor bereits von Fields (2004) postuliert wurde. Ihre Befunde deuteten darauf hin, dass es durch eine Placebo-Anwendung zu einer Reduktion der Aversivität der Bilder kommt, was als eine Form von relativer Belohnung verstanden werden kann. Das Placebo-Konzept könne demzufolge als ein genereller Modulationsprozess (Schmerzwahrnehmung, Belohnungssystem, Emotionserleben) verstanden werden, der durch die Erwartung induziert wird (Petrovic et al. 2005).

Nitschke et al. (2006a) führten eine Studie durch, in der untersucht wurde, ob bereits durch eine rein semantische Manipulation der Erwartung auch ohne den Einsatz von Scheinmedikation ein dem Placebo-Effekt vergleichbarer Effekt in einer anderen Sinnesmodalität als dem Schmerzempfinden erzielt werden kann. Zudem sollte untersucht werden, welche Auswirkungen dieser „Quasi-Placebo-Effekt“ auf neuronaler Ebene hatte. In der Studie wurde eine erwartungsbedingte Veränderung der Geschmackswahrnehmung erzielt. Analog zur Placebo-Intervention wurde ein Cue (Hinweisreiz) als konditionierter, erwartungsinduzierender Reiz eingesetzt, der den zu erwartenden Geschmack ankündigte. In der Lernphase wurden nur korrekte Cue-Stimulus-Kombinationen verwendet. Präsentiert wurden ein neutraler Geschmack mit entsprechendem Cue und ein bitterer Geschmack in

zwei Abstufungen. Diese Abstufungen wurden entweder als leicht oder stark unangenehm empfunden und wurden entsprechend durch zwei verschiedene, mit den Abstufungen korrespondierenden Cues angekündigt. In der anschließenden Testphase wurden neben den korrekten Cue-Stimulus-Kombinationen auch „falsche“ Paarungen präsentiert, bei denen der Cue einen leicht unangenehmen Geschmack ankündigte, tatsächlich aber dem stark unangenehmen Geschmack vorausging. In Durchgängen mit einem solchen fehlleitenden Cue wurde entsprechend ein „Quasi-Placebo-Effekt“ erwartet. Die Autoren stellten fest, dass die mit Hilfe des fehlleitenden Cues veränderte Erwartung der Probanden bezüglich der Aversivität eines Geschmacks tatsächlich zu einer veränderten Wahrnehmung führte. So wurde ein faktisch identisch bitterer Geschmack von den Probanden als weniger bitter wahrgenommen, wenn sie aufgrund des präsentierten Cues den leicht bitteren Geschmack erwarteten. Mittels fMRT konnten die korrespondierenden Veränderungen der Hirnaktivität sichtbar gemacht werden. Es zeigte sich, dass es in sensorischen Arealen (in diesem Fall im primären Geschmackscortex) aufgrund der falschen Erwartung zu reduzierter Aktivität kam, die neuronale Antwort also nicht allein durch die objektiven Qualitäten des Geschmacks, sondern auch durch die Erwartung moduliert wurde.

Sarinopoulos et al. (2006) führten die Studie von Nitschke et al. (2006a) weiter. Sie stellten fest, dass erhöhte Aktivität in rACC, OFC und DLPFC bereits während der Erwartungsphase die reduzierte Antwort auf den aversiven Geschmack in der Insula und Amygdala voraussagte. Sie vermuteten, dass von diesen Regionen ausgeführte modulatorische Prozesse nicht spezifisch für Placebo-Antworten in der Modalität Schmerz, sondern eher Teil eines generellen Mechanismus seien, der in die erwartungsinduzierte Modulation und Regulation der emotionalen Verarbeitung involviert sei.

Eine Bestätigung dieser Überlegung kann man in den Befunden anderer Studien sehen, bei denen eine veränderte Wahrnehmung durch einen verbalen Cue hervorgerufen wurde (de Araujo et al. 2005, Grabenhorst et al. 2008, Plassmann et al. 2008). In diesen Studien fand man allerdings lediglich während der Perzeption erhöhte Aktivität in präfrontalen Arealen (OFC und ventromedialem präfrontalem Cortex, VMPFC), welche vermutlich in die Evaluation des Belohnungswertes involviert sind. Es wurde zudem vermutet, dass es sich bei diesen Arealen um sekundäre oder tertiäre sensorische Areale handelt, die durch kognitive Faktoren wie eine veränderte Erwartung beeinflusst werden (Grabenhorst et al. 2008). In den primären sensorischen Arealen zeigte sich in diesen Studien jedoch keine Veränderung der Aktivität.

Im Gegensatz zu den soeben beschriebenen Studien beinhalten die im Folgenden beschriebenen Studien keine affektive Komponente, sondern befassen sich lediglich mit reinen Fehlwahrnehmungen/Sinnestäuschungen. Auch in diesen Studien spielt präfrontale *top-down*-Kontrolle eine Rolle, weswegen sie hier genauer betrachtet werden.

Zhang et al. (2008) führten eine Studie durch, in der sie eine erwartungsinduzierte allgemeine Fehlwahrnehmung in der visuellen Modalität beobachteten. Im Rahmen ihrer Studie wurden den Probanden Bilder mit leicht und schwer zu entdeckenden Gesichtern oder einfaches Bildrauschen präsentiert. Die Fehlwahrnehmung durch Erwartung wurde folgendermaßen induziert: Im ersten experimentellen Durchlauf wurden den Probanden Bilder mit gut erkennbaren Gesichtern präsentiert, im zweiten Durchgang waren die Gesichter schlechter erkennbar und in Bildrauschen eingebettet. Die im dritten Durchgang gezeigten Bilder enthielten keine Gesichter, sondern allein Bildrauschen. Da den Probanden jedoch zuvor mitgeteilt wurde, dass die Hälfte der präsentierten Bilder auch im dritten Durchgang ein Gesicht enthalten würde, erwarteten sie Gesichter zu sehen. Dies führte dazu, dass die Probanden tatsächlich im dritten Durchgang Gesichter im Bildrauschen entdeckten. Es zeigte sich eine verstärkte Aktivierung in der sogenannten „fusiform face area“ (FFA; Kanwisher et al. 1997) im fusiformen Gyrus während des Erkennens von Gesichtern in reinen Rauschbildern. Die Aktivität in der FFA korrelierte dabei positiv mit der Aktivität im inferioren frontalen Gyrus. Li et al. (2009) beobachteten in einer weiteren Studie mit demselben Studiendesign, dass die Aktivität in der FFA während der illusorischen Gesichterwahrnehmung in reinen Rauschbildern durch sogenannte „backward-connections“ (rückwärtsgerichtete Verbindungen) von verschiedenen höher geordneten präfrontalen Arealen, die ebenfalls in die Gesichterverarbeitung involviert sind, kontrolliert wurde. Diese präfrontalen Areale übten vermutlich einen *top-down*-Einfluss auf die FFA aus, der zu einer illusorischen Gesichterwahrnehmung in reinen Rauschbildern führte, ohne dass sensorischer *bottom-up*-Input für das Vorhandensein eines Gesichts vorlag.

In einer ähnlichen von Summerfield et al. (2006a) durchgeführten Studie wurden schwer erkennbare Bilder von Gesichtern und Häusern präsentiert. Die Probanden sollten beurteilen, ob das jeweilige Bild ein Haus oder ein Gesicht zeige. Mit Hilfe der Studie sollte untersucht werden, welche Vorgänge im Gehirn ablaufen, wenn z.B. ein Haus für ein Gesicht gehalten wird. Wenn die Probanden ein Haus fälschlicherweise für ein Gesicht hielten, zeigte sich verstärkte Aktivität in der FFA. Diesen Befund erklärten Summerfield et al. (2006a) mit einer höheren Empfindlichkeit der FFA für die von frontalen und parietalen Regionen ausgeübte *top-down*-Kontrolle. Es ist deshalb anzunehmen, dass die Aktivierung in der FFA, wenn ein

Haus für ein Gesicht gehalten wurde, nur durch eine reine *top-down*-Modulation durch präfrontale Areale zustande kam, da es ja keinen entsprechenden sensorischen Input (Präsentation eines Gesichtes) gab.

In einer weiteren von Summerfield et al. (2006b) durchgeführten Studie sollte untersucht werden, welches Netzwerk der Ausbildung solcher kontextspezifischer prädiktiver Codes zugrunde liegt. Dazu wurden den Probanden randomisiert schwer erkennbare Bilder von Gesichtern, Häusern und Autos gezeigt. Während der Gesichteraufgabe sollten die Probanden beurteilen, ob das präsentierte Bild ein Gesicht zeige oder nicht, analog in der Häuseraufgabe, ob ein Haus oder kein Haus gezeigt wurde. Es zeigte sich, dass perzeptuelle Entscheidungen über Gesichter mit einem Anstieg in *top-down*-Konnektivität vom frontalen Cortex zu gesichtssensitiven visuellen Arealen assoziiert waren, was laut Summerfield et al. (2006b) einen Abgleich von vorausgesagten (der prädiktive Code für Gesichter wird im medialen Frontalhirn aufrechterhalten) und beobachteten (*bottom-up*) Beweisen (d.h. dem sensorischen Input) für die Anwesenheit von Gesichtern repräsentiert.

Diese verstärkte präfronto-fusiforme Kopplung führt also möglicherweise dazu, dass sensorischer Input schneller beurteilt werden kann, weil die Anzahl der erwarteten Repräsentationen eingeschränkt wird (d.h. in demjenigen Kontext, in dem häufig Gesichter gezeigt werden, wird zuerst überprüft, ob es sich um ein Gesicht handelt). Die Studie von Summerfield et al. (2006b) hatte zwar nicht das Ziel, die neuronalen Mechanismen zu untersuchen, die zu einer Fehlwahrnehmung führen, es lässt sich jedoch vermuten, dass über eben diesen *top-down*-Mechanismus bei nicht eindeutigen sensorischen Input Fehlwahrnehmungen erzeugt werden können.

Insgesamt zeigen die Befunde dieser Studien (Summerfield et al. 2006a, Zhang et al. 2008, Li et al. 2009) dass internale Verarbeitung und präfrontale *top-down*-Einflüsse sensorische Areale aktivieren können, wodurch es zu perzeptuellen Illusionen, bzw. Fehlwahrnehmungen kommen kann. Es handelte sich dabei um rein internale Prozesse, da die Aktivität in den sensorischen Arealen nicht durch *bottom-up*-Input, sondern durch die präfrontalen *top-down*-Einflüsse zustande kam.

### **1.3.3 Studien mit spezieller Betrachtung von Antizipation und Perzeption**

Wie bereits erwähnt, ist die Erwartung eine wichtige Komponente der Placebo-Wirkung. Die Erwartungshaltung geht mit einer Antizipation der erwarteten Ereignisse/Placebo-Wirkung einher. Dies dient der Vorbereitung auf das zukünftige Ereignis. Studien, welche

antizipatorische Prozesse untersuchen, die zum Aufbau einer bestimmten Erwartungshaltung führen, werden aus diesem Grund im Folgenden genauer betrachtet. Bei den hier beschriebenen Studien handelt es sich allerdings nicht um Placebo-Studien, da die antizipatorische Verarbeitung im menschlichen Gehirn und ihre Rolle bei der Entstehung von Placebo-Effekten bisher vernachlässigt wurde.

Welche grundlegenden Prozesse während der Antizipation sensorischer Stimuli ablaufen, wurde bereits in mehreren Studien genauer untersucht. Dazu wurden die Antizipationsphase und die Perzeptionsphase gesondert betrachtet. Hierbei zeigte sich, dass während der Antizipation und Perzeption eines Stimulus sehr ähnliche oder sogar identische Regionen aktiviert werden. Ploghaus et al. (1999) verwendeten ein experimentelles Design, das es ihnen ermöglichte, mit Hilfe von PET (Positronen-Emissions-Tomographie) die neuronalen Vorgänge während der Schmerzexpectationsphase zu erfassen. Sie konnten beobachten, dass den schmerzverarbeitenden Arealen benachbarte Areale bereits durch die Antizipation von Schmerz aktiviert wurden, bevor der Schmerzreiz überhaupt appliziert wurde. Dass während der Antizipation eines Stimulus (Kitzeln) die Aktivität in ähnlichen und zum Teil auch in denselben Arealen wie während der tatsächlichen sensorischen Stimulation moduliert wurde, fanden auch Carlsson et al. (2000). Dies untermauerte die Vermutung, dass Voraussagen/Erwartungen von einem ähnlichen neuronalen Netzwerk wie die Verarbeitung des sensorischen Inputs unterstützt werden. Porro et al. (2002) fokussierten ebenfalls auf die Vorgänge während der Antizipation von Schmerz. Ziel der Studie war mittels fMRT (funktioneller Magnetresonanztomographie) zu untersuchen, ob die Antizipation von Schmerz die Aktivität in kortikalen nozizeptiven Systemen beeinflusst. Die Ergebnisse der Studie lieferten Beweise für durch die Antizipation getriggerte *top-down*-Mechanismen, die das kortikale Netzwerk, welches in die Verarbeitung von sensorischen und affektiven Komponenten von Schmerz involviert ist, selbst in Abwesenheit eines aktuellen schmerzhaften Inputs modulierten. Die Autoren vermuteten eine direkte Beeinflussung des kortikalen nozizeptiven Netzwerkes durch kognitive Faktoren. Ploner et al. (2010) stellten fest, dass sowohl die neuronale Aktivität in der Erwartungsphase, als auch die antizipatorische Konnektivität in Netzwerken der Schmerzverarbeitung und –modulation entscheidend dafür sind, ob ein Stimulus, welcher an der individuellen Schmerzschwelle präsentiert wurde, als schmerzhaft oder nicht schmerzhaft wahrgenommen wird. Insgesamt deuten diese Befunde darauf hin, dass in der Antizipation bereits eine Simulation des zu erwartenden Reizes abläuft, welche den Organismus auf die Reizqualität und die Art des Reizmaterials vorbereitet.

Andere Studien untersuchten gezielt die Antizipation negativer emotionaler Stimuli (Berpohl et al. 2006, Nitschke et al. 2006b). Nitschke et al. (2006b) fanden eine Aktivierung ähnlicher Areale während der Antizipation und der Perzeption negativer emotionaler Bilder. Die beobachtete Aktivitätssteigerung in fünf auf Aversivität reagierenden Schlüsselregionen, der dorsalen Amygdala, der anterioren Insula, dem dorsalen ACC, dem rechten dorsolateralen präfrontalen Cortex (DLPFC) und dem posterioren orbitofrontalen Cortex (OFC) während der Antizipation negativer Stimuli, führt laut den Autoren der Studie möglicherweise zu einer verstärkten adaptiven Antwort auf aversive Ereignisse.

Berpohl et al. (2006) verwendeten Cues (Hinweise), die lediglich anzeigten, ob der Inhalt des folgenden Bildes emotional oder neutral sei, jedoch nicht ob es sich um ein positives oder negatives emotionales Ereignis handele. Sie stellten fest, dass die unsichere Erwartung bezüglich eines emotionalen Inhalts ein anderes Netzwerk aktivierte, als die Perzeption des emotionalen Stimulus.

#### 1.3.3.1 Kognitive Kontrolle in der Antizipation – Hinweise auf eine Beeinflussung perzeptueller Aktivität

Das Ziel weiterer Studien war, die affektive Verarbeitung während der Antizipation zu studieren und zu untersuchen, inwiefern sich antizipatorische Aktivität über kognitive Kontrollstrategien modulieren lässt.

Wie bereits eingangs erwähnt, können Menschen ihre Emotionen mit Hilfe von unterschiedlichen Strategien regulieren. In den im Folgenden beschriebenen fMRT-Studien wurden die neuronalen Korrelate der unterschiedlichen Regulationsstrategien untersucht.

Erk et al. (2006) führten eine Studie durch, bei der die Probanden eine Ablenkungsaufgabe (kognitive Distraction) während der Antizipation emotionaler Bilder durchführen mussten. Dies führte zu einer Herabregulation der Hirnaktivität in emotionsverarbeitenden Hirnarealen während der Antizipation, allerdings konnte keine Übertragung des Effektes auf die während der Perzeption stattfindende Emotionsverarbeitung festgestellt werden.

Herwig et al. (2007) führten eine Studie zum Einfluss kognitiver Kontrolle auf die Antizipation und die Perzeption durch. Als Kontrollstrategie sollten die Probanden „Reality-checking“, eine Form des Reappraisals ausführen. Während der Antizipation unerfreulicher Ereignisse/Emotionen führte die Durchführung von „Reality-checking“ zu verstärkter Aktivität in präfrontalen Arealen (medialer und dorsolateraler präfrontaler Cortex, MPFC und DLPFC) und abgeschwächter Aktivität in emotionsverarbeitenden Arealen wie der Amygdala und perzeptuellen Arealen, wie z.B. dem fusiformen Cortex. Herwig et al. (2007) beschrieben

lediglich Effekte während der Antizipation negativer Ereignisse. Da die Autoren keine Befunde für die Perzeption berichteten, kann nicht beurteilt werden, ob „Reality-checking“ Auswirkungen auf die anschließende perzeptuelle Verarbeitung hatte.

### 1.3.3.2 Ausübung kognitiver Kontrollstrategien während der Perzeption emotionaler Reize

Ähnliche Erkenntnisse bezüglich der neuronalen Korrelate der Ausübung von kognitiver Kontrolle fanden auch andere (Ochsner et al. 2002, Ochsner et al. 2004, Phan et al. 2005, Harenski und Hamann 2006). Ochsner et al (2002) beobachteten während „Reappraisal“ negativer Emotionen verstärkte Aktivierungen in lateralen und medialen präfrontalen Arealen und abgeschwächte Aktivität in emotionsverarbeitenden Systemen. Sie nahmen an, dass der präfrontale Cortex in die Ausführung von „Reappraisal“-Strategien involviert sei, welche die Aktivität in emotionsverarbeitenden Systemen modulierten. In diesen Studien wendeten die Probanden die Regulationsstrategien allerdings anders als in den von Erk et al. (2006) und Herwig et al. (2007) durchgeführten Studien erst während der Perzeption an. Somit ist bisher ungeklärt, ob kognitive Kontrollstrategien, die bereits während der Erwartungsphase angewendet werden, ähnlich wie eine Placebo-Intervention zu einer veränderten Wahrnehmung führen. In den wenigen Studien, die sich mit dieser Fragestellung beschäftigten, fanden sich bisher keine direkten Anhaltspunkte dafür, dass die in diesen Studien während der Antizipation verwendeten Kontrollstrategien die Perzeption nachhaltig beeinflussen konnten (Erk et al. 2006, Herwig et al. 2007). In der vorliegenden Studie soll deshalb untersucht werden, ob es möglich ist, durch die Anwendung einer geeigneteren kognitiven Kontrollstrategie während der Antizipation auch die anschließende Perzeption zu beeinflussen und welche neuronalen Mechanismen für eventuelle Übertragungseffekte verantwortlich sind.

Eine mögliche Ursache dafür, dass in den von Erk et al. (2006) und Herwig et al. (2007) durchgeführten Studien lediglich die Antizipationsphase durch die Anwendung von kognitiver Kontrolle beeinflusst wurde, mag in der Wahl der Regulationsstrategie liegen. Herwig et al. (2007) ließen die Probanden während der Antizipation der aversiven Stimuli „Reality-checking“ durchführen. Durch die Anwendung von „Reality-checking“ kommt es zu einer Verlagerung der Wahrnehmung von der unangenehmen emotionalen Bedeutung einer aktuellen Situation zu einer realistischen kognitiven Bewertung des objektiven Kontextes, in dem ein Individuum dem emotionalen Ereignis ausgesetzt ist. Es werden allerdings keine möglichen zukünftigen Szenarios antizipiert. Die in der Studie angewandte Strategie bestand darin, sich z.B. zu sagen: „ich liege in einem Scanner, sie werden mir Bilder zeigen, das ist



Teil des Experiments“. Es kommt zwar zu einer reduzierten antizipatorischen Ängstlichkeit, aber durch diese Strategie wird nicht das antizipierte Ereignis simuliert. Somit wird auch kein eindeutiger prädiktiver Code (*predictive code*) erzeugt, der die Interpretation der erwarteten Situation und ihre sensorische Verarbeitung schon in eine ganz bestimmte, durch die Erwartung vorgegebene Richtung beeinflusst (wie z.B. in den Studien von Summerfield et al. 2006b oder Zhang et al. 2008). Rein verbale Strategien, die nur während der Antizipation verwendet werden, können somit vermutlich die Perzeption nicht so effektiv beeinflussen, da sie keinen direkten Zugang zu den relevanten emotionsverarbeitenden Arealen haben (Mathews 2004).

Erk et al. (2006) schrieben, dass die Durchführung einer Gedächtnisaufgabe nicht dahingehend orientiert sei, das bevorstehende emotionale Ereignis zu modifizieren. Kognitive Distraction während der Antizipation verringere zwar erfolgreich die antizipatorische physiologische emotionale Antwort, habe aber keinen Effekt auf die Verarbeitung affektiv-sensorischer Informationen des antizipierten Ereignisses. Erk et al (2006) ließen die Probanden während der Antizipationsphase eine „n-Back“ Gedächtnis-Aufgabe durchführen. Ziel dieser Strategie (kognitive Distraction) war, „high-level appraisal-Areale“ zu aktivieren, damit diese Areale während der Antizipation regulatorisch wirken. Die Beschäftigung dieser Areale mit der Aufmerksamkeitsaufgabe führte jedoch vermutlich dazu, dass keine Vorbereitung und Durchführung der antizipatorischen Vorregulation der affektiv-sensorischen Verarbeitung durch diese „high-level appraisal-Areale“ mehr möglich war, da diese für die Durchführung der „n-Back“ Aufgabe rekrutiert wurden, so dass sich folglich auch kein emotionsregulierender Effekt in der Perzeption zeigte. Somit ist diese antizipatorische Strategie nicht geeignet, um eine Emotionsregulation auch während der anschließenden Perzeption zu bewirken.

Um einen Emotionsregulations-Effekt auch in der Perzeption zu erzielen, ist vermutlich eine Strategie geeigneter, welche die frühe sensorische und affektive Verarbeitung beeinflusst. Nur dann kann eine veränderte Erwartung (im Sinne eines eindeutigen prädiktiven Codes) erzeugt werden. Bei solchen in die frühe sensorische und affektive Verarbeitung integrierten Arealen handelt es sich um phylogenetisch ältere Areale, wie z.B. die Amygdala und die FFA (Vuilleumier und Pourtois 2007). Die Anwendung von mentalem Imagery, also dem Aufrechterhalten eines sensorischen Abbildes des antizipierten Reizes während der Erwartungsphase, scheint für eine Beeinflussung dieser Areale geeigneter als verbale Strategien zu sein, da das angstausslösende Gehirnssystem sich vor der Sprache entwickelte und

darum eher Informationen über Bedrohungen in perzeptueller oder sensorischer Form als in verbaler Repräsentation kodiert (Mathews 2004). Zudem hat Imagery vermutlich einen privilegierten Zugang zu emotionsverarbeitenden Systemen (Tucker und Newman 1981). Auch Holmes et al. (2008) stellten fest, dass Wahrnehmungen in der Form mentaler Bilder einen stärkeren Einfluss auf Emotionen hätten, als ihre verbalen Entsprechungen.

#### **1.3.4 Gemeinsamkeiten von Imagery und *predictive coding***

Wie bereits erwähnt, zeigte sich in verschiedenen Studien, in denen keine kognitiven Regulationsstrategien angewendet wurden, dass die Kopplung präfrontaler Areale mit sensorischen Arealen die Perzeption beeinflusst (Zhang et al. 2008, Li et al. 2009). Um also eine Beeinflussung der Perzeption zu erzielen, sollte die angewendete Kontrollstrategie die Kopplung zwischen präfrontalen und sensorischen, für die Perzeption relevanten Arealen verstärken.

Mechelli et al. (2004) stellten fest, dass es bei der Durchführung von visuellem Imagery zu einer verstärkten effektiven Konnektivität zwischen präfrontalem Cortex und der FFA kam. Sie vermuteten, dass in Abwesenheit von retinalem Input sensorische Repräsentationen durch einen im präfrontalen Cortex entstehenden *top-down*-Prozess in Strukturen der stimulus-spezifischen sensorischen Verarbeitung reaktiviert würden.

Ein Befund, der dem von Mechelli et al. (2004) sehr ähnelte, war der von Summerfield et al. (2006b), hier zeigte sich ebenfalls eine verstärkte präfronto-fusiforme Kopplung. Diese wurde allerdings nicht wie bei Mechelli et al. (2004) über eine explizite Strategie erzeugt, sondern entstand vermutlich impliziert durch den Kontext, über den eine Erwartung im Hinblick auf das vorwiegend präsentierte Stimulusmaterial (hauptsächlich Gesichter oder Häuser) ausgelöst wurde (s.o.). Diese Erwartung führte wahrscheinlich im Zusammenhang mit einer vermutlich von den Probanden unbewusst durchgeführten, automatischen Simulation zukünftiger Ereignisse/Stimuli (*predictive coding* s.o.) zu einem Bias<sup>4</sup> in der Wahrnehmung. Hieraus resultiert eine schnellere und effizientere Wahrnehmung, da der sensorische Input aufgrund des bestehenden prädiktiven Codes (*predictive code* s.o.) nicht jedes Mal von neuem verarbeitet werden muss. Aufgrund der Ähnlichkeit der beteiligten Mechanismen/Strukturen könnte Imagery damit eine geeignete Strategie darstellen, über die ein solcher starker prädiktiver Code willentlich erzeugt und eine Übertragung der Effekte aus der Antizipation in die Perzeption erzielt werden kann.

---

<sup>4</sup> Bias: Vorannahme/Voreingenommenheit, es wird also ein bestimmtes Ereignis erwartet.

### 1.3.5 Hinweise darauf, dass Imagery den „Quasi-Placebo-Effekt“ verstärken könnte

Wie bereits zuvor erwähnt, ist eine Erfahrung die Komposition von prädiktiver Information (*top-down, predictive code*) und afferenter Stimulation (*bottom-up*) (Petrovic et al. 2005). So können auch Emotionen und Schmerz als Erfahrungen betrachtet werden, die sich aus erlernter Erwartung und dem aktuellen Stimulus zusammensetzen. Dass ein prädiktiver Code die Wahrnehmung beeinflusst, stellten bereits Summerfield et al. (2006a) fest, die beobachteten, dass eine starke prädiktive Information dazu führte, dass sensorische *bottom-up*-Information an den erwarteten Stimulus angepasst wurde, anstatt neu verarbeitet zu werden.

Ploner et al. (2010) fanden in einer Studie Hinweise auf eine spontane antizipatorische Rekrutierung schmerz-modulierender Hirnareale. Das Ausmaß der Rekrutierung dieser Areale war dabei entscheidend dafür, ob ein nachfolgend dargebotener Reiz kurz oberhalb der Schmerzschwelle als schmerzhaft oder nicht schmerzhaft empfunden wurde. Es ist deshalb anzunehmen, dass durch die Anwendung einer bewussten kognitiven Kontrollstrategie (z.B. Imagery) während der Antizipation vermutlich noch eine wesentlich stärkere Beeinflussung der Perzeption durch modulatorische *top-down*-Einflüsse erzielt werden kann. Hieraus könnte man hypothetisch folgern, dass durch die Anwendung von antizipatorischem Imagery eine zusätzliche Verstärkung des „Quasi-Placebo-Effektes“ bewirkt wird, da der sensorische Input aufgrund der durch Imagery verstärkten *top-down*-Kontrolle an den prädiktiven Code angeglichen wird, anstatt komplett neu verarbeitet zu werden. Besonders im Falle von mehrdeutigem, schwer unterscheidbarem sensorischen Input kann dies, wie bereits oben erwähnt, zu Fehlwahrnehmungen oder sensorischen Illusionen führen, da perzeptuelle Alternativen auf Basis des prädiktiven Codes abgewogen werden.

In den „klassischen“ Placebo-Studien wurde jeweils ein wenig komplexer, gut vorstellbarer Schmerzreiz an einer dem Probanden vorher genau mitgeteilten Stelle, z.B. dort, wo zuvor eine Creme aufgetragen wurde (Wager et al. 2004) oder die Haut desinfiziert wurde (Porro et al. 2002), appliziert. Dies ermöglicht es den Probanden ein recht genaues mentales somatosensorisches Bild (Image) dessen, was sie erwartete, aufzubauen. Einen regional spezifischen Effekt, lediglich im Bereich auf den die Probanden ihre Erwartung fokussierten, fanden z.B. Kong et al. (2009).

In der von Porro et al. (2002) durchgeführten Studie deutet die verstärkte Aktivierung in schmerzempfindlichen Hirnarealen bereits während der Antizipation des Schmerzreizes darauf hin, dass bereits eine antizipatorische Simulation des gleich zu erlebenden Schmerzreizes im Sinne eines „Schmerzimages“ stattfand. Diese Prozesse liefen bereits ab,

ohne dass die Probanden instruiert wurden, sich den zu erwartenden Reiz vorzustellen. Diese Beobachtungen und Überlegungen führen zu folgender Hypothese:

Wenn nun die Probanden instruiert werden, sich den zu erwartenden Stimulus mit Hilfe von Imagery explizit vorzustellen, also ein mentales Image aufzubauen, dann sollte der „Quasi-Placebo-Effekt“ aufgrund des so verstärkten antizipatorischen Bias noch stärker ausfallen. Dieser Effekt sollte auch in der visuellen Modalität erzielt werden können.

#### **1.4 Ziele dieser Arbeit**

Ziel der vorliegenden Studie ist zu überprüfen, ob es auch in der visuellen Modalität möglich ist, durch eine Veränderung der Erwartung, eine Fehlwahrnehmung bezüglich der erlebten Ängstlichkeit von Gesichtern hervorzurufen. Solch eine erwartungsinduzierte Fehlwahrnehmung wurde bereits von Nitschke et al. (2006a) in der Sinnesmodalität Geschmack beobachtet. In der vorliegenden Studie wird erwartet, dass ein sehr ängstliches Gesicht als weniger ängstlich wahrgenommen/empfunden wird, wenn ein vorausgehender Cue ein weniger ängstliches Gesicht vorhersagt.

Für die Gesichterverarbeitung wurde bisher keine vergleichbare Studie durchgeführt.

Die vorliegende Studie befasst sich weiterhin mit der Auswirkung der Durchführung von Imagery auf die Stärke des „Quasi-Placebo-Effektes“. Es wird erwartet, dass Imagery aus den weiter oben genannten Gründen zu einer Verstärkung des „Quasi-Placebo-Effektes“ führt.

HO: Imagery (ängstlicher Gesichter) hat keinen Einfluss auf die Stärke des „Quasi-Placebo-Effektes“

H1: Imagery (ängstlicher Gesichter) verstärkt den „Quasi-Placebo-Effekt“

Die Voraussetzung dafür ist, dass folgende Alternativhypothese ebenfalls zutrifft, bzw. die HO verworfen werden kann:

H0: Es gibt keinen „Quasi-Placebo-Effekt“ in der visuellen Modalität

H2: Es gibt in der visuellen Modalität einen durch einen semantischen Cue evozierten „Quasi-Placebo-Effekt“

Darüber hinaus sollen folgende Fragen mithilfe dieser Studie geklärt werden.

1. Wie moduliert die Anwendung von mentalem Imagery die intensitäts-spezifische Verarbeitung ängstlicher Gesichter während der Erwartungsphase?

Es ist zu vermuten, dass es durch Imagery zu Übertragungseffekten aus der Antizipation in die Perzeption kommt, die Erk et al. (2006) und Herwig et al. (2007) nicht fanden. Es ist dabei von besonderem Interesse, welche Netzwerke antizipatorisch aktiv werden und durch eine Verstärkung der antizipatorischen *top-down*-Kontrolle von frühen (*low-level*) sensorischen und emotionalen Arealen auch die anschließende Perzeption beeinflussen. Somit lautet die zweite Frage:

2. Welche neuronalen Mechanismen unterstützen den carry-over- (Übertragungs-) Effekt einer fehlleitenden Erwartung auf die perzeptuelle Beurteilung, wenn die Probanden instruiert wurden, die zu erwartende Intensität der Ängstlichkeit während der Antizipation mental zu simulieren?

## **2 Material und Methoden**

Ziel des Experiments war es, über eine durch einen fehlleitenden Cues induzierte, falsche Erwartung eine Fehlwahrnehmung bezüglich des emotionalen Ausdrucks eines Stimulus hervorzurufen (siehe Einleitung). Es wurde vermutet, dass es durch die veränderte Erwartung zu einer veränderten Wahrnehmung dieses Stimulus kommt und ein faktisch identischer Stimulus als weniger ängstlich empfunden wird. Dieser Effekt wird im Weiteren als „Quasi-Placebo-Effekt“ bezeichnet.

Zudem sollte untersucht werden, ob die Anwendung einer mentalen Imagery-Strategie diesen Effekt verstärkt. Um die Auswirkungen der Durchführung von Imagery zu untersuchen, wurden die Probanden auf zwei Gruppen, eine Testgruppe die Imagery anwendete und eine Kontrollgruppe, die kein Imagery durchführte, verteilt.

### **2.1 Durchführung**

#### **2.1.1 Versuchsinstruktionen**

Vor Beginn der Messung wurden die Probanden außerhalb des Magnetresonanztomographen schriftlich und mündlich über die Wirkungsweise von Magnetresonanztomographie und den Versuchsablauf instruiert. Ihnen wurde mitgeteilt, dass das Ziel des Experiments sei, neuronale Reaktionen im Zusammenhang mit der Antizipation und Perzeption emotionaler Stimuli zu untersuchen. Hierzu sollten Gesichtsausdrücke, die jeweils durch entsprechende Hinweisreize (Cues) angekündigt wurden, per Tastendruck im Hinblick auf ihre Ängstlichkeit beurteilt werden (Rating).

Die verschiedenen möglichen Gesichtsausdrücke (neutral, leicht und stark ängstlich) und Cues waren auf den schriftlichen Versuchsinstruktionen abgebildet. Es wurden zwei Probandengruppen (Imagery/NoImagery) gebildet (s.o.). Entsprechend ihrer Zuordnung zu der Imagery-, bzw. NoImagery-Gruppe erhielten die Probanden unterschiedliche Instruktionen. Die NoImagery-Gruppe erhielt nur allgemeine Informationen über den Ablauf des Experiments, den Ablauf eines einzelnen Durchgangs (siehe unten) sowie über die Bedeutung der verschiedenen Cues. Die Imagery-Gruppe erhielt ebenfalls diese allgemeinen Informationen, zusätzlich wurden diese Probanden instruiert, sich den durch den Cue angekündigten Gesichtsausdruck bis zu seinem tatsächlichen Erscheinen auf dem Bildschirm möglichst genau vorzustellen. Über den fehlleitenden Cue wurden die Probanden beider Gruppen nicht aufgeklärt. Des Weiteren wurden alle Probanden darüber informiert, dass sie das Experiment jederzeit ohne Angabe von Gründen abbrechen konnten.

## **2.1.2 Versuchsdesign**

Die Probanden sollten innerhalb des Magnetresonanztomographen die Ängstlichkeit verschiedener Gesichtsausdrücke (a), sowie die Aversivität angstausslösender Geräusche (b) nach einer Erwartungsphase per Tastendruck beurteilen. Die visuellen und auditorischen Stimuli wurden abwechselnd in drei visuellen und drei auditorischen, also insgesamt sechs Blöcken (a-b-a-b-a-b) präsentiert, wodurch sensorische Habituationseffekte reduziert werden sollten. Innerhalb eines Blockes wurden die einzelnen Stimuli einer Sinnesmodalität ereigniskorreliert (event-related) in zufälliger Reihenfolge präsentiert. Da die vorliegende Studie das Ziel hatte, den „Quasi-Placebo-Effekt“ in der visuellen Modalität zu untersuchen, wird auf die auditorische Stimulation nicht weiter eingegangen. Vor jedem Block wurde der Proband über Kopfhörer über die folgende Sinnesmodalität informiert. Die Probanden der Imagery-Gruppe wurden zudem jeweils erneut instruiert, sich den zu erwartenden Stimulus möglichst genau vorzustellen.

Nach diesen sechs Blöcken folgte eine abschließende Unterscheidungskontrolle in der jeweiligen Sinnesmodalität. Hierzu wurden die Stimuli ohne Cue präsentiert und dann von den Probanden bewertet. So wurde die Fähigkeit des Probanden, auch ohne den Cue zwischen den unterschiedlichen Stimuli zu unterscheiden, getestet. Personen, die nicht zwischen leicht (75%) und stark (100%) ängstlichem Gesichtsausdruck unterscheiden konnten, wurden von der weiteren Auswertung des Experimentes ausgeschlossen (s.u.).

## **2.1.3 Stimuli**

### 2.1.3.1 Verwendung von Gesichtern als Stimulusmaterial

In der vorliegenden Studie wurden aus mehreren Gründen emotionale Gesichter als Stimulusmaterial verwendet. Zum einen stellen Gesichter saliente Stimuli dar, die automatisch die Aufmerksamkeit beanspruchen und eine affektive Antwort im Beobachter hervorrufen, besonders wenn der Gesichtsausdruck ängstlich ist (Vuilleumier 2005). Gesichter rufen eine starke emotionale Antwort hervor, deren neuronale Korrelate gut mittels fMRT detektiert werden können. Die in die (emotionale) Gesichtsverarbeitung involvierten Regionen wurden bereits in früheren Studien identifiziert (Ishai et al. 2005, Vuilleumier 2005, Fairhill und Ishai 2007). Weiterhin sind die neuronalen Schaltkreise, die mentalem Imagery von Gesichtern zugrunde liegen, gut bekannt (O'Craven und Kanwisher 2000, Ishai et al. 2000, Mechelli et al. 2004). Darüber hinaus zeigte sich in mehreren Studien, dass die im fusiformen Gyrus liegende FFA als zentraler Punkt in der Gesichtsverarbeitung fungiert, an dem *bottom-up* und *top-down*-Einflüsse zusammenfließen (Mechelli et al. 2004, Summerfield

et al. 2006b, Fairhill und Ishai 2007). Weiterhin konnte bisher beobachtet werden, dass die gesichtsbedingte Aktivität in der FFA durch Kontextvariablen und (fehlleitende) Erwartungen beeinflusst wird (Cox et al. 2004, Summerfield et al. 2006a, Zhang et al. 2008, Li et al. 2009). So stellten z.B. Cox et al. (2004) fest, dass ein graues Oval auf einem Paar menschlicher Schultern zu einer verstärkten Reaktion in der FFA führte. Des Weiteren sind Gesichter besser in ihrer Intensität und ihrer emotionalen Valenz abstufbar, als z.B. komplexe affektive Bilder, die komplexe Situationen abbilden, und Menschen sind in der Lage auf solche subtilen Abstufungen zu reagieren, was sich auch in der neuronalen Antwort ablesen lässt (Surguladze et al. 2003). Darüber hinaus gehen verschiedene psychiatrische Erkrankungen mit einem Bias in der Informationsverarbeitung besonders im Kontext der Gesichterverarbeitung einher (Hirsch und Clark 2004, Pozo et al. 1991). Aus diesem Grund ist es sehr interessant, näher zu untersuchen, welche Mechanismen zu einem Bias in der Wahrnehmung emotionaler Gesichter führen.

### 2.1.3.2 Visuelle Stimuli

Zur visuellen Stimulation wurden ein männliches und ein weibliches Gesicht aus der FEEST (Facial Expressions of Emotion: Stimuli and Test)-Sammlung 'gemorphter' Gesichtsausdrücke unterschiedlicher emotionaler Intensität verwendet (Young et al. 2002). Sowohl das weibliche als auch das männliche Gesicht wurde in den Versionen

-neutral = 25% glücklich

-leicht ängstlich = 75% ängstlich und

-stark ängstlich = 100% ängstlich präsentiert.

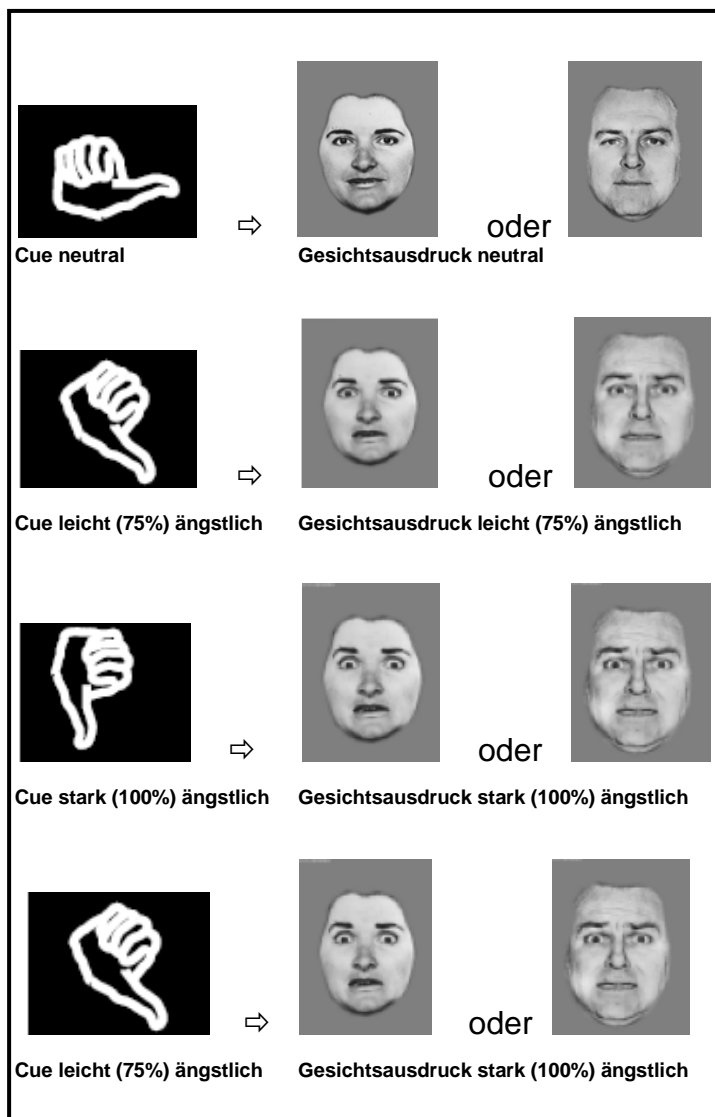
Für den neutralen Stimulus wurde ein 25% glückliches Gesicht aus der FEEST-Sammlung ausgewählt, da ein neutraler Gesichtsausdruck als bizarr und anhedonisch wahrgenommen werden kann und deshalb ein Gefühl der Unsicherheit im Betrachter auslösen kann.



### 2.1.3.3 Cues

Die präsentierten Stimuli wurden den Probanden vorher durch einen Cue (Hinweisreiz) in Form eines in verschiedene Richtungen zeigenden Daumens angekündigt. Ein zur Seite (0° zur Horizontalen) zeigender Daumen kündigte einen neutralen Gesichtsausdruck an, schräg (45°) nach unten kündigte einen leicht (75%) ängstlichen Gesichtsausdruck und senkrecht (90°) nach unten einen stark (100%) ängstlichen Gesichtsausdruck an.

Bei der fehllleitenden Bedingung folgte dem Cue, welcher das leicht ängstliche Gesicht ankündigte das stark ängstliche Gesicht.



**Abbildung 1: Cue-Stimulus-Kombinationen**

Erste Reihe: neutrale Bedingung, zweite Reihe: leicht ängstliche Bedingung, dritte Reihe: stark ängstliche Bedingung, vierte Reihe: fehllleitende Bedingung

### 2.1.4 Erlernen der Cue-Stimulus-Kombinationen

In einer dem eigentlichen Experiment vorgeschalteten, bereits im Magnetresonanztomographen ablaufenden Testsequenz hatten die Probanden Zeit, die jeweilige Kombination aus Cue und Stimulus (Gesichtsausdruck) zu erlernen. Dabei wurde jeder Gesichtsausdruck dreimal in Verbindung mit seinem zugehörigen Cue gezeigt, lediglich der (fehleitende), das leicht ängstliche Gesicht ankündigende (75%) Cue in Kombination mit dem stark (100%) ängstlichen Gesichtsausdruck wurde nicht präsentiert.

Nach Präsentation des Stimulus erschien eine Null als Teil einer von null bis fünf reichenden Ratingskala, wobei null neutral und fünf sehr ängstlich bedeutete. Durch wiederholten Tastendruck mit dem rechten Zeigefinger konnte der Wert entsprechend der empfundenen Ängstlichkeit des Gesichtsausdruckes vom Probanden eingestellt werden. Die Probanden bewerteten jeweils den Grad der Ängstlichkeit des soeben präsentierten Gesichtsausdruckes. Nach dem Erlernen der verschiedenen Kombinationen von Cue und Gesichtsausdruck sowie dem Erlernen der Durchführung des Ratings begann der eigentliche Versuch.

<p>Test Vis ⇒ Exp.Vis1 ⇒ Test Aud ⇒ Exp.Aud1 ⇒ Exp.Vis2 ⇒ Exp.Aud2 ⇒ Exp.Vis3 ⇒ Exp.Aud3 ⇒ Vis Untersch.kontrolle ⇒ Aud Untersch.kontrolle</p>
--

#### Abbildung 2: Abfolge der unterschiedlichen Blöcke

Test Vis = Erlernen der Kombinationen von Cue und Stimulus in der visuellen Modalität,

Test Aud = Entsprechendes in der auditorischen Modalität

Exp.Vis1-Vis3 = Experiment in der visuellen Modalität

Exp.Aud1-Aud3 = Experiment in der auditorischen Modalität

Vis Untersch.kontrolle = Unterscheidungskontrolle in der visuellen Modalität, d.h. Präsentation der Stimuli ohne Cue und anschließende Bewertung durch den Probanden

Aud Untersch.kontrolle = entspricht Vis Untersch.kontrolle, in der auditorischen Modalität

## 2.2 Experiment

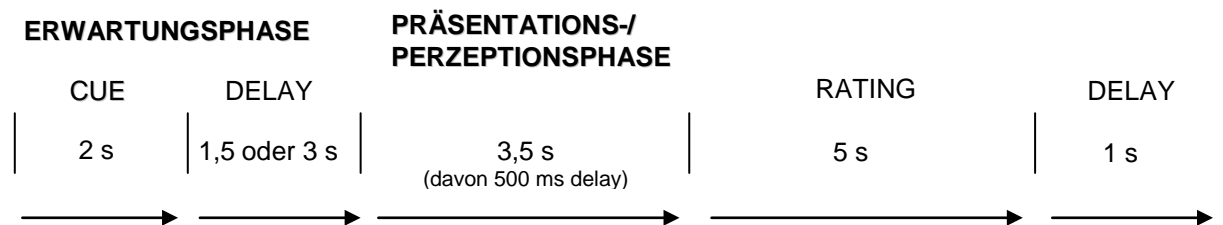
Im eigentlichen Experiment wurden den Probanden in pseudorandomisierter Reihenfolge die verschiedenen Kombinationen von Cue und Stimulus präsentiert, wobei der Proband den Gesichtsausdruck in jedem Einzeldurchgang erneut bewerten (Rating) musste. Auch die Kombination „falscher“, fehleitender (75%) Cue, also Daumen schräg nach unten mit folgendem stark (100%) ängstlichen Gesichtsausdruck wurde präsentiert. Bei Präsentation dieser Kombination wurde der „Quasi-Placebo-Effekt“ erwartet, der zu einer weniger ängstlichen Einschätzung des tatsächlich stark (100%) ängstlichen Gesichtsausdruckes führen sollte. Dieser Effekt sollte in der Imagery-Gruppe entsprechend der Hypothese H1 deutlich stärker ausfallen als in der NoImagery-Gruppe.

Nach Beendigung der im Magnetresonanztomographen durchgeführten Messung wurden die Probanden befragt, ob ihnen während der Messung etwas aufgefallen sei. Probanden, denen der fehlleitende (75%) Cue aufgefallen wäre, wären von der Datenauswertung ausgeschlossen worden (s.u.).

### 2.2.1 Einzeldurchgang

Die ausgewählte Struktur eines Einzeldurchgangs war ähnlich der, die Nitschke et al. (2006a) in einer Studie, in der die Aversivität gustatorischer Stimuli variiert wurde, verwendeten.

Ein Einzeldurchgang wurde in drei Phasen, im Einzelnen die Erwartungsphase, die Perzeptionsphase und das Rating eingeteilt. Die 3,5 oder fünf Sekunden andauernde Erwartungsphase beinhaltete die Präsentation des Cues für zwei Sekunden und einen folgenden schwarzen Bildschirm (Delay) von entweder 1,5 oder drei Sekunden Dauer. Die folgende, 3,5 Sekunden dauernde Perzeptionsphase begann mit der Präsentation des Gesichtsausdruckes für drei Sekunden, gefolgt von einem 500 Millisekunden andauerndem schwarzem Bildschirm (Delay). Eine fünf sekundige Ratingphase mit anschließendem ein sekundigem schwarzem Bildschirm folgte, bevor der nächste Durchgang begann.



**Abbildung 3: Zeitlicher Ablauf eines einzelnen Durchgangs**

Insgesamt wurden 104 Durchgänge im Verlauf von drei Scans präsentiert. Davon enthielten 44 Durchgänge die neutrale Bedingung (je 22 Mal das weibliche und 22 Mal das männliche Gesicht), 20 Mal leicht ängstlich, 20 Mal stark ängstlich mit der richtigen Erwartung (Cue kündigte das stark ängstliche Gesicht an) und 20 Mal stark ängstlich mit falscher Erwartung (fehlleitender Cue kündigte das leicht ängstliche Gesicht an).

Die Durchgangsabfolge wurde pseudorandomisiert, wobei eine direkte Folge der Kombinationen: Cue leicht ängstlich → Gesichtsausdruck leicht ängstlich und „falscher“ Cue leicht ängstlich → Gesichtsausdruck stark ängstlich durch Interposition einer neutralen Bedingung vermieden wurde, um zu verhindern, dass die Probanden die Kombination des Cues, welcher das leicht ängstliche Gesicht ankündigte mit zwei unterschiedlichen Gesichtsausdrücken bemerkten. Aus diesem Grund wurden deutlich mehr neutrale

Bedingungen verwendet. Die Bedingungen waren zudem in Bezug auf den Vorgängerdurchgang einer jeden experimentellen Bedingung ausbalanciert, um einen Bias zu verhindern.

### **2.2.2 Probanden**

An dieser Studie nahmen 25 gesunde Probanden im Alter von 20 bis 35 Jahren, die über Aushänge im Universitätsklinikum Göttingen angeworben wurden, gegen eine Aufwandsentschädigung von 20 Euro teil. Bei keinem der Probanden lag eine psychiatrische oder neurologische Erkrankung vor, keiner der Probanden nahm Drogen ein. Alle Probanden waren „MRT-geeignet“, d.h. sie trugen z.B. keine Kupferspirale und litten nicht an Klaustrophobie.

Von diesen 25 Probanden mussten nach der MRT-Messung sechs Personen von der anschließenden Datenauswertung ausgeschlossen werden, da sie eines oder mehrere der folgenden Kriterien während oder nach dem Experiment nicht erfüllten.

1. Zeigen eines durch den fehlleitenden Cue ausgelösten „Quasi-Placebo-Effektes“ im Rating<sup>5</sup>
2. Fähigkeit zur Unterscheidung zwischen den Emotionen stark und leicht ängstlich im letzten Teil des Experiments in dem die Gesichter ohne Cues präsentiert wurden (Unterscheidungskontrolle)
3. Nach eigener Aussage keine Auffälligkeiten in Bezug auf den fehlleitenden Cue während des Experiments bemerkt

Ein weiterer Proband wurde ausgeschlossen, da er die Messung aufgrund von Unwohlsein im Magnetresonanztomographen abbrechen musste.

### **2.2.3 Gruppenbeschreibung**

Die nach Ausschluss der ungeeigneten Probanden verbleibenden Gruppen (Imagery/NoImagery) waren gleich groß. Der Altersdurchschnitt betrug im Mittelwert in der Imagery-Gruppe 23,6 Jahre (+/- 2,7 Jahre), in der NoImagery-Gruppe 24,4 Jahre (+/- 2,6 Jahre). Die Imagery-Gruppe enthielt fünf Männer und vier Frauen, die NoImagery-Gruppe beinhaltete vier Männer und fünf Frauen.

Eine Genehmigung der Versuchsdurchführung durch die Ethikkommission der Universität Göttingen lag vor.

---

<sup>5</sup> Rating bezeichnet die am Ende jedes Einzeldurchgangs per Tastendruck vorgenommene Beurteilung der Ängstlichkeit des zuvor präsentierten Gesichtsausdruckes auf einer Skala von null bis fünf.

## **2.3 Verwendete Technik: funktionelle Magnetresonanztomographie**

Um die Bedeutung der technischen Daten der Messung zu verstehen, ist es sinnvoll einige grundlegende Dinge über die in dieser Studie angewendete Technik der funktionellen Magnetresonanztomographie zu rekapitulieren.

Mit Hilfe der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT) als nicht invasivem Untersuchungsverfahren können neuronale Aktivierungen im menschlichen Gehirn bildlich lokalisiert werden. Die fMRT bildet dabei nicht direkt neuronale Aktivität ab (UniversitätsKlinikum Heidelberg 2010), sondern zeigt in welchen Hirnarealen es aufgrund von erhöhter neuronaler Aktivität zu einem erhöhten Blutzustrom mit erhöhtem oxygeniertem Hämoglobinanteil kommt (Max-Planck-Institut für biologische Kybernetik 2010).

### **2.3.1 Physikalische Grundlagen**

Die klinische MRT nutzt die physikalischen Eigenschaften der Kerne von Wasserstoffatomen (lebendes Gewebe besteht zu 60 bis 80% aus Wasser) zur Bildgebung. Der Kern eines Wasserstoffatoms besteht aus einem positiv geladenen Proton, um welches ein negativ geladenes Elektron kreist. Das ganze Atom ist elektrisch neutral. Das Proton besitzt als Grundeigenschaft der Elementarteilchen den Spin, einen Eigendrehimpuls, der immer gleich stark ist und dazu führt, dass das Proton gleich einem Kreisel konstant um seine eigene Achse rotiert. Durch diese Bewegung (rotierende elektrische Ladung) verhält sich das Wasserstoffatom wie ein kleiner Magnet.

Wird ein äußeres Magnetfeld ( $B_0$ ) angelegt, reagieren die Spins mit einer Präzessionsbewegung (Ausweichbewegung), ähnlich einem Kreisel auf den eine äußere Kraft (die Schwerkraft) einwirkt, welche versucht die Lage der Rotationsachse zu verändern. Die Frequenz dieser Kreiselbewegungen ist direkt proportional zur Stärke des Magnetfeldes und wird als Larmorfrequenz bezeichnet. Allmählich richten sich die Protonen unter Abgabe von Energie an die Umgebung parallel oder antiparallel zum Magnetfeld aus. Da die parallele Ausrichtung energetisch minimal günstiger ist, findet sie etwas häufiger statt. Durch die Addition der Magnetvektoren der einzelnen Spins baut sich eine Längsmagnetisierung ( $M_z$ ) in Z-Richtung auf. Je stärker das Magnetfeld ist, desto mehr  $M_z$ .

Durch das Einstrahlen eines Hochfrequenzimpulses kann in dieses stabile Spin-System wieder Energie eingebracht werden. Diese Energiezufuhr bewirkt ein Herauskippen der Spins und damit der Längsmagnetisierung aus der Z-Richtung in XY-Richtung. Das System wird angeregt. Wird ein geeigneter Hochfrequenzimpuls (HF) eingesetzt, kann eine Auslenkung

der Spins um genau  $90^\circ$  erreicht werden, wodurch die gesamte Magnetisierung  $M_z$  und mit ihr alle Spins in die XY-Ebene umgeklappt werden. Durch den Einfluss des äußeren Magnetfeldes  $B_0$  beginnen die Spins in der XY-Ebene um die Z-Achse zu präzedieren, d.h. die Magnetisierung rotiert in der Transversalebene um die Feldrichtung des statischen Magnetfeldes. Somit dreht sich auch der magnetische Summenvektor (nun  $M_{xy}$  und nicht mehr  $M_z$ ). Diese Präzessionsbewegung der Gewebemagnetisierung ( $M_{xy}$ ) wirkt wie ein elektrischer Generator, der in der Empfangsspule eine Wechselspannung deren Frequenz gleich der Larmorfrequenz ist erzeugt. Diese als MR-Signal bezeichnete Wechselspannung wird mit Verstärkern und Computern für die Bildgebung weiterverarbeitet.

Nach Abschalten des HF-Impulses kommt es mit der Zeit zur Wiederherstellung des stabilen Ausgangszustandes vor der Anregung, verbunden mit einer Abnahme der transversalen Magnetisierung  $M_{xy}$  und des MR-Signals. Verantwortlich hierfür sind die longitudinale (T1) und die transversale Relaxation (T2).

## **2.3.2 Relaxationsvorgänge**

### 2.3.2.1 T1-Relaxation

Die longitudinale Relaxation T1 wird als Spin-Gitter-Relaxation bezeichnet. Sie beschreibt den Wiederaufbau der Längsmagnetisierung  $M_z$  durch Rückkehr der Spins in die Z-Richtung. Dabei wird Energie von den Spins an die Umgebung (Gitter) abgegeben. Die Zeitkonstante dieser longitudinalen Relaxation wird mit T1 bezeichnet und ist abhängig von der Stärke des äußeren Magnetfeldes  $B_0$  und der inneren Bewegung der Moleküle.

### 2.3.2.2 T2-Relaxation

Die transversale Relaxation T2 wird Spin-Spin-Relaxation genannt. Sie bezeichnet die zeitliche Abnahme der transversalen Magnetisierung durch Abgabe der Energie an benachbarte Spins. Direkt nach dem Umklappen der Spins in die XY-Ebene präzedieren alle Spins synchron 'in Phase', so dass die einzelnen Magnetisierungen noch einen gemeinsamen Summenvektor bilden. Durch Energieaustausch untereinander kommt es mit der Zeit aber zu einer fortschreitenden Dephasierung, da sich die einzelnen Magnetvektoren gegenseitig aufheben und damit zu einer Abnahme der transversalen Magnetisierung, was mit der Konstanten T2 beschrieben wird. Mit verschwindender transversaler Magnetisierung verschwindet auch das MR-Signal.

Eine zusätzliche Dephasierung, die zu einem schnelleren Signalzerfall mit einer Zeitkonstante **T2\*** führt, wird durch zeitlich konstante lokale Inhomogenitäten des äußeren Magnetfeldes

B<sub>0</sub> wie z.B. Übergänge zwischen inhomogenen Geweben bewirkt. T<sub>1</sub> und T<sub>2</sub> laufen gleichzeitig und voneinander unabhängig ab.

### 2.3.3 Bildkontrast, Repetitionszeit TR und Echozeit TE

Der Bildkontrast im MR-Bild ist abhängig von

- der Protonendichte, je mehr Protonen, desto mehr anregbare Spins, desto stärker das Signal
- der T<sub>1</sub>-Zeit, diese bestimmt wie lange es dauert, bis die Spins wieder anregbar werden
- der T<sub>2</sub>-Zeit, diese bestimmt wie schnell das MR-Signal nach einer Anregung abklingt.

Die verschiedenen Gewebe unterscheiden sich zum Teil sehr stark anhand der Protonendichte, T<sub>1</sub> und T<sub>2</sub>. Abhängig davon, für welchen dieser Parameter die MR-Messequenz gewichtet wird, entstehen Bilder mit unterschiedlichem Gewebe-zu-Gewebe-Kontrast.

Zum Erhalt eines MR-Bildes muss eine Schicht viele Male angeregt werden. Die Zeit zwischen zwei Anregungen derselben Schicht wird dabei als Repetitionszeit (TR) bezeichnet. Umso länger TR gewählt wird, desto mehr Spins können bis zur nächsten Anregung wieder in die Longitudinalrichtung zurückkippen und stehen somit für die nächste Anregung zur Verfügung, so dass es dann ein stärkeres Signal gibt. Wählt man eine kurze TR (<600ms), so wird der Bildkontrast wesentlich durch T<sub>1</sub> beeinflusst. Gewebe mit kurzem T<sub>1</sub> (Hirngewebe) erscheinen hell, da sie rasch relaxieren und nach erneuter Anregung viel Signal geben, wohingegen Gewebe mit langem T<sub>1</sub> (Liquor) auf T<sub>1</sub> gewichteten Bildern (also kurzes TR) dunkel erscheinen, da in diesen Geweben aufgrund ihrer langsameren Relaxation (langes T<sub>1</sub>) nur wenig Längsmagnetisierung aufgebaut wurde, so dass sie bei erneuter Anregung nur ein schwaches Signal geben.

Die Echozeit (TE) ist die Zeitspanne zwischen der Einstrahlung des Hochfrequenzimpulses bis zur Messung des MR-Signals. Durch die Wahl der Echozeit kann der Einfluss von T<sub>2</sub> auf den Bildkontrast bestimmt werden. Bei einer kurzen TE (<30 ms) liegt eine geringe T<sub>2</sub>-Gewichtung vor, die Signalintensitätsunterschiede sind noch gering. Bei einem langen TE (>60 ms) hingegen ist die T<sub>2</sub>-Gewichtung stark. In diesem Fall sind die Signalintensitätsunterschiede deutlicher, da Gewebe mit einem kurzen T<sub>2</sub> bereits mehr Signal verloren haben, als solche mit einem langen T<sub>2</sub> und deswegen dunkler erscheinen. Gewebe mit langem T<sub>2</sub> (Liquor) erscheinen auf T<sub>2</sub>-gewichteten Bildern folglich hell (Weishaupt et al. 2002).

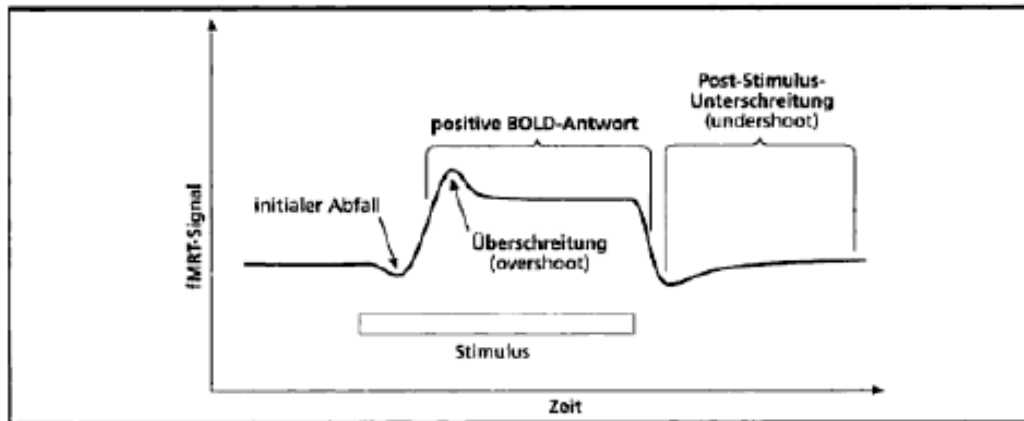
#### **2.3.4 BOLD (Blood Oxygenation Level Dependent) Effekt**

Die funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT) beruht auf dem von Ogawa et al. (1990) beschriebenen BOLD-Effekt. Bei der fMRT handelt es sich um eine nichtinvasive Untersuchungsmethode, die es ermöglicht, Suszeptibilitätsunterschiede von neuronal aktiviertem Hirngewebe zu messen.

Eine neuronale Aktivierung des Gehirns geht mit einer erhöhten Durchblutung in den entsprechenden aktiven Arealen einher. Diese erhöhte Durchblutung dient der Versorgung der aktivierten Neurone mit ausreichend Sauerstoff, der im Blut an Hämoglobin gebunden vorliegt (Walter 2005). Das Hämoglobin kann in zwei Formen, entweder oxygeniert also mit gebundenem Sauerstoff oder desoxygeniert ohne gebundenen Sauerstoff vorliegen. Die desoxygenierte Form ist paramagnetisch, das heißt das Hämoglobin ist magnetisch wirksam und führt über eine Störung des umgebenden Magnetfeldes zu einer Abnahme der Signalstärke (T2\*-Komponente) (Thulborn et al. 1982).

Initial kommt es in aktiven Hirnarealen aufgrund des erhöhten Sauerstoffverbrauchs der Nervenzellen zu einem Anstieg des paramagnetisch wirksamen, das Magnetfeld störenden Desoxyhämoglobins (initial dip), durch die reaktive Erweiterung der kapillären Blutgefäße kommt es jedoch mit einer Verzögerung von einigen Sekunden zu einer Zunahme des regionalen cerebralen Blutflusses (rCBF) und des regionalen cerebralen Blutvolumens (rCBV). Dadurch wird vermehrt diamagnetisch (nicht magnetisch) wirksames oxygeniertes Hämoglobin zu dem aktivierten Hirnareal herangeführt. Da eine größere Menge oxygenierten Blutes herangeführt wird, als die Nervenzellen verbrauchen (Luxusperfusion), kommt es zu einem erhöhten Verhältnis von Oxyhämoglobin zu Desoxyhämoglobin. Dies bewirkt eine Verlängerung der T2\*-Zeit durch eine verringerte lokale Magnetfeldstörung mit einer signalintensiveren Darstellung vermehrt durchbluteter Hirnareale im Vergleich zu normal durchbluteten Arealen in T2/T2\* gewichteten Bildern (Walter 2005). Dieses Phänomen wird als positiver BOLD-Effekt (Blood Oxygenation Level Dependent Effekt) bezeichnet.





**Abbildung 4: BOLD-Kurve**

Die so genannte hämodynamische Antwort beginnt mit einem initialen Abfall (*Initial dip*). Es erfolgt ein geringfügiger Abfall im MR-Signal zu Beginn der neuronalen Aktivität. Das Signal steigt nun zu Beginn der positiven Antwort auf ein Maximalniveau (Überschreitung, Overshoot) an, bevor es auf ein geringeres, konstantes Plateau sinkt. Nach Beendigung der Stimulation sinkt das Signal zuerst unter sein ursprüngliches Niveau, bevor es sich diesem wieder annähert (Unterschreitungsphase, Undershoot).

Quelle: Goebel und Kriegeskorte 2005, S.27

### 2.3.5 Technische Daten der fMRT- Messung in der vorliegenden Studie

Die vorliegende Studie wurde mit Hilfe eines mit einer Standardkopfspule ausgerüsteten drei Tesla Siemens Trio MR-Tomographen durchgeführt. Die Probanden lagen mit dem Rücken auf der Tomographenliege. Um unwillkürliche Kopfbewegungen während der Messung zu vermeiden und Bewegungsartefakte zu minimieren, wurde der Kopf der Probanden während der Messung mit Hilfe von schmalen Schaumstoffkeilen stabilisiert. Die verwendeten Gesichtsausdrücke wurden den Probanden von einem externen Computer aus mittels des Programms „Presentation“ der Firma „Neurobehavioral Systems“ (<http://nbs.neurobs.com>) über eine Videobrille präsentiert. Mit dem Zeigefinger der rechten Hand stellten die Probanden die Ratingskala über Tastendruck auf den entsprechenden Wert ein. Die Probanden trugen Gehörschutzstöpsel und Kopfhörer, über welche die akustischen Stimuli eingespielt wurden.

Siebenundzwanzig axiale Schichten (slices) mit drei Millimetern Schichtdicke und einem Schichtabstand (gap) von 0,2 Millimetern wurden in aufsteigender Reihenfolge unter Verwendung einer echo-planar imaging (EPI) Sequenz gemessen. Die TR-Zeit, also der Abstand zwischen den Messungen wurde mit 2000 ms, die TE (Echozeit) mit 33 ms gewählt. Der FA (flip angle) betrug bei allen Messungen 70°. Das field-of-view betrug während aller Messungen 192 mm. Während der drei visuellen Blöcke erfolgten insgesamt 795 für die Auswertung verwendete Hirnvolumenaufnahmen, davon 268 im ersten Block, 258 im zweiten und 269 im dritten Block. Zu Beginn jeder Messung wurde ein Fixationskreuz für die Dauer

von vier TRs präsentiert, damit das Magnetfeld einen stabilen Zustand erreichen konnte. Die während dieser Zeit gewonnenen Bilder wurden von der Datenauswertung ausgeschlossen.

Der Durchgangsbeginn war mit dem Scannerimpuls synchronisiert, nach Ende eines Durchgangs wartete Presentation auf den nächsten Scannerimpuls, der den nächsten Durchgang auslöste.

## **2.4 Datenanalyse**

### **2.4.1 Verhaltensdaten**

Der Mittelwert der Ratings innerhalb jeder der vier Bedingungen während des eigentlichen Experiments (104 Durchgänge) sowie die Bewertung der Stimuli während der anschließenden Unterscheidungskontrolle wurden verglichen. So konnten sechs Probanden, die keinen „Quasi-Placebo-Effekt“ zeigten, herausgefiltert werden. Drei dieser Probanden waren darüber hinaus in der Unterscheidungskontrolle nicht in der Lage, ohne vorhergehenden Cue zwischen den leicht und stark ängstlichen Gesichtern zu unterscheiden. Kein Proband gab an, dass ihm etwas während der Messung aufgefallen war, folglich hatte kein Proband den fehlleitenden Cue als solchen erkannt.

Da die Daten der Ratings der 18 verbleibenden Probanden aus zwei unabhängigen Stichproben stammten, wurden sie mit Hilfe von SPSS mittels einer z-Transformation in eine Standard-Normal-Verteilung überführt. Die Signifikanz des in den Verhaltensdaten gezeigten „Quasi-Placebo-Effektes“ wurde innerhalb der beiden Gruppen (Imagery/NoImagery) mit Hilfe eines t-Tests für gepaarte Stichproben ermittelt, wobei eine Signifikanz bei  $p < 0,05$  angenommen wurde. Zwischen beiden Gruppen wurden die Effekte mittels eines t-Tests für zwei unabhängige Stichproben abgeschätzt.

### **2.4.2 Funktionelle Datenverarbeitung**

Die fMRT Daten wurden mit SPM2 (Wellcome Department of Cognitive Neurology, London, UK) vorverarbeitet und statistisch analysiert. Die Vorverarbeitung beinhaltete

- die Koregistrierung des funktionellen und anatomischen Datensatzes,
- eine Bewegungskorrektur (Realignment) mit der Translations- und Rotationsbewegungen, die der Proband während der Messung mit seinem Kopf durchgeführt hatte, korrigiert wurden,
- eine Korrektur des zeitlichen Verlaufs der Schichtfolge, wobei die Referenzschicht die erste und somit unterste Schicht darstellte (slice-time correction)

- sowie die Normalisierung auf ein Standardgehirn, um die Daten der verschiedenen Probanden miteinander vergleichen zu können. Hierbei wurden die Abbilder der Gehirne der Probanden auf ein vorher definiertes Normalgehirn angepasst. In dieser Studie wurde das in SPM2 verwendete MNI (Montreal Neurologic Institute)-EPI-Template verwendet.

Abschließend erfolgte das räumliche Glätten der Daten, mit einem Gauss'schen Filter (FWHM: 9 mm). Dadurch wurde die durch die Einteilung in Voxel bedingte Kontrastbildung reduziert, so dass eine genauere Abbildung der tatsächlichen physiologischen Aktivierungen erzielt wurde, wodurch die Gruppenanalyse vereinfacht wurde (Friston et al. 2007).

Die statistische Analyse mit SPM2 erfolgte durch Nutzung eines allgemeinen linearen Modells, das die Ermittlung von Aktivitätsveränderungen innerhalb des Gehirns in Verbindung mit verschiedenen experimentellen Bedingungen ermöglichte. In das allgemeine lineare Modell (GLM) gingen folgende Bedingungen ein:

Drei Cue-Bedingungen mit entsprechenden Erwartungsphasen (Antizipation des neutralen, des leicht (75%) ängstlichen und des stark (100%) ängstlichen Gesichtsausdrucks), vier verschiedene Perzeptions-Perioden während derer das entsprechende Gesicht präsentiert wurde (neutral, 75% ängstlich, 100% ängstlich mit korrekter Erwartung, 100% ängstlich mit falscher Erwartung, d.h. nach fehlleitendem Cue), vier Ratingphasen (Rating des neutralen, des leicht (75%) ängstlichen, des stark (100%) ängstlichen Gesichts mit korrekter Erwartung und des stark (100%) ängstlichen Gesichtsausdrucks mit falscher Erwartung), sowie ein schwarzer Bildschirm (blankscreen) als low-level baseline.

Um individuelle Effekte dieser experimentellen Bedingungen im Gehirn der einzelnen Probanden nachweisen zu können, wurden lineare t-Kontraste berechnet. Hierbei wurde immer eine interessierende Bedingung, z.B. die Aktivität während Präsentation des Cues, welcher das stark ängstliche Gesicht ankündigte gegen eine low-level Baseline, wie z.B. den das neutrale Gesicht ankündigenden Cue verglichen. Dies wurde bei jedem Probanden einzeln durchgeführt.

Die Gruppeneffekte wurden mittels second-level-random-effects Analysen basierend auf den t-Kontrasten (Kontrastbildern) der einzelnen Probanden ermittelt. In dieser Studie wurden zur Ermittlung der Gruppeneffekte während der Erwartungs- und Perzeptionsphase sowie der Effekte innerhalb der Gruppen One-Way ANOVAs (Varianzanalysen) verwendet. Die Parameterschätzer (betas) aus den interessierenden Regionen wurden mittels Marsbar (<http://marsbar.sourceforge.net/>) extrahiert. Die Ergebnisse der Gruppenanalysen werden,

falls nicht anderweitig gekennzeichnet bei einer Schwelle von  $p < 0,001$  unkorrigiert berichtet.

Um die Annahme zu überprüfen, dass es durch die Durchführung von antizipatorischem Imagery von Gesichtern verschiedener Ängstlichkeit zu einer Veränderung der funktionellen Interaktionen zwischen präfrontalen Arealen und der Fusiformen Face Area (FFA) kommt (Mechelli et al. 2004), wurde in einem zweiten Schritt eine psychophysiologische Interaktions-Analyse (PPI; Friston et al. 1997) durchgeführt.

Eine PPI beschreibt den Zusammenhang zwischen der funktionellen Konnektivität zweier Areale und dem Einfluss von experimentellen Bedingungen auf diese Konnektivität.

Die PPI testete auf Veränderungen in der funktionellen Kopplung während der Erwartungsphase/Antizipation des leicht (75%) ängstlichen Gesichtsausdruckes im Vergleich zur Erwartung des stark (100%) ängstlichen Gesichtsausdruckes. Als Seed-Area wurde die linke FFA ausgewählt, da dieses Areal verstärkte Aktivierung während der Antizipation ängstlicher Gesichter zeigte und ein Unterschied in der Stärke der Aktivierung bei leicht (75%) ängstlich und stark (100%) ängstlich festgestellt werden konnte. Es sollte mit Hilfe der PPI untersucht werden, ob das Imagery (sich bildliches Vorstellen) des leicht (75%) ängstlichen Gesichtsausdruckes im Vergleich mit dem Imagery des stark (100%) ängstlichen Gesichtsausdruckes zu einer Veränderung der funktionellen Interaktion zwischen präfrontalen Regionen und der FFA führte. Hierzu wurden die BOLD-Zeitreihen dieses lokalen Aktivierungs-Maximums (in der FFA), welche als physiologischer Vektor dienten, extrahiert. Als psychologischer Vektor diente der Kontrast zwischen der 75% und der 100% Bedingung. Mit Hilfe von Matlab und SPM2 wurden die hämodynamischen Signale zuerst unter Benutzung einer parametrischen Bayesischen Formel entfaltet und dann die Mittelwerte korrigiert (Gitelman et al. 2003). Dann wurde der PPI Term konstruiert, indem das entfaltete und mittelwertkorrigierte BOLD-Signal mit dem psychologischen Vektor multipliziert wurde. Nach erneuter Faltung mit der hrf (hämodynamische Antwortfunktion), Mittelwertkorrektur und Orthogonalisierung gingen die drei Regressoren (PPI Term, physiologischer Vektor und psychologischer Vektor) mit dem Ziel, kontextabhängige Veränderungen in der funktionellen Konnektivität in den korrespondierenden Hirnarealen zu bestimmen, in die statistische Analyse ein.

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Verhaltensdaten

Um zu überprüfen, welche Auswirkungen die Durchführung von Imagery auf das Verhalten der Probanden hatte, und ob entsprechend der Hypothese (H1) der „Quasi-Placebo-Effekt“ durch das Imagery verstärkt wurde, wurden die Mittelwerte der Rating-Ergebnisse der beiden Gruppen (Imagery und NoImagery) für die einzelnen Bedingungen (neutral, leicht ängstlich usw.) gebildet und miteinander verglichen. Zur Überprüfung des „Quasi-Placebo-Effektes“ wurde für beide Gruppen die Differenz (Delta) zwischen dem Rating des stark ängstlichen Gesichtsausdruckes mit korrekter Erwartung<sup>6</sup>, das heißt dem stark ängstlichen Gesicht, welches durch den korrekten Cue angekündigt wurde und dem Rating des stark ängstlichen Gesichtsausdruckes mit falscher Erwartung, welcher durch den fehlleitenden, das leicht ängstliche Gesicht vorhersagenden Cue angekündigt wurde, ermittelt (siehe Tabelle 1).

**Tabelle 1: Verhaltensdaten, z-Werte der Ratings der emotionalen Gesichter**

	Imagery	NoImagery	t-Wert Imagery vs. NoImagery
neutral	-1,07 (+/-0,02)	-1,06 (+/- 0,02)	-0,18 (p=0,863)
leicht ängstlich	0,53 (+/- 0,03)	0,55 (+/- 0,06)	-0,27 (p=0,788)
stark ängstlich falsche Erw.	0,69 (+/- 0,05)	0,81 (+/- 0,03)	-2,32 (p=0,034)*
stark ängstlich korrekte Erw.	1,14 (+/- 0,04)	1,01 (+/- 0,03)	2,57 (p=0,021)*
Delta (100% korrekt > 100% falsch)	0,45 (+/- 0,08)	0,20 (+/- 0,05)	2,70 (p=0,016)*

Mittelwerte ( +/- Standardfehler)

Die Tabelle zeigt die z-transformierten Mittelwerte des Ratings der vier verwendeten Stimuli sowie deren t-Werte und p-Werte innerhalb der beiden aus jeweils neun Probanden bestehenden Gruppen (Imagery und NoImagery). In der untersten Zeile ist die Rating-Differenz zwischen stark ängstlichem Gesichtsausdruck mit korrekter Erwartung und stark ängstlichem Gesichtsausdruck mit falscher Erwartung für beide Gruppen angegeben.

\* = signifikante p-Werte, Signifikanzniveau  $p < 0,05$

<sup>6</sup> In den Tabellen und Abbildungen sowie in Teilen des Textes werden die Ausdrücke 100% korrekt bzw. stark ängstlich mit korrekter Erwartung und 100% falsch bzw. stark ängstlich mit falscher Erwartung verwendet. „100% korrekt“ bedeutet dem „korrekten“ Cue, welcher das stark ängstliche Gesicht ankündigt, folgt die Präsentation des stark ängstlichen Gesichtsausdruckes. Die Erwartung der Probanden ist also korrekt, da sie das stark ängstliche Gesicht erwarten.

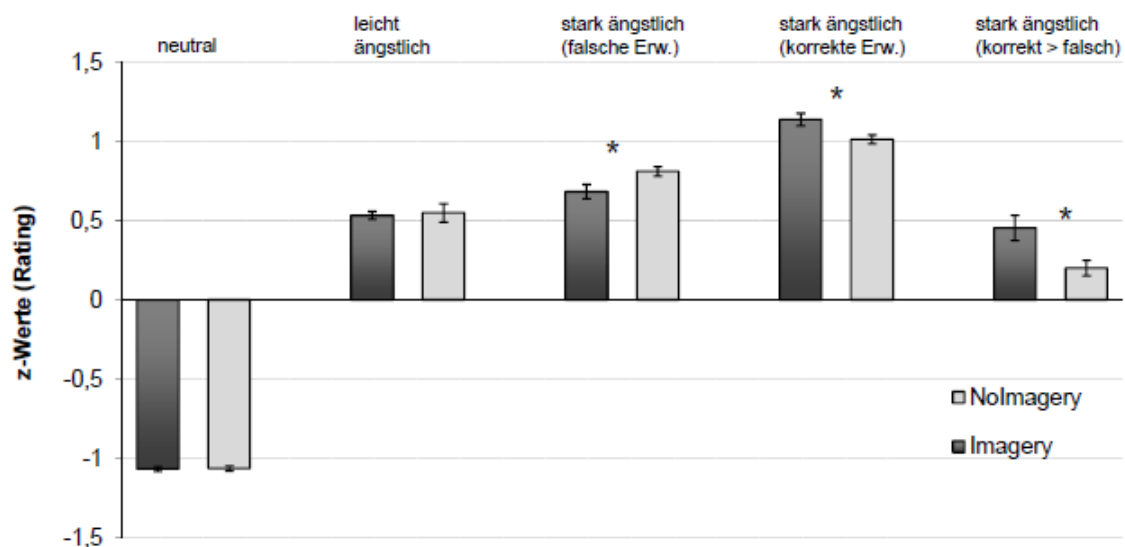
„100% falsch“ bedeutet dem „fehlleitenden“, das leicht ängstliche Gesicht voraussagenden Cue folgt das stark ängstliche Gesicht. Die Probanden erwarten in diesem Fall das leicht ängstliche Gesicht, somit ist die Erwartung falsch.

In der Bewertung des neutralen und des leicht ängstlichen Gesichtsausdruckes waren zwischen der Imagery und der NoImagery-Gruppe keine signifikanten Unterschiede im Rating feststellbar.

Es zeigte sich jedoch ein signifikanter Unterschied für das Rating der stark ängstlichen Bedingung zwischen beiden Gruppen. In der Imagery-Gruppe wurde der stark ängstliche Gesichtsausdruck mit der falschen Erwartung geringer in seiner Ängstlichkeit bewertet als in der NoImagery-Gruppe. Dahingegen wurde der stark ängstliche Gesichtsausdruck mit der korrekten Erwartung in der Imagery-Gruppe als ängstlicher (höherer Ratingwert) bewertet als in der NoImagery-Gruppe.

Die Rating-Differenz zwischen den Bedingungen stark ängstlich mit der korrekten Erwartung (100% korrekt) und stark ängstlich mit der falschen Erwartung (100% falsch) war innerhalb der Imagery-Gruppe mit einem Mittelwert von 0,45 deutlich größer als in der NoImagery-Gruppe, in welcher der Mittelwert hierfür bei 0,20 lag. Dies zeigt, dass die Durchführung von Imagery einen Effekt auf die Verarbeitung der entsprechenden Stimuli hatte.

Anhand der vorliegenden Verhaltensdaten kann die Hypothese des größeren „Quasi-Placebo-Effektes“ in der Imagery-Gruppe im Vergleich zur NoImagery-Gruppe also als bestätigt erachtet werden. Dies lässt sich ebenfalls deutlich Abbildung 5 entnehmen.



**Abbildung 5: Gesichter-Rating (Mittelwerte und Standardfehler)**

In der Abbildung sind die z-transformierten Rating-Mittelwerte (Balken +/- Standardfehler) der beiden Gruppen (Imagery und NoImagery) für die vier möglichen Bedingungen (neutral, leicht ängstlich, stark ängstlich mit falscher Erwartung, stark ängstlich mit korrekter Erwartung) anhand eines Balkendiagramms graphisch dargestellt. Rechts ist zudem für beide Gruppen die Rating-Differenz von stark ängstlich mit korrekter Erwartung und stark ängstlich mit falscher Erwartung abgebildet.

dunkelgraue Balken = Imagery-Gruppe

hellgraue Balken = NoImagery-Gruppe

signifikante Unterschiede ( $p < 0,05$ ) sind mit \* gekennzeichnet

Um auszuschließen, dass diese Ratingunterschiede durch eine verschiedene Empfindlichkeit der Probanden beider Gruppen für die Unterschiede zwischen den beiden ängstlichen Gesichtsausdrücken hervorgerufen wurden, wurden die Verhaltensdaten für die abschließende Unterscheidungskontrolle, also dem Rating der ohne vorhergehenden Cue präsentierten Gesichter zwischen beiden Gruppen verglichen. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen der Imagery und der NoImagery-Gruppe. Dies zeigt, dass beide Gruppen die Intensität der Gesichtsausdrücke gleich empfanden und bewerteten und die oben beschriebenen Unterschiede im Rating tatsächlich durch die Durchführung des Imagerys und nicht durch unterschiedliche Grundbewertungen der Gesichtsausdrücke zwischen den beiden Gruppen hervorgerufen wurden (siehe Abbildung 6).



**Abbildung 6: Gesichter-Unterscheidungskontrolle ohne Cue (Mittelwerte und Standardfehler)**

In der Abbildung sind die z-transformierten Rating-Mittelwerte der Unterscheidungskontrolle der beiden Gruppen (Imagery und NoImagery) für die drei möglichen Gesichtsausdrücke (neutral, leicht ängstlich, stark ängstlich) in Form eines Balkendiagramms abgebildet.

dunkelgrauer Balken = Imagery-Gruppe

hellgrauer Balken = NoImagery-Gruppe

Es zeigten sich zwischen beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede in der Beurteilung der Gesichter.

## **3.2 Hirnfunktionelle Daten (fMRT-Auswertung)**

Da vermutet wurde, dass sich die Durchführung von Imagery sowohl auf die Antizipation als auch auf die Perzeption auswirkt, wurden diese Phasen sowie die Auswirkung auf das Rating zunächst getrennt betrachtet.

### **3.2.1 Antizipation**

Es sollte überprüft werden, ob es in der Antizipation durch die Durchführung von Imagery ängstlicher Gesichter zu einer Modulation der Aktivität in gesichterverarbeitenden Hirnregionen kam (O`Craven et al. 2000, Mechelli et al. 2004) und ob präfrontalen Areale, die schon in anderen Imagery-Studien (z.B. Mechelli et al. 2004, Kim et al. 2007) gefunden wurden, beteiligt waren. Dazu wurden innerhalb der Imagery-Gruppe die Regionen bestimmt, die während der Antizipation des stark ängstlichen, beziehungsweise des leicht ängstlichen Gesichtsausdruckes im Vergleich zum neutralen Gesichtsausdruck aktiviert waren. Es wurde eine verstärkte Aktivität in der im fusiformen Gyrus gelegenen „Fusiformen Face Area“ (FFA) erwartet, da dieses Areal bereits in mehreren Studien im Zusammenhang mit der Verarbeitung emotionaler Gesichter identifiziert wurde (z.B. Kanwisher et al. 1997, Sprengelmeyer et al. 1998, Grill-Spector et al. 2004, Sato et al. 2004, Summerfield et al. 2006a). Außerdem stellten Surguladze et al. (2003) fest, dass die fusiforme Aktivität mit der Ängstlichkeit von Gesichtern variierte.

Des Weiteren wurden die während der Antizipation der ängstlichen Gesichter aktivierten Areale in der Imagery-Gruppe mit den Hirnaktivität in der NoImagery-Gruppe verglichen um zu überprüfen, ob die Aktivitätsänderungen tatsächlich durch die Durchführung von Imagery hervorgerufen wurden (siehe Tabelle 2).

Während des antizipatorischen Imagerys ängstlicher Gesichter zeigte sich ein signifikanter Aktivitätsanstieg in der linken FFA. Die Aktivität in der FFA variierte darüber hinaus mit dem Grad der Ängstlichkeit der mental simulierten Gesichter. So zeigte sich in der linken FFA während des Imagerys des stark ängstlichen Gesichtsausdruckes im Vergleich zum neutralen Gesichtsausdruck signifikant stärkere Aktivität. Während des Imagerys des leicht ängstlichen Gesichts zeigte sich kein signifikanter Aktivitätsanstieg im Vergleich zu neutral.

Während der Antizipation sowohl des stark als auch des leicht ängstlichen Gesichtsausdruckes im Vergleich zur Antizipation des neutralen Gesichtsausdruckes konnten in der Imagery-Gruppe zudem übereinstimmend signifikant stärkere Aktivierungen in verschiedenen präfrontalen Arealen, wie dem linken mittleren frontalen Gyrus (L MFG), der



linken „inferioren frontalen junction“ (L IFJ)<sup>7</sup>, dem linken inferioren frontalen Gyrus (L IFG) und dem linken inferioren frontalen Sulcus (L IFS) sowie dem linken superioren frontalen Sulcus (L SFS) gefunden werden. Diese Areale wurden bereits in verschiedenen Studien im Zusammenhang mit Imagery (Kim et al. 2007) und der Vorbereitung auf eine bestimmte Aufgabe (Gruber et al. 2006) erwähnt.

Weiterhin zeigten sich in der vorliegenden Studie während des Imagerys der ängstlichen Gesichtsausdrücke im Vergleich zum neutralen Ausdruck Aktivierungen in Arealen der Aufmerksamkeitssteuerung und der visuellen Verarbeitung, wie dem bilateralen inferioren temporalen Gyrus (ITG). Die meisten dieser Regionen waren entsprechend auch im direkten Vergleich der Imagery-Gruppe mit der NoImagery-Gruppe aktiviert. In der NoImagery-Gruppe fanden sich keine signifikanten Aktivitätsunterschiede im Gehirn während der Erwartung des stark ängstlichen Gesichtsausdruckes im Vergleich zur Erwartung des neutralen Gesichtsausdruckes. Dies deutet darauf hin, dass die Probanden der NoImagery-Gruppe tatsächlich kein Imagery durchgeführt haben.

---

<sup>7</sup> Die Region, in der sich der inferiore präzentrale Sulcus und der inferiore frontale Sulcus treffen (Derrfuss et al. 2005)

**Tabelle 2: Antizipation von stark, bzw. leicht ängstlichem Gesichtsausdruck im Vergleich zum neutralen Gesichtsausdruck und Korrelation der Antizipation von stark vs. leicht ängstlich mit der Rating Differenz (100% korrekt > 100% falsch)**

	Antizipation von stark ängstlichem vs. neutralem Gesichtsausdruck		Antizipation von leicht ängstlichem vs. neutralem Gesichtsausdruck		Positive Korrelation zwischen Antizipation des stark vs. leicht ängstlichen Gesichts- und der Rating-Differenz*
	Imagery	Imagery > Nolmagery	Imagery	Imagery > Nolmagery	Imagery
Region	MNI Koordinaten (t-Wert)	MNI Koordinaten (t-Wert)	MNI Koordinaten (t-Wert)	MNI Koordinaten (t-Wert)	MNI Koordinaten (t-Wert)
L FFA	-42 -51 -15 (2,81) <sup>2</sup>	-42 -48 -15 (3,25) <sup>1</sup>	n.s.	-48 -48 -15 (2,99) <sup>1</sup>	-45 -48 -12 (3,89) <sup>1</sup> -42 -42 -9 (5,29)
L/R MFG	-36 24 48 (5,17)	-36 24 48 (4,79)	-30 24 48 (4,37)	-33 21 48 (3,87)	-27 18 48 (4,84) 21 21 42 (6,92) 33 15 51 (5,20)
L IFJ	-33 3 30 (3,49) <sup>1</sup>	-39 0 30 (3,00) <sup>1</sup>	-30 6 30 (3,67) <sup>1</sup>	-39 3 30 (4,18)	n.s.
L IFG (Broca)	-51 12 9 (4,28)	-57 12 3 (3,82)	-57 12 24 (4,27)	-60 12 21 (4,17)	n.s.
L IFS	-39 33 15 (4,92)	-42 33 15 (3,73)	-48 36 24 (2,96) <sup>1</sup>	n.s.	n.s.
L postzentr. Cortex/ IPS	-57 -45 42 (4,22)	-57 -45 42 (3,69)	-36 -39 51 (4,66) -30 -69 60 (3,60) <sup>1</sup>	-36 -51 51 (4,40)	-39 -39 57 (5,82)
L SFS	-33 39 30 (3,31) <sup>1</sup>	n.s.	-18 36 27 (3,75)	-18 42 30 (2,93) <sup>1</sup>	n.s.
L/R ITG	-48 -60 0 (3,79) 51 -30 -12 (4,17)	-48 -60 -3 (3,52) <sup>1</sup>	-45 -57 0 (3,02) <sup>1</sup> 54 -48 3 (4,67) 60 -27 -9 (4,12)	54 -48 -3 (3,02) <sup>1</sup>	n.s.
L/R Praecuneus / paracentr. Cortex	-6 -57 57 (3,24) <sup>1</sup>	-3 -60 60 (4,04)	-3 -60 48 (2,22) <sup>3</sup> -3 -36 48 (4,13)	n.s.	6 -33 57 (5,24)
R frontomed. Cortex	n.s.	n.s.	0 24 48 (3,02) <sup>1</sup>	3 24 48 (3,96)	n.s.
L STS	n.s.	n.s.	-57 -54 3 (4,42)	-57 -54 0 (3,45) <sup>1</sup>	n.s.
L Gyrus angularis	n.s.	n.s.	-42 -60 24 (4,02)	n.s.	n.s.
R IPS	n.s.	n.s.	51 -57 54 (3,73)	48 -60 54 (3,26) <sup>1</sup>	n.s.

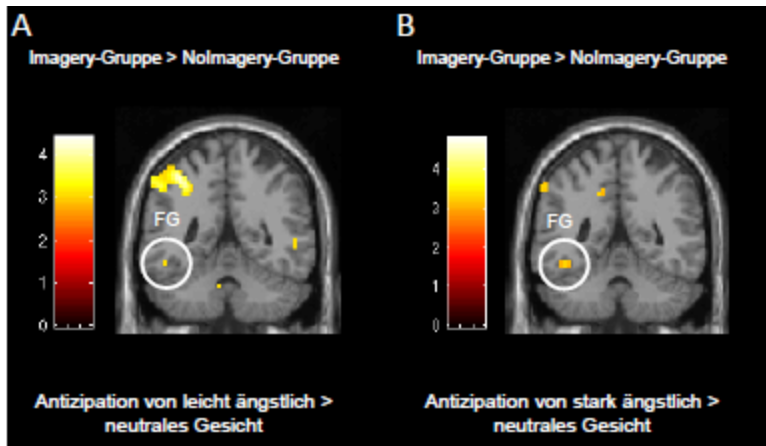
\*Rating des stark ängstlichen Gesichts (korrekte vs. falsche Erwartung)

Aktivierungen werden bei  $p < 0,001$  unkorrigiert berichtet, falls nicht anderweitig angezeigt.

<sup>1</sup> Aktivierung war signifikant bei  $p < 0,005$  unkorrigiert.

<sup>2</sup> Aktivierung war signifikant bei  $p < 0,01$  unkorrigiert.

<sup>3</sup> Aktivierung war signifikant bei  $p < 0,05$  unkorrigiert.



**Abbildung 7: Die antizipatorische Aktivierung der FFA (des fusiformen Gyri, FG) wird durch mentales Imagery moduliert**

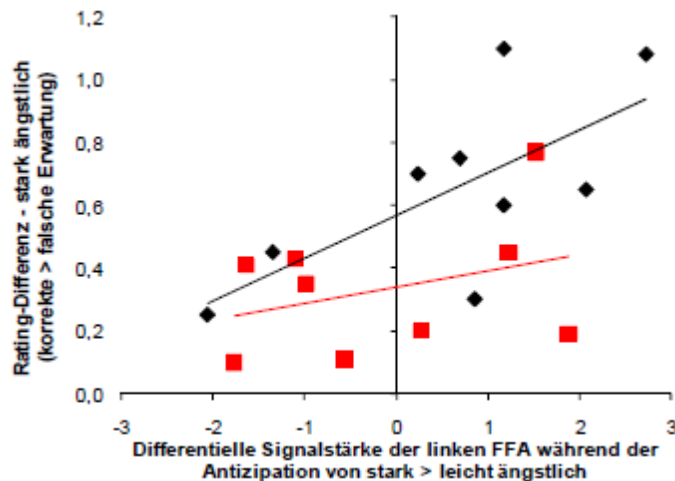
(A) Verstärkte Aktivierung durch Imagery des leicht ängstlichen Gesichtsausdruckes im Vergleich zum neutralen Gesichtsausdruck während der Antizipationsphase. Vergleich Imagery vs. NoImagery. Die Aktivierungen werden auf dem MNI-Template bei  $p < 0,005$  unkorrigiert dargestellt. (B) Verstärkte Aktivierung während Imagery des stark ängstlichen Gesichtsausdruckes im Vergleich zum neutralen Gesichtsausdruck während der Antizipationsphase. Vergleich Imagery vs. NoImagery. Die Aktivierungen werden auf dem MNI-Template bei  $p < 0,005$  unkorrigiert dargestellt.

### 3.2.1.1 Korrelation zwischen antizipatorischer Aktivität und Rating-Effekt

Um die Auswirkung der Vorgänge in der Antizipation auf das Rating zu ermitteln wurde untersucht, ob es einen Zusammenhang zwischen einem vergrößerten „Quasi-Placebo-Effekt“ (vergrößerte Differenz zwischen dem Rating von 100% korrekt und 100% falsch) und den in den oben beschriebenen Arealen vorliegenden Aktivitätsunterschieden während der Antizipation des stark ängstlichen Gesichts im Vergleich mit der Antizipation des leicht ängstlichen Gesichts gab. Es wurde nach Arealen gesucht, deren Aktivität während der Antizipation des stark ängstlichen Gesichtsausdruckes im Vergleich zur Antizipation des leicht ängstlichen Gesichtsausdruckes positiv mit dem Ausmaß des „Quasi-Placebo-Effekts“ (Rating-Differenz) korrelierte (siehe Tabelle 2).

Während der Antizipation des stark ängstlichen Gesichts im Vergleich zum leicht ängstlichen Gesicht korrelierte die Aktivität in der Fusiformen Face Area mit angrenzenden Bereichen des inferioren temporalen Gyri (L FFA, siehe Tabelle 2), präfrontalen Arealen wie dem linken und rechten mittleren frontalen Gyri mit angrenzenden Bereichen des superioren frontalen Sulcus (L/R MFG, siehe Tabelle 2) und dem linken postzentralen Cortex sowie dem linken und rechten parazentralen Cortex/Praecuneus positiv mit der Rating Differenz. D.h., je stärker die Areale während der Antizipation des stark ängstlichen Gesichts im Vergleich zum leicht ängstlichen Gesicht aktiv waren, umso größer war der „Quasi-Placebo-Effekt“ in der Ratingphase.

Es fand sich wie bereits erwähnt eine verstärkte Aktivität der linken FFA während des Imagerys des stark ängstlichen Gesichts im Vergleich zum Imagery des leicht ängstlichen Gesichts, die positiv mit der Rating-Differenz (100% korrekt > 100% falsch) der anschließend präsentierten Gesichtsausdrücke und somit der Größe des „Quasi-Placebo-Effektes“ korrelierte und vermutlich prädiktiv für das Rating war. Diese Beziehung wird in der Abbildung 8 nochmals verdeutlicht.



**Abbildung 8: Die antizipatorische Aktivität der FFA ist abhängig von der Intensität des mental simulierten Gesichtsausdruckes und korreliert mit der Rating-Differenz**

schwarze Rauten = Imagery-Gruppe

rote Vierecke = NoImagery-Gruppe

Es zeigte sich in der Imagery-Gruppe eine signifikant positive Korrelation der differentiellen Aktivität in der linken FFA während der Antizipation des stark ängstlichen Gesichtsausdruckes im Vgl. zur Antizipation des leicht ängstlichen Gesichtsausdruckes mit der Größe der Differenz zwischen dem Rating des stark ängstlichen Gesichts mit korrekter Erwartung und dem Rating des stark ängstlichen Gesichtsausdruckes mit falscher Erwartung.

### 3.2.1.2 Funktionelle Interaktionen in der Antizipation

Analog zu den von Nitschke et al. (2006a) und Sarinopoulos et al. (2006) durchgeführten Geschmacks-Studien, in welchen der gustatorische Cortex als interessierendes sensorisches Areal näher untersucht wurde, wurde in dieser Studie die FFA, welche bereits in mehreren Studien als zentrales Areal für die Verarbeitung emotionaler Gesichter beschrieben wurde (siehe oben, Kanwisher et al. 1997, Sprengelmeyer et al. 1998, Grill-Spector et al. 2004, Summerfield et al. 2006a) und die auch in der vorliegenden Studie eine verstärkte Aktivierung durch antizipatorisches Imagery ängstlicher Gesichter zeigte (Tabelle 2), näher untersucht.

Da angenommen werden kann, dass während antizipatorischen Imagerys ängstlicher Gesichter präfrontale Areale die fusiforme Aktivität modulieren (siehe Mechelli et al. 2004) und diese Modulation vermutlich auch mit der Emotionalität des Gesichtsausdruckes

zusammenhängt (beachte die intensitätsabhängige Aktivität der FFA → Tabelle 2), wurde eine Psycho-Physiologische-Interaktionsanalyse (PPI, Friston et al. 1997) mit der linken FFA als Seed-Area durchgeführt. Anhand der PPI sollte geklärt werden, ob andere (präfrontale) Areale stärker während der Antizipation des leicht ängstlichen Gesichtsausdruckes mit der linken FFA interagierten und damit vermutlich die neuronale Antwort der FFA im Sinne einer *top-down*-Kontrolle modulierten (siehe Tabelle 3).

In der Imagery-Gruppe zeigten einerseits präfrontale Regionen, und zwar der linke und rechte mittlere frontale Gyrus (MFG) und der anteriore frontomediane Cortex (aMPFC) sowie weiterhin der bilaterale Praecuneus und der rechte Gyrus angularis mit dem angrenzenden inferioren parietalen Lobulus (IPL) eine stärkere positive Interaktion (funktionelle Kopplung) mit der linken FFA während des Imagerys des leicht ängstlichen Gesichts im Vergleich zum Imagery des stark ängstlichen Gesichts.

Je stärker diese Areale und darüber hinaus der ventromediale präfrontale Cortex mit dem angrenzenden subgenualen anterioren cingulären Cortex (VMPFC/sACC) während des Imagerys des leicht ängstlichen Gesichts im Vergleich zum Imagery des stark ängstlichen Gesichts mit der linken FFA interagierten, desto größer war die Rating-Differenz und somit der „Quasi-Placebo-Effekt“. In Abbildung 9 sind die Korrelationen der Kopplungsstärken im präfronto-fusiformen Netzwerk während des Imagerys des leicht ängstlichen Gesichts mit der Rating-Differenz graphisch dargestellt.

Einige Regionen zeigten zwar während des Imagerys des leicht ängstlichen Gesichtsausdruckes im Vergleich zum stark ängstlichen Gesicht in der Antizipationsphase eine stärkere positive Interaktion mit der linken FFA, die funktionelle Kopplung dieser Regionen mit der linken FFA korrelierte aber nicht positiv mit der Rating-Differenz. Bei diesen Regionen handelte es sich um die rechte IFJ/präzentraler Gyrus, den linken superiores parietalen Lobulus (L SPL), den rechten Cuneus mit angrenzender parieto-okzipitaler Fissur und mehrere temporale in die Verarbeitung visueller Informationen involvierte Areale, nämlich den rechten inferioren temporalen Gyrus/Sulcus (R ITS/ITG), den rechten superiores temporalen Gyrus (R STG) und den rechten und linken mittleren temporalen Gyrus (R und L MTG). Diese Areale sind Teil des in Studien an Makaken identifizierten visuell-gesichter-verarbeitenden Systems (Tsao et al. 2008a, 2008b).

Der ventromediale Cortex mit dem angrenzenden subgenualen anterioren cingulären Cortex (VMPFC/sACC) zeigte in der vorliegenden Studie zwar in der Gesamtgruppe keine stärkere funktionelle Kopplung mit der linken FFA während des antizipatorischen Imagerys des leicht ängstlichen Gesichtsausdruckes im Vergleich zum stark ängstlichen Gesichtsausdruck,

allerdings korrelierte die Aktivität in diesen Arealen positiv mit der Rating-Differenz, was vermutlich durch eine große interindividuelle Varianz innerhalb der Gruppe erklärt werden kann.

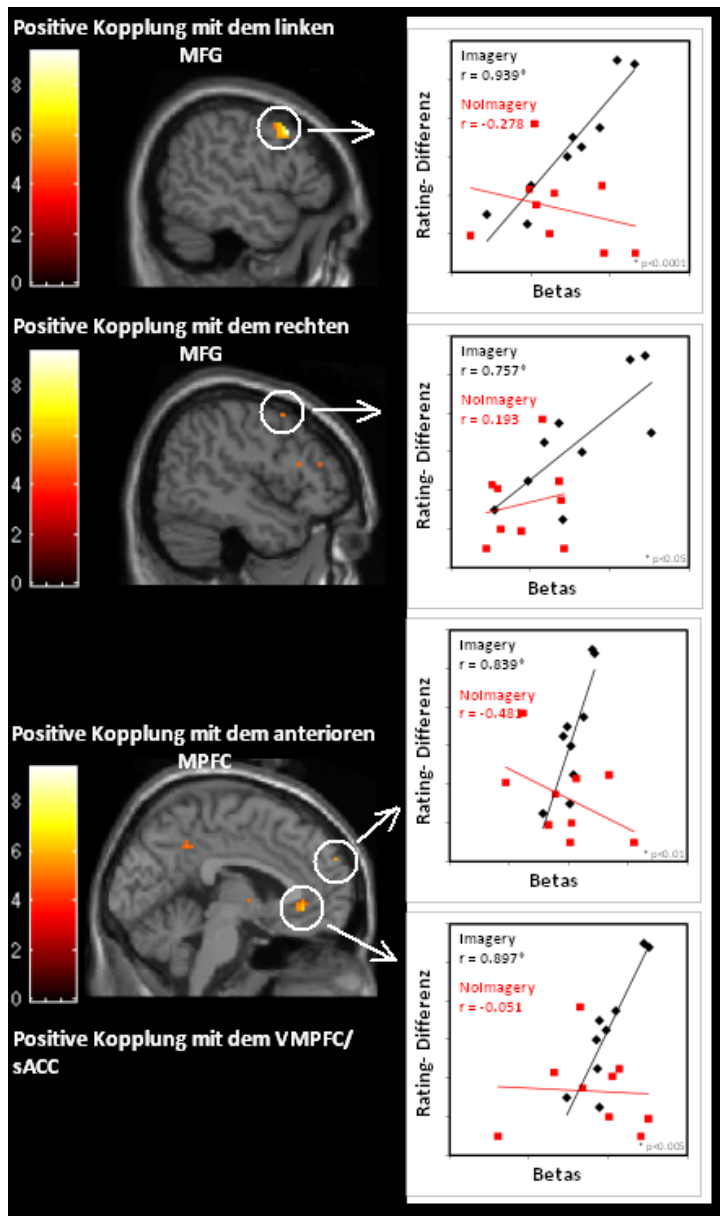
In der NoImagery-Gruppe zeigte sich in der PPI keine signifikante Aktivität.

**Tabelle 3: PPI-Analyse mit Seed-Area in der linken FFA (Antizipationsphase, Imagery-Gruppe)**

	Verstärkte positive Interaktion mit LFFA (Cue 75% > 100%) während des Imagerys	Positive Korrelation zwischen dem Grad der positiven Kopplung Cue (75% > 100%) mit LFFA und Rating-Differenz (100% korrekt > 100% falsch) während des Imagerys
Regionen	MNI Koordinaten (t-Wert)	MNI Koordinaten (t-Wert)
L/R MFG/SFS	51 12 51 (6,82) 24 18 42 (3,87)	-51 15 42 (9,39) 48 9 54 (3,97) <sup>1</sup> 21 21 45 (4,25) <sup>1</sup>
L/R VMPFC/ sACC	n.s.	-6 36 -6 (5,47)
L/R frontomedianer Cortex (aMPFC)	9 60 24 (3,28) <sup>1</sup>	-3 60 30 (4,72) <sup>1</sup>
R IFJ/ präzentraler Gyrus	36 -3 39 (3,73)	n.s.
R präzentraler Gyrus	n.s.	63 3 39 (5,34) 57 0 27 (4,85)
R Gyrus angularis/ IPL	51 -63 30 (5,83) 42 -54 24 (5,00)	51 -63 30 (5,60)
R supramarginaler Gyrus/ laterale Fissur	n.s.	54 -24 21 (5,26)
L/R Praecuneus	9 -72 36 (4,26) <sup>1</sup>	0 -48 39 (4,45) <sup>1</sup>
L SPL	-21 -75 42 (3,80)	n.s.
R STG	57 -33 12 (4,60)	n.s.
L/R MTG	-60 -48 -6 (4,32) 57 -24 -12 (4,50) 66 -42 0 (3,88)	n.s.
R ITS/ITG	63 -30 -18 (4,29) 57 -15 -27 (4,36)	n.s.
R Cuneus/ parieto-okzipitale Fissur	9 -72 36 (4,26)	n.s.

Aktivierungen werden bei  $p < 0,001$  unkorrigiert berichtet, falls nicht anderweitig angezeigt.

<sup>1</sup>Aktivierung war signifikant bei  $p < 0,005$  unkorrigiert.



**Abbildung 9: Die verstärkte positive Kopplung innerhalb eines präfronto-fusiformen Netzwerkes während antizipatorischen Imagerys korrelierte mit dem Grad der folgenden Fehlwahrnehmung**

Dargestellt ist die verstärkte Kopplung der linken FFA mit präfrontalen Regionen während des Imagerys des leicht ängstlichen Gesichtsausdruckes im Vergleich zum Imagery des stark ängstlichen Gesichtsausdruckes während der Erwartungsphase. Aktivierungen werden auf dem MNI-template dargestellt. Signifikante Korrelationen ( $p < 0,005$ ) sind mit einem Sternchen (\*) markiert.

Die Parameter-Schätzer (betas) des PPI-Kontrastes (75% > 100% ängstlich) wurden aus einer Sphäre mit einem Radius von 3 mm um das Aktivierungsmaximum in dem linken und rechten MFG (-51 15 42, 48 9 54), in dem anterioren MPFC (-3 60 30) und in dem VMPFC/ sACC (-6 36 -6) extrahiert (siehe Tabelle 3).

### 3.2.2 Perzeption

Es sollte untersucht werden, ob eine durch vorbereitendes Imagery und einen fehlleitenden Cue veränderte Erwartung einen Einfluss auf die durch die ängstlichen Gesichtsausdrücke hervorgerufenen Aktivierungen im Gehirn in der folgenden Perzeptionsphase hat. Es zeigten sich zwei getrennte Hirnsysteme deren Aktivität sich abhängig von dem präsentierten Cue während der Perzeption ängstlicher Gesichtsausdrücke in gegensätzliche Richtungen entwickelte (siehe unten). In der FFA zeigte sich jedoch keine signifikant differentielle Aktivität während der Perzeption von stark ängstlichen Gesichtern, unabhängig davon, ob sie durch den korrekten oder den fehlleitenden Cue angekündigt wurden. Stattdessen wurde in der Imagery-Gruppe insgesamt eine verringerte Aktivität in der FFA während der Perzeptionsphase festgestellt, wenn die Probanden antizipatorisches Imagery anwendeten.

Um die Auswirkungen einer veränderten Erwartung und antizipatorischen Imagerys auf die perzeptuelle Verarbeitung ängstlicher Gesichter zu untersuchen, wurde überprüft, welche Hirnareale in der Imagery-Gruppe während der Perzeption des stark ängstlichen Gesichts mit der falschen Erwartung im Vergleich zur Perzeption des stark ängstlichen Gesichts mit korrekter Erwartung differentielle Aktivität zeigten (siehe Tabelle 4). Hierbei offenbarte sich signifikant verstärkte Aktivierung in einer Reihe von Hirnregionen. Bei diesen Regionen handelte es sich um den VMPFC mit dem angrenzenden sACC, den rechten lateralen orbitofrontalen Cortex (R LOFC/h-förmiger Sulcus), den rechten und linken Temporalpol, den rechten postzentralen Cortex/supramarginalen Gyrus, den rechten und linken parahippokampalen Gyrus/Gyrus lingualis, den rechten Gyrus angularis mit dem angrenzenden superioren okzipitalen Gyrus (SOG) sowie um das Kleinhirn.

In der NoImagery-Gruppe fand sich in diesem Kontrast keine signifikante Aktivität.



**Tabelle 4: Verstärkte Aktivierung während der Perzeption des stark ängstlichen Gesichts mit der falschen Erwartung im Vergleich zum stark ängstlichen Gesicht mit der korrekten Erwartung und Korrelation mit der Rating-Differenz in der Imagery-Gruppe**

	Perzeption des stark ängstlichen Gesichts (falsche Erwartung > korrekte Erwartung) Imagery	Positive Korrelation zwischen der Perzeption des stark ängstlichen Gesichts (falsche Erwartung > korrekte Erwartung) mit der Rating-Differenz (100% korrekt > 100% falsch) (Imagery)
Region	MNI Koordinaten (t-Wert)	MNI Koordinaten (t-Wert)
L/R VMPFC/ sACC	-6 36 0 (3,00) <sup>1</sup> 3 27 -3 (4,00)	-3 48 -15 (3,60) <sup>1</sup> 6 30 -18 (3,56) <sup>1</sup>
R LOFC/ R h-förmiger Sulcus	33 39 -3 (2,70) <sup>2</sup>	33 36 -15 (5,19) 42 39 -15 (4,48) <sup>1</sup>
L/R Temporalpol	-51 0 -27 (3,30) <sup>1</sup> -39 12 -36 (3,10) <sup>1</sup>	-42 12 -36 (8,96) 39 15 -30 (4,82)
R postzentraler Cortex/ supramarginaler Gyrus	42 -33 42 (3,30) <sup>1</sup>	45 -15 33 (4,85) 33 -30 57 (4,49) <sup>1</sup>
L/R parahippokampaler Gyrus/ Gyrus lingualis	-21 -42 -9 (4,27) 27 -45 -6 (5,34) 33 -12 -27 (3,42) <sup>1</sup>	-21 -42 -3 (6,62) -30 3 -30 (7,07) 24 -3 -27 (4,56) <sup>1</sup>
R Gyrus angularis/ SOG	48 -75 33 (4,03)	n.s.
L/R Cerebellum	-24 -39 -21 (4,45) -6 -42 -18 (3,98) 3 -45 -18 (3,85)	n.s.

Aktivierungen werden bei  $p < 0,001$  unkorrigiert berichtet, falls nicht anderweitig angezeigt.

<sup>1</sup>Aktivierung war signifikant bei  $p < 0,005$  unkorrigiert.

### 3.2.2.1 Korrelation der perzeptuellen Aktivität mit dem Rating

Weiterhin wurde im gesamten Gehirn nach Arealen gesucht, deren differentielle Aktivität während der Perzeption des stark ängstlichen Gesichts mit der falschen Erwartung im Vergleich zum stark ängstlichen Gesicht mit der korrekten Erwartung entweder positiv oder negativ mit der Größe der Rating-Differenz und damit dem „Quasi-Placebo-Effekt“ korrelierte.

Anders als in der Antizipationsphase zeigte sich keine Korrelation der fusiformen Aktivität mit der Größe der Rating-Differenz in der Perzeptionsphase. Es zeigte sich jedoch, dass eine Mehraktivität in den meisten der oben genannten Arealen (bis auf den rechten Gyrus angularis/SOG und das Kleinhirn) während der Perzeption des stark ängstlichen Gesichts mit der falschen Erwartung im Vergleich zur korrekten Erwartung positiv mit der Rating-Differenz korrelierte (siehe Tabelle 4).

Je stärker die oben genannten Areale während der Perzeption des stark ängstlichen Gesichts mit falscher Erwartung im Vergleich zum stark ängstlichen Gesicht mit der korrekten Erwartung aktiviert waren, desto größer war die Rating-Differenz und damit auch der „Quasi-

Placebo-Effekt“ (siehe Abbildung 10). Eine verstärkte Aktivität in diesen Arealen während der Perzeption war offenbar entscheidend für die Fehlwahrnehmung in der Imagery-Gruppe.

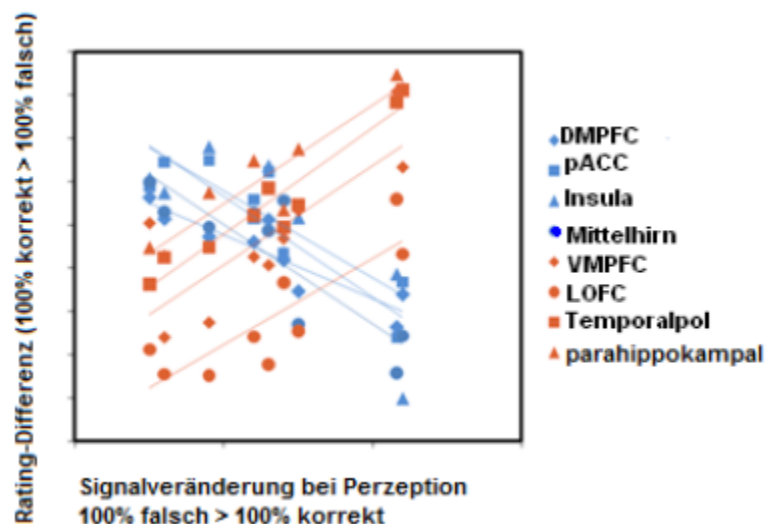
Um zu ermitteln, in welchen Arealen es zu einer reduzierten Aktivität während der Perzeption des stark ängstlichen Gesichts mit der falschen Erwartung kam, wurde ein Vergleich der Gehirnaktivität während der Perzeption des stark ängstlichen Gesichtsausdruckes mit korrekter Erwartung und der Perzeption des stark ängstlichen Gesichtsausdruckes mit der falschen Erwartung durchgeführt. Im Gruppenmittel zeigt sich in der Imagery-Gruppe bei diesem Vergleich in keinem Hirnareal verstärkte Aktivität. Folglich nahm die Aktivität bei falscher Erwartung im Gruppenmittel in keinem Areal signifikant ab. Dies lag vermutlich an der starken interindividuellen Variabilität, die in den Aktivitätsveränderungen beobachtet werden konnte (siehe Tabelle 5). So konnte während der Perzeption des stark ängstlichen Gesichtsausdruckes mit der falschen Erwartung im Vergleich zur korrekten Erwartung eine negative Korrelation der Aktivität einiger Hirnareale mit der Rating-Differenz beobachtet werden. Bei diesen Arealen handelte es sich um den dorsomedialen präfrontalen Cortex mit dem angrenzenden dorsalen anterioren cingulären Cortex (DMPFC/dACC), den rechten prägenualen anterioren cingulären Cortex (R pACC), das rechte Mittelhirn/Pons, die linke Insula, den rechten und linken anterioren MFG, das linke frontale Operculum sowie den linken superioren Colliculus/Pulvinar. Je weniger diese Areale während der Perzeption des stark ängstlichen Gesichtsausdruckes mit der falschen Erwartung aktiviert waren, desto größer war die Rating-Differenz und damit der „Quasi-Placebo-Effekt“ (siehe Abbildung 10).

**Tabelle 5: Verringerte Aktivierung während der Perception des stark ängstlichen Gesichts mit der falschen Erwartung im Vergleich zum stark ängstlichen Gesicht mit der korrekten Erwartung und Korrelation mit der Rating-Differenz in der Imagery-Gruppe**

	Perzeption des stark ängstlichen Gesichts (korrekte Erwartung > falsche Erwartung) Imagery	Negative Korrelation zwischen der Perzeption des stark ängstlichen Gesichts (falsche Erwartung > korrekte Erwartung) mit der Rating-Differenz (100% korrekt > 100% falsch) (Imagery)
Region	MNI Koordinaten (t-Wert)	MNI Koordinaten (t-Wert)
L/R DMPFC/dACC	n.s.	-9 21 42 (5,03) 12 27 36 (7,48)
R pACC	n.s.	3 45 6 (4,51) <sup>1</sup> 9 42 -3 (4,46) <sup>1</sup>
R Mittelhirn/Pons	n.s.	9 -21 -27 (4,44) <sup>1</sup>
L Insula	n.s.	-42 6 12 (3,88) <sup>1</sup>
R anteriorer MFG	n.s.	36 48 30 (4,48) <sup>1</sup>
L frontales Operculum	n.s.	-60 6 6 (4,71) <sup>1</sup>
L superiorer Colliculus/Pulvinar	n.s.	-3 -27 3 (4,02) <sup>1</sup>

Aktivierungen werden bei  $p < 0,001$  unkorrigiert berichtet, falls nicht anderweitig angezeigt.

<sup>1</sup>Aktivierung war signifikant bei  $p < 0,005$  unkorrigiert.



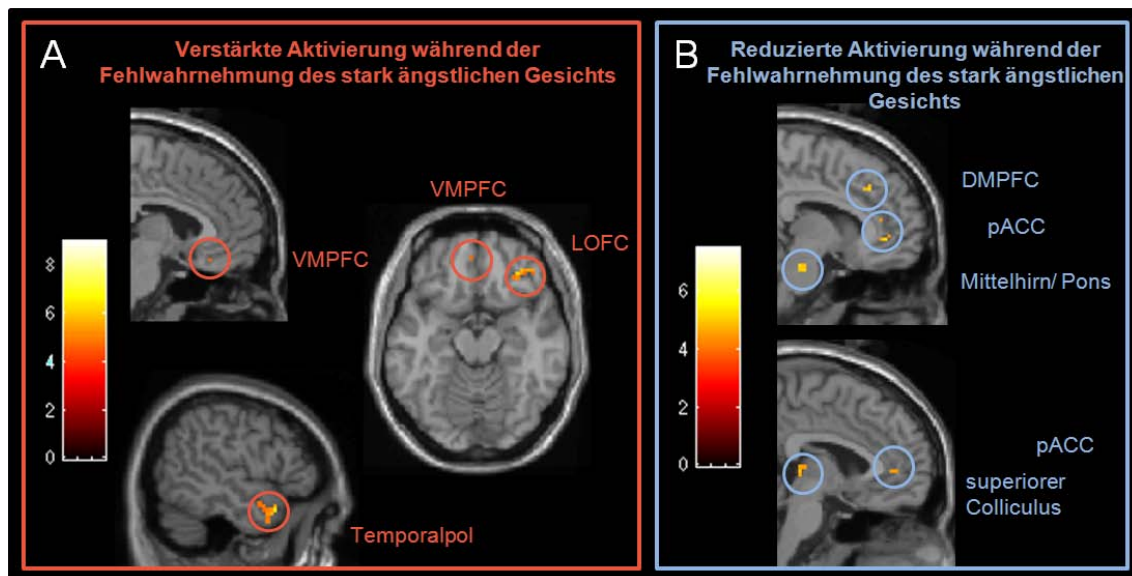
### Abbildung 10: Korrelationen

Differenzielle Aktivität während der Perception des stark ängstlichen Gesichts mit der falschen Erwartung im Vergleich zum stark ängstlichen Gesicht mit der korrekten Erwartung korreliert mit der Rating-Differenz in der Imagery-Gruppe.

hellrot = positive Korrelation, je stärker diese Areale während der Perception des stark ängstlichen Gesichts mit der falschen Erwartung im Vergleich zur Perception des stark ängstlichen Gesichts mit der korrekten Erwartung (100% falsch > 100% korrekt) aktiviert waren, desto größer war die Rating-Differenz (der „Quasi-Placebo-Effekt“).

blau = negative Korrelationen, je schwächer diese Areale während der Perzeption des stark ängstlichen Gesichts mit der falschen Erwartung im Vergleich zur Perzeption des stark ängstlichen Gesichts mit der korrekten Erwartung (100% falsch > 100% korrekt) aktiviert waren, desto größer war die Rating-Differenz (der „Quasi-Placebo-Effekt“).

Parameter-Schätzer von Hirnregionen, deren Aktivitätsunterschiede mit dem Grad der folgenden Fehlwahrnehmung (Rating von 100% korrekt vs. 100% falsch) korrelierten. Die Parameter-Schätzer (betas) wurden aus einer 3 mm Sphäre um die lokalen Aktivierungsmaxima extrahiert und mit dem Mittelwert der Rating-Differenz jedes Probanden korreliert.



**Abbildung 11: Die perzeptuelle Aktivität moduliert den Grad der Fehlwahrnehmung (Rating-Differenz zwischen 100% korrekt und 100% falsch) in der Imagery-Gruppe**

(A) Verstärkte Aktivierung des VMPFC, LOFC, des parahippokampalen Gyrus (hier nicht gezeigt) und des Temporalpols während der Verarbeitung des stark ängstlichen Gesichts mit der falschen Erwartung im Vergleich zum stark ängstlichen Gesicht mit der korrekten Erwartung korrelierte mit der Rating-Differenz. (B) Reduzierte Aktivierung des DMPFC, des pACC, des Mittelhirns, des superioren Colliculus und der Insula (hier nicht gezeigt) während der Perzeption des stark ängstlichen Gesichts mit der falschen Erwartung im Vergleich zum stark ängstlichen Gesicht mit der korrekten Erwartung korrelierte mit der Rating-Differenz. Aktivierung werden auf dem MNI-Template bei  $p < 0.005$  unkorrigiert dargestellt.

### 3.2.3 Übertragungseffekte: Antizipation - Perzeption

Es wurde erwartet, dass die antizipatorische Simulation (Imagery) eines zu erwartenden Stimulus die folgende Perzeption beeinflusst. Um die Auswirkungen durch mentales Imagery während der Antizipation ablaufender Prozesse auf die Perzeption zu ermitteln, wurde untersucht, ob es eine Beziehung zwischen der antizipatorischen präfronto-fusiformen Kopplungsstärke und der nachfolgenden perzeptuellen Aktivität gab. Tatsächlich zeigten sich Zusammenhänge, die die Vermutung nahelegen, dass die Stärke der präfronto-fusiformen Kopplung während Imagerys des leicht ängstlichen Gesichts im Vergleich zum stark ängstlichen Gesicht prädiktiv für die perzeptuelle Aktivität in zwei unterschiedlichen Hirnsystemen (Tabelle 4 und 5) war, deren Aktivität ebenfalls mit der Rating-Differenz variierte.

Es zeigte sich, dass eine stärkere funktionelle Kopplung der vier präfrontalen Regionen (bilateraler MFG, frontomedianer Cortex (aMPFC) und VMPFC/sACC) mit der linken FFA während des antizipatorischen Imagerys des leicht ängstlichen Gesichts im Vergleich zum stark ängstlichen Gesicht positiv mit der perzeptuellen Aktivität in den bereits in Tabelle 4 dargestellten Arealen während der Fehlwahrnehmung des stark ängstlichen Gesichts (Perzeption des stark ängstlichen Gesichts, welches durch den fehlleitenden Cue angekündigt wurde) korrelierte.

Eine stärkere funktionelle Kopplung des MFG, bzw. des VMPFC/sACC mit der linken FFA während der Antizipation des leicht ängstlichen Gesichts ging signifikant erhöhter perzeptueller Aktivität im VMPFC/sACC, dem rechten lateralen OFC, dem linken und rechten postzentralen Cortex und dem linken und rechten Temporalpol voraus.

Eine stärkere funktionelle Kopplung des frontomedianen Cortex (aMPFC) mit der linken FFA während der Antizipation des leicht ängstlichen Gesichts ging signifikant erhöhter perzeptueller Aktivität im linken und rechten Temporalpol und dem linken parahippokampalen Gyrus voraus (siehe Tabelle 6).

**Tabelle 6: Die verstärkte antizipatorische präfronto-fusiforme Kopplung korreliert positiv mit der perzeptuellen Aktivität während der Fehlwahrnehmung des stark ängstlichen Gesichts**

	linker MFG (Antizipation 75% > 100%)	rechter MFG (Antizipation 75% > 100%)	Frontomedianer Cortex (aMPFC) (Antizipation 75% > 100%)	VMPFC/sACC (Antizipation 75% > 100%)
Region	MNI Koordinaten (t-Wert)	MNI Koordinaten (t-Wert)	MNI Koordinaten (t-Wert)	MNI Koordinaten (t-Wert)
L/R VMPFC/sACC	6 21 -12 (5,90) 6 30 -18 (4,46) <sup>1</sup> 9 51 -12 (3,98) <sup>1</sup>	-3 33 -21 (4,72) <sup>1</sup> -6 45 -18 (4,57) <sup>1</sup>	n.s.	-6 48 -12 (5,65) 9 27 -15 (6,76) 3 48 -15 (4,02) <sup>1</sup>
LOFC (R h-förmiger orbitaler Sulcus)	33 36 -15 (7,58) 42 39 -15 (4,68) <sup>1</sup>	42 39 -15 (3,79) <sup>1</sup>	n.s.	33 36 -15 (3,85) <sup>1</sup> 45 39 -15 (5,40)
L/R postzentraler Cortex	-39 -36 48 (4,01) <sup>1</sup> 45 -12 33 (6,58) 33 -30 57 (5,36)	-39 -39 51 (4,56) <sup>1</sup> 42 -15 33 (3,95) <sup>1</sup>	n.s.	33 -42 57 (3,51) <sup>1</sup>
L/R Temporalpol	-51 15 -24 (6,57) 42 18 -36 (6,68)	n.s.	-39 12 -36 (4,79) -54 6 -24 (4,09) <sup>1</sup>	-42 12 -36 (4,88) -51 15 -24 (3,53) <sup>1</sup> 42 18 -36 (6,84)
L parahippokampaler Gyrus	n.s.	n.s.	-21 -42 -6 (5,31)	n.s.

Aktivierungen werden bei  $p < 0,001$  unkorrigiert berichtet, falls nicht anderweitig angezeigt.

Aktivierung war signifikant bei  $p < 0,005$  unkorrigiert.

Die Stärke der funktionellen Kopplung oben genannter präfrontaler Areale (bilateraler MFG, frontomedianer Cortex (aMPFC) und VMPFC/sACC) mit der linken FFA während

antizipatorischen Imagerys des leicht ängstlichen Gesichts korrelierte negativ mit der perzeptuellen Aktivität in den bereits in Tabelle 5 genannten Arealen während der Fehlwahrnehmung des stark ängstlichen Gesichts.

Eine verstärkte funktionelle Kopplung der linken FFA mit dem frontomedianen Cortex (aMPFC) während der Antizipation des leicht ängstlichen Gesichts im Vergleich zur Antizipation des stark ängstlichen Gesichts ging reduzierter Aktivität im DMPFC mit dem angrenzenden dACC, dem pACC, dem Mittelhirn und der Pons, dem bilateralen anterioren MFG, dem linkem frontalem Operculum sowie dem linkem superiorem Colliculus/Pulvinar während der Perzeption des durch den fehlleitenden Cue angekündigten stark ängstlichen Gesichts voraus.

Reduzierte perzeptuelle Aktivität in den meisten der soeben genannten Areale zeigte sich auch bei verstärkter funktioneller Kopplung des linken, bzw. rechten MFG und des VMPFC/sACC mit der linken FFA während antizipatorischen Imagerys des leicht ängstlichen Gesichts. Hier fand sich zusätzlich reduzierte Aktivität in der linken Insula während der Perzeption des stark ängstlichen Gesichts mit der falschen Erwartung (siehe Tabelle 7).

**Tabelle 7: Die verstärkte antizipatorische präfronto-fusiforme Kopplung korreliert negativ mit der perzeptuellen Aktivität während der Fehlwahrnehmung des stark ängstlichen Gesichts**

	linker MFG (Antizipation 75% > 100%)	rechter MFG (Antizipation 75% > 100%)	Frontomedianer Cortex (Antizipation 75% > 100%)	VMPFC (Antizipation 75% > 100%)
Region	MNI Koordinaten (t-Wert)	MNI Koordinaten (t-Wert)	MNI Koordinaten (t-Wert)	MNI Koordinaten (t-Wert)
L/R DMPFC/dACC	9 30 39 (6,20)	-9 24 42 (5,80) 12 24 39 (3,90) <sup>1</sup>	-3 18 45 (4,84) 12 27 36 (5,49) 12 21 51 (3,58) <sup>1</sup>	12 24 36 (5,19)
R/L pACC	3 45 6 (3,67) <sup>1</sup>	9 36 12 (6,97) 3 45 6 (4,46) <sup>1</sup> 3 33 -3 (3,89) <sup>1</sup>	9 39 -3 (3,59) <sup>1</sup>	-3 45 3 (4,51) <sup>1</sup>
R Mittelhirn/Pons	9-21 -24 (3,93) <sup>1</sup>	n.s.	9 -21 -27 (5,09)	9 -21 -27 (4,12) <sup>1</sup>
L Insula	n.s.	-39 9 15 (5,63)	n.s.	-36 6 -9 (3,55) <sup>1</sup>
L/R anteriorer MFG /SFS	36 51 30 (3,92) <sup>1</sup>	33 48 33 (4,26) <sup>1</sup>	-39 33 42 (5,37) -33 51 30 (4,80) 39 48 27 (5,74)	n.s.
L frontales Operculum	n.s.	-57 3 6 (3,73) <sup>1</sup>	-60 9 6 (3,55) <sup>1</sup>	-57 6 3 (4,83)
L superiorer Colliculus/ Pulvinar	n.s.	n.s.	-3 30 0 (11,70) -3 -21 6 (8,46)	n.s.

Aktivierungen werden bei  $p < 0,001$  unkorrigiert berichtet, falls nicht anderweitig angezeigt.

<sup>1</sup>Aktivierung war signifikant bei  $p < 0,005$  unkorrigiert.

## **4 Diskussion**

Mit der vorliegenden MRT-Studie sollte untersucht werden, ob und wie antizipatorisches Imagery die anschließende emotionale Perzeption beeinflusst. Die Nutzung von fMRT ermöglichte es, die beteiligten Hirnareale und neuronalen Prozesse näher zu untersuchen.

### **4.1 Hauptbefunde**

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass es durch mentales Imagery zu einer proaktiven Modulation der neuronalen Verarbeitung ängstlicher Gesichtsausdrücke kommt, so dass diese Gesichter vom Probanden als weniger ängstlich empfunden werden. So bestätigen die gewonnenen Daten die zu Beginn dieser Arbeit gestellte Hypothese (H1), dass der Grad der Fehlwahrnehmung (einer reduzierten Ängstlichkeit) durch die Anwendung von mentalem Imagery erhöht und somit der „Quasi-Placebo-Effekt“ verstärkt wird. Die durch einen fehlleitenden Cue veränderte Erwartung bezüglich der Ängstlichkeit des folgenden Gesichtsausdrucks, also die Erwartung, dass der folgende Gesichtsausdruck weniger ängstlich sein würde als er tatsächlich war, in Kombination mit dem mentalen Imagery dieses erwarteten Ausdruckes führte zu einer deutlichen Verstärkung des „Quasi-Placebo-Effektes“. Dies zeigte sich zum einen in den Verhaltensdaten, die darlegen dass in der Imagery-Gruppe der stark ängstliche Gesichtsausdruck mit der falschen Erwartung als weniger ängstlich und der stark ängstliche Gesichtsausdruck mit der richtigen Erwartung als stärker ängstlich beurteilt wurde als in der NoImagery-Gruppe. Zum anderen war die Rating-Differenz und somit der „Quasi-Placebo-Effekt“ umso größer, je besser die Probanden ein mentales Bild der unterschiedlichen ängstlichen Gesichtsausdrücke aufbauen konnten. Auch in der NoImagery-Gruppe zeigte sich in den Verhaltensdaten (Tabelle 1, Abbildung 5) eine unterschiedliche Bewertung des stark ängstlichen Gesichtsausdruckes, abhängig davon, von welchem Cue er angekündigt wurde, wenngleich auch dieser Verhaltenseffekt deutlich geringer war als in der Imagery-Gruppe. Somit ist auch die Hypothese (H2), dass analog zu der von Sarinopoulos et al. (2006) für die Sinnesmodalität Geschmack durchgeführten Studie, ein „Quasi-Placebo-Effekt“ durch eine rein semantische Manipulation der Erwartung auch in der visuellen Modalität erzielt werden kann, bestätigt.

Weiterhin offenbarten die Ergebnisse dieser Studie die der imagerybedingten veränderten Perzeption zugrundeliegenden neuronalen Vorgänge. Die vorliegenden Befunde deuten darauf hin, dass antizipatorisches Imagery die Verarbeitung sensorischer Stimuli durch eine

Verstärkung des *top-down*-Einflusses präfrontaler Regionen auf die FFA beeinflusst und somit das perzeptuelle System für die Fehlwahrnehmung ängstlicher Gesichter vorbereitet. Vermutlich wirken präfrontale Areale während willentlichen Imagerys des leicht ängstlichen Gesichts regulativ auf die fusiforme Aktivität ein (siehe Tabelle 3). Es zeigte sich eine Korrelation mit der Rating-Differenz, welche darauf hindeutet, dass der Grad der präfronto-fusiformen Kopplungsstärke als prädiktiver Index für die folgende Fehlwahrnehmung angesehen werden kann.

Während der Fehlwahrnehmung fand sich in der Imagery-Gruppe verstärkte Aktivität in Hirnarealen, welche in die Beurteilung affektiver Wertigkeit und in die Emotionsregulation sowie die kontextuelle Einordnung involviert sind (Tabelle 4), während gleichzeitig die *bottom-up*-Erregung sowie die Aufmerksamkeit auf diese stark ängstlichen Gesichter begrenzt war, (d.h. verringerte Aktivität in Hirnarealen der Aufmerksamkeitssteuerung und Verarbeitung salienter Reize; siehe Tabelle 5).

Somit scheint antizipatorisches Imagery eine effektive vorbereitende (*‘antecedence-focused’*) Strategie zu sein, mit deren Hilfe die emotionale Perzeption in der visuellen Modalität signifikant verändert werden kann. Wenn es gelänge, z.B. an Angststörungen leidende Patienten darin zu trainieren Imagerystrategien zum Neuinterpretieren bedrohlicher Situationen einzusetzen, könnte dies einen starken Einfluss auf das emotionale Erleben der Situationen haben.

#### **4.1.2 Antizipation**

Während der Antizipation der ängstlichen Gesichter zeigte sich in der Imagery-Gruppe verstärkte Aktivität in der FFA. Eine Beteiligung dieses Areals an der Perzeption und auch dem Imagery von Gesichtern ist bereits aus vorhergehenden Studien bekannt (Ishai et al. 2000, O’Craven und Kanwisher 2000, Mechelli et al. 2004, Grill-Spector et al. 2004). Darüber hinaus fand sich Aktivität in verschiedenen präfrontalen Arealen, die bereits in anderen Studien im Zusammenhang mit dem Imagery emotionaler Gesichter beschrieben wurden (Kim et al. 2007).

Aktivität in der IFJ wurde zudem auch in Zusammenhang mit anderen Aufgaben gefunden, so fand man dort beispielweise erhöhte Aktivität während der Vorbereitung auf die kommende Aufgabe im Aufgabenwechsel-Paradigma (Gruber et al. 2006). Deshalb liegt die Vermutung nahe, dass insbesondere dieses präfrontale Areal als „Aufgabenmanager“ die Informationsverarbeitung im Kortex koordiniert. Eine Beteiligung der IFJ an kognitiver



Kontrolle und der Aktualisierung der Aufgabenrepräsentation bei Stroop- und Aufgabenwechsel-Paradigmen beschrieben auch Derrfuss et al. (2005). Diese Beobachtungen passen zu den Befunden der vorliegenden Studie. Des Weiteren fand sich verstärkte Aktivität in verschiedenen in Aufmerksamkeitsprozesse sowie in die visuelle Gesichtsverarbeitung (Tsao et al. 2008b) involvierten Regionen, wie dem linken und rechten ITG, dem linken postzentralen Cortex/IPS und dem rechten Praecuneus/parazentralen Cortex.

In der NoImagery-Gruppe hingegen fand sich während der Erwartungsphase der ängstlichen Gesichter im Vergleich zur Erwartung der neutralen Gesichter keine signifikant differentielle Aktivität, was vermuten lässt, dass diese Probanden kein unbewusstes Imagery oder eine ähnliche Strategie während der Erwartungsphase durchgeführt haben, sondern einfach warteten.

Die Rating-Differenz und damit der „Quasi-Placebo-Effekt“ fiel umso stärker aus, je stärker die FFA/ITG, der SFS/MFG, der parazentrale Cortex/Praecuneus und der postzentrale Cortex während der Antizipation des stark ängstlichen Gesichts im Vergleich zur Antizipation des leicht ängstlichen Gesichts aktiviert waren (Tabelle 2). Dies könnte dahingehend interpretiert werden, dass diese Regionen an der gezielten Antizipation der Stimulusintensität beteiligt sind, wobei die unterschiedliche Aktivierung dieser gesichterverarbeitenden Regionen vermutlich zu einer Beeinflussung der folgenden Perzeption und Bewertung führte. Der „Quasi-Placebo-Effekt“ fällt offenbar umso größer aus, je besser die Probanden im Imagery während der Antizipation zwischen dem stark ängstlichen und dem leicht ängstlichen Gesichtsausdruck unterscheiden können. Vermutlich ist also die Fähigkeit des Probanden ein genaues mentales Bild des zu erwartenden Stimulus, beziehungsweise der Stimulusintensität aufzubauen entscheidend für die Stärke des „Quasi-Placebo Effektes“ im anschließenden Rating.

In der Imagery-Gruppe wurde eine Herabregulation/Reduktion der Aktivität in der FFA während des antizipatorischen Imagerys des leicht ängstlichen Gesichtsausdrucks im Vergleich zum stark ängstlichen Gesicht beobachtet. Es stellte sich die Frage, welche Regionen hierfür verantwortlich waren. Da bereits in früheren Studien gezeigt wurde, dass eine Modulation der gesichtsspezifischen fusiformen Aktivität durch (rückwärtsgerichtete) ‚backward‘ Konnektivität mit präfrontalen Regionen sowohl während mentalen Imagerys (Mechelli et al. 2004), als auch während der Perzeption von Gesichtern (Summerfield et al. 2006b) erfolgt, lag die Vermutung nahe, dass diese intensitätsabhängige Modulation der

antizipatorischen fusiformen Antwort durch funktionelle Interaktionen mit präfrontalen Arealen bedingt war. Die Daten der vorliegenden Studie zeigten eine verstärkte psychophysiologische Interaktion zwischen der FFA und verschiedenen präfrontalen Regionen während des Imagerys des leicht ängstlichen Gesichts im Vergleich zum Imagery des stark ängstlichen Gesichts. Der Grad dieser präfronto-fusiformen Kopplung, also der Kopplung von linkem und rechtem MFG, VMPFC/sACC und anteriorem MPFC mit der linken FFA während des antizipatorischen Imagerys des leicht ängstlichen Gesichts war darüber hinaus prädiktiv für das Rating. Je stärker diese antizipatorische präfronto-fusiforme Kopplung, desto größer war der „Quasi-Placebo-Effekt“. Diese Beobachtung unterstützt die Annahme, dass präfrontale Areale in Abwesenheit von sensorischem Input oder bei uneindeutigen sensorischen Informationen modulierend im Sinne einer *top-down*-Kontrolle auf die (antizipatorische) Aktivität in der FFA einwirken (Mechelli et al. 2004, Summerfield et al. 2006a). Weiterhin lässt die beobachtete unterschiedliche Modulation der antizipatorischen fusiformen Antwort während Imagerys der verschiedenen Stimulusintensitäten (siehe Abbildung 7 und 8) vermuten, dass die Interaktionen zwischen der FFA und dem PFC nicht nur, wie bereits in verschiedenen Studien (Ishai et al. 2000, Mechelli et al. 2004) gezeigt wurde, kategoriespezifisches Imagery ermöglichen, sondern offensichtlich eine Simulation der Intensität, also dem Grad der Ängstlichkeit des antizipierten Stimulusmaterials zulassen.

Eine regulative Funktion präfrontaler Areale, welche die Antizipation emotional erregender Stimuli unterschiedlicher Intensitäten ermöglicht, wurde bereits in vorhergehenden Studien beschrieben. Eine Beteiligung des MFG, aMPFC und/oder VMPFC/sACC an der Herabregulation emotionaler Antworten während der Antizipation und Perzeption angstauslösender oder aversiver Stimuli beobachteten z.B. Wager et al. (2004), Sarinopoulos et al. (2006), Banks et al. (2007), Goldin et al. (2008) und Delgado et al. (2008). In vielen dieser Studien wurden kognitive Regulationsstrategien angewendet, so ließen Banks et al. (2007) die Probanden während der Betrachtung emotional erregender Bilder eine Reappraisalstrategie anwenden. Dabei zeigte sich eine funktionelle Kopplung zwischen der Amygdala und präfrontalen Arealen. Das Ausmaß dieser Kopplungsstärke sagte die Reduktion des dem Reappraisal folgenden negativen emotionalen Affektes voraus. Auch Goldin et al. (2008) ließen die Probanden verschiedene Regulationsstrategien durchführen während diese sich neutrale und negative Emotionen auslösende Filme ansahen. Während der Anwendung bestimmter kognitiver Kontrollstrategien zeigte sich verstärkte präfrontale Aktivität, was mit reduziertem emotionalem Erleben und verringerter Antwort in

emotionsverarbeitenden Arealen einherging. Die Befunde der vorliegenden Studie stimmen mit diesen Studien insofern überein, als dass sie ebenfalls nahelegen, dass präfrontale Areale affektiv-sensorische Aktivität regulieren.

Zudem wird dem VMPFC eine wichtige Rolle in der Auslöschung erlernter Angst (Phelps et al. 2004, Milad et al. 2005, 2007, Kalisch et al. 2006) und dem sACC besonders bei der Vorstellung positiver zukünftiger emotionaler Ereignisse (Sharot et al. 2007) zugeschrieben.

Durch im MPFC entstehende prädiktive *top-down*-Signale (*predictive codes*) hervorgerufene kategoriespezifische Aktivierungen in der FFA beobachteten bereits Summerfield et al. (2006b) in einer Studie. Im Falle von uneindeutigen sensorischen *bottom-up*-Informationen und einer starken internen Erwartung, welche in der vorliegenden Studie durch die Anwendung von Imagery induziert wurde oder kontextuellen Variablen, wie z.B. der Erwartung eines Gesichts (Li et al. 2009) könnte dies zu einer Erzeugung falscher Wahrnehmung führen (Summerfield et al. 2006a, Li et al. 2009).

Dass der VMPFC/sACC in der Gesamtgruppe keine verstärkte Kopplung mit der FFA während des antizipatorischen Imagerys des leicht ängstlichen Gesichts zeigte (Tabelle 3), der Grad der Kopplungsstärke jedoch mit der Rating-Differenz korrelierte, deutet darauf hin, dass dieses Areal bei einigen Probanden stärker und bei anderen Probanden weniger stark aktiviert war. Dies lässt vermuten, dass die differentielle Aktivität im VMPFC/sACC möglicherweise Persönlichkeitsaspekte repräsentiert. Ein erster Hinweis hierauf wurde bereits in einer Studie gefunden (Yang et al. 2009). In dieser Studie wurde festgestellt, dass ein höheres Harm avoidance Level mit einer verstärkten Aktivität im sACC assoziiert war. In weiteren Studien könnte genauer untersucht werden, ob dies für weitere Persönlichkeitsaspekte zutrifft.

Sarinopoulos et al. (2006) stellten in ihrer Studie fest, dass eine verstärkte antizipatorische Aktivität in sACC und OFC während des Cues, welcher den leicht aversiven Geschmack ankündigte (Erwartung des leicht aversiven Geschmacks) mit reduzierter nachfolgender perzeptueller Aktivität in Insula und Amygdala auch während der Perzeption des tatsächlich stark aversiven Geschmacks sowie einer größeren Rating-Differenz korrelierte.

Da die Probanden in der von Sarinopoulos et al. (2006) durchgeführten Studie kein bewusstes Imagery durchführten und somit mit der NoImagery-Gruppe dieser Studie vergleichbar sind, wäre zu erwarten, dass in der NoImagery-Gruppe die gleichen präfrontalen Areale in der Antizipation aktiviert wären. Tatsächlich zeigte sich in der vorliegenden Studie jedoch während der Antizipation des leicht ängstlichen Gesichts im Vergleich zum stark ängstlichen Gesicht in der NoImagery-Gruppe keine positiv mit der Rating-Differenz korrelierende

Aktivität in sACC und OFC. Die Ursache hierfür liegt vermutlich unter anderem in der Größe der Gruppe begründet, da Sarinopoulos et al. (2006) 39 Probanden untersuchten, in der vorliegenden Studie die jeweilige Gruppengröße jedoch nur neun Probanden umfasste. Des Weiteren wurden in der von Sarinopoulos et al. (2006) durchgeführten Studie für die weitere Auswertung nur 18 'high-Responder' aus dem Probandenkollektiv ausgewählt. In der Imagery-Gruppe zeigten sich in der vorliegenden Studie ähnliche Ergebnisse wie bei Sarinopoulos et al. (2006), was den Schluss nahelegt, dass 'high-Responder' möglicherweise immer unbewusst Imagery durchführen. Bedauerlicherweise war die NoImagery-Gruppe in der vorliegenden Studie zu klein, um genügend „high-Responder“ auszuwählen und direkt mit der Imagery-Gruppe zu vergleichen und diese Vermutung zu überprüfen. Dies könnte in zukünftigen Studien mit größeren Probandenzahlen untersucht werden.

Ein Unterschied zu der von Sarinopoulos et al. (2006) durchgeführten Studie zeigte sich ebenfalls in der Aktivität des OFC. So fand sich in der vorliegenden Studie lediglich perzeptuelle Aktivität im OFC. Bei Sarinopoulos et al. (2006) hingegen fand sich während der Antizipation Aktivität in sACC und OFC. Vermutlich liegt dies ebenfalls an der geringen Größe der in dieser Studie untersuchten inhomogenen Gruppe, die zudem vermutlich viele 'low-responder' enthielt.

Ein weiterer Unterschied zu der von Sarinopoulos et al. (2006) durchgeführten Studie besteht darin, dass dort lediglich die vier ersten 'runs' ausgewertet wurden, wodurch Habituationseffekte vermieden werden. In der vorliegenden Studie gingen jedoch alle Durchgänge in die Auswertung ein. Gerade die Amygdala ist eine Struktur, die sehr schnell habituiert (Wright et al. 2001), was erklären könnte, warum in der vorliegenden Studie trotz des emotionalen Inhaltes keine Amygdalabeteiligung nachgewiesen werden konnte.

### **4.1.3 Perzeption**

Sarinopoulos et al. (2006) und Nitschke et al. (2006a) beobachteten während der Perzeption des durch den fehlleitenden Cue angekündigten stark aversiven Geschmacks eine schwächere Aktivierung des primären Geschmackscortex, als während der Perzeption des durch den korrekten Cue angekündigten, stark aversiven Geschmacks.

In der NoImagery-Gruppe zeigten sich in der vorliegenden Studie neuronale Aktivierungen in der FFA, die in dieselbe Richtung deuteten, d.h. stärkere Aktivität in der FFA während der Perzeption des stark ängstlichen Gesichts, welches dem korrekten Cue folgte, als während der Perzeption des vom fehlleitenden Cue angekündigten stark ängstlichen Gesichtsausdruckes. In der Imagery-Gruppe hingegen gab es keine signifikante Aktivitätsabnahme in der FFA im

entsprechenden Kontrast (100% falsche Erw. vs. 100% korrekte Erw.). Zudem war die FFA in der Imagery-Gruppe während der Perzeption insgesamt weniger stark aktiviert. Dies lässt sich möglicherweise mit einem von Ghuman et al. (2008) beobachteten Phänomen erklären. Ghuman et al. (2008) stellten während der wiederholten Präsentation eines Stimulus eine beschleunigte Verarbeitung desselben fest. Während wiederholter Objektklassifizierung (repetitionpriming) kam es zu einer reduzierten Aktivität in und einer verstärkten Synchronisation zwischen den Stimuli verarbeitenden Arealen (in dem Fall PFC und temporalen Cortex), die gleichzeitig mit kürzeren Reaktionszeiten einherging. In der vorliegenden Studie sind die Probanden vermutlich durch das antizipatorische Imagery darauf vorbereitet Gesichter zu sehen, so dass die FFA während der Perzeption nicht mehr verstärkt aktiviert wird. Des Weiteren ist der Befund einer verringerten perzeptuellen Aktivität in der FFA konsistent mit der Annahme, dass präfrontale Areale und nicht die FFA relevant für die Beurteilung emotional erregender Stimuli sind (Rainville et al. 1997, Grabenhorst et al. 2008, Plassmann et al. 2008).

Insgesamt führte antizipatorisches Imagery des leicht ängstlichen Gesichtsausdruckes vermutlich über eine Verstärkung präfrontaler *top-down*-Kontrolle und die Etablierung eines starken prädiktiven Codes zu einer signifikanten Veränderung der perzeptuellen Aktivität verschiedener Hirnareale. So wurde die nach antizipatorischem Imagery des leicht ängstlichen Gesichts auftretende Fehlwahrnehmung des stark ängstlichen Gesichts als weniger ängstlich (erkennbar am Rating) von einer verstärkten perzeptuellen Aktivität im linken VMPFC mit dem angrenzenden sACC, dem LOFC, dem Temporalpol, dem postzentralen Cortex und dem parahippokampalen Gyrus (Tabelle 4) begleitet. Dass eine verstärkte Aktivität in diesen Arealen mit einer weniger ängstlichen Einschätzung des Gesichts einherging, lässt vermuten, dass es sich möglicherweise bei diesen Arealen um bewertende sowie um emotionsregulierende Areale handeln könnte. Eine Beteiligung dieser Areale bei der emotionalen Bewertung und der Beurteilung sowie der Regulation emotionaler Antworten wurde in der Tat bereits in vorhergehenden Studien beschrieben (z.B. Ochsner et al. 2002, Lieberman et al. 2004, Wager et al. 2004, Banks et al. 2007, Goldin et al. 2008).

Darüber hinaus enthält der orbitofrontale Cortex von Primaten spezifisch auf den emotionalen Inhalt von Gesichtsausdrücken antwortende Neurone (Tsao et al. 2008a), was einen weiteren Grund für die Aktivierung dieses Areals darstellt.

Dass einfache semantische Cues ausreichen können, um die Erwartung und die Wahrnehmung der Stimulusintensität zu verändern, wurde bereits in mehreren Studien

beobachtet. So wurde z.B. in einer Studie den Probanden ein identischer Wein einmal in Verbindung mit einem höheren Preis und einmal in Verbindung mit einem geringeren Preis verabreicht. Es zeigte sich, dass der vermeintlich `teurere´ Wein von den Probanden als besser schmeckend beurteilt wurde, was mit erhöhter Aktivität im VMPFC verbunden war (Plassmann et al. 2008). In einer anderen Studie wurde der selbe Geruch von den Probanden als angenehmer beurteilt, wenn er in Kombination mit dem Wort `Cheddar Käse´ präsentiert wurde und als unangenehmer, wenn er in Kombination mit `Körpergeruch´ präsentiert wurde (de Araujo et al. 2005). Grabenhorst et al. (2008) stellten ebenfalls modifizierte Aktivität in einigen der in Tabelle 4 genannten Regionen während einer veränderten Wahrnehmung eines Stimulus fest. Sie beobachteten nach einer manipulativen, wertenden verbalen Information bezüglich eines Stimulus eine Änderung des subjektiv vom Probanden empfundenen Ausmaßes der `pleasantness´ dieses Stimulus. Auf neuronaler Ebene zeigte sich in all diesen Studien ebenso wie in der vorliegenden Studie eine Modulation der Aktivität in VMPFC/sACC und LOFC, wobei die Aktivität in den primären sensorischen Cortices nicht beeinflusst wurde (McClure et al. 2004, de Araujo et al. 2005, Grabenhorst et al. 2008, Plassmann et al. 2008). Der VMPFC und der LOFC integrier(t)en vermutlich interne Erwartungen mit dem hereinkommenden sensorischen Input um die subjektive hedonische (pleasantness) Erfahrung sensorischer Stimulationen zu formen. Dies könnte bedeuten, dass die perzeptuelle Aktivität in diesen präfrontalen Regionen die Entscheidung, dass der präsentierte Gesichtsausdruck weniger ängstlich sei, vermittelt hat.

Der VMPFC scheint darüber hinaus dem perzeptuellen Matching (Abgleich) bei sich deckender erwarteter und beobachteter Perzeption zu dienen (Summerfield et al. 2006b). Auch Summerfield und Koechlin (2008) beobachteten in einer Studie eine Antwort des VMPFC bei einer Koinzidenz zwischen Erwartung und tatsächlicher Perzeption.

Es zeigte sich während der Perzeption des stark ängstlichen Gesichts, welches als leicht ängstlich angekündigt wurde ebenfalls eine verstärkte Aktivität in Temporalpol und parahippokampalem Gyrus. Vermutlich repräsentiert verstärkte Aktivität in diesen Regionen die Integration des hauptsächlich zu der aktuellen (Fehl-) Wahrnehmung führenden starken antizipatorischen kontextuellen Bias (antizipatorisches, durch den Cue hervorgerufenes Bild), mit der aktuellen Präsentation des Gesichtsausdruckes, da der Temporalpol, wie die Befunde einer vorangehenden Studie (Olson et al. 2007) andeuten, entscheidend für die Verknüpfung emotionaler Erinnerungen mit der augenblicklichen perzeptionellen Repräsentation von Gesichtern zu sein scheint. Zudem spielt der parahippokampale Cortex vermutlich eine wichtige Rolle bei der kontextuellen Einordnung von Stimuli (Aminoff et al. 2007). Kürzlich

wurde parahippokampale Aktivität im Zusammenhang mit Gesichtsverarbeitung gefunden (Bar et al. 2008). Verstärkte Aktivität in diesen Regionen könnte somit in der vorliegenden Studie in der Tat den Abgleich des zuvor aufgebauten mentalen Bildes mit dem präsentierten Gesichtsausdruck repräsentieren.

Zusammengenommen lassen diese Befunde vermuten, dass die verstärkte perzeptuelle Aktivität in den genannten Arealen die subjektiv vom Probanden empfundene verringerte Ängstlichkeit des präsentierten Gesichtsausdrucks repräsentiert. Es ist anzunehmen, dass diese Einschätzung dabei hauptsächlich auf Basis des durch Imagery internal generierten prädiktiven Codes (antizipatorischer Bias) und nicht auf Grundlage des tatsächlichen, objektiv messbaren äußeren Einflusses der Stimulusintensität (*bottom-up*-Input) erfolgte.

Gleichzeitig wurde in dieser Studie während der perzeptuellen Verarbeitung des stark ängstlichen Gesichtsausdruckes nach antizipatorischem Imagery des leicht ängstlichen Gesichtes eine abgeschwächte Aktivität in einer Reihe anderer Hirnregionen beobachtet (Tabelle 5). Bei diesen Regionen handelte es sich unter anderem um den DMPFC/dACC, den pACC, den suparioren Colliculus, das Mittelhirn und die Insula.

Da die Aktivität in diesen Regionen negativ mit der Rating-Differenz und damit dem „Quasi-Placebo-Effekt“ korrelierte, d.h. die Rating-Differenz umso größer war, je weniger aktiv diese Regionen während der Perzeption des stark ängstlichen Gesichtsausdruckes nach Imagery des leicht ängstlichen Gesichtsausdruckes waren, liegt die Vermutung nahe, dass es sich bei diesen Arealen vermutlich sowohl um Areale, die die Salienz der Gesichtsreize verarbeiten, als auch um „Arousal-Areale“ handelt. Eine verringerte perzeptuelle Aktivität in diesen Arealen nach antizipatorischem Imagery des leicht ängstlichen Gesichtes entspricht also vermutlich einem reduzierten Arousal und einer verringerten *bottom-up*-Verarbeitung des faktisch stark ängstlichen Gesichtsausdruckes, was zu einer weniger ängstlichen (Falsch-) Einschätzung des Gesichtes, entsprechend dem durch antizipatorisches Imagery bereits etablierten starken prädiktiven Code führt. Diese Interpretation ist stimmig mit vorhergehenden Studien, die dem suparioren Colliculus eine Beteiligung an der schnellen und unbewussten Verarbeitung verhaltensrelevanter Stimuli zuschrieben (Ohman et al. 2007), was besonders im Kontext von konditionierter Angst (Morris et al. 1999) beobachtet wurde. Die Insula und das ventrale Mittelhirn hingegen scheinen eine wichtige Rolle bei angstbedingter autonomer Erregung und Interozeption zu spielen (Wager et al. 2004, Goldin et al. 2008, von Leupoldt et al. 2009). Ueda et al. (2003) führten eine Studie durch, deren Ergebnisse darauf hinwiesen, dass der ACC eine wichtige Rolle in der Erwartung unerfreulicher Stimuli spielen

könnte. Auch in anderen Studien zeigte sich ebenfalls eine Involvierung von dorsalen und prägenualen Anteilen des ACC in die Antizipation und Perzeption emotional erregender Stimuli (Nitschke et al. 2006b, Milad et al. 2007, Straube et al. 2009).

Eine rein erwartungsbedingte Modulation der reaktiven Aktivität auf emotional erregende Stimuli sowohl im dACC (Rainville et al. 1997, Sawamoto et al. 2000, Keltner et al. 2006) als auch dem pACC (Wager et al. 2004, Petrovic et al. 2005) wurde bereits zuvor beobachtet. Keltner et al. (2006) führten eine Studie durch, in der den Probanden nach einer Konditionierungsphase durch einen Cue angekündigte thermale schmerzhaft stimuli appliziert wurden. Es wurden ein stark und ein weniger stark schmerzhafter Stimulus verwendet, allerdings wurden die Stimuli in der Hälfte der Fälle vom 'falschen', unconditionierten Cue angekündigt, die Erwartung also verändert. Dies führte unter anderem zu einer veränderten Aktivität im ACC.

Eine verringerte Aktivität in den soeben genannten Arealen könnte also durchaus einer imagerybedingt verringerten attentionalen Verarbeitung des Stimulus entsprechen.

Die Beobachtung der mit der Stärke des „Quasi-Placebo-Effektes“ korrelierenden verstärkten Aktivität des sACC bei gleichzeitig reduzierter Aktivität des dACC und pACC während der Perzeption des stark ängstlichen Gesichts nach antizipatorischem Imagery des leicht ängstlichen Gesichts lässt vermuten, dass die dorsalen (pACC und dACC) und die ventralen (sACC) Anteile des ACC während der Perzeption ängstlicher Gesichter eine gegensätzliche Rolle spielen. Dies hängt vermutlich mit Unterschieden in der anatomischen Konnektivität zusammen. So ist bekannt, dass der dACC und der pACC beim Menschen dichter miteinander als mit dem sACC verbunden sind. Letzterer weist stattdessen dichte Verbindungen mit der Amygdala und dem VMPFC/OFC auf (Johansen-Berg et al. 2008).

Die Rolle des sACC und des angrenzenden VMPFC/OFC ist, wie die Ergebnisse dieser Studie nahelegen vermutlich eher bewertender Natur. Die Bewertung wurde dabei vermutlich auf Grundlage der internalen Repräsentation der antizipierten affektiven Wertigkeit, d.h. auf Basis des imageryinduzierten prädiktiven Codes (dem mentalen Bild) vorgenommen. Der dACC und der pACC hingegen sind vermutlich an der stimulusgesteuerten Aufmerksamkeits- und Interferenzkontrolle im Rahmen der Angstverarbeitung beteiligt. Vermutlich kam es durch den antizipatorischen prädiktiven Code zu einer erhöhten Sicherheit bezüglich des erwarteten Stimulus und somit zu einer reduzierten stimulus-induzierten Aufmerksamkeit, was in einer Dämpfung der Aktivität des dACC resultierte.



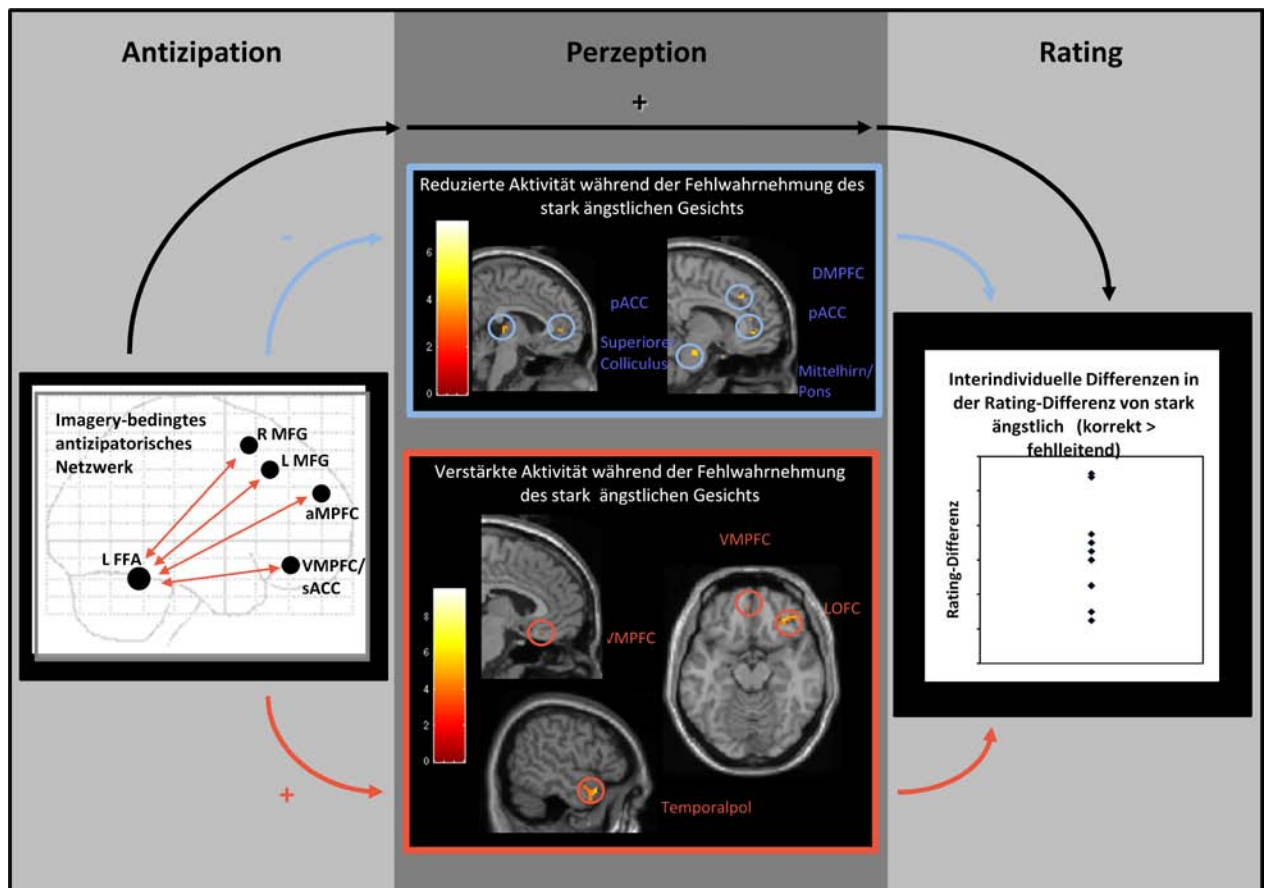
#### 4.1.4 Übertragungseffekte

Die Ergebnisse dieser Studie bestätigen, dass antizipatorisches Imagery zu einer verstärkten präfrontalen *top-down*-Kontrolle führt. Präfrontale Areale (MFG, VMPFC und frontomedianer Cortex) wirken während des antizipatorischen Imagerys des leicht ängstlichen Gesichtsausdruckes regulierend auf die FFA ein (Tabelle 3). Dieser präfrontale Einfluss führt vermutlich nicht nur zu einer reduzierten antizipatorischen Ängstlichkeit, sondern ebenfalls zur imagerybedingten Etablierung eines starken prädiktiven Codes, der nun weiterhin zu einer veränderten Perzeption (Summerfield et al. 2006b, Li et al. 2009) mit reduzierter stimulusbedingter Erregung und reduzierter *bottom-up*-Verarbeitung führt.

In der Imagery-Gruppe zeigte sich eine Korrelation der antizipatorischen Verbindungsstärke im präfronto-fusiformen Netzwerk mit dem Grad der folgenden perzeptuellen Aktivität in zwei antagonistischen Systemen und der Rating-Differenz. Dabei war die Kopplungsstärke prädiktiv dafür, wie positiv (bzw. weniger ängstlich) die Interpretation des Gesichtsausdruckes ausfiel. Eine verstärkte antizipatorische Kopplung der FFA mit präfrontalen Arealen während des Imagerys des leicht ängstlichen Gesichtsausdrucks sagte eine verstärkte perzeptuelle Aktivität im bewertenden, emotionsregulierenden System (Tabelle 4) und eine verringerte perzeptuelle Aktivität im salienzverarbeitenden Aufmerksamkeits-Arousal-System (Tabelle 5) voraus.

Da es sich bei der Antizipation und der Perzeption um zwei direkt aufeinander folgende Phasen handelt, ist anzunehmen, dass die Aktivität in diesen beiden Systemen während der Perzeption ängstlicher Gesichter durch die antizipatorische präfronto-fusiforme Kopplung beeinflusst wurde.

In Abbildung 12 sind die oben beschriebenen Prozesse/Zusammenhänge graphisch dargestellt.



**Abbildung 12: Imagerybedingte Interrelationen zwischen Antizipation, Perception und Ratingphase**

Die antizipatorische Kopplungsstärke innerhalb des präfronto-fusiformen Netzwerkes prädiziert den „Quasi-Placebo-Effekt“ (die Fehlwahrnehmung), welcher durch die perzeptuelle Aktivierung und das folgende Rating bemessen wird.

Die Befunde dieser Studie deuten also insgesamt darauf hin, dass die Antizipation die nachfolgende Perception beeinflusst. Es scheint sich in der Antizipationsphase durch Imagery ein regulatives präfronto-fusiformes Netzwerk zu etablieren, welches Effekte auf die Perception überträgt. Hierbei führt antizipatorisches Imagery vermutlich über eine verstärkte präfrontale *top-down*-Kontrolle zu einem starken prädiktiven Code, der über eine Reduktion des Wettstreites zwischen internal generierten Erwartungen und tatsächlichem sensorischen Input während der Perceptionphase zu reduzierter folgender perzeptueller stimulusbedingter Erregung und reduzierter *bottom-up*-Verarbeitung führt, was sich in einem allgemeinen Aktivitätsabfall in den entsprechenden Regionen während der Perception manifestiert.

## **4.2 Bedeutung für die Zukunft**

Imagery spielt wie bereits eingangs erwähnt eine wichtige Rolle bei verschiedenen emotionalen Störungen. So treten intrusive Bilder bei einer Reihe psychosozialer Störungen (Hirsch und Holmes 2007), wie z.B. sozialer Phobie, obsessiven Zwangsstörungen und auch Bulimie auf. Dieses intrusive Imagery trägt zur Verschlimmerung und zur Aufrechterhaltung der Angst bei posttraumatischen Belastungsstörungen (Kosslyn 2005) und sozialer Phobie bei (Hirsch und Holmes 2007). Auch Depressionen werden durch negatives intrusives Imagery sowie durch einen Mangel an positivem Imagery und einen negativen interpretatorischen Bias aufrechterhalten (Holmes et al. 2009).

Imagery kann als Emotionsverstärker verstanden werden, da es sowohl positive, als auch negative Emotionen verstärkt (Holmes et al. 2008), was vermutlich darin begründet liegt, dass es einen direkteren, stärkeren Zugang zu Emotionen hat als verbale Strategien (Holmes und Mathews 2005, Hirsch et al. 2006).

Auch in der vorliegenden Studie zeigte sich, dass Imagery zukünftiger Stimuli (Ereignisse) in der Tat die Macht hat, die (emotionale) Wahrnehmung zu verändern. Diese Befunde könnten somit einen möglichen Ansatz für die Suche nach neuen Behandlungsmöglichkeiten für verschiedene psychische Störungen bieten. Die Entwicklung neuer Imagery-fokussierter Therapieformen scheint sinnvoll (Holmes et al. 2009). Eine Neuinterpretation der Realität unter der Verwendung von mentalem Imagery, welches im Rahmen der kognitiven Verhaltenstherapie trainiert wird, könnte eine vielversprechende Möglichkeit sein, präfrontale Kontrollmechanismen zu verstärken, die die nachfolgende *lower-level* sensorische Verarbeitung beeinflussen und zu reduzierter antizipatorischer Angst und deren Auswirkungen auf die Perzeption führen (Hirsch und Holmes 2007). Für das tägliche Leben legen die Ergebnisse dieser Studie nahe, folgenden Ausspruch zu beherzigen: „It`s not what you look at that matters, it`s what you see“ (Henry David Thoreau).

## **5 Zusammenfassung**

In der vorliegenden fMRT-Studie wurde der Einfluss von Erwartung sowie der zusätzlichen Anwendung von antizipatorischem mentalem Imagery auf die folgende emotionale Perzeption untersucht.

Die Probanden absolvierten ein Emotions-Evaluations-Paradigma, in welchem sie den Grad der Ängstlichkeit eines zuvor durch einen Hinweisreiz (Cue) vorausgesagten Gesichtsausdruckes bewerteten. Die Hälfte der Probanden wendete antizipatorisches mentales Imagery an, d.h. sie stellten sich den angekündigten Gesichtsausdruck bis zur tatsächlichen Präsentation desselben möglichst genau vor. Durch die Verwendung eines fehlleitenden Cues, welcher ein weniger ängstliches Gesicht ankündigte, als dann tatsächlich präsentiert wurde, wurde die Erwartung der Probanden verändert und eine (falsche) Vorannahme/Voreingenommenheit (im Sinne eines fehlleitenden *predictive codes*) etabliert. Es wurde erwartet, dass allein die veränderte Erwartung zu einer veränderten (Fehl-) Wahrnehmung dem „Quasi-Placebo-Effekt“ führen würde, welcher durch die zusätzliche Anwendung von Imagery verstärkt ausfallen sollte.

Wie die Ergebnisse der Studie offenbaren, hatte der fehlleitende Cue die Kraft, die anschließende Wahrnehmung signifikant zu verändern und führte zu der Illusion einer reduzierten Ängstlichkeit, wenn die Probanden das stark ängstliche Gesicht bewerteten. Durch die Anwendung von mentalem Imagery wurde der Grad dieser Fehlwahrnehmung zusätzlich erhöht. Während der Antizipation konnte beobachtet werden, dass die Aktivität im Gyrus fusiformis in der sogenannten Fusiformen Face Area (FFA) mit der Intensität der Ängstlichkeit des simulierten Gesichtsausdrucks variierte. Weiterhin zeigte sich in der Imagery-Gruppe eine verstärkte antizipatorische präfronto-fusiforme Kopplung, deren Ausmaß mit dem Grad der nachfolgenden Fehlwahrnehmung in der Perzeption korrelierte. Während der anschließenden Perzeptionsphase zeigte sich differentielle Aktivität in zwei antagonistischen Hirnsystemen. So führte die imagerybedingte Fehlwahrnehmung einer reduzierten Ängstlichkeit einerseits zu verstärkter Aktivität in präfrontalen, parahippokampalen und temporalen Hirnregionen. Andererseits zeigte sich reduzierte Aktivität in Hirnregionen, wie dem DMPFC, dem superioren Colliculus und der Insula.

Die vorliegende Studie zeigt also, dass antizipatorisches mentales Imagery proaktiv die neuronale Verarbeitung ängstlicher Gesichter moduliert. Durch eine Verstärkung regulativer präfrontaler *top-down*-Einflüsse auf die FFA während der Antizipation führte intensitäts-spezifisches antizipatorisches mentales Imagery zu einer Beeinflussung der anschließenden Perzeption. Dies manifestierte sich während der Perzeption in einer verstärkten Aktivität in

Hirnarealen, welche für die affektive Bewertung und die kontextuelle Einordnung von Stimuli sowie für die Emotionsregulation verantwortlich sind. Gleichzeitig war die Aktivität in Hirnarealen, welche in die stimulus-bezogene (*bottom-up*) Verarbeitung salienter Reize und Erregungsprozesse involviert sind, signifikant reduziert.

Somit könnte antizipatorisches mentales Imagery eine geeignete vorbereitende Strategie darstellen, mit deren Hilfe die (emotionale) Perception signifikant verändert werden kann.

## **6    Literaturverzeichnis**

Aminoff E, Gronau N, Bar M (2007): The Parahippocampal Cortex Mediates Spatial and Nonspatial Associations. *Cereb Cortex* 17, 1493-1503

Banks S, Eddy KT, Angstadt M, Nathan PJ, Phan KL (2007): Amygdala–frontal connectivity during emotion regulation. *Soc Cogn Affect Neurosci* 2, 303-312

Bar M, Aminoff E, Ishai A (2008): Famous Faces Activate Contextual Associations in the Parahippocampal Cortex. *Cereb Cortex* 18, 1233-1238

Benedetti F, Mayberg HS, Wager TD, Stohler CS, Zubieta JK (2005): Neurobiological Mechanisms of the Placebo Effect. *J Neurosci* 25, 10390-10402

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

Bingel U, Lorenz J, Schoell E, Weiller C, Büchel C (2006): Mechanisms of placebo analgesia: rACC recruitment of a subcortical antinociceptive network. *Pain* 120, 8-15

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

Carlsson K, Petrovic P, Skare S, Petersson KM, Ingvar M (2000): Tickling expectations: neural processing in anticipation of a sensory stimulus. *J Cogn Neurosci* 12, 691-703

Cox D, Meyers E, Sinha P (2004): Contextually Evoked Object-Specific Responses in Human Visual Cortex. *Science* 304, 115-117

Czycholl H (2009): Der eingebildete Kranke. Welt online, abrufbar unter: <http://www.welt.de/die-welt/wissen/article4957591/Der-eingebildete-Kranke.html>, zuletzt überprüft am 31.01.2010

de Araujo IE, Rolls ET, Velazco MI, Margot C, Cayeux I (2005): Cognitive Modulation of Olfactory Processing. *Neuron* 46, 671-679

de Craen AJM, Moerman DE, Heisterkamp SH, Tytgat GNJ, Tijssen JGP, Kleijnen J (1999): Placebo effect in the treatment of duodenal ulcer. *Br J Clin Pharmacol* 48, 853-860

Delgado MR, Nearing KI, LeDoux JE, Phelps EA (2008): Neural Circuitry Underlying the Regulation of Conditioned Fear and Its Relation to Extinction. *Neuron* 59, 829-838

Derrfuss J, Brass M, Neumann J, von Cramon DY (2005): Involvement of the Inferior Frontal Junction in Cognitive Control: Meta-Analyses of Switching and Stroop Studies. *Hum Brain Mapp* 25, 22-34

Ekman P, Friesen WV (1971): Constants across cultures in the face and emotion. *J Pers Soc Psychol* 17, 124-129

Enck P, Klosterhalfen S, Kruis W (2005): Determinanten der Placeboresponse beim Reizdarm-Syndrom. *Dtsch Med Wochenschr* 130, 1934-1937

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

Ernst E (2007): Placebo: new insights into an old enigma. *Drug Discov Today* 12, 413-418

Fairhill SL, Ishai A (2007): Effective Connectivity within the Distributed Cortical Network for Face Perception. *Cereb Cortex* 17, 2400-2406

Fields H (2004): State-dependent opioid control of pain. *Nat Rev Neurosci* 5, 565-575

Friston KJ: Statistical parametric mapping; in: *Statistical Parametric Mapping: The Analysis of Functional Brain Images*; hrsg. v. Friston KJ, Ashburner JT, Kiebel SJ, Nichols TE, Penny WD; Academic Press, London 2007, 10-31

Friston KJ, Buechel C, Fink GR, Morris J, Rolls E, Dolan RJ (1997): Psychophysiological and Modulatory Interactions in Neuroimaging. *Neuroimage* 6, 218-229

Frith C, Dolan RJ (1997): Brain mechanisms associated with top-down processes in perception. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 352, 1221-1230

Ghuman AS, Bar M, Dobbins IG, Schnyer DM (2008): The effects of priming on frontal-temporal communication. *Proc Natl Acad Sci U S A* 105, 8405-8409

Gitelman DR, Penny WD, Ashburner J, Friston KJ (2003): Modeling regional and psychophysiological interactions in fMRI: the importance of hemodynamic deconvolution. *Neuroimage* 19, 200-207

- Goebel R, Kriegeskorte N: Funktionelle Magnet Resonanz Tomographie; in: Funktionelle Bildgebung in Psychiatrie und Psychotherapie: Methodische Grundlagen und klinische Anwendungen; hrsg. v. Walter H; Schattauer Verlag, Stuttgart 2005, 27
- Goldin PR, McRae K, Ramel W, Gross JJ (2008) The Neural Bases of Emotion Regulation: Reappraisal and Suppression of Negative Emotion. *Biol Psychiatry* 63, 577-586
- Grabenhorst F, Rolls ET, Bilderbeck A (2008): How Cognition Modulates Affective Responses to Taste and Flavour: Top-down Influences on the Orbitofrontal and Pregenual Cingulate Cortices. *Cereb Cortex* 18, 1549-1559
- Grill-Spector K, Knouf N, Kanwisher N (2004): The fusiform face area subserves face perception, not generic within-category identification. *Nat Neurosci* 7, 555-562
- Gross JJ (1998): Antecedent- and Response-Focused Emotion Regulation: Divergent Consequences for Experience, Expression, and Physiology. *J Pers Soc Psychol* 74, 224-237
- Gruber O, Karch S, Schlueter EK, Falkai P, Goschke T (2006): Neural mechanisms of advance preparation in task switching. *Neuroimage* 31, 887-895
- Hamm AO: Psychologie der Emotionen; in: Neuropsychologie; hrsg. v. Karnath HO, Thier P; Springer Medizin Verlag, Heidelberg 2003, 559-568
- Harenski CL, Hamann S (2006): Neural correlates of regulating negative emotions related to moral violations. *Neuroimage* 30, 313-324
- Herrnstein RJ (1962): Placebo Effect in the Rat. *Science* 138, 677-678
- Herwig U, Baumgartner T, Kaffenberger T, Brühl A, Kottlow M, Schreiter-Gasser U, Abler B, Jäncke L, Rufere M (2007): Modulation of anticipatory emotion and perception processing by cognitive control. *Neuroimage* 37, 652-662
- Hirsch CR, Clark DM (2004): Information-processing bias in social phobia. *Clin Psychol Rev* 24, 799-825
- Hirsch CR, Holmes EA (2007): Mental imagery in anxiety disorders. *Psychiatry* 6, 161-165
- Hirsch CR, Clark DM, Mathews A (2006): Imagery and Interpretations in Social Phobia: Support for the Combined Cognitive Biases Hypothesis. *Behav Ther* 37, 223-236



- Holmes EA, Mathews A (2005): Mental Imagery and Emotion: A Special Relationship? *Emotion* 5, 489-497
- Holmes EA, Geddes JR, Colom F, Goodwin GM (2008): Mental imagery as an emotional amplifier: Application to bipolar disorder. *Behav Res Ther* 46, 1251-1258
- Holmes EA, Lang TJ, Deerprouse C (2009): Mental imagery and emotion in treatment across disorders: Using the example of depression. *Cogn Behav Ther* 38, 21-28
- Holodynski M: Emotionen-Entwicklung und Regulation. Springer Medizin Verlag, Heidelberg 2006
- Ishai A, Ungerleider LG, Haxby JV (2000): Distributed Neural Systems for the Generation of Visual Images. *Neuron* 28, 979-990
- Ishai A, Schmidt CF, Boesiger P (2005): Face perception is mediated by a distributed cortical network. *Brain Res Bull* 67, 87-93
- Johansen-Berg H, Gutman DA, Behrens TEJ, Matthews PM, Rushworth MFS, Katz E, Lozano AM, Mayberg HS (2008): Anatomical Connectivity of the Subgenual Cingulate Region Targeted with Deep Brain Stimulation for Treatment-Resistant Depression. *Cereb Cortex* 18, 1374-1383
- Kalisch R, Korenfeld E, Stephan KE, Weiskopf N, Seymour B, Dolan RJ (2006): Context-Dependent Human Extinction Memory Is Mediated by a Ventromedial Prefrontal and Hippocampal Network. *J Neurosci* 26, 9503-9511
- Kanwisher N, McDermott J, Chun MM (1997): The fusiform face area: a module in human extrastriate cortex specialized for face perception. *J Neurosci* 17, 4302-4311
- Keltner JR, Furst A, Fan C, Redfern R, Inglis B, Fields HL (2006): Isolating the Modulatory Effect of Expectation on Pain Transmission: A Functional Magnetic Resonance Imaging Study. *J Neurosci* 26, 4437-4443
- Kim SE, Kim JW, Kim JJ, Jeong BS, Choi EA, Jeong YG, Kim JH, Ku J, Ki SW (2007): The neural mechanism of imagining facial affective expression. *Brain Res* 1145, 128-137
- Kong J, Kaptchuk TJ, Polich G, Kirsch I, Vangel M, Zyloney C, Rosen B, Gollub RL (2009): An fMRI study on the interaction and dissociation between expectation of pain relief and acupuncture treatment. *Neuroimage* 47, 1066-1076

- Kosslyn SM (2005): Reflective thinking and mental imagery: A perspective on the development of posttraumatic stress disorder. *Dev Psychopathol* 17, 851-863
- LeDoux J: *Das Netz der Gefühle: Wie Emotionen entstehen*. Deutscher Taschenbuch Verlag 36253, München 2004
- Lévesque J, Eugène F, Joannette Y, Paquette V, Mensour B, Beaudoin G, Leroux J-M, Bourgouin P, Bearegard M (2003): Neural Circuitry Underlying Voluntary Suppression of Sadness. *Biol Psychiatry* 53, 502-510
- Levine JD, Gordon NC, Fields HL (1978): The Mechanism of Placebo Analgesia. *Lancet* 312, 654-657
- Li J, Liu J, Liang J, Zhang H, Zhao J, Huber DE, Rieth CA, Lee K, Tian J, Shi J (2009): A distributed neural system for top-down face processing. *Neurosci Lett* 451, 6-10
- Lieberman MD, Jarcho JM, Berman S, Naliboff BD, Suyenobu BY, Mandelkern M, Mayer EA (2004): The neural correlates of placebo effects: a disruption account. *Neuroimage* 22, 447-445
- Lowe J, Carroll D (1985): The effects of spinal cord injury on the intensity of emotional experience. *Br J Clin Psychol* 24, 135-136
- Macedo A, Farré M, Baños J-E (2006): A meta-analysis of the placebo response in acute migraine and how this response may be influenced by some of the characteristics of clinical trials. *Eur J Clin Pharmacol* 62, 161-172
- Mathews A (2004): On the malleability of emotional encoding. *Behav Res Ther* 42, 1019-1036
- Max-Planck-Institut für biologische Kybernetik, Abteilung Physiologie kognitiver Prozesse (2010) : Funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT). Abrufbar unter: <http://hirnforschung.kyb.mpg.de/methoden/funktionelle-magnetresonanztomographie-fmrt.html>, zuletzt überprüft am 19.08.2010
- McClure SM, Li J, Tomlin D, Cypert KS, Montague LM, Montague PR (2004): Neural Correlates of Behavioral Preference for Culturally Familiar Drinks. *Neuron* 44, 379-387
- Mechelli A, Price CJ, Friston KJ, Ishai A (2004): Where Bottom-up Meets Top-down: Neuronal Interactions during Perception and Imagery. *Cereb Cortex* 14, 1256-1265

Milad MR, Quinn BT, Pitman RK, Orr SP, Fischl B, Rauch SL (2005): Thickness of ventromedial prefrontal cortex in humans is correlated with extinction memory. *Proc Natl Acad Sci U S A* 102, 10706-10711

Milad MR, Quirk GJ, Pitman RK, Orr SP, Fischl B, Rauch SL (2007): A Role for the Human Dorsal Anterior Cingulate Cortex in Fear Expression. *Biol Psychiatry* 62, 1191-1194

Miller FG, Rosenstein DL (2006): Variance and dissent: the nature and power of the placebo effect. *J Clin Epidemiol* 59, 331-335

Montgomery GH, and Kirsch I (1997): Classical conditioning and the placebo effect. *Pain* 72, 107-113

Morris JS, Öhman A, Dolan RJ (1999): A subcortical pathway to the right amygdala mediating “unseen” fear. *Proc Natl Acad Sci U S A* 96, 1680-1685

Moseley JB, O'Malley K, Petersen NJ, Menke TJ, Brody BA, Kuykendall DH, Hollingsworth JC, Ashton CM, Wray NP (2002): A controlled trial of arthroscopic surgery for osteoarthritis of the knee. *N Engl J Med* 347, 81-88

Moulton ST, Kosslyn SM (2009): Imagining predictions: mental imagery as mental emulation. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 364, 1273-1280

Nitschke JB, Dixon GE, Sarinopoulos I, Short SJ, Cohen JD, Smith EE, Kosslyn SM, Rose RM, Davidson RJ (2006 a): Altering expectancy dampens neural response to aversive taste in primary taste cortex. *Nat Neurosci* 9, 435-442

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

O'Craven KM, Kanwisher N (2000): Mental Imagery of Faces and Places Activates Corresponding Stimulus-Specific Brain Regions. *J Cogn Neurosci* 12, 1013-1023

Ochsner KN, Bunge SA, Gross JJ, Gabrieli JDE (2002): Rethinking Feelings: An fMRI Study of the Cognitive Regulation of Emotion. *J Cogn Neurosci* 14, 1215-1229

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

Ogawa S, Lee TM, Kay AR, Tank DW (1990): Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 87, 9868-9872

Ohman A, Carlsson K, Lundqvist D, Ingvar M (2007): On the unconscious subcortical origin of human fear. *Physiol Behav* 92, 180-185

Olson IR, Plotzker A, Ezzyat Y (2007): The Enigmatic temporal pole: a review of findings on social and emotional processing. *Brain* 130, 1718-1731

Petrovic P, Kalso E, Petersson KM, Ingvar M (2002): Placebo and Opioid Analgesia- Imaging a Shared Neuronal Network. *Science* 295, 1737-1740

Petrovic P, Dietrich T, Fransson P, Andersson J, Carlsson K, Ingvar M (2005): Placebo in Emotional Processing - Induced Expectations of Anxiety Relief Activate a Generalized Modulatory Network. *Neuron* 46, 957-969

Phan KL, Fitzgerald DA, Nathan PJ, Moore GJ, Uhde TW, Tancer ME (2005): Neural Substrates for Voluntary Suppression of Negative Affect: A Functional Magnetic Resonance Imaging Study. *Biol Psychiatry* 57, 210-219

Phelps EA, Delgado MR, Nearing KI, LeDoux JE (2004): Extinction Learning in Humans: Role of the Amygdala and vmPFC. *Neuron* 43, 897-905

Pinel JPJ: Biopsychologie von Emotionen, Stress und Gesundheit; in: Biopsychologie; hrsg. v. Pauli P; Pearson Studium, München 2007, 570-580

Plassmann H, O'Doherty J, Shiv B, Rangel A (2008): Marketing actions can modulate neural representations of experienced pleasantness. *Proc Natl Acad Sci U S A* 105, 1050-1054

Ploghaus A, Tracey I, Gati JS, Clare S, Menon RS, Matthews PM, Rawlins JNP (1999): Dissociating Pain from Its Anticipation in the Human Brain. *Science* 284, 1979-1981

Ploner M, Lee MC, Wiech K, Bingel U, Tracey I (2010): Prestimulus functional connectivity determines pain perception in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A* 107, 355-360

Porro CA, Baraldi P, Pagnoni G, Serafini M, Facchin P, Maieron M, Nichelli P (2002): Does Anticipation of Pain Affect Cortical Nociceptive Systems? *J Neurosci* 22, 3206-3214

Pozo C, Carver CS, Wellens AR, Scheier MF (1991): Social anxiety and social perception: construing others' reactions to the self. *Pers Soc Psychol Bull* 17, 355-362

Price DD, Milling LS, Kirsch I, Duff A, Montgomery GH, Nicholls SS (1999): An analysis of Factors that contribute to the magnitude of placebo analgesia in experimental paradigm. *Pain* 83, 147-156

Pschyrembel Klinisches Wörterbuch 2011; bearb. von der Wörterbuch-Red. des Verl. 262. Auflage, de Gruyter, Berlin 2010, 1620

Rainville P, Duncan GH, Price DD, Carrier B, Bushnell MC (1997): Pain Affect Encoded in Human Anterior Cingulate But Not Somatosensory Cortex. *Science* 277, 968-971

Reeves RR, Ladner ME, Hart RH, Burke RS (2007): Nocebo effects with antidepressant clinical drug trial placebos. *Gen Hosp Psychiatry* 29, 275-277

Reisenzein R (1983): The Schachter theory of emotion: Two decades later. *Psychol Bull* 94, 239-264

Sarinopoulos I, Dixon GE, Short SJ, Davidson RJ, Nitschke JB (2006): Brain mechanisms of expectation associated with insula and amygdala response to aversive taste: Implications for placebo. *Brain Behav Immun* 20, 120-132

Sato W, Kochiyama T, Yoshikawa S, Naito E, Matsumura M (2004): Enhanced neural activity in response to dynamic facial expressions of emotion: an fMRI study. *Brain Res Cogn Brain Res* 20, 81-91

Sawamoto N, Honda M, Okada T, Hanakawa T, Kanda M, Fukuyama H, Konishi J, Shibasaki H (2000): Expectation of Pain Enhances Responses to Nonpainful Somatosensory Stimulation in the Anterior Cingulate Cortex and Parietal Operculum/Posterior Insula: an Event-Related Functional Magnetic Resonance Imaging Study. *J Neurosci* 20, 7438-7445

Shakespeare W: Hamlet; Act 2, scene 2; in: *The Literature Network*, abrufbar unter: <http://www.online-literature.com/shakespeare/hamlet/8/>, zuletzt überprüft am 31.07.2010

Shapiro AK (1964): A historical and heuristic definition of the placebo. *Psychiatry* 27, 52-58

Sharot T, Riccardi AM, Raio CM, Phelps EA (2007): Neural mechanisms mediating optimism bias. *Nature* 450, 102-105

Sprengelmeyer R, Rausch M, Eysel UT, Przuntek H (1998): Neural structures associated with recognition of facial expressions of basic emotions. *Proc Biol Sci* 265, 1927-1931

Sternberg RJ: *Cognitive Psychology*. 4. Auflage; Wadsworth Publishing, Belmont 2005

Straube T, Schmidt S, Weiss T, Mentzel HJ, Miltner WHR (2009): Dynamic activation of the anterior cingulate cortex during anticipatory anxiety. *Neuroimage* 44, 975-981

Summerfield C, Koechlin E (2008): A Neural Representation of Prior Information during Perceptual Inference. *Neuron* 59, 336-347

Summerfield C, Egner T, Mangels J, Hirsch J (2006 a): Mistaking a House for a Face: Neural Correlates of Misperception in Healthy Humans. *Cereb Cortex* 16, 500-508

Summerfield C, Egner T, Greene M, Koechlin E, Mangels J, Hirsch J (2006 b): Predictive Codes for Forthcoming Perception in the Frontal Cortex. *Science* 314, 1311-1314

Surguladze SA, Brammer MJ, Young AW, Andrew C, Travis MJ, Williams SCR, Phillips ML (2003): A preferential increase in the extrastriate response to signals of danger. *Neuroimage* 19, 1317-1328

Thoreau HD, abrufbar unter: [http://thinkexist.com/quotation/it-s\\_not\\_what\\_you\\_look\\_at\\_that\\_matters-it-s\\_what/145723.html](http://thinkexist.com/quotation/it-s_not_what_you_look_at_that_matters-it-s_what/145723.html), zuletzt überprüft am 18.10.2010

Thulborn KR, Waterton JC, Matthews PM, Radda GK (1982): Oxygenation dependence of the transverse relaxation time of water protons in whole blood at high field. *Biochim Biophys Acta* 714, 265-270

Tsao DY, Schweers N, Moeller S, Freiwald WA (2008a): Patches of face-selective cortex in the macaque frontal lobe. *Nat Neurosci* 11, 877-879

Tsao DY, Moeller S, Freiwald WA (2008b): Comparing face patch systems in macaques and humans. *Proc Natl Acad Sci U S A* 105, 19513-19518

Tucker DM, Newman JP (1981): Verbal versus imaginal cognitive strategies in the inhibition of emotional arousal. *Cognit Ther Res* 5, 197-202

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

UniversitätsKlinikum Heidelberg, Neuroradiologie (2010): Funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT) in der AG Neuroimaging & neurofunktionelle Bildgebung. Abrufbar unter: <http://www.klinikum.uni-heidelberg.de/fMRT.102091.0.html>, zuletzt überprüft am 19.08.2010

von Leupoldt A, Sommer T, Kegat S, Baumann HJ, Klose H, Dahme B, Büchel C (2009): Dyspnea and pain share emotion-related brain network. *Neuroimage* 48, 200-206

Voudouris NJ, Peck CL, Coleman G (1990): The role of conditioning and verbal expectancy in the placebo response. *Pain* 43, 121-128

Vuilleumier P (2005): How brains beware: neural mechanisms of emotional attention. *Trends Cogn Sci* 9, 585-594

Vuilleumier P, Pourtois G (2007): Distributed and interactive brain mechanisms during emotion face perception: Evidence from functional neuroimaging. *Neuropsychologia* 45, 174-194

Wager TD, Rilling JK, Smith EE, Sokolik A, Kennerly LC, Davidson RJ, Kosslyn SM, Rose RM, Cohen JD (2004): Placebo-Induced Changes in fMRI in the Anticipation and Experience of Pain. *Science* 303, 1162-1167

Walter H: Funktionelle Bildgebung in Psychiatrie und Psychotherapie: Methodische Grundlagen und klinische Anwendungen. Schattauer Verlag, Stuttgart 2005

Weishaupt D, Köchli VD, Marincek B: Wie funktioniert MRI? 4. Auflage; Springer Medizin Verlag, Heidelberg 2002

Witvliet CV, Vrana SR (1995): Psychophysiological responses as indices of affective dimensions. *Psychophysiology* 32, 436-443

Wright CI, Fischer H, Whalen PJ, McInerney SC, Shin LM, Rauch SL (2001): Differential prefrontal cortex and amygdala habituation to repeatedly presented emotional stimuli. *Neuroreport* 12, 379-383

Yang TT, Simmons AN, Matthews SC, Tapert SF, Frank GK, Bischoff-Grethe A, Lansing AE, Jing W, Paulus MP (2009): Adolescent subgenual anterior cingulate activity is related to harm avoidance. *Neuroreport* 20, 19-23

Young AW, Perrett D, Calder A, Sprengelmeyer R, Ekman P: Facial expressions of emotions: stimuli and test (FEEST). Thames Valley Test Company, Thurstone (UK) 2002

Zhang H, Liu J, Huber DE, Rieth CA, Tian J, Lee K (2008): Detecting faces in pure noise images: a functional MRI study on top-down perception. *Neuroreport* 19, 229-233

Zimbardo PG, Gerrig RJ: Psychologie. 18. Auflage; Pearson Studium, München 2008

Zubieta JK, Bueller JA, Jackson LR, Scott DJ, Xu Y, Koeppe RA, Stohler CS (2005): Placebo effects mediated by endogenous opioid neurotransmission and mu-opioid receptors. *J Neurosci* 25, 7754-7762



## **Danksagung**

Hiermit möchte ich allen danken, die am Zustandekommen dieser Arbeit beteiligt waren.

Ich bedanke mich besonders bei meinem Doktorvater Prof. Dr. med. Oliver Gruber für die Bereitstellung des Themas und die konstruktive Kritik sowie die wertvollen Diskussionen im Hinblick auf mein erstes fMRT-Projekt.

Ein ganz besonderer Dank gebührt Frau Dr. rer. med. Esther Diekhof. Vielen Dank für die großartige Betreuung, die geduldige Beantwortung all meiner Fragen und die Unterstützung im Umgang mit diversen Computerprogrammen.

Nicht zuletzt danke ich hiermit auch dem MRT-Team des Universitätsklinikums Göttingen, insbesondere Ilona Pfahlert für die Unterstützung bei der Datenerhebung.

Allen Probanden, die an der Studie teilgenommen haben, danke ich natürlich ebenfalls auf diesem Wege.

## **Lebenslauf**

Ich, Hanne Elisabeth Kipshagen wurde am 07.12.1982 in Oldenburg als Tochter von Michael Beutling-Kipshagen und Christiane Kipshagen geboren.

Die allgemeine Hochschulreife erlangte ich am 14. Juni 2002 an der Kooperativen Gesamtschule in Rastede.

Nach dem Beginn einer Ausbildung zur Krankenschwester vom Oktober 2002 bis zum August 2003 im Evangelischen Krankenhaus in Oldenburg entschied ich mich für das Studium der Zahnmedizin, welches ich im April 2004 an der Georg-August-Universität in Göttingen aufnahm. Ich schloss das Zahnmedizinstudium am 03.06.2009 mit dem Examen ab. Bereits während des Studiums begann ich unter der Betreuung von Prof. Dr. med. Oliver Gruber im Oktober 2007 mit der Arbeit an meiner Dissertation in der Abteilung Psychiatrie und Psychotherapie in Göttingen.

Seit Oktober 2009 bin ich als Assistenz Zahnärztin in der Praxis von Dr. Sebastian Egert in Göttingen tätig.