

Technische Universität München

Fakultät für Medizin

Abteilung für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie

Der ventromediale Hypothalamus, Furcht und ihre Regulation  
im Menschen.

Eine Modell-basierte fMRT-Studie zu neuronalen Korrelaten unterschiedlicher  
Furchtmodalitäten und ihrer sozialen Regulation

Georg Michael Joachim Starke

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines Doktors der Medizin (Dr. med.) genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Prof. Dr. Ernst J. Rummeny

Prüfende der Dissertation:

1. Prof. Dr. Claus Zimmer
2. Prof. Dr. Johann Förstl

Die Dissertation wurde am 18.02.2020 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 07.10.2020 angenommen.

# Inhaltsverzeichnis

<b>Zusammenfassung</b> .....	<b>5</b>
<b>Danksagung</b> .....	<b>7</b>
<b>1. Einleitung</b> .....	<b>8</b>
<b>1.1 Furcht. Eine kurze Begriffsklärung</b> .....	<b>10</b>
1.1.1 Elemente menschlicher Furcht .....	10
1.1.2 Basis-Emotion oder psychologisches Konstrukt? .....	12
1.1.3 Arbeitsbegriff der vorliegenden Untersuchung .....	15
<b>1.2 Neurobiologie der Furcht</b> .....	<b>16</b>
1.2.1 Furcht als Experimentalobjekt .....	16
1.2.2 Kortikale und subkortikale Furchtkorrelate .....	17
1.2.3 Jenseits der Amygdala: die zentrale Rolle des Hypothalamus .....	19
<b>1.3 Furcht in sozialen Kontexten: Konzepte und neurobiologische Grundlagen</b> .....	<b>21</b>
1.3.1 Sozial induzierte Furcht.....	21
1.3.2 Soziale Emotionsregulation .....	21
<b>1.4 Funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT)</b> .....	<b>23</b>
1.4.1 Physikalische, physiologische und technische Grundlagen.....	23
1.4.2 Ereignisbezogene fMRT.....	23
1.4.3 Modellbasierte fMRT .....	24
<b>1.5 Hypothesen der vorliegenden fMRT-Studie</b> .....	<b>25</b>
1.5.1 Differenzielle Aktivitätsunterschiede im ventromedialen Hypothalamus .....	25
1.5.2 Modulation durch soziale Emotionsregulation.....	26
<b>2. Methoden</b> .....	<b>27</b>
<b>2.1 Studienteilnehmerinnen</b> .....	<b>27</b>
<b>2.2 Studiendesign</b> .....	<b>28</b>
2.2.1 Ablauf des Experiments .....	28
2.2.2 Experimentelles Paradigma: klassische Konditionierung.....	28
2.2.3 Verwendete Stimuli .....	30
2.2.4 Variation der Stimuluskontingenz.....	32
<b>2.3 Datenerhebung</b> .....	<b>33</b>
2.3.1 Maße des Verhaltens und emotionale Selbstauskunft .....	33
2.3.2 Psychologische Fragebögen .....	34
2.3.3 Funktionelles und strukturelles MRT.....	35
2.3.4 Elektrodermale Aktivität .....	35

<b>2.4 Ermitteln des optimalen Lernmodells .....</b>	<b>35</b>
2.4.1 Untersuchte Modelle.....	36
2.4.2 Vergleich der Modelle.....	39
<b>2.5 Statistische Analyse.....</b>	<b>40</b>
2.5.1 Psychophysiologische Erhebungen .....	40
2.5.2 Event-basiertes fMRT.....	40
<b>3. Ergebnisse .....</b>	<b>43</b>
<b>3.1 Ergebnis des Modellvergleichs .....</b>	<b>43</b>
<b>3.2. Verhaltensergebnisse .....</b>	<b>43</b>
3.2.1 Emotionale Selbstberichte .....	44
3.2.2 Reaktionszeit .....	45
3.3.3 Lernerfolg .....	46
<b>3.3 fMRT-Ergebnisse .....</b>	<b>47</b>
3.3.1 Kortikale Ergebnisse: Bestätigung des Konditionierungserfolges.....	47
3.3.2 Subkortikale Ergebnisse: Partielle Bestätigung der ursprünglichen Hypothesen .....	51
<b>4. Diskussion .....</b>	<b>53</b>
<b>4.1 Erwartungsbezogene Aktivität der sensorischen Cortices .....</b>	<b>53</b>
<b>4.2 Soziale Furcht und ihre Regulation im menschlichen VMH.....</b>	<b>54</b>
4.2.1 Jenseits von Schmerz: soziale Furcht und der VMH.....	54
4.2.2 Soziale Furcht und soziale Emotionsregulation .....	55
<b>4.3 Weitere Limitationen der vorliegenden Studie .....</b>	<b>56</b>
4.3.1 Wahl der Stimuli und der Stimulussequenz.....	56
4.3.2 Simulation sozialer Präsenz.....	57
4.3.3 Selektion der Probandinnen.....	57
4.3.4 Vergleichbarkeit der beiden Furchtmodalitäten .....	57
<b>5. Mögliche Schlussfolgerungen .....</b>	<b>58</b>
<b>Verwendete Abkürzungen .....</b>	<b>60</b>
<b>Appendix: Sätze für die Videosequenzen zu sozialer Präsenz.....</b>	<b>61</b>
<b>Literaturverzeichnis.....</b>	<b>63</b>

Man fragt sich „Was bedeutet ‚ich fürchte mich‘ eigentlich, worauf ziele ich damit?“ Und es kommt natürlich keine Antwort, oder eine, die nicht genügt.

Die Frage ist: „In welcher Art Zusammenhang steht es?“

Ludwig Wittgenstein, *Philosophische Untersuchungen*, 1984, S. 511

## Zusammenfassung

Furcht ist eine grundlegende menschliche Erfahrung. Evolutionär betrachtet hilft Furchtverhalten, bedrohliche Situationen zu meistern (d. h. zu überleben) oder, wo möglich, schon im Voraus zu vermeiden. Dysregulierte Furcht kann jedoch auch pathologische Formen annehmen und spielt bei der Genese psychiatrischer Erkrankungen aus dem affektiven Formenkreis eine zentrale Rolle. Eine detaillierte Kenntnis der zugrundeliegenden neuronalen Korrelate scheint daher entscheidend für ein vertieftes Verständnis und eine zielgerichtete Therapie häufiger psychiatrischer Diagnosen wie Depression oder Angststörungen. Die neurobiologische Forschung der vergangenen Jahrzehnte stützt zunehmend ein differenziertes neurobiologisches Bild von Furcht, in dem unterschiedliche aversive Stimuli situationsspezifische physiologische Änderungen und Verhaltensweisen nach sich ziehen, die insbesondere phylogenetisch hoch-konservierte subkortikale neuronale Strukturen rekrutieren. So haben Studien an Nagetieren gezeigt, dass durch Artgenossen vermittelte, sozial bedingte Furchtreaktionen mit einer Aktivierung spezifischer neuronaler Pfade im Hypothalamus einhergehen und hier insbesondere dem ventromedialen Hypothalamus (VMH) eine entscheidende Rolle zukommt. Dies steht in Kontrast zu klassischen Konditionierungsparadigmen von Furcht, die üblicherweise mit Schmerzreizen operieren und keine Hypothalamusaktivität zu erfordern scheinen. Da adäquate Furchtreaktionen für das Überleben einer Art unerlässlich sind, sind die zugrunde liegenden neuronalen Mechanismen häufig evolutionär über Speziesgrenzen hinweg gut konserviert. Basierend auf den genannten Beobachtungen an Nagetieren scheint es daher naheliegend, dass auch im menschlichen Gehirn dem VMH eine Schlüsselrolle bei der neuronalen Verarbeitung sozialer Furchtstimuli zukommt.

Ausgehend von dieser Hypothese untersucht die vorliegende Arbeit erstmals mithilfe funktioneller Magnetresonanztomographie (fMRT) und klassischer aversiver Konditionierung die Rolle des ventromedialen Hypothalamus bei der Genese und Regulation menschlichen Furchterlebens. Zu diesem Zwecke wurde die neuronale Aktivität von 32 gesunden Probandinnen mithilfe funktioneller Magnetresonanztomographie (fMRT) während zwei Phasen klassischer Furchtkonditionierung mit unterschiedlichen aversiven Stimuli gemessen. Als Furchtreize dienten dabei Furchtschreie und furchtsame Gesichter für sozial induzierte Furcht sowie elektrische Stromstöße, um Furcht vor Schmerzerleben zu modellieren. Der Fokus der Untersuchung lag dabei auf der neuronalen Aktivität (blood oxygenation level dependent (BOLD)-activity), die in Erwartung eines aversiven Reizes auftrat. Auf kortikaler Ebene rekrutierte eine aversive Erwartung primär sensorische Areale, die den jeweils verwendeten Furchtreizen entsprachen. Subkortikal fand sich, in Übereinstimmung mit der ursprünglichen Hypothese, eine differenziell höhere Aktivität im

VMH während der sozialen Konditionierungsphase verglichen mit der Konditionierung durch elektrische Schmerzreize. Dies kann als erster Hinweis darauf gewertet werden, dass auch im menschlichen Gehirn spezifische subkortikale Regionen sozial induzierte Furcht kodieren.

Als Erweiterung dieses Ergebnisses wurde die Auswirkung sozialer Emotionsregulation auf die VMH-Aktivität bei sozial-induzierter Furcht analysiert. Aus verschiedenen Vorarbeiten der Neuropsychologie ist bekannt, dass die soziale Emotionsregulation eine wichtige Strategie zur Bewältigung menschlichen Furchterlebens darstellt, gleichberechtigt neben kognitiven Regulationsstrategien. Es stellte sich daher die Frage, welche Auswirkungen die Anwesenheit einer unterstützenden Person auf die mit Furcht korrelierende hypothalamische Aktivität hat. Um dieser Fragestellung nachzugehen, nahmen die gesunden Probandinnen aus dem ersten Teil der Studie jeweils an einer zweiten Sitzung teil, bei der sie vor, während und nach der fMRT-Messungen von einer klinisch tätigen Psychologin betreut wurden. In der Auswertung zeigte sich, dass die VMH-Aktivität für soziale Furcht in Anwesenheit einer Psychotherapeutin signifikant verringert war. Dies kann als Hinweis darauf gewertet werden, dass soziale Präsenz Furcht-korrelierte Aktivität im menschlichen Hypothalamus in Abhängigkeit von unterschiedlichen Furchtmodalitäten beeinflusst. Als mögliches Indiz kann dieses Ergebnis hoffentlich weitere Forschung zu den zugrundeliegenden neuronalen Mechanismen sozialer Furcht- und Emotionsregulation motivieren.

## Danksagung

Diese Arbeit wäre nicht entstanden ohne die Unterstützung vieler anderer.

An erster Stelle gilt mein Dank meinen Betreuern Prof. Dr. Claus Zimmer und PD Dr. Christian Sorg – für die Möglichkeit dieser Arbeit, ihre anhaltende fachliche wie persönliche Unterstützung und nicht zuletzt ihre große Geduld mit der Fertigstellung, die sich durch akademische Umwege und mehrere Auslandsaufenthalte nicht unerheblich verzögert hat. Ebenfalls großer Dank gebührt Dr. Satja Mulej-Bratec und Dr. Xiayo Xi, mit denen das Experiment zusammen geplant und durchgeführt wurde. Dr. Gabriele Schmid möchte ich für ihren Einsatz bei der Betreuung der Probandinnen im Zuge des Experiments und bei der Erstellung der Videos für die soziale Emotionsregulation danken. Vielen weiteren aktuellen oder ehemaligen Mitgliedern des TUM-NIC bin ich für methodische Hilfestellungen und Diskussionen verpflichtet, insbesondere PD Dr. Christine Preibisch, PD Dr. Kathrin Koch, PD Dr. Valentin Riedl, Dr. Felix Brandl, Dr. Chun Meng und Dr. Mihai Avram. Teresa Bertram und Daniel Ayala danke ich für kritische Nachfragen im Rahmen des Folgeprojektes, Natalie Christner für die Unterstützung bei der Auswertung der elektrodermalen Aktivität im Rahmen ihrer Masterarbeit.

Ebenfalls danken möchte ich allen Personen, die im Rahmen des FENS Forums 2018 in Berlin die vorläufigen Ergebnisse dieser Arbeit im Rahmen einer Posterpräsentation hilfreich kommentiert haben.

Nicht zuletzt gilt mein Dank meiner Familie und natürlich Cécile für Geduld, Korrekturen und den nötigen Ansporn, die Arbeit abzuschließen.

## 1. Einleitung

Furcht hat viele Gesichter. Sie kann lähmend oder anspornend sein, pathologisch oder lebensrettend. In jedem Fall jedoch stellt sie eine grundlegende Erfahrung menschlichen Lebens dar. Entsprechend zahlreich sind die Beiträge unterschiedlichster Wissenschaftsbereiche, die sich dem Phänomen der Furcht widmen. Diese Arbeit hat es sich zum Ziel gesetzt, aus neuropsychologischer Perspektive und mit Mitteln funktioneller Bildgebung einen Beitrag zu einem besseren Verständnis der neurobiologischen Grundlagen menschlicher Furcht leisten.

Von klinischem Interesse sind diese Grundlagen insbesondere aufgrund ihrer engen Verbindung zu psychischen Störungen wie Angststörungen oder posttraumatischer Belastungsstörungen (PTSD) (Desmedt, Marighetto, & Piazza, 2015; Milad, Rosenbaum, & Simon, 2014; Panksepp, 2010; VanElzakker, Dahlgren, Davis, Dubois, & Shin, 2014). Die Gruppe der Angststörungen beispielsweise umfasst einige der häufigsten psychiatrischen Erkrankungen. Weltweit wird ihre Lebenszeitprävalenz auf 16.6% geschätzt, einzelne Übersichtsarbeiten gehen von über 28% in manchen westlichen Ländern aus (Remes, Brayne, van der Linde, & Lafortune, 2016; Somers, Goldner, Waraich, & Hsu, 2006). Betrachtet man die *global burden of disease*, so gehört diese heterogene Gruppe von Störungen sogar weltweit zu den sechs wichtigsten Krankheitsformen hinsichtlich Morbidität und Mortalität (Baxter et al., 2014). Angststörungen können dabei sehr unterschiedliche Gestalten annehmen, von einer generalisierten Angststörung bis zu spezifischen Phobien, die sich auf konkrete Objekte oder Situationen richten. Ihnen allen ist jedoch zumeist gemein, dass sie von einem maladaptiven Furchterleben charakterisiert sind und dabei mutmaßlich neuronale Systeme rekrutieren, die bei gesunden Menschen einen adäquaten Umgang mit aversiven Stimuli ermöglichen (LeDoux, 2015a, S. 14). Die neurobiologischen Mechanismen der Furcht im gesunden menschlichen Gehirn besser zu verstehen muss daher eine dringliche Aufgabe psychiatrischer Grundlagenforschung sein.

Tatsächlich zählt die Erforschung der neurobiologischen Mechanismen von Furcht zu den erfolgreichsten Programmen der Neurowissenschaft. Wie die Wissenschaftshistorikerin Cathy Gere in einer aktuellen Monographie ausführlich dargelegt hat, standen Experimente zu Schmerzerleben und Furchtkonditionierung beidseits des Atlantiks bereits im 19. Jahrhundert im Vordergrund neurowissenschaftlicher Forschung (Gere, 2017). Ein erheblicher Teil dieser Forschung konnte und kann, insofern er auf invasive Methoden wie single-cell recording oder optogenetische Verfahren baut, aus ethischen wie praktischen Gründen jedoch nur in

Tiermodellen durchgeführt werden.<sup>1</sup> Aufgrund vergleichbarer Verhaltensweisen und ähnlicher Reaktionen des autonomen Nervensystems liegt es nahe, vergleichbare, evolutionär erhaltene neuronale Mechanismen über Speziesgrenzen hinweg anzunehmen (Adolphs, 2013; LeDoux, 2012). Dennoch ist die Übertragbarkeit von am Tiermodell gewonnenen Ergebnissen auf das menschliche Gehirn alles andere als klar und Gegenstand anhaltender Kontroversen (Barrett, Lindquist, et al., 2007; Fanselow & Pennington, 2018; LeDoux, 2014; Phelps & LeDoux, 2005).

Die vorliegende Arbeit möchte daher, in einem eng umgrenzten Feld, eine Brücke zwischen neurobiologischen Ergebnissen aus Furchtkonditionierungsexperimenten im Tiermodell und menschlichem Furchterleben schlagen. Bei der Suche nach neurobiologischen Gemeinsamkeiten über Speziesgrenzen hinweg liegt es dabei nahe, evolutionär hochgradig konservierte Regionen in den Mittelpunkt der Betrachtung zu stellen. Der Hypothalamus, eine Schlüsselregion bei der neuronalen Verarbeitung aversiver Reize, kann dafür als gutes Beispiel dienen. Dies bietet sich auch insofern an, als zahlreiche Studien in den vergangenen Jahrzehnten am Modell von Katzen und Nagetieren aufgezeigt haben, dass unterschiedliche bedrohliche Reize unterschiedliche und teils unabhängige subkortikale Netzwerke rekrutieren – und der hypothalamischen Region hierbei eine Schlüsselrolle zukommt (Kunwar et al., 2015; LeDoux, 2012; Martinez, Carvalho-Netto, Amaral, Nunes-de-Souza, & Canteras, 2008; Tovote et al., 2016; Tovote, Fadok, & Lüthi, 2015). Insbesondere der ventromediale hypothalamische Nucleus (VMH) scheint bei der Differenzierung zwischen unterschiedlichen Furchtmodalitäten entscheidend und andersartig in die Verarbeitung von Furcht vor Artgenossen und Furcht vor Schmerz eingebunden zu sein (Cezario, Ribeiro-Barbosa, Baldo, & Canteras, 2008; Gross & Canteras, 2012; Motta et al., 2009; Silva et al., 2013; Wang, Chen, & Lin, 2015). Basierend auf diesen Vorarbeiten testet die vorliegende Dissertationsschrift erstmals die Hypothese, ob auch im menschlichen Gehirn der VMH differenziell in die neuronale Verarbeitung sozial-induzierter Furcht und Furcht vor Schmerzreizen eingebunden ist.

Die sozialen Bedingungen von Furcht zu untersuchen erscheint im Kontext psychiatrischer Grundlagenforschung dabei von besonderer Bedeutung, und zwar in einem doppelten Sinne. Zum einen scheint es entscheidend, durch Artgenossen ausgelöste Furcht besser zu verstehen, welche nur unzureichend durch klassische Paradigmen der Furchtkonditionierung mittels elektrischer Schmerzreize simuliert werden kann. Zum anderen scheint es zentral, unter anderem zum besseren

---

<sup>1</sup> Zu den wenig ruhmvollen Episoden der neurowissenschaftlichen Grundlagenforschung, in denen besonders vulnerable Mitglieder der Gesellschaft für grausame Experimente missbraucht wurden, siehe ebenfalls Gere (2017).

biologischen Verständnis gesprächstherapeutischer Ansätze, die neuronalen Korrelate sozialer Furchtregulation im menschlichen Gehirn tiefer zu verstehen. Neben der Analyse der VMH-basierten Furchtaktivität untersucht die vorliegende Arbeit daher explorativ die Auswirkungen sozialer Emotionsregulation auf die VMH-Aktivität. Ausgangspunkt ist dabei die Hypothese, dass soziale Präsenz in Form einer während der Furchtkonditionierung anwesenden und beruhigend einwirkenden Person die neuronale Aktivität im VMH modulieren kann.

Die Arbeit gliedert sich in vier Teile. Zunächst erfolgt in einem ersten Teil eine ausführliche Hinführung zur Thematik, eine kurze Erklärung der verwendeten Technik sowie eine Darstellung der die Arbeit leitenden Hypothesen. Der zweite Teil ist ganz der verwendeten Methodik gewidmet, vom Studiendesign bis zu den verwendeten statistischen Modellen für die Ergebnisanalyse. Der dritte Teil stellt, gegliedert nach den zwei zugrunde liegenden Hypothesen, die Ergebnisse des Projektes dar, deren ausführliche Diskussion den vierten Teil einnehmen werden. Ehe diese jedoch sinnvoll geführt werden kann, steht zunächst zu klären, was mit dem Begriff ‚Furcht‘ im Kontext dieser Arbeit überhaupt gemeint sein soll.

## 1.1 Furcht. Eine kurze Begriffsklärung

### 1.1.1 Elemente menschlicher Furcht

‚Furcht‘ befriedigend zu definieren ist kein triviales Unterfangen, wie die eingangs zitierte Bemerkung von Ludwig Wittgenstein betont. Dennoch benötigt die naturwissenschaftliche Betrachtung von Furcht – bei allen phänomenologischen Schwierigkeiten, die das jeweils individuelle menschliche Furchterleben mit sich bringen mag – eine Arbeitsdefinition, mit der sich ‚Furcht‘ operationalisieren lässt.

In Theorien aus Neurobiologie, Psychologie, Philosophie und angrenzenden Bereichen besteht allgemein große Uneinigkeit darüber, was eine Emotion charakterisiert, und beinahe ebenso große Uneinigkeit herrscht, was die Definition von Furcht betrifft (Adolphs, 2013). Zwei zentrale Punkte müssen jedoch Eingang in jede Darstellung finden: (1) die Bezogenheit von Furcht auf einen Stimulus und (2) die anhand physiologischer Veränderungen und Verhaltensantworten messbare Furchtreaktion. Sie sollen auch für die vorliegende Untersuchung leitend sein.

Furcht tritt auf als Reaktion auf einen Stimulus, der vom Organismus als bedrohlich angesehen wird. Furcht ist also stets auf ein Objekt gerichtet, sie ist, im Sinne Franz Brentanos, intentional,<sup>2</sup> und damit, im Gegensatz zu Stimmungen, die über kein klar bestimmbares Objekt verfügen, eine Emotion im klassischen Sinne (Ochsner & Gross, 2005). Das Objekt der Furcht muss vom Organismus ferner als *unmittelbare* Bedrohung wahrgenommen werden, andernfalls wird die resultierende Emotion in der Fachsprache treffender als ‚Angst‘ bezeichnet.<sup>3</sup> Eine bekannte Fassung dieser Unterscheidung findet sich in Freuds *Vorlesungen zur Einführung in die Psychoanalyse*, in denen er schreibt:

Angst bezieht sich auf den Zustand und sieht vom Objekt ab, während Furcht die Aufmerksamkeit gerade auf das Objekt richtet. (Freud, 1917 (1944), S. 410)<sup>4</sup>

Dass die Unterscheidung zwischen Furcht und Angst nicht nur begriffliche Spitzfindigkeit ist, wird auch von aktueller neurobiologischer Forschung unterstützt, die am Rattenmodell unterschiedliche Aktivitätsmuster in der basolateralen Amygdala für die beiden Zustände nachweisen konnte (Lee, Amir, Haufler, & Pare, 2017).

In psychologischen Experimenten kann man sich die unmittelbare Gerichtetheit von Furcht zunutze machen und spezifische visuelle, auditorische oder nozizeptive Stimuli einsetzen, die bei den Probandinnen oder Probanden Furcht auslösen (Delgado, Nearing, LeDoux, & Phelps, 2008; Indovina, Robbins, Nunez-Elizalde, Dunn, & Bishop, 2011). Solche Stimuli führen zu einer emotionalen Reaktion, die typische Veränderungen des Verhaltens sowie verschiedener physiologischer Parameter umfasst (LeDoux, 2014). So ist in Furcht auslösenden Situationen der Sympathikotonus erhöht und der fürchtende Organismus zeigt ein Vermeidungs- oder Bewältigungsverhalten, entsprechend der jeweiligen Situation (Adolphs, 2013). Experimentell lässt sich die Furchtreaktion dementsprechend messen, indem beispielsweise Körperbewegungen wie Flucht- oder Kampfverhalten sowie Parameter, die eine gesteigerte Sympathikusaktivität ausdrücken, wie Hautleitfähigkeit, Pupillendilatation oder Herzfrequenz, beobachtet werden.

Die eigentlichen begrifflichen und theoretischen Schwierigkeiten in der Definition von Furcht beginnen natürlich erst, sobald man diesen behavioristischen Rahmen verlässt und sich mit dem

---

<sup>2</sup> Zur Intentionalität von Emotionen siehe Crane (1998) und Goldie (2009). Zu Intentionalität im Allgemeinen vgl. Jacob (2019).

<sup>3</sup> In der Alltagssprache geht diese sprachliche Differenzierung allerdings häufig verloren (vgl. LeDoux, 2015a, S. 11 in Bezug auf die englischen Begriffe ‘fear’ und ‘anxiety’).

<sup>4</sup> Zugleich konstatiert Freud jedoch im selben Kontext auch eine “gewisse Vieldeutigkeit und Unbestimmtheit im Gebrauche des Wortes ‘Angst’” (Freud, 1917 (1944), S. 410).

beschäftigt, was in den Augen mancher konstitutiv zu Furcht gehört: das subjektive, qualitative Erfahren von Furcht, das menschliche Individuen aus ihrem eigenen bewussten Erleben kennen (LeDoux, 2014).<sup>5</sup> Gegenüber Tierexperimenten scheinen psychologische Experimente mit humanen Probandinnen und Probanden diesbezüglich privilegiert, insofern Menschen eine verbale Selbstauskunft darüber geben können, ob sie Furcht empfinden oder nicht (LeDoux, 2015a). So können menschliche Probandinnen und Probanden beispielsweise mithilfe von Skalen ihr Erleben einordnen und angeben, als wie unangenehm oder angenehm sie eine Situation empfinden („valence“), und wie stark dabei ihre emotionale Erregtheit ist („arousal“). Radikalere Positionen stellen jedoch darüber hinaus das nicht beobachtbare und nicht berichtbare subjektive bewusste Erleben in den Vordergrund, welches in philosophischen Diskursen eng mit dem sogenannten harten Problem des Bewusstseins verknüpft ist (Chalmers, 2018; Clark, Friston, & Wilkinson, 2019). Allerdings scheint es wenig ratsam, derartiges qualitatives Erleben zu einer notwendigen Bedingung von Furcht zu erheben, wie es kürzlich Joseph LeDoux vorgeschlagen hat (LeDoux, 2014, 2015a), will man nicht das philosophisch hochumstrittene Qualia-Problem zu einem konstitutiven Bestandteil der neurowissenschaftlichen Emotionsforschung machen.<sup>6</sup> Zudem droht eine solche dualistische Sichtweise, Furcht auf emotionale Selbstberichte engzuführen und sie künstlich aus ihrem funktionalen Kontext der Gefahrvermeidung herauszulösen (Fanselow & Pennington, 2018).

### 1.1.2 Basis-Emotion oder psychologisches Konstrukt?

In hohem Maße relevant für eine Übertragung von Forschungsergebnissen aus Tiermodellen auf den menschlichen Organismus ist zudem die Frage nach der Phylogenese bestimmter Merkmale. In Bezug auf die evolutionäre Grundlage menschlicher Furcht spiegelt sich diese in den Debatten, ob Furcht eine Basis-Emotion darstellt oder ein psychologisches Konstrukt. Der ersten Meinung entsprechen populäre Positionen, die Furcht als angeborene und biologisch determinierte Reaktion auf bedrohliche Reize betrachten, mit einem klar identifizierbaren, oft über Speziesgrenzen hinweg erhaltenen neuronalen Korrelat. Solche Theorien betrachten Furcht als das unmittelbare Ergebnis evolutionärer Selektion und beschreiben sie als Basis-Emotion. Die Grundannahme solcher Theorien ist, dass es eine begrenzte Anzahl unterscheidbarer Basis-Emotionen gibt, die sich im

---

<sup>5</sup> Für eine philosophische Position, die bewusstes Erleben ins Zentrum einer Emotionstheorie stellt vgl. Goldie (2000, S. 50-83).

<sup>6</sup> Unter Qualia sei hier ganz allgemein der nur introspektiv zugängliche, phänomenale Aspekt mentaler Zustände verstanden (Tye, 2018).

Zuge der Evolution herausgebildet haben und für das Überleben einer Art relevant, also phylogenetisch erklärbar sind. Diese Basis-Emotionen sind angeboren oder zumindest in ihren Grundzügen bei Geburt angelegt, während komplexere Emotionen wie Zuneigung oder Schadenfreude darauf aufbauen und sich im Laufe der ontogenetischen, kulturell bedingten Entwicklung eines Individuums herausbilden (Ekman & Cordaro, 2011, S. 364).

Vertreter eines solchen Emotionsverständnisses berufen sich gern auf Charles Darwin selbst, insbesondere auf dessen *Expression of the Emotions in Man and Animals* von 1872. In diesem Werk unterscheidet Darwin sechs grundlegende emotionale Zustände, die sich im Tierreich beobachten lassen, nämlich Furcht, Freude, Trauer, Ärger, Ekel und Überraschung. In der jüngeren Vergangenheit war es vor allem Paul Ekman, der diesem theoretischen Rahmen in der Emotions- und Affektforschung erneut Prominenz verschafft hat (Ekman, 1998). Ausgehend von einer sorgfältigen Beobachtung unterschiedlicher Gesichtsausdrücke versuchte Ekman in zahlreichen Experimenten über mehrere Jahrzehnte empirisch Darwins These zu untermauern und zu zeigen, dass die sechs bereits genannten Emotionen über Kulturgrenzen hinweg konstant identifizierbar sind und sich ebenfalls eindeutig in anderen Spezies beobachten lassen (Ekman, 1992).<sup>7</sup> Andere berühmte Vertreter einer Basis-Emotionstheorie haben divergierende Listen vorgelegt, beispielsweise Jaak Panksepp, der als übergeordnete Systeme FURCHT, SPIEL, PANIK, WUT, SUCHE, LUST und SORGE vorgeschlagen hat (Panksepp, 2010).<sup>8</sup> Carroll Izard hingegen unterscheidet zwischen Emotionen unterschiedlicher Ordnung unterscheidet und zählt Freude, Trauer, Wut und Furcht zu den Emotionen erster Ordnung, die sich bereits im Säuglingsstadium beobachten lassen (Izard, 2011). Wenngleich zwischen den unterschiedlichen Aufzählungen und Theorien zwar große Unterschiede bestehen, so ist es doch bemerkenswert, dass Furcht einen unangefochtenen Status als Basis-Emotion genießt.

In klarer Abgrenzung zu einer Theorie der Basis-Emotionen vertreten verschiedene Stimmen bereits seit längerem eine Position, die Emotionen nicht als natürliche Arten begreift, die sich unabhängig von ihrer menschlichen Beschreibung in verschiedenen Lebewesen finden lassen, sondern sie als psychologische Konstrukte versteht (LeDoux, 2015a, S. 20). Hierzu zählen beispielsweise Lisa Feldman Barrett und James Russell (Barrett, 2006; Barrett, Lindquist, et al., 2007; Barrett & Russell, 2014; Russell, 2003). Anstatt auf Basis-Emotionen zu rekurren bemühen

---

<sup>7</sup> Die hier genannte und auf Darwin basierende ursprüngliche Liste seiner Basis-Emotionen hat Ekman allerdings im Laufe der Jahre deutlich erweitert.

<sup>8</sup> Die Schreibweise in Großbuchstaben (ursprünglich im Englischen) stammt von Panksepp selbst, der die Begriffe damit von ihrem alltagssprachlichen Gebrauch abgrenzen möchte (Panksepp, 2010, S. 534).

sich derartige dimensionale Emotionstheorie tiefer zu greifen und die Komplexität menschlicher Gefühle in grundlegenden Kategorien zu analysieren. In einem Rückgriff auf Gedanken von William James und Wilhelm Wundt nehmen sie unterhalb der Ebene der Emotionen einen sogenannten Kernaffekt an. Dieser ist durch zwei Dimensionen bestimmt, zum einen durch seine Intensität und die damit einhergehende Erregtheit (*arousal*), zum anderen dadurch, ob er als angenehme oder unangenehm bewertet wird (*valence*). Um von diesem Kernaffekt zu einer Emotion zu gelangen, bedarf es dessen, was Barrett als eine gedankliche Handlung (*conceptual act*) beschreibt. Erst durch eine solche durch äußere Eindrücke und kulturelle Vermittlung geprägte kognitive Bewertung wird der Grundaffekt zu dem, was man gewöhnlich als Emotion beschreibt.

In Bezug auf Furcht hat der für das Feld maßgebliche und an der New York University lehrende US-amerikanische Forscher Joseph LeDoux ein Modell entwickelt, das einer solchen modal gedachten Emotionstheorie Rechnung trägt. LeDoux zufolge entsteht Furcht durch mehrere unabhängige und unterscheidbare neuronale Mechanismen. In einem etwas eigenartig gewählten Bild vergleicht er menschliche Emotionen mit einer Suppe, die ihren komplexen Geschmack aus unterschiedlichen Komponenten und Zutaten erhält (LeDoux, 2015a, S. 226-231). In direkter Abgrenzung zu einer Basis-Emotionstheorie fordert er daher sogar, das Verständnis von menschlichen Emotionen zu „entdarwinisieren“ (LeDoux, 2015a, S. 144f.).

Darwin was right that we have inherited hard-wired circuits from our animal ancestors. [...] But Darwin was wrong that we inherited emotional states of mind, such as feelings of fear, from other animals (LeDoux, 2015b, S. 104).

Eine abschließende Stellungnahme, ob Basis-Emotionen oder dimensionale Modelle eine bessere Erklärung für die menschliche Gefühlswelt liefern, ginge über den Gegenstand dieser Arbeit hinaus, zumal empirische Klärungsversuche bislang sehr gemischte Ergebnisse geliefert haben (Lindquist, Wager, Kober, Bliss-Moreau, & Barrett, 2012; Vytal & Hamann, 2010). Interessant an dieser Debatte für den vorliegenden Kontext ist jedoch, dass selbst die vermeintlich schärfsten Kritiker eines spezieübergreifenden Vergleichs von einer gewissen Konstanz neuronaler Grundlagen von Emotionen ausgehen, die evolutionär konserviert sind. Wenngleich also vielleicht nicht das komplexe Phänomen einer bestimmten Emotion ererbt wird, so gibt es doch gewisse neuronale Pfade, die bei der Entstehung von Emotionen eine zentrale Rolle spielen, angeboren sind und phylogenetisch begründet werden können. Ehe diese in Abschnitt 1.2 näher beleuchtet werden, lohnt jedoch eine kurze Zusammenfassung, um einen Arbeitsbegriff für die folgenden Abschnitte zu skizzieren.

### 1.1.3 Arbeitsbegriff der vorliegenden Untersuchung

In der vorliegenden Arbeit soll Furcht, Ralph Adolphs folgend, als funktioneller Zusammenhang betrachtet werden, der einen unmittelbar drohenden aversiven Stimulus und die darauffolgende Furchtreaktion verbindet (Adolphs 2013). Ein solch verhaltensorientierter Blick erscheint gerechtfertigt und zielführend, um die neuronalen Grundstrukturen menschlicher Furcht zu untersuchen, die phylogenetisch erhalten sind, in anderen Spezies also ebenfalls nur aufgrund von beobachtbarem Verhalten beurteilt werden können. Zudem vermeidet eine derartige methodische Selbstbeschränkung bei der Untersuchung subkortikaler Strukturen unnötige Komplexität durch eine zusätzliche Betrachtung bewussten Erlebens. Ein in wesentlichen Zügen behavioristischer, funktioneller Furchtbegriff umgeht zudem die potentiell unlösbare Debatte zu Qualia und erlaubt einen klaren Blick auf empirisch Verfolgbares. Eine solche methodologische Position vertritt unter anderem auch Robert Rescorla, dessen Lernmodell im Zuge der fMRT-Modellierung verwendet wurde. Wie er einmal treffend bemerkte, scheinen unbeobachtbare subjektive Erfahrungen keinen besonders nutzbringenden neurowissenschaftlichen Forschungsgegenstand darzustellen.<sup>9</sup>

Innerhalb einer funktionellen Betrachtung bleibt selbstverständlich dennoch Raum für eine Würdigung der Selbstauskünfte von Probandinnen und Probanden, insofern diese einen bewussten Zugriff auf ihr Erleben haben. So können sie beispielsweise mithilfe von Skalen ihr Erleben einordnen und anhand der Grundkategorien eines Kernaffektes beschreiben, als wie unangenehm oder angenehm sie eine Situation empfinden und wie stark dabei ihre emotionale Erregtheit ist. Solche verbalen Äußerungen lassen sich jedoch auch im Rahmen eines funktionellen Furchtverständnisses begreifen, ohne einen Zugriff auf das unmittelbare phänomenale Erleben zu postulieren. Schließlich ist für viele sprachliche Äußerungen konstitutiv, dass sie nur eingeschränkt intersubjektiv teilbar sind und keine objektiv messbaren Daten liefern. Für Verbalaussagen über Furcht gilt dies wohl in besonders augenfälliger Weise, gehen ohnehin verbale Selbstauskünfte in den Augen mancher am Eigentlichen der Furcht vorbei. Ein gutes Beispiel hierfür liefert erneut Ludwig Wittgenstein in seinen *Philosophischen Untersuchungen*. Indem er definitorisch vom beobachtbaren Verhalten ausgeht, macht er die Beschränktheit menschlichen Sprechens über Furcht kenntlich, und stützt so indirekt eine funktionale Betrachtung von Furcht:

Was ist Furcht? Was heißt 'sich fürchten'? Wenn ich's mit *einem* Zeigen erklären wollte – würde ich die Furcht spielen. (Wittgenstein, 1984, S. 511)

---

<sup>9</sup> „I do not think that reference to subjective experiences (by which I mean private experiences not subject to independent inter-observer verification) is especially useful.“ (Rescorla, zitiert in LeDoux, 2015a, S. 33).

## 1.2 Neurobiologie der Furcht

### 1.2.1 Furcht als Experimentalobjekt

Ein leitendes Paradigma bei der neurobiologischen Erforschung von Furcht ist die klassische Konditionierung mit aversiven, Furcht induzierenden Stimuli. Bei dieser Form der Konditionierung macht man sich assoziative Lernprozesse zunutze, die einen zunächst neutralen, konditionierten Stimulus (CS) mit einem unkonditionierten Stimulus (US) verknüpfen. Nach erfolgreicher Konditionierung genügt dann der CS, um eine ursprünglich nur mit dem US verbundene Reaktion hervorzurufen. Das berühmteste Beispiel für diese Art der Konditionierung hat bekanntlich Iwan Pawlow zu Beginn des 20. Jahrhunderts beschrieben, dessen Hunde nach wiederholter Paarung eines Tones (CS) mit dargereichtem Futter (US) auch schon auf den bloßen Ton hin Speichelfluss zeigten (Fanselow & Wassum, 2016).

Da Furcht bereits qua Definition auf einen (noch) nicht vorhandenen, möglichen aversiven Stimulus gerichtet ist, bietet sich die klassische Konditionierung zu ihrer Erforschung besonders an. Tatsächlich beruht der überwiegende Teil der Furchtforschung im Tiermodell und am Menschen seit den 1980ern auf Experimenten, die auf dem Prinzip der klassischen Konditionierung aufbauen (LeDoux, 2015a, S. 28f.). Als unkonditionierte, Furcht induzierende Stimuli werden dabei besonders häufig Schmerzreize verwendet, aber auch aversive visuelle, auditive oder olfaktorische Stimuli kommen häufig zum Einsatz.

Ein Problem, das sich bei einer derartigen klassischen Konditionierung von Furcht stellt, besteht in Habituationseffekten. Zahlreiche Experimente haben gezeigt, dass die klassische Konditionierung von Furcht effektiver ist, wenn der unkonditionierte Stimulus nicht stets erwartet ist; die messbaren Furchtreaktionen sind also größer, wenn nicht jedem CS ein US folgt (McNally, Johansen, & Blair, 2011; Rescorla & Wagner, 1972; Sutton & Barto, 1981). Eine mögliche Lösung besteht darin, die Kontingenz, d.h. die Wahrscheinlichkeit einer Paarung von US und CS, im Verlauf eines Experimentes zu variieren. Doch auch hier treten zeitliche Unterschiede im Verlauf der Konditionierung auf, insofern der konditionierte Organismus die Furcht vor dem CS nicht gleichmäßig erlernt, sondern in zunehmend geringerem Maße. Zu Beginn der Konditionierung, also bei den ersten Paaren von CS und US, nimmt die Furcht vor dem CS deutlich zu, bei späteren Paaren hingegen nur noch in wesentlich geringerem Maße (McNally et al., 2011).

Formale Theorien des assoziativen Lernens haben Modelle entwickelt, mit deren Hilfe sich diese Vorgänge mathematisch beschreiben lassen. Sie setzen voraus, dass Furchtkonditionierung, ebenso wie viele andere Lernvorgänge, angetrieben wird von dem Unterschied, der zwischen erwartetem

Stimulus und tatsächlich eingetretenem Stimulus besteht. Einige dieser Lernmodelle werden im Detail weiter unten in Abschnitt 2.6 vorgestellt.

### 1.2.2 Kortikale und subkortikale Furchtkorrelate

Die Frage, wo neuronale Korrelate menschlicher Furcht lokalisiert werden, ist eng mit den zugrunde liegenden Emotionstheorie verknüpft, die oben kurz skizziert wurden. Entscheidend für die vermeintliche Aufgabenverteilung zwischen kortikalen und subkortikalen Arealen dabei ist, welche Rolle höheren kognitive Funktionen für die Genese menschlicher Emotionen zugeschrieben werden. Falls im Sinne einer dimensionalen Theorie die kognitive Bewertung als essentieller Bestandteil menschlicher Emotionen erachtet wird, werden tendenziell phylogenetisch jüngere, kortikale Areale als neuronale Korrelate untersucht. Ein frühes Beispiel dafür bietet bereits William James' Aufsatz *What is an emotion?* von 1884. In ihm legt der Vater der US-amerikanischen Psychologie dar, dass Emotionen Folge einer bewussten Wahrnehmung körperlicher Veränderungen seien, die aufgrund autonomer Reaktionen auf das Objekt der Emotion auftreten.<sup>10</sup> Ein Beispiel von James kann dies verdeutlichen. Wenn eine Person auf einen Bären trifft, so überfällt sie nicht Furcht und läuft *deswegen* vor dem Bären davon. Vielmehr trifft sie auf den Bären, flieht instinktiv vor dem Bären und entwickelt dann, in einer bewussten Reflexion auf dieses Verhalten und die damit einhergehenden physiologischen Veränderungen Furcht (James, 1884). Konsequenterweise stellen für James daher kortikale Areale die wichtigsten Zentren menschlicher Furcht dar, insbesondere sensorische und motorische Areale, da sie unmittelbar mit der Wahrnehmung des bedrohlichen Stimulus und der darauf folgenden beobachtbaren Verhaltensantwort befasst sind. In ähnlicher Manier postulieren zeitgenössische Furchttheorien, die Bewusstsein oder höhere kognitive Funktionen als entscheidend für Emotionen im vollen Sinne betrachten, parietal oder frontal verortete Korrelate bewussten Furchterlebens.

Andere historisch einflussreiche Darstellungen wie die Cannon-Bard-Theorie rücken subkortikale Areal in den Fokus der Betrachtung. So behaupteten Walter Cannon und sein Schüler Philipp Bard bereits in den späten 1920er Jahren, dass Verhaltensantwort und bewusste Emotionen gleichzeitig und unabhängig voneinander infolge eines wahrgenommenen Stimulus entstehen (Bard, 1928; Cannon, 1927, 1931; Dalglish, 2004). Auch bekannte zeitgenössische Theorien wie die dreistufige Emotionstheorie von António Damásio gehen von einer zentralen Rolle subkortikaler Strukturen

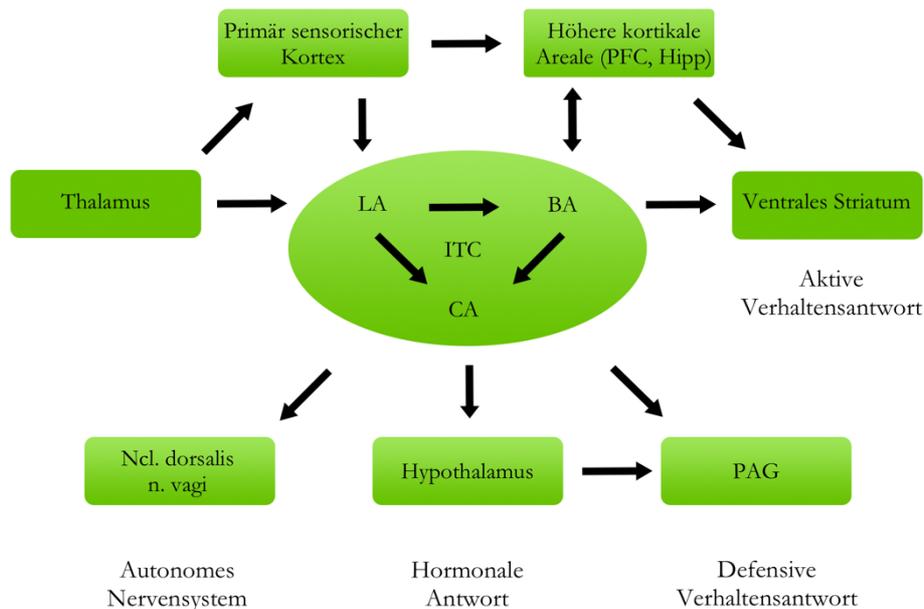
---

<sup>10</sup> Parallel zu James hat bekanntlich der Dänische Physiologe Carl Lange ähnliche Ideen publiziert, weshalb die Theorie auch häufig als James-Lange-Theorie bezeichnet wird (Lange, 1885 [1922]; Prinz, 2004).

aus (Damasio, 1999, S. 60-62). Auf diesen Überlegungen basierend hat LeDoux ein zweistufiges Modell für Furcht entwickelt, mit einem „höheren“ isokortikalen Pfad und einem „niedrigeren“ subkortikalen Pfad, die zwar miteinander interagieren, jedoch weitgehend unabhängig voneinander funktionsfähig sind. Beide Pfade nehmen ihren Ausgang im Thalamus und projizieren letztlich zur Amygdala. Während der schnelle „niedrige“ Weg dies jedoch unmittelbar tut, bezieht der komplexere „höhere“ Pfad isokortikale Areale wie den sensomotorischen Cortex und den Hippocampus mit ein – und ermöglicht so bewusstes Erleben. Eine weiter differenzierte Version dieser Theorie für die Prozessierung visueller Furchtstimuli, die sich auf funktionelle Bildgebung an Menschen und nicht-menschlichen Primaten stützt, haben David Silverstein und Martin Ingvar vorgeschlagen (Silverstein & Ingvar, 2015).

Eine Gemeinsamkeit aller genannten zeitgenössischen Furchtmodelle ist dabei, dass sie der Amygdala, dem Mandelkern, eine zentrale Rolle in der Genese der Furcht zuschreiben. Diese Rolle, basierend auf zahllosen Konditionierungs-Studien an Menschen und Nagetieren seit den 1980er Jahren, ist weitgehend unstrittig, auch wenn die Bewertung im Einzelnen deutlich divergiert. Eine fMRT-Studie von Barrett et al. beispielsweise legt nahe, dass die Amygdala negative Affekte kodiert, die ihrer Theorie nach dann im Rahmen eines *conceptual act* zu einer Emotion werden (Barrett, Bliss-Moreau, Duncan, Rauch, & Wright, 2007). Forschung mit direkter elektrischer Ableitung von tiefen Hirnelektroden bei neurochirurgischen Patienten zeigt, dass die Aktivität einzelner Neuronengruppen innerhalb der Amygdala von den jeweiligen emotionalen Bewertungen der Patienten abhing (Wang et al., 2014). Dies unterstützt die Ansicht, dass die aversive Reizverarbeitung in der Amygdala keineswegs losgelöst von höheren kognitiven Funktionen verläuft, sondern sich aus einem komplexen Wechselspiel übergeordneter kortikaler und subkortikaler Strukturen ergibt. Abbildung 1 zeigt schematisch und stark vereinfacht die wichtigsten Projektionen zur Amygdala sowie einige bedeutende Zielareale.

Die Bedeutung der Amygdala als vermeintliches Furchtzentrum per se wurde dabei zum Teil in der Vergangenheit jedoch überbewertet. So wurde 2012, teils unter Aufmerksamkeit heischenden Überschriften, in der internationalen Fachpresse vom vermeintlich unerklärlichen Phänomen einer Frau berichtet, die trotz bilateralen Amygdalaschadens noch Furcht empfinden konnte (LeDoux, 2015a, S. 38). Um den Fokus zu weiten und neuronale Korrelate von Furcht auch jenseits der Amygdala zu verorten, scheint es daher lohnend, eine in vielen Diskussionen zu Unrecht in den Hintergrund geratene Gehirnregion erneut zu beleuchten, nämlich den Hypothalamus.



**Abbildung 1: Schema subkortikaler neuronaler Projektionen, die in die Verarbeitung aversiver Reize involviert sind.** Im Zentrum der Abbildung steht die Amygdala (LA = laterale, BA = basale, CA = zentrale Kerngruppe; ITC = interkalierte Zellen). Vereinfachtes Schema mit ausgewählten korrelierenden Furchtreaktionen, adaptiert von LeDoux, 2015a, S. 102.

### 1.2.3 Jenseits der Amygdala: die zentrale Rolle des Hypothalamus

Historisch betrachtet ging eine Zuschreibung emotionaler Funktionen an den Hypothalamus der Erforschung der Amygdala chronologisch voraus. Bereits Ende der 1920er Jahre machten Cannon und Bard mit systematischen Läsionsstudien die hypothalamische Region für die Verarbeitung aversiver Reize verantwortlich (Bard, 1928; Cannon, 1931). Dabei griffen sie zurück auf noch frühere Experimente an Hunden und Katzen, die von deutschen und niederländischen Physiologen verantwortet wurden (Dusser de Barenne, 1916; Goltz, 1892; Rothmann, 1910). Cannon und Bards erklärte Zielsetzung bei ihren Versuchen war, William James' Emotionstheorie zu falsifizieren, indem sie die Unabhängigkeit emotionaler Verhaltensantworten von übergeordneten kortikalen Zentren aufzeigten. Dazu entfernten sie 52 Katzen den gesamten Isokortex und beobachteten dennoch eindeutige, wenn auch unkoordinierte und ungerichtete körperliche und autonome Reaktionen auf aversive Reize – ein Verhalten, das sie als „sham rage“ bezeichneten. Bedingung dafür war, dass die „thalamische Region“ aus Thalamus, Hypothalamus und angrenzenden Arealen bei der Dekortikalisierung intakt erhalten wurde (Bard, 1928; vgl. LeDoux, 2015a, S. 87f.).

Forschungsergebnisse der vergangenen Jahre haben den Hypothalamus erneut in den Fokus der Furchtforschung gerückt, insbesondere das ventromediale Kerngebiet (VMH). Dies scheint zunächst überraschend, da der VMH vielen primär als Zentrum der Regulation von Appetit- und Sättigungsgefühlen galt. Bereits in den 1940er Jahren legten stereotaktische Experimente an Ratten eine Verbindung zwischen VMH-Läsionen und Übergewicht nahe, als Bestätigung noch älterer Hypothesen aufgrund klinischer Beobachtungen (Erdheim, 1904; Hetherington, 1941, 1944).<sup>11</sup> Diese Ansicht wurde im Laufe der Jahre widerlegt (Gold, 1973), reformuliert und rehabilitiert (Dhillon et al., 2006; Gold, 1973; King, 2006). Zahlreiche Experimente haben den VMH im Laufe der letzten 50 Jahre jedoch auch mit angeborenen neuronalen Kreisläufen in Verbindung gebracht, die auf Furchtreize reagieren (siehe Colpaert, 1975; Grossman, 1972; Turner, Sechzer, & Liebelt, 1967; Weisman & Hamilton, 1972 für frühe Beispiele solcher Forschung und Gross & Canteras, 2012; LeDoux, 2012; Silva, Gross, & Gräff, 2016 für aktuelle Reviews).

Dabei fanden sich unter anderem Indizien, dass der VMH insbesondere bei der Differenzierung zwischen Furchtmodalitäten entscheidend und selektiv bei der Verarbeitung sozialer Furchtreize involviert ist. Zwei jüngere immunhistochemische Studien (Motta et al., 2009; Silva et al., 2013) haben anhand der Expression von fos- und c-fos als indirekte Marker neuronaler Aktivität gezeigt, dass im Gehirn von Mäusen sozial aversive Reize neuronale Pfade rekrutieren, die den VMH einschließen. Bedrohliche Reize durch aggressive Artgenossen rekrutieren also hypothalamische Kerngebiete, darunter den VMH, wo dies unter identischen Bedingungen bei drohenden Schmerzreizen unterbleibt (Cezario et al., 2008; Gross & Canteras, 2012; Kunwar et al., 2015; LeDoux, 2012; Tovote et al., 2016; Tovote et al., 2015; Wang et al., 2015). Kunwar et al. (2015) haben die Bedeutung des VMH für ein erfolgreiches Abwehrverhalten auf Furchtreize hin weiter bestätigt, indem sie VMH-Zellen, die Steroidogenic Factor 1 (SF1) exprimieren, optogenetisch manipuliert haben und so zeigen konnten, dass kein Amygdala-Input nötig ist, um ein verteidigendes Furchtverhalten in Mäusen zu erzeugen. In einem expliziten Angriff gegen „Amygdala-zentristische“ Ansichten legen die Autoren dar, dass der VMH nicht lediglich ein Relay in der Verschaltung furchtspezifischer Amygdalainformationen darstellt, sondern aufgrund der Amygdala-unabhängigen Genese von Furchtreaktionen als eigenständiges emotionales Areal betrachtet werden sollte (Kunwar et al., 2015).

---

<sup>11</sup> Vgl. für einen umfassenden historischen Überblick auch King (2006).

## 1.3 Furcht in sozialen Kontexten: Konzepte und neurobiologische Grundlagen

### 1.3.1 Sozial induzierte Furcht

Die Ergebnisse zur Rolle des VMH bei bestimmten Furchtmodalitäten sind nicht zuletzt deswegen bedeutsam, da sie Hinweise auf die spezifischen neuronalen Grundlagen sozial induzierter Furcht liefern. Da Menschen außerhalb experimenteller Versuchsanordnungen selten regelmäßigen Stromstößen ausgesetzt sind, soziale Interaktionen hingegen häufiges Objekt von Phobien sind, dürfte ein paradigmatischer Wechsel in der Furchtforschung von hohem klinischen Interesse sein. In der Tat hat sich in den vergangenen zehn Jahren die neurowissenschaftliche Forschung zunehmend diesem Thema zugewandt und untersucht, wie Furcht in sozialen Kontexten entsteht und weitergegeben wird. Schon 2007 konnte die Gruppe um Elizabeth Phelps in einer fMRT-Studie zeigen, dass die bloße Beobachtung einer Furcht empfindenden Person vergleichbare neuronale Aktivitätsmuster hervorruft wie der aversive Stimulus selbst (Olsson, Nearing, & Phelps, 2007). Furcht scheint also auch auf neuronaler Ebene nachvollziehbar in sozialen Interaktionen erlernt zu werden (Olsson & Phelps, 2007).

Um das soziale Erlernen von Furcht untersuchen zu können, wurden auch neue Konditionierungsparadigmen entwickelt. Etabliert hat sich hierbei eine Kombination von furchtvollen menschlichen Gesichtern mit menschlichen Schreien (Britton et al., 2013; Lau et al., 2008). Teils wurde dieses Paradigma auch schon erfolgreich in direktem Vergleich zu elektrischen Stromstößen verwendet, um die Vergleichbarkeit der unterschiedlichen Paradigmen zu evaluieren (Glenn, Lieberman, & Hajcak, 2012). Die vorliegende Arbeit ist unseres Wissens nach jedoch die erste, die einen solchen Vergleich mit funktioneller Bildgebung zusammenbringt.

### 1.3.2 Soziale Emotionsregulation

Der Mensch als *zoon politikon*, als Gemeinschaft bildendes Lebewesen, ist seiner Furcht oft nicht allein ausgesetzt, sondern erlebt furchteinflößende Reize zusammen mit anderen. Dabei kann bereits die bloße Anwesenheit einer anderen Person helfen, negative Affekte zu modulieren (Eisenberger, 2013). Erfolgt eine solche Beeinflussung fremder Gefühle durch die anwesende Person bewusst und zielgerichtet, so kann man von interpersonaler oder sozialer *Emotionsregulation* sprechen (Gross, 2015; Williams, Morelli, Ong, & Zaki, 2018; Zaki & Williams, 2013). Dies erfolgt in begrifflicher Abgrenzung von sozialer *Emotionsmodulation*, einem Prozess, der nicht notwendig durch eine zielgerichtete Beeinflussung emotionaler Vorgänge charakterisiert ist (Xie et al., 2016). Abhängig davon, ob eine solche zielgerichtete Einflussnahme von der betroffenen Person ausgeht,

beispielsweise indem sie aktiv um Unterstützung bittet, oder von einer dritten Person von außen initiiert wird, kann man ferner zwischen extrinsischer und intrinsischer sozialer Emotionsregulation unterscheiden (Gross, 2015).

Die soziale Regulation aversiver Emotionen ist dabei nicht nur im Alltag von hoher Relevanz. Auch bei der Behandlung psychiatrischer Erkrankungen wie Angststörungen oder depressiver Störungen, bei denen intrapersonale Strategien zur erfolgreichen Emotionsregulation nicht mehr ausreichen, kommt der sozialen Emotionsregulation eine entscheidende Rolle zu (Hofmann, 2014; Marroquín, 2011). So kann sie beispielsweise im Rahmen einer verhaltenstherapeutisch orientierten Psychotherapie dazu dienen, dass Patienten ihre Emotionen besser begreifen und, vermittelt durch die soziale Regulation, selbst Strategien entwickeln, um ihre Emotionen erfolgreich zu regulieren (Berking, Ebert, Cuijpers, & Hofmann, 2013; Grecucci, Theuninck, Frederickson, & Job, 2015).

Aufgrund ihrer hohen klinischen Relevanz ist die soziale Emotionsregulation seit einigen Jahren Gegenstand umfangreicher neuropsychologischer Betrachtung. Dabei konnte gezeigt werden, dass soziale Emotionsregulation mittels verbaler oder visueller Stimuli erfolgreich modelliert werden kann und sowohl bei sozial induzierter Furcht (Onoda et al., 2009) als auch bei Furcht vor elektrischen Stromstößen im experimentellen Rahmen wirksam ist (Eisenberger et al., 2011; Morriss, Bell, Johnstone, Van Reekum, & Hill, 2019). Die neuronalen Grundlagen sozialer Emotionsregulation scheinen im menschlichen Gehirn dabei eng mit Arealen verbunden, die allgemein bei der Verarbeitung sozialer Stimuli rekrutiert werden (Xie et al., 2016). Diese umfassen insbesondere anteriore und posteriore Areale des Gyrus cinguli, den medialen präfrontalen Kortex, Präkuneus sowie die Grenzregion zwischen Parietal- und Temporallappen (TPJ) (Reeck, Ames, & Ochsner, 2016) Eine vorhergehende Studie aus der Arbeitsgruppe um Christian Sorg, an der sich die vorliegende Arbeit in vielen Punkten orientiert, konnte zudem mithilfe funktioneller Bildgebung in Ruhemessungen zeigen, dass soziale Emotionsregulation das sogenannte Default Mode Netzwerk rekrutiert, ein Netzwerk intrinsischer niederfrequenter neuronaler Aktivität, das bereits in verschiedenen Vorstudien mit sozialen und affektiven Vorgängen in Verbindung gebracht wurde (Xie et al., 2016).<sup>12</sup>

---

<sup>12</sup> Hinweise für die zentrale Rolle des DMN in sozialen Kontexten bieten unter anderem Amft et al., 2015; Mars et al., 2012; Northoff et al., 2006; Schilbach, Eickhoff, Rotarska-Jagiela, Fink, & Vogeley, 2008.

## 1.4 Funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT)

### 1.4.1 Physikalische, physiologische und technische Grundlagen

Magnetresonanztomographie (MRT) stellt ein nicht-invasives Untersuchungsverfahren dar, das sich die physikalischen Eigenschaften von Wasserstoffionen zunutze macht, um detaillierte Bilder von Geweben zu erzeugen. Im Wesentlichen wird diese hier als bekannt vorausgesetzt und sei daher nur in groben Zügen skizziert. Innerhalb des MRT-Scanners sorgt ein starkes homogenes Magnetfeld zunächst dafür, dass sich die Wasserstoffionen innerhalb eines Körpers, z.B. in Wassermolekülen, entlang der magnetischen Feldlinien ausrichten. In einem zweiten Schritt regt ein Radiofrequenzimpuls (RF) diese Protonen so an, dass sie zeitweise ihre Ausrichtung in Bezug auf das Magnetfeld verändern. Bei der Rückkehr der Protonen in ihre ursprüngliche Ausrichtung wird die zuvor absorbierte Energie des RF-Impulses wieder freigesetzt und sendet damit ein messbares Signal aus, das von einer Empfänger-Spule detektiert werden kann (Huettel, Song, & McCarthy, 2014, S. 67f.).

Funktionelle MRT (fMRT) erweitert dieses grundlegende Modell in einer entscheidenden Hinsicht. Zusätzlich zu den genannten Wasserstoffionen macht es sich die magnetischen Eigenschaften von Hämoglobin zunutze, welche sich in Abhängigkeit von der Oxygenierung des Moleküls unterscheiden. Aufgrund der unterschiedlichen Spin-Zustände des zentralen Eisenatoms ist desoxygeniertes Hämoglobin, im Gegensatz zum diamagnetischen Zustand oxygenierten Hämoglobins, paramagnetisch und stört daher das vom MRT-Gerät erzeugte Magnetfeld (Suetens, 2017, S. 102f.). Ausgehend von diesem unterschiedlichen Verhalten lässt sich ein Kontrast in Abhängigkeit vom Oxygenierungszustand des Blutes, zu Englisch blood-oxygenation level dependent (BOLD), errechnen. Dieser Kontrast erlaubt die Zuordnung von erhöhtem Blutfluss zu bestimmten Hirnregionen mit hoher zeitlicher und örtlicher Auflösung. Die bloße Beobachtung von Durchblutungsveränderungen in bestimmten Gehirnarealen wäre jedoch nur von begrenztem Interesse ohne das Phänomen der neurovaskulären Kopplung.

### 1.4.2 Ereignisbezogene fMRT

Bereits 1881 beschrieb der italienische Neurowissenschaftler Angelo Mosso eine Zunahme zerebraler Durchblutung bei einem Probanden, der mittags still das Angelus-Gebet verrichtete. Mosso stellte daher die Hypothese auf, dass zerebraler Blutfluss und mentale Aktivität miteinander korrelieren (Mosso, 1881, S. 70-74; Zago, Ferrucci, Marceglia, & Priori, 2009). Die enge Verbindung von neuronaler Aktivität und Durchblutungszunahme, welche inzwischen als

etablierte Erkenntnis gelten darf (Attwell & Iadecola, 2002), wird auch als neurovaskuläre Kopplung bezeichnet. Aufgrund dieses Phänomens kann der BOLD-Kontrast daher nicht nur eine bloße Durchblutungsveränderung erkennen, sondern indirekt auch Änderungen neuronaler Aktivität anzeigen, wie sie beispielsweise nach der Präsentation eines bestimmten Stimulus auftreten. Auf diesem Grundprinzip beruht die ereignisbezogene fMRT, die im Verlauf eines Experiments die BOLD-Aktivität misst.

Für eine Interpretation der so erhobenen fMRT-Rohdaten sind mehrere nachgeschaltete Analyseschritte notwendig, die je nach Analysemethode divergieren. Im Falle ereignisbezogener fMRT müssen die Daten zunächst entsprechend des Studiendesigns in unterschiedliche Zeitabschnitte aufgeteilt werden, die der Präsentation oder Abwesenheit der unterschiedlichen Stimuli entsprechen. Da fMRT-Bildgebung prinzipiell differenzielle Unterschiede untersucht ist dieser Schritt notwendig um unterschiedliche Bedingungen sowie eine Grundaktivität zu etablieren, mit der andere Bedingungen verglichen werden können (Huettel et al., 2014, S. 368-370). Um eine Vergleichbarkeit zwischen unterschiedlichen Probanden und Durchläufen zu ermöglichen, muss das fMRT-Signal in einem zweiten Schritt normalisiert, d.h. auf den vorgegebenen Raum eines standardisierten neuroanatomischen Modells angepasst werden, um eine Vergleichbarkeit trotz anatomischer Unterschiede zu erlauben (Enchev, 2009). Schließlich wird in Abhängigkeit vom Studiendesign ein mittleres BOLD-Signal für eine bestimmte Bedingung errechnet, in der Regel von mehreren Teilnehmern, jedoch stets von mehreren Versuchsdurchläufen. Dieser Schritt ist notwendig um das tendenziell schwach ausgeprägte BOLD-Signal von einem Hintergrundrauschen anderer physikalischer und physiologischer Vorgänge unterscheiden zu können (Buxton, 2010).

#### 1.4.3 Modellbasierte fMRT

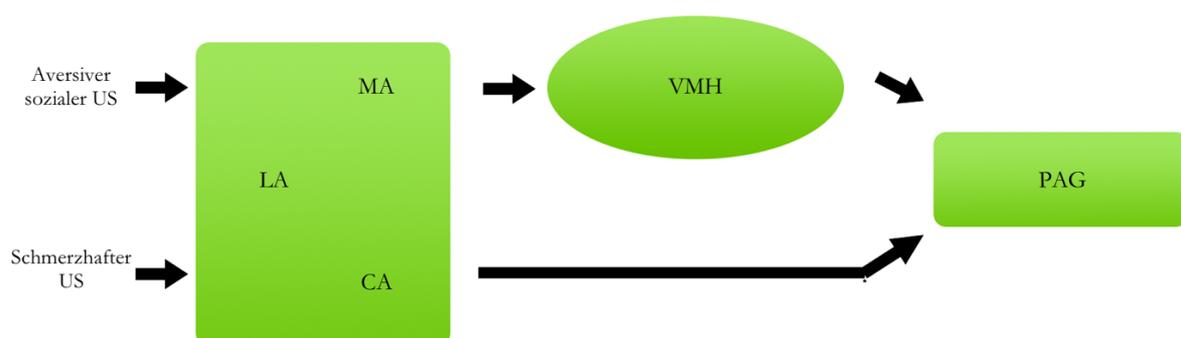
Die modellbasierte fMRT geht über diese Kernmodellierung noch einen entscheidenden Schritt hinaus, indem sie mathematische Modelle in die Berechnung der Ergebnisse miteinbezieht, die beispielsweise auf Verhaltensbeobachtungen beruhen. In einer einfachen Variante kann dabei für jeden einzelnen Zeitpunkt des Versuchs basierend auf solchen Beobachtungen ein Wert berechnet werden, mit dem die BOLD-Aktivität für den betreffenden Zeitpunkt multipliziert wird. Ein solches Vorgehen, das als parametrische Modulation bezeichnet wird, erlaubt eine stärker differenzierte Darstellung gradueller Aktivitätsunterschiede als es eine bloße Unterscheidung zwischen An- und Abwesenheit eines Stimulus erlauben würde.

In der vorliegenden Arbeit, die unterschiedliche Lernmodelle für die Modulation der fMRT-Rohdaten verwendet, kann damit beispielsweise die graduelle Sicherheit dargestellt werden, mit der ein aversiver Stimulus erwartet wird. Dem Vorgehen liegt die Annahme zugrunde, dass die empfundene Furcht abhängig ist von der Sicherheit, mit der ein aversives Ereignis erwartet wird – ein Vorgehen, das sich bereits verschiedene andere Studien zunutze gemacht haben (Gläscher & Büchel, 2005; Mulej Bratec et al., 2017). Im Fokus der Analysen steht daher auch nicht die neuronale Aktivität, die ein bestimmter Stimulus erzeugt, sondern Aktivität, die in Erwartung eines aversiven Reizes messbar ist – und daher einer Situation tatsächlicher Furcht entspricht.

## 1.5 Hypothesen der vorliegenden fMRT-Studie

### 1.5.1 Differenzielle Aktivitätsunterschiede im ventromedialen Hypothalamus

Ausgehend von den unter 1.2 und 1.3 dargelegten Ergebnissen aus der Forschung am Tiermodell untersucht die vorliegende Arbeit die Rolle des Hypothalamus bei der neuronalen Verarbeitung Furcht-induzierender Reize. Leitend beim Design des fMRT-Experiments war dabei spezifisch die Hypothese, dass auch im menschlichen Gehirn der VMH unterschiedliche Aktivitätsmuster in Abhängigkeit von der jeweiligen Furchtmodalität zeigt und differenziell bei sozial-induzierter Furcht im Vergleich zu Schmerz-induzierter Furcht involviert ist (s. Abb. 2). Gestützt wird diese Annahme von der Beobachtung, dass eine direkte elektrische Stimulation des VMH im Zuge der operativen Implantation eines tiefen Hirnstimulators am wachen Patienten Panikattacken auslösen kann (Wilent et al., 2010). Abgesehen von diesem inzidentellen Fallbericht steht jedoch bislang eine Untersuchung der Verbindung von VMH und Furcht am menschlichen Gehirn noch aus.



**Abbildung 2: Hypothese 1: Soziale Furcht und der VMH.** Vereinfachtes Schema der Verarbeitung sozialer und nicht-sozialer aversiver Stimuli auf subkortikaler Ebene, das die Rolle des VMH im Kontext sozialer Furcht darstellt. Informationen über aversive soziale Stimuli werden zunächst in der lateralen und

medialen Amygdala integriert und von dort an den VMH weitergeleitet, ehe es zu einer Aktivierung des periaquäduktalen Graus (PAG) kommt, das die physiologische und behaviorale Furchtreaktion bestimmt. Aversive Stimuli ohne sozialen Kontext wie einfache Schmerzreize überspringen die Verarbeitung im VMH und werden unmittelbar von der zentralen Amygdala ans PAG projiziert (vereinfacht nach Gross & Canteras, 2012).

### 1.5.2 Modulation durch soziale Emotionsregulation

In der Annahme, dass der VMH tatsächlich differenziell bei der Prozessierung sozial aversiver Stimuli involviert ist, untersucht die Arbeit in einem zweiten Schritt die Auswirkungen sozialer Emotionsregulation auf die VMH-Aktivität. Die Analyse erfolgte daher erneut mit Blick auf ein eng umschriebenes hypothalamisches Kerngebiet; eine umfassende Untersuchung der Effekte sozialer Präsenz findet sich an anderer Stelle (Mulej Bratec et al., 2020). Als Hypothese dieser stärker explorativen Analyse diente dabei die Annahme, dass die sozial-induzierte Aktivität im VMH in besonderem Maße durch soziale Emotionsregulation in Form einer anwesenden unterstützenden Person beeinflusst werden kann.

## 2. Methoden

### 2.1 Studienteilnehmerinnen

An der vorliegenden Studie, durchgeführt am Klinikum rechts der Isar, nahmen insgesamt 32 Personen teil. Hiervon mussten bei der Auswertung einige Teilnehmerinnen aufgrund zu starker Kopfbewegungen während der fMRT-Messungen ausgeschlossen werden; als Ausschlusskriterium dienten dabei Kopfbewegungen in sagittaler, frontaler oder transversaler Richtung von mehr als einem Voxel (d.h. Bewegungen  $>2\text{mm}$ ). Bei den Messungen ohne soziale Präsenz handelte es sich dabei um 3 Personen, sodass die Analyse 29 Teilnehmerinnen zwischen 18 und 28 Jahren umfasste (mittleres Alter 23,3 Jahre, Standardabweichung 2,4 Jahre). Im Rahmen der Messungen mit sozialer Präsenz mussten drei weitere Personen aufgrund zu großer Kopfbewegungen ausgeschlossen werden. Die verbleibenden 26 teilnehmenden Personen hatten ein mittleres Alter von 23,6 Jahren (Standardabweichung = 2,5 Jahre). Um geschlechtsspezifische neuronale Unterschiede bei der Emotionsverarbeitung und speziell auch bei der Furchtkonditionierung als konfundierende Faktoren auszuschließen, wurden ausschließlich Frauen zur Teilnahme eingeladen (Jackson, Payne, Nadel, & Jacobs, 2006).

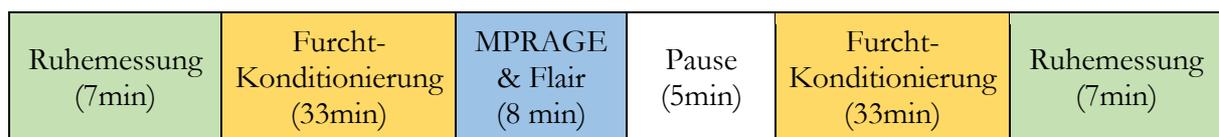
Die Probandinnen wiesen keine psychiatrischen oder neurologischen Vorerkrankungen in ihrer Krankengeschichte auf, nahmen zum Zeitpunkt der Studie keine psychotrope Medikation ein und hatten Deutsch als Muttersprache erlernt. Zudem bevorzugten alle Teilnehmerinnen im Alltag den Gebrauch der rechten Hand und erzielten im Edinburgh Handedness Inventory (Oldfield, 1971) Werte zwischen 83 und 100 (Mittelwert 94,7; Standardabweichung = 6,0).

Die Durchführung der Studie wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Technischen Universität München genehmigt. Alle Probandinnen wurden im Vorfeld ausführlich über den Ablauf der Studie, die verwendeten Stimuli und Messmethoden sowie mögliche Risiken der Teilnahme aufgeklärt. Es bestand die Gelegenheit für Nachfragen und die Probandinnen hatten auch im Verlauf der Studie jederzeit die Möglichkeit, ihre Teilnahme ohne Angabe von Gründen zu beenden. Alle Teilnehmerinnen erteilten schriftlich ihre Einwilligung und wurden im Anschluss an das Experiment für ihre Mitarbeit finanziell entschädigt. Im Falle eines Abbruchs wurde die Entschädigung anteilig ausbezahlt.

## 2.2 Studiendesign

### 2.2.1 Ablauf des Experiments

Zu Beginn des Experiments durchliefen die Probandinnen eine 20-minütige Trainingsphase, in der sie mit dem Prozedere vertraut gemacht wurden und trainierten, Vorhersagen im Rahmen der Furchtkonditionierung zu machen (s. 2.2.2). Anschließend wurden sie gebeten, mehrere psychometrische Fragebögen auszufüllen (s. 2.4), ehe die eigentliche Testphase begann. Diese gliederte sich in insgesamt sechs Abschnitte (Abb. 3). Am Anfang des Experiments stand eine 7-minütige fMRT-Ruhefunktionsmessung, während derer die Probandinnen angehalten waren, mit geschlossenen Augen ohne spezielle Aufgabe im MRT zu liegen. Es folgte der erste der zwei 33-minütigen Durchgänge der Furchtkonditionierung (s. Abschnitt 2.2.3), an den sich zwei anatomische MRT-Sequenzen anschlossen. Im Anschluss hatten die Probandinnen eine kurze Pause von ca. 5 Minuten, ehe der zweite Durchgang der Furchtkonditionierung begann. Am Ende der Messungen stand, spiegelbildlich zum Anfang, eine erneute Ruhefunktionsmessung von sieben Minuten.



**Abbildung 3: Ablauf des Experiments.** Die unterschiedlichen Farben entsprechen den verschiedenen verwendeten fMRT-Sequenzen.

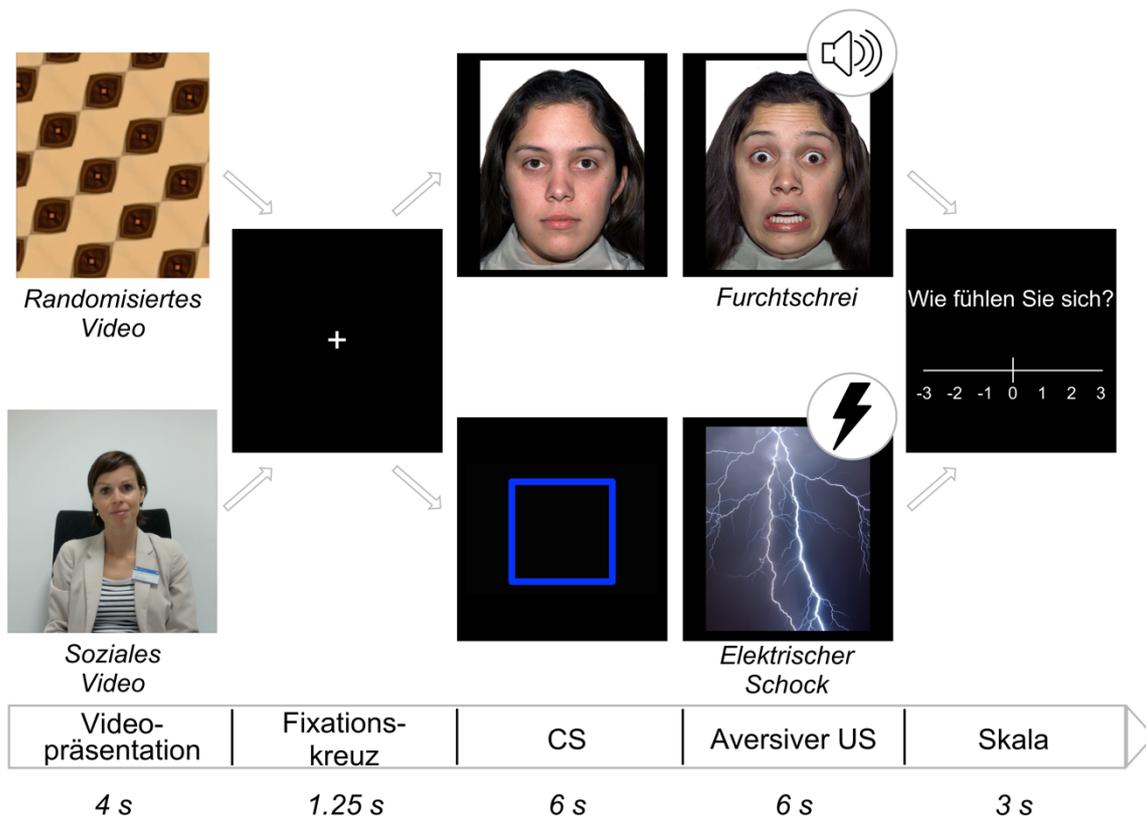
### 2.2.2 Experimentelles Paradigma: klassische Konditionierung

Das experimentelle Paradigma unseres Versuchs bestand in klassischer Konditionierung von Furcht mithilfe aversiver Stimuli und orientierte sich an vorherigen Experimenten (Mulej Bratec et al., 2015; Mulej Bratec et al., 2017). Dazu absolvierten alle Teilnehmerinnen zwei Konditionierungsdurchgänge, einen mit sozialen (Soc) und einen mit nicht-sozialen (NonSoc) aversiven Stimuli. Als Stimuli wurden dabei Furchtschreie als soziale und elektrische Schocks als nicht-soziale unkonditionierte Stimuli verwendet (s. Abschnitt 2.2.3). Innerhalb eines Durchgangs des Konditionierungsparadigmas kamen ausschließlich entweder die sozialen oder die nicht-sozialen aversiven Stimuli zum Einsatz. Die Reihenfolge, in der die Stimuli zuerst auftraten, war unter den Probandinnen systematisch balanciert. Um den Lernprozess der Probandinnen und den Erfolg der Konditionierung mithilfe mathematischer Modelle überprüfen und modellieren zu

können, waren die Probandinnen während der zwei Konditionierungsdurchgänge dazu angehalten vorherzusagen, wann auf einen konditionierten Stimulus (CS) ein unkonditionierter Stimulus (US) folgte.

Dazu bestand jeder Konditionierungsdurchgang aus 80 einzelnen Versuchen, in denen die Teilnehmerinnen diese Vorhersageaufgabe erfüllen sollten. Jeder dieser Versuche begann mit einem 4sekündigen Video, entweder mit Simulation sozialer Präsenz oder mit aus den Videoaufnahmen gewonnenen randomisierten Sequenzen. Nachdem die Probandinnen ein weißes Fixationskreuz auf schwarzem Grund für 1.25 Sekunden sehen konnte, begann die eigentliche Konditionierung mit der Präsentation der konditionierten Stimuli, zwei geometrischen Figuren im nicht-sozialen und zwei neutralen weiblichen Gesichtern im sozialen Durchgang. Während der ersten 3 Sekunden der CS-Präsentation waren die Teilnehmerinnen dazu angehalten vorherzusagen, ob ein US folgen würde oder nicht. Die Vorhersage erfolgte per Knopfdruck mit dem rechten Zeige- oder Mittelfinger (Zeigefinger: US erwartet, Mittelfinger: kein US erwartet). In der Hälfte der Versuche folgte ein US, und die Teilnehmer hörten als Stimulus für soziale Furcht einen 3sekündigen Furchtschrei und sahen zeitgleich das Bild einer sich fürchtenden Frau (Soc). Danach wurde der Bildschirm für 3 Sekunden schwarz. Im Durchgang der nicht-sozialen Furchtkonditionierung wurde als US für 2ms ein unangenehmer elektrischer Stimulus appliziert, der eine Sekunde lang vom Bild eines Blitzes begleitet wurde. Anschließend blieb der Bildschirm für 5 Sekunden schwarz. Sofern kein US präsentiert wurde, sahen die Teilnehmerinnen für 6 Sekunden einen schwarzen Bildschirm. Am Ende jedes Versuchs stuften die Probandinnen die Valenz ihres aktuellen emotionalen Befindens auf einer Skala von -3 (sehr schlecht) bis +3 (sehr gut) ein, beginnend bei 0, mit Zwischenschritten von jeweils 1. Zwischen den einzelnen 80 Versuchen lag ein variabler Zeitabstand von jeweils wenigen Sekunden (inter-trial interval 2.25s bis 6.75s).

Die Abbildung 4.1 stellt den Ablauf eines Versuches für die soziale wie auch für die nicht-soziale Furchtkonditionierung dar, mittels elektrischer Schmerzreize beziehungsweise Furchtschreien. Zur Untersuchung der zweiten Hypothese wurde diese Untersuchung erneut durchgeführt, wie auf Abbildung 4.2 dargestellt, wobei zusätzliche eine soziale Intervention erfolgte. Diese bestand darin, dass die Probandinnen vor Beginn der fMRT-Messung sowie in der Pause zwischen den Messungen mit einer am Klinikum rechts der Isar tätigen klinischen Psychologin sprechen konnten. Während der eigentlichen Messung konnte die Psychologin die Teilnehmerinnen vermeintlich sehen und zu ihnen sprechen; tatsächlich handelte es sich aus praktischen Gründen jedoch um kurze Videosequenzen. Eine Liste der verwendeten Sätze findet sich im Appendix 2.



**Abbildung 4: Versuchsablauf mit und ohne soziale Präsenz.** Modifiziert nach Mulej Bratec et al., 2020.

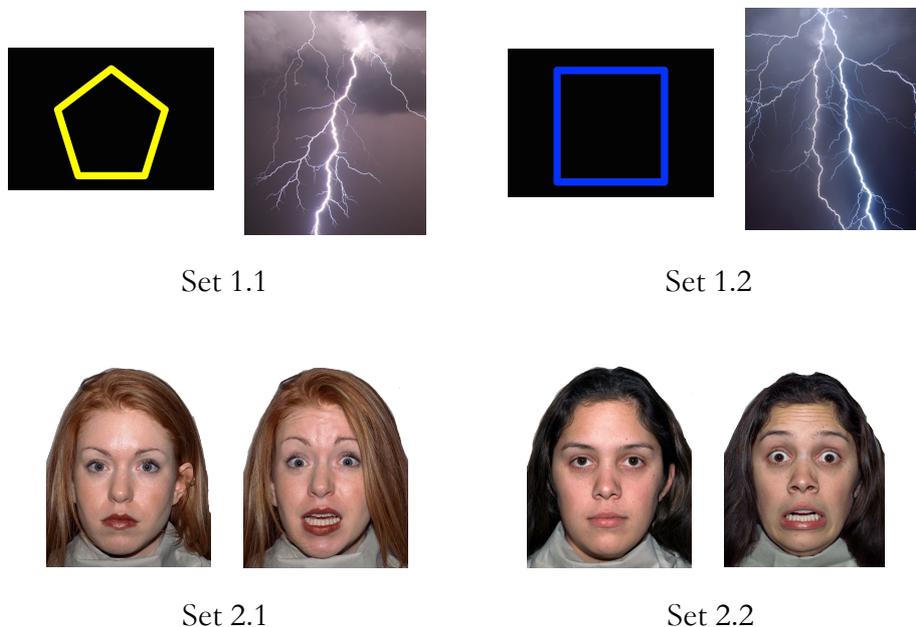
### 2.2.3 Verwendete Stimuli

Bei der Furchtkonditionierung kamen zwei unterschiedliche Typen von Stimuli zum Einsatz, um in den zwei Konditionierungsdurchläufen entweder nicht-soziale Furcht vor Schmerz oder sozialbedingte Furcht zu induzieren. Für jeden der beiden Stimulustypen wurden zwei unterschiedliche CS-US-Paare gewählt (CS1+US1, CS2+US2), die sich im Verlauf des Experiments abwechselten, um das experimentelle Design zu maskieren (Gläscher & Büchel, 2005; Mulej Bratec et al., 2015).

Als Stimulus für nicht-soziale Furcht vor Schmerz dienten elektrische Schocks, die für zwei Millisekunden mithilfe eines DC-Stimulators zum MRT-Gebrauch (BIOPAC STM200) über radio-transluzente Elektroden (BIOPAC EL509) dorsal am rechten Handgelenk der Probandinnen appliziert wurden. Um die subjektive Intensität der elektrischen Stimulation zwischen den Teilnehmerinnen vergleichbar zu machen, wurde die Intensität der Stromschläge vor Beginn des Experiments für jede Probandin individuell kalibriert. Angefangen mit einer Spannung von 20V wurde die Intensität der Schocks in Schritten von jeweils 5V so lange erhöht, bis die Teilnehmerinnen sie als subjektiv unangenehm, aber noch nicht schmerzhaft empfanden. Die

verabreichten Stimuli lagen zwischen 37.5V und 85.3V, mit einem Mittelwert von 58.8 V (sd = 13.3V). Während die Probandinnen einen Stromschlag erhielten, wurde ihnen zugleich jeweils für 1 Sekunde eines von zwei Bildern eines Gewitterblitzes präsentiert. Mit den zwei unterschiedlichen US assoziiert waren zwei geometrische Figuren, ein gelbes Fünfeck und ein blaues Quadrat, die als CS ohne soziale Bedeutung die nicht-sozialen US vorhersagten (s. Abb. 5 1.1 und 1.2 für die entsprechenden CS-US-Paare).

Um soziale Furcht zu induzieren, kamen zwei unterschiedliche Frauenschreie von jeweils 3 Sekunden Dauer als unkonditionierte Stimuli zum Einsatz, zusammen mit den Bildern zweier furchtsamer Frauengesichter. Die Schreie wurden der International Affective Digitize Sounds Database entnommen (IADS-2; NIMH Center for the Study of Emotion and Attention, University of Florida; Bradley & Lang, 2007), wo sie als Furcht vermittelnde Schreie von mittelhoher bis hoher Valenz und Erregung aufgeführt sind, und den Teilnehmerinnen mittels MRT-kompatibler Kopfhörer präsentiert. Als vorhersagende konditionierte Stimuli wurden zwei neutrale Frauengesichter verwendet. Sowohl die neutralen CS- als auch die furchtsamen US-Gesichter entstammten der Datenbank International Affective Picture System (IAPS; NIMH Center for the Study of Emotion and Attention, University of Florida; Lang, Bradley, & Cuthbert, 1997). Die jeweiligen Paare von CS und US sind unten dargestellt (Abb. 5, 2.1 und 2.2). Die Wahl sämtlicher CS-US-Paare erfolgte in Anlehnung an vorhergehende Studien (Glenn, Lieberman, et al., 2012).



**Abbildung 5: Gepaarte CS und US.** Set 1.1 und 1.2 zeigen die verwendeten Paare für nicht-soziale, 2.1 und 2.2 die Stimuli für sozial-induzierte Furchtkonditionierung.

#### 2.2.4 Variation der Stimuluskontingenz

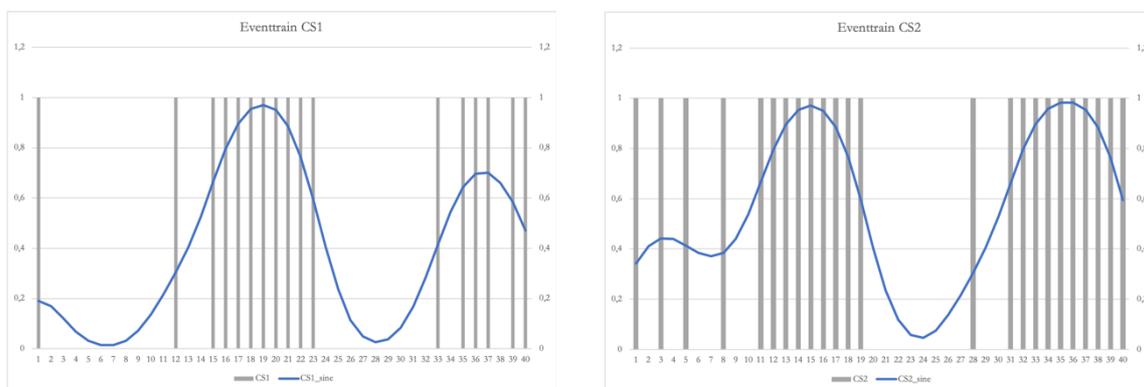
Damit die Teilnehmerinnen kontinuierlich ihre Vorhersagen anpassen, das heißt: lernen mussten, war die Wahrscheinlichkeit (Kontingenz), dass ein US präsentiert wurde, im Verlauf des Experiments systematisch manipuliert. Die Methode folgte dabei eng dem Vorgehen früherer Experimente (Gläscher & Büchel, 2005; Mulej Bratec et al., 2015). Dazu wurde zunächst die Abfolge der konditionierten Stimuli CS1 und CS2 für jeden Konditionierungsdurchgang für jede Probandin pseudorandomisiert, mit den Einschränkungen, dass (1) derselbe CS-Typ höchstens zweimal aufeinander folgte und (2) CS1 und CS2 insgesamt gleich häufig pro Durchgang auftraten (also jeweils 40 Mal).

In Folge wurde die Wahrscheinlichkeit, mit der ein US auf einen CS folgte, für jede dieser CS1-CS2-Abfolgen dynamisch variiert. Dafür wurden zwei niederfrequenten Sinusoide gewählt (1.75 bzw. 1.5 Schwingungen für CS1 bzw. CS2 innerhalb eines Konditionierungsdurchgangs), die als Schwellenfunktionen für die Wahrscheinlichkeit eines US-Auftretens dienten. Die beiden Sinusoide für CS1 und CS2 waren um  $96^\circ$  gegeneinander phasenverschoben, um sicherzustellen, dass die Wahrscheinlichkeiten eines US-Auftretens für die CS-Typen zu jedem Zeitpunkt unterschiedliche Werte einnahmen. Während der ersten Versuche innerhalb eines Durchgangs trat ein US stets mit einer Wahrscheinlichkeit von 50% auf. Dies sollte die Kontingenzvariation maskieren und kognitive Suchversuche seitens der Teilnehmerinnen erschweren (s. Abb. 6, mit beispielhaften Sinusoiden für CS1 und CS2).

Mithilfe der so gewonnenen Schwellenfunktion wurde ermittelt, wann ein US auftrat und wann nicht. Dazu wurden für jeden CS-Zeitpunkt zufällige Zahlen aus dem Bereich der Amplitude der Funktion gezogen. Lag eine Zahl über dem Zahlenwert der Schwellenfunktion, so folgte dem CS ein gepaarter US, war sie niedriger, so folgte kein US, sondern lediglich ein schwarzer Bildschirm (s. Abb. 6, Balken entsprechen Versuchen mit einem US). Dadurch ergaben sich im Verlauf eines Konditionierungsdurchgangs für jeden CS Phasen, in denen er mit hoher Wahrscheinlichkeit einen US vorhersagte, und solche, in denen nur sehr selten ein gepaarter US folgte. Zwischen diesen Extremen gab es Phasen des Übergangs, in denen die Wahrscheinlichkeit eines gepaarten US dynamisch anstieg oder abfiel. Über den gesamten Verlauf eines Konditionierungsdurchgangs betrachtet lag die Wahrscheinlichkeit einer CS-US-Paarung bei 50%, und es wurden nur Stimulus-Abfolgen verwendet, bei denen die CS-Typen auch tatsächlich in ebenso vielen Fällen mit einem US gepaart wie ungepaart waren. Zur weiteren Überprüfung wurden die errechneten Ereignisreihen mit einem Halbwertsbreiten-Gauß-Filter (full-width-at-half-maximum, FWHM) geglättet und mit dem Sinusoid der idealen Kontingenzfunktion verglichen. Dazu wurde die

mittlere quadratische Abweichung zwischen der Kontingenzfunktion und der geglätteten Ereignisreihe ermittelt. Im Experiment fanden nur solche Ereignisreihen Verwendung, bei denen die mittlere quadratische Abweichung für beide CS-Typen weniger als 1,5 betrug. Um mögliche systematische Fehler im Studiendesign zu vermeiden, wurde außerdem die Zuordnung der CS-US-Paare zu den beiden sinusförmigen Funktionen balanciert variiert.

Auf diese Weise ergaben sich für jeden Konditionierungsdurchgang pseudorandomisierte Ereignisreihen für 80 Versuche mit je 40 gepaarten und 40 ungepaarten CS-US-Paaren, von denen wiederum jeweils die Hälfte auf CS1 und US1 bzw. CS2 und US2 entfiel. Den Teilnehmerinnen wurde im Rahmen des Trainingsphase vor dem Experiment erklärt, dass die Stimuluskontingenz sich im Verlauf eines Durchgangs ändern könne, und zwar jeweils unabhängig für die beiden CS-Typen.



**Abbildung 6: Zwei der verwendeten Ereignisreihen für CS1 bzw. CS2 mitsamt der zugrunde liegenden Schwellenfunktion.** Die Balken entsprechen dem Auftreten eines US, die blau markierten Sinusoid-Funktionen markieren die jeweilige Schwellenfunktion.

## 2.3 Datenerhebung

### 2.3.1 Maße des Verhaltens und emotionale Selbstauskunft

Im Verlauf jedes Konditionierungsversuchs waren die Probandinnen angehalten, zu zwei Zeitpunkten Antworten in Form von Knopfdrücken zu geben. Zum einen sollten sie während der CS-Präsentation eine binäre Vorhersage bezüglich der US-Kontingenz zu treffen, zum anderen am Ende jeden Versuches ihre emotionale Verfasstheit auf einer siebenstufigen Skala verorten. Die Vorhersage, ob ein US folgen werde oder nicht, war dabei während der ersten 3 Sekunden der CS-Präsentation erforderlich; darüber hinaus wurden den Teilnehmerinnen jedoch keine Vorgaben für den Zeitpunkt ihrer Antwort gemacht. Die unterschiedlichen Reaktionszeiten wurden registriert,

um sie als mögliches Maß für die Sicherheit der jeweiligen Vorhersage, und damit indirekt für Lernprozesse, analysieren zu können (Bray & O'Doherty, 2007; O'Doherty et al., 2004). Außerdem wurde der Lernerfolg der Probandinnen nachvollzogen, indem ihre Vorhersagen mit den tatsächlich eingetretenen Ergebnissen verglichen und der Anteil an korrekten Antworten berechnet wurde. Alle Daten wurden mithilfe der Presentation Software (Neurobehavioral Systems) aufgezeichnet.

### 2.3.2 Psychologische Fragebögen

Im Rahmen der Untersuchung kamen etablierte Fragebögen zum Einsatz, um psychometrisch erfassbare Unterschiede zwischen den Teilnehmerinnen aufzudecken und für eine weitergehende Analyse greifbar zu machen. Die Fragebögen unterschieden sich für Tage mit und ohne soziale Intervention und sollten von den Teilnehmerinnen teils vor, teils nach dem fMRT-Experiment ausgefüllt werden. An Tagen ohne Anwesenheit einer Psychotherapeutin füllten die Teilnehmerinnen normierte deutsche Versionen der folgende Fragebögen aus: die Adult Attachment Scale (AAS) (Schmidt, Strauß, Höger, & Brähler, 2004), die Berlin Social Support Skalen (BSSS) (Schwarzer & Schulz, 2003), die Interpersonal Trust Scale (ITS) (Amelang, Gold, & Külbel, 1984), die Kurzskala interpersonales Vertrauen (KUSIV3) (Beierlein, Kemper, Kovaleva, & Rammstedt, 2012), den Saarbrückener Persönlichkeitsfragebogen zur Messung von Empathie (Paulus, 2009) sowie einen Teil des State-Trait-Angstinventars (STAI-S), der den aktuellen Zustand (State) abfragt (Laux, Glanzmann, Schaffner, & Spielberger, 1981). Am Tag mit sozialer Intervention wurden den Teilnehmerinnen folgende Fragebögen vor Beginn des Experiments vorgelegt: Big-5-Inventar mit 45 Items (Lang, Lüdtke, & Asendorpf, 2001), das Beck Depressioninventar (BDI) (Kühner, Bürger, Keller, & Hautzinger, 2007), Edinburgh Handedness-Inventar (Oldfield, 1971), der Emotion Regulation Questionnaire (ERQ) (Abler & Kessler, 2009) sowie State- und Trait-Teile des State-Trait-Angstinventars (STAI-S und STAI-T) (Laux et al., 1981). Im Anschluss an die fMRT-Messung füllten die Teilnehmerinnen schließlich den Fragebogen zu Sozialer Präsenz aus (Social Presence Questionnaire (SPQ)) (Rüggenberg, 2007).

### 2.3.3 Funktionelles und strukturelles MRT

Die funktionellen MRT-Messungen wurden mit einem 3-Tesla Philipps Ingenia MRT am Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München durchgeführt. Während der funktionellen MRT-Sequenzen wurden die visuellen Stimuli mithilfe der Presentation-Software (Neurobehavioral Systems) auf einen Bildschirm am Kopfende des MRTs projiziert, den die Teilnehmerinnen über einen auf der 32-Kanal-Kopfspule angebrachten Spiegel sehen konnten.

Da unsere Hypothese räumlich hochauflösende Messungen subkortikaler Areale erforderte, wurde für die funktionellen, das gesamte Hirnparenchym abdeckenden echo-planaren T2\*-gewichteten MRT-Sequenzen ein Multiband-Faktor von 2 gewählt. Die Aufnahme der Scans erfolgte in einer verschachtelten Schichtreihenfolge. Die Repetitionszeit (TR) betrug 2.25s, die Echozeit 28s, und die Akquisitionsmatrix bestand aus 94 x 94 je 2mm breiten, lückenlos aufgenommenen Schichten mit einem Flipwinkel von 80°. Innerhalb einer Schicht ergab sich damit eine Auflösung von 2 x 2 x 2mm. Zur strukturellen Bildgebung kamen eine Magnetization-Prepared-Rapid-Gradient-Echo-Sequenz (MPRAGE), unter anderem notwendig für die spätere Präprozessierung der fMRT-Aufnahmen, sowie eine Fluid-Attenuated-Inversion-Recovery-Sequenz (FLAIR) zur neuroradiologischen Befundung zum Einsatz.

### 2.3.4 Elektrodermale Aktivität

Elektrodermale Aktivität (EDA) als Maß psychophysiologischer Erregtheit wurde mithilfe von Silber-Silberchlorid-Elektroden am linken Mittel- und Ringfinger der Probandinnen aufgezeichnet. Das BIOPAC-Modul EDA100C (BIOPAC Systems Inc.) kam als Verstärker zum Einsatz und zeichnete das so erzeugte Signal digital mit einer Frequenz von 1000Hz auf. Die Pulsfrequenz der Teilnehmerinnen wurde mit dem TSD123-Wandler (BIOPAC Systems, Inc.) aufgezeichnet, und über das BIOPAC Modul OXY100C (BIOPAC Systems Inc.) ebenfalls mit einer Frequenz von 1000Hz digitalisiert.

## 2.4 Ermitteln des optimalen Lernmodells

Um eine optimale Auswertung der fMRT-Daten zu gewährleisten, wurden für die parametrische Modulation zunächst drei unterschiedliche Lernmodelle getestet. Im Kontext unseres Experiments erlauben alle drei untersuchten Modelle, mithilfe der Vorhersagen der Teilnehmenden für jeden Zeitpunkt CS einen Wert zwischen 0 und 1 zu ermitteln, der die Erwartungshaltung gegenüber

einem aversiven Ereignis (expected value, V).<sup>13</sup> Ein V von 0 stellt dabei die Annahme dar, dass kein aversiver US folgt, während ein V von 1 eine sichere Erwartung eines Schmerzreizes oder Schreies repräsentiert. Der theoretisch ermittelte V kann dann mit dem tatsächlich eingetretenen Ereignis verglichen werden kann und wird fortwährend aktualisiert. Die Analyse erfolgte mithilfe der Translational Algorithms for Psychiatry-Advancing Science-Toolbox (TAPAS, Translational Neuromodeling Unit, Universität Zürich/ETH Zürich) und verglich die prädiktive Aussagekraft dreier etablierter Modelle: (1) das Rescorla-Wagner-Modell, (2) das K1-Modell von Richard Sutton sowie (3) das Modell eines hierarchischen Gauss'schen Filters. Ähnliche Modellvergleiche wurden bereits verschiedentlich für parametrische fMRT-Analysen genutzt, zuletzt beispielsweise von Queirazza, Fouragnan, Steele, Cavanagh, & Philiastides (2019).

## 2.4.1 Untersuchte Modelle

### 2.4.1.1 Das Rescorla-Wagner-Modell

Das Modell von Robert Rescorla und Allen Wagner (Rescorla & Wagner, 1972, im Folgenden RW-Modell), stellt eine der erfolgreichsten mathematischen Beschreibungen von Lernverhalten dar. Der V(t) für einen Zeitpunkt t (1, 2, 3...) ergibt sich dabei aus dem erwarteten Wert sowie dem Prädiktionsfehler (PE) des vorhergehenden Durchlaufs, gewichtet mithilfe einer konstanten Lernrate  $\lambda$ . Als V(t<sub>1</sub>) wurde 0.5 angenommen.

$$V(t+1) = V(t) + \lambda \times PE(t) \times U(t)$$

Der Prädiktionsfehler beschreibt dabei die Differenz zwischen Erwartungswert und dem tatsächlich eingetretenen Ereignis R.

$$PE(t+1) = R(t) - V(t) \times U(t)$$

In gepaarten Versuchen, d.h. wenn auf den CS ein US folgte, nahm R dabei den Wert 1 an, in ungepaarten Versuchen den Wert 0. Beide Formeln wurden dabei, basierend auf Vorgängerexperimenten (Gläscher & Büchel, 2005; Mulej Bratec et al., 2017), um den zusätzlichen Faktor U erweitert, um die Werte für die unterschiedlichen konditionierten Stimuli CS1 und CS2 separat berechnen zu können.<sup>14</sup> Mithilfe der TAPAS-Toolbox (s.o.) wurden für jede Teilnehmerin individuelle optimale Lernraten  $\lambda$  ermittelt, getrennt für jede einzelne Konditionierungsbedingung

---

<sup>13</sup> Die Nomenklaturen der unterschiedlichen Modelle unterscheiden sich im Allgemeinen, wurden hier jedoch der Übersichtlichkeit halber mit den genannten Variablen vereinheitlicht.

<sup>14</sup> U wurde dabei in CS1-Durchläufen auf 0 gesetzt, um die Werte für CS2 zu ermitteln, und umgekehrt.

sowie für die zwei unterschiedlichen CS. Die jeweils optimale Lernrate war mit einem globalen Minimum der Quadratwurzel der mittleren quadratischen Abweichung (root-mean-square-deviation) der Vorhersagefehler assoziiert.

#### 2.4.1.2 Das K1-Modell von Richard Sutton

Als Alternative testeten wir darüber hinaus ein von Richard Sutton entwickeltes Modell, das in seiner Grundstruktur dem RW-Modell verwandt ist und ebenfalls für jeden Versuchsdurchlauf einen entsprechend gewichteten EV berechnet. Das Modell stellt eine spezifische Variation eines Kalman-Filters dar und soll, wie in seiner Erstbeschreibung, im Folgenden als K1-Modell bezeichnet werden (Sutton, 1992). Im Unterschied zum RW-Modell nutzt das K1-Modell eine dynamische Lernrate (DLR) und macht sich Vorteile verschiedener Modelle zunutze, um ein hinsichtlich Fehlerrate, notwendigem Vorwissen und notwendiger Rechenleistung optimales Lernmodell zu erreichen.<sup>15</sup> Für unsere konkrete Anwendung deutlich vereinfacht ließe sich der K1-Algorithmus dabei folgendermaßen formulieren:

$$V(t+1) = V(t) + K(t) \times PE(t)$$

Dabei entspricht der PE erneut der Differenz zwischen erwartetem Wert und tatsächlich eingetretenem Ereignis.<sup>16</sup> Der entscheidende Unterschied im Vergleich zum RW-Modell liegt also im Faktor K, der im Gegensatz zum RW-Modell für jeden Zeitpunkt t einen unterschiedlichen Wert annimmt und mittels Gradientenverfahren optimiert wird. Eine ausführliche Beschreibung der Herleitung sowie der Vergleich mit konkurrierenden Lernmodellen findet sich in Sutton (1992).

#### 2.4.1.3 Das Modell eines hierarchischen Gauss'schen Filters

Am vielversprechendsten zur Ermittlung eines geeigneten Erwartungswertes V schien ursprünglich das Modell eines hierarchischen Gauss'schen Filters (HGF), das in den vergangenen Jahren an Popularität zur Modulation von fMRT-Daten gewonnen hat (Iglesias et al., 2013; Mathys, Daunizeau, Friston, & Stephan, 2011; Stephan & Mathys, 2014). Nicht zuletzt rekurrieren diese experimentellen Ergebnisse auf konzeptuelle Überlegungen, die eine Modellierung mentaler

---

<sup>15</sup> So benötigt das Modell weniger Vorwissen als ein Kalman-Filter, erreicht eine geringere Fehlerrate als eine Methode der kleinsten Quadrate (engl. least squares) und benötigt dennoch eine relativ geringe Rechenleistung, vergleichbar mit einem Least-Mean-Squares (LMS)-Algorithmus, der im Gegenzug jedoch weniger zutreffend arbeitet (Sutton, 1992).

<sup>16</sup> In der ursprünglichen Variante des Algorithmus ist die Formulierung komplizierter, da es sich im Gegensatz zu unserem Experiment bei K nicht um einen Skalar, sondern um eine diagonale Matrix handelt, die die Modellierung des Lernverhaltens auch bei mehrdimensionalen Beobachtungen erlaubt.

Zustände mittels bayesianischer Wahrscheinlichkeitstheorie plausibel erscheinen lassen. Der Philosoph Andy Clark hat in seinem *Surfing Uncertainty* eine ausführliche Darstellung dieser Argumente dargeboten, die die Funktionsweise des menschlichen Gehirns als eine „Prädiktionsmaschine“ begreift, basierend auf einer hierarchischen und vielstufigen Bayesianischen Inferenz, die unser Wahrnehmen und Handeln bestimmt (Clark, 2016).

In unserem Experiment verwendeten wir zwei Formen des HGF, mit jeweils drei Leveln. Ausgehend von Bayes' Theorem

$$P(A|B) = \frac{P(B|A) \times P(A)}{P(B)}$$

geben alle drei Level eine bedingte a-posteriori-Wahrscheinlichkeit an. Die verwendeten Ebenen folgten dabei Mathys et al. (2011), dem auch die folgenden, der Einheitlichkeit halber leicht angepassten Formeln entnommen sind. Auf dem ersten Level entspricht das binäre  $x_1 \in \{0, 1\}$  den beobachteten Ereignissen  $R$ , also dem Auftreten oder Ausbleiben eines US.

$$P(R|x_1) = (R)^{x_1} \times (1-R)^{1-x_1}$$

Damit gilt, dass  $x_1 = R$  für  $x_1 = 1$  und  $x_1 = 0$ . Auf der zweiten Ebene kam eine sigmoidale Funktion der Form

$$s(x) \stackrel{\text{def}}{=} \frac{1}{1+e^{-x}}$$

zum Einsatz. Dem liegt die Idee zugrunde, die Wahrscheinlichkeitsverteilung von  $x_1$  in  $x_2$  so abzubilden, dass  $x_2 = 0$  falls  $x_1 = 0$  und  $x_2 = 1$  falls  $x_1 = 1$  für  $x_2 \xrightarrow{\text{lim}} \pm\infty$ . Für die zweite Ebene gilt damit

$$P(x_1|x_2) = s(x_2)^{x_1} \times (1-s(x_2))^{1-x_1}$$

sodass  $x_2$  die Tendenz des Erwartungswertes beschreibt, ob ein US auftritt oder nicht. Die Wahrscheinlichkeit von  $x_2$  wiederum lässt sich als Normalverteilung beschreiben, die mithilfe eines Gauss'schen Random Walk in Abhängigkeit vom  $x_2$  des vorhergehenden Zeitpunktes und der nächst höheren Ebene  $x_3$  ermittelt wird:

$$P(x_2^t | x_2^{t-1}, x_3^t) = N(x_2^t, x_2^{t-1}, e^{(\kappa x_3^t + \omega)})$$

Die Varianz der Normalverteilung entspricht also  $e^{(\kappa x_3^t + \omega)}$ , wobei  $\omega$  ein Element der Varianz unabhängig von  $x_3^t$  erlaubt. Theoretisch lässt sich dieses Modell um beliebig viele weitere Ebenen erweitern. Die von uns getesteten Modelle stoppten jedoch, wie in der Literatur empfohlen, auf

der dritten Ebene, indem  $x_3^t$  nur noch in Abhängigkeit von  $x_3^{t-1}$  und einer Konstante  $\theta$  definiert wurde.

$$P(x_3^t | x_3^{t-1}, \theta) = N(x_3^t, x_3^{t-1}, \theta)$$

Für optimierte  $\kappa$ ,  $\omega$  und  $\theta$  lässt sich nun mithilfe dieses Modells aus der bedingten Wahrscheinlichkeitsverteilung von  $x_3$  und dem Prädiktionsfehler der vorhergehenden Ebene ein erwarteter Wert, ähnlich dem RW- und K1-Modell, berechnen (vgl. Queirazza et al., 2019):

$$V_3^{t+1} = V_3^t + \frac{\pi_2^t}{\pi_3^t \times PE_2}$$

Dabei entspricht  $\pi$  dem Kehrwert der Varianz der jeweiligen Ebene. Die optimierten Ausgangswerte für  $\kappa$ ,  $\omega$  und  $\theta$  erhielten wir mithilfe der TAPAS-Toolbox. Aufgrund von statistischen Ausreißern bei  $\kappa$  setzten wir in einem zweiten Modell die Varianz von  $\kappa$  auf 0, sodass stets der optimale Ausgangswert ( $\kappa = 1.1$ ) für die Berechnung verwendet wurde (HGF-Modell 2).

Eine ausführliche Beschreibung dieses Vorgehens sowie der Herleitung der Formeln findet sich, ausgehend von Mathys et al. (2011), auch bei Queirazza et al. (2019), die einen ähnlichen Modellvergleich im Rahmen einer fMRT-Analyse durchgeführt haben.

#### 2.4.2 Vergleich der Modelle

Mithilfe der in der TAPAS-Toolbox erhaltenen Bayesianischen Modell-Selektion (BMS) verglichen wir die genannten vier Modelle untereinander (RW-Modell, K1-Modell und ein HGF-Modell mit 3 Ebenen, mit und ohne Volatilität bei der Bestimmung des Faktors  $\kappa$ ). Entscheidendes Kriterium war dabei der log-model evidence (LME), berechnet als negative freie Energie unter Laplace-Annahme (Friston, Mattout, Trujillo-Barreto, Ashburner, & Penny, 2007). Der LME kann dabei als ein Maß betrachtet werden, dass die Akkuratheit eines Modells mit seiner Komplexität abwägt (Stephan, 2017, S. 39), also vereinfacht als

$$\log p(y|m) = \text{Akkuratheit}(m) - \text{Komplexität}(m)$$

Dabei gibt  $p(y|m)$  die bedingte Wahrscheinlichkeit an, dass  $y$  unter der Annahme eines bestimmten Modelles  $m$  zutrifft. Für eine umfassende Darstellung sei auf Stephan, Penny, Daunizeau, Moran, & Friston (2009) und Rigoux, Stephan, Friston, & Daunizeau (2014) verwiesen.

## 2.5 Statistische Analyse

### 2.5.1 Psychophysiologische Erhebungen

Die mittels Knopfdruck aufgezeichneten Vorhersagen der Teilnehmerinnen wurden in SPSS Statistics (Version 25.0, IBM Deutschland) ausgewertet. Dabei wurde zunächst die Korrelation der Vorhersagen mit den verwendeten Ereignisreihen berechnet, gefolgt von einer z-Transformation der resultierenden Korrelationskoeffizienten, um die Ergebnisse zwischen den Teilnehmerinnen vergleichbar zu machen. Die so errechnete Prädiktionsleistung wurde ebenso wie die subjektiv erlebte Emotionsstärke und die gemessene Reaktionszeit mittels verbundener einseitiger t-Tests ausgewertet, um die unterschiedlichen Versuchskonditionen miteinander zu vergleichen.

Die Auswertung der EDA-Daten erfolgte mithilfe der Matlab-basierten Software Psycho-Physiological Modelling (PsPM) (Version 3.0, Wellcome Trust Centre for Neuroimaging, London) und war Gegenstand einer eigenen Masterarbeit (Christner, 2015).

### 2.5.2 Event-basiertes fMRT

#### 2.5.2.1 Vorverarbeitung

Vorverarbeitung und Analyse der fMRT-Datensätze erfolgte mithilfe von Statistical Parametric Mapping, Version 12 (SPM 12, Wellcome Trust Centre for Neuroimaging, University College London, UK) in Matlab 2016b (MathWorks Inc.). Zur Vorverarbeitung wurden die funktionellen Scans zunächst in Bezug auf die AC-PC-Linie reorientiert, und anschließend – wie bei verschachtelter Schichtenaufnahme empfohlen – Fourier-transformiert, um die unterschiedlichen Aufnahmezeitpunkte der einzelnen Schichten zu berücksichtigen (slice time acquisition correction). Es folgte ein räumliches Realignment basierend auf dem ersten EPI-Scan jedes Durchgangs zur Korrektur von Kopfbewegungen sowie die Coregistrierung aller funktionellen Scans einer Person mithilfe ihrer anatomischen MPRAGE-Sequenz. Die individuellen EPI-Scans wurden gemäß der enthaltenen Gewebearten segmentiert und basierend auf dem in SPM12 integrierten MNI-Template normalisiert, das heißt in den standardisierten MNI-Raum transformiert (Montreal Neurological Institute), um die verschiedenen individuellen Gehirnen vergleichbar zu machen. Zum Schluss wurden die funktionellen Scans mit einem Gauss'schen Halbwertsbreiten-Filter (full-width-at-half-maximum, FWHM) von 4mm geglättet, um die signal-to-noise-ratio (SNR) zu verbessern und Pixelfehler zu vermeiden. Die anatomischen MPRAGE-Scans der Teilnehmerinnen wurden koregistriert und ebenfalls im MNI-Raum mit der entsprechenden SPM12-Vorlage normalisiert, mit einer räumlichen Auflösung von 1 x 1 x 1 mm.

### *2.5.2.2 Parametrische Modulation und allgemeines Lineares Modell*

Bei der statistischen Auswertung der funktionellen MRT-Datensätze wurde in SPM 12 eine First- und Second-Level-Analyse mit parametrischer Modulation durchgeführt. Die Regressoren für das Modell erfassten die präsentierten konditionierten Stimuli (CS1, CS2), die unkonditionierten Stimuli bzw. deren Fehlen, die Gefühlsskala am Ende jedes experimentellen Durchgangs sowie die Videosequenzen zu dessen Beginn. Bei der parametrischen Modulation wurden die mit dem RW-Modell ermittelten Prädiktionswerte  $V$  verwendet, um die Regressoren für die konditionierten und unkonditionierten Stimuli entsprechend der jeweiligen Erwartungshaltung der Probandinnen zu modulieren.

Die resultierenden Regressoren dienten als Designmatrix für ein allgemeines Lineares Modell der Form  $y = X \times \beta - \epsilon$ .  $Y$  repräsentierte dabei die BOLD-Aktivität in einem Voxel,  $X$  die Designmatrix,  $\beta$  die geschätzte Gewichtung der einzelnen Regressoren, d.h. ihr Vermögen, die Unterschiede in der BOLD-Aktivität im betreffenden Voxel zu erklären, und  $\epsilon$  den Residualfehler. Anhand dieses Modells wurden bei der First-Level-Analyse zunächst die differenziellen Haupteffekte für alle Regressoren auf individueller Ebene ermittelt. Anschließend wurden die Ergebnisse für einzelne Haupteffekte mit einem post-hoc t-Test für abhängige Stichproben auf Gruppenebene betrachtet. Da die Studie Furcht untersuchte und damit insbesondere an der Erwartung aversiver Ereignisse interessiert war, standen die Regressoren CS und V im Fokus der Betrachtung.

Zur Extraktion der aktivierten kortikalen Areale kam das Programm wfu-Pickatlas zum Einsatz (Maldjian, Laurienti, & Burdette, 2004; Maldjian, Laurienti, Kraft, & Burdette, 2003), mit den Labeln des Automated Anatomical Labelling (AAL)-Atlas (Rolls, Joliot, & Tzourio-Mazoyer, 2015; Tzourio-Mazoyer et al., 2002).

### *2.5.2.3 Region of Interest-Definition*

Die Hypothese der Studie postulierte Änderungen der Aktivität in einem klar umschriebenen subkortikalen Arealen von geringem Volumen. Der VMH wurde daher als Region-of-Interest (ROI) mit Marsbar (Brett, Anton, Valabregue, & Poline, 2002) in SPM 8 (Wellcome Trust Centre for Neuroimaging, London) definiert, basierend auf vorhergehenden Lokalisationsstudien und anatomischen Atlanten. Für die VMH-ROI wurden die MNI-Koordinaten einer Histologie-

gestützten MRT-Studie verwendet (Baroncini et al., 2012). Diese Koordinaten ( $x = \pm 3.6$ ,  $y = -3.8$ ,  $z = -16.1$ ) dienten als Mittelpunkte zweier Kugeln von 4,5 mm Radius.<sup>17</sup>

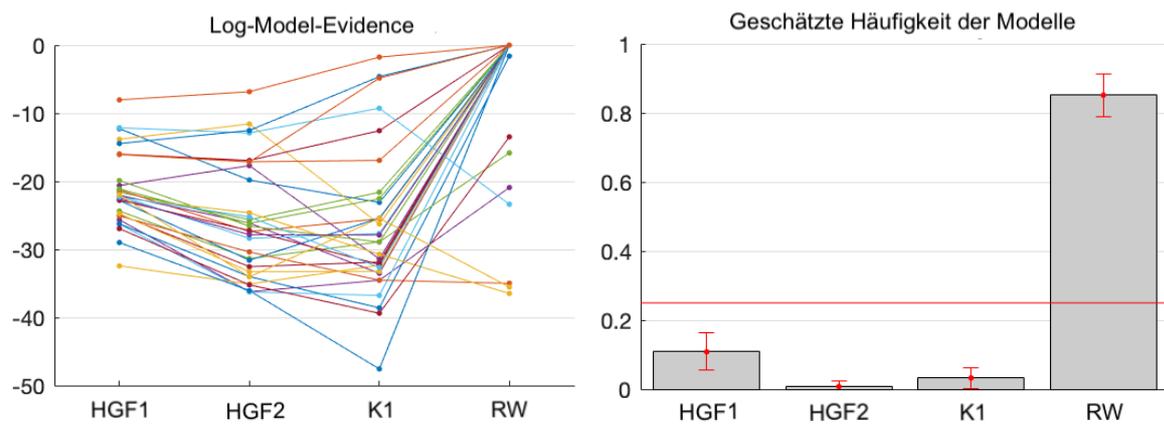
---

<sup>17</sup> Mai, Paxinos, & Voss (2008, S. 140-149) zufolge misst der VMH  $6 \times 6 \times 10$  mm. Da das resultierende Volumen von  $360 \text{ mm}^3$  dem Volumen einer Kugel mit  $r = 4,41 \text{ mm}$  entspricht, wählten wir einen Radius von 4,5 mm.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1 Ergebnis des Modellvergleichs

Um der parametrischen Modellierung der fMRT-Daten ein möglichst passendes Lernmodell zugrunde zu legen, verglichen wir die vier im Abschnitt 2.4 beschriebenen Lernmodelle (HGF 1-, HGF 2-, K1- und RW-Modell) in einem Bayesianischen Modellvergleich hinsichtlich ihres Log-Model-Evidence (LME). Ein positiverer LME ist dabei als Kennzeichen eines in der Abwägung von Akkuratheit und Komplexität besseren Modells zu verstehen (Stephan et al., 2010). Im Ergebnis zeigte sich das Rescorla-Wagner-Modell in einem probabilistischen Vergleich als allen anderen Modellen deutlich überlegen (s. Abb. 7).



**Abbildung 7: Ergebnisse des Bayesianischen Modellvergleichs.** HGF 1 und 2 entsprechen dem HGF-Modell mit und ohne Volatilität, K1 und RW dem Sutton- bzw. Rescorla-Wagner-Modell. Die Abbildung links stellt den LME für die unterschiedlichen Modelle dar, wobei jede Linie den Daten einer Teilnehmerin entspricht. Die Abbildung rechts stellt die geschätzte Häufigkeit der unterschiedlichen Modelle dar und verdeutlicht die Überlegenheit des RW-Modells.

#### 3.2. Verhaltensergebnisse

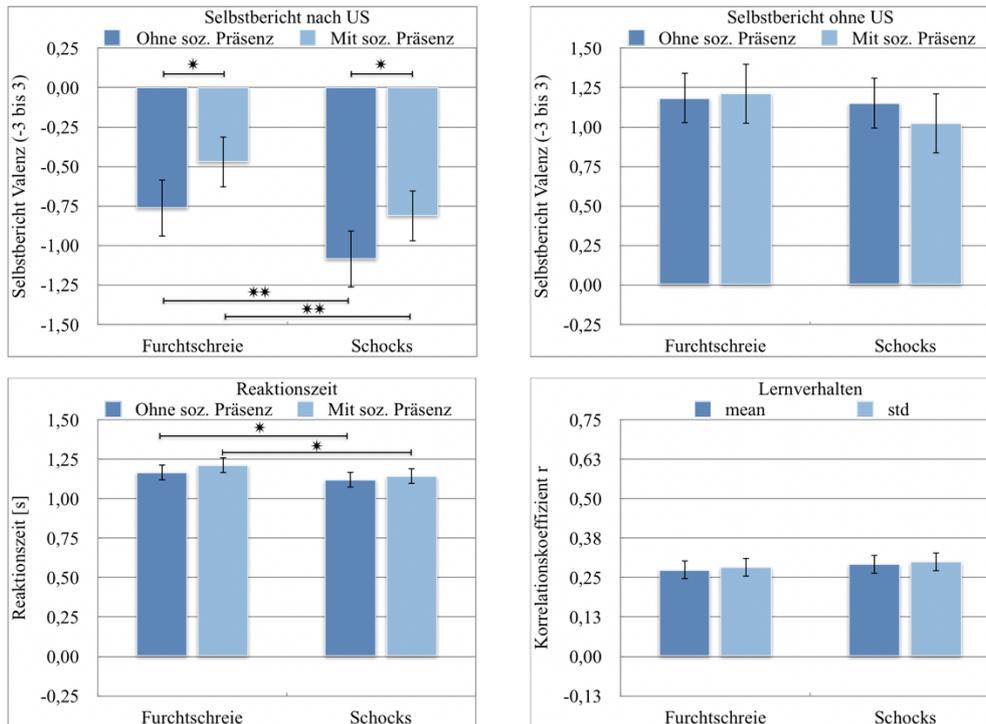
Um auf Verhaltensebene den Erfolg und die Vergleichbarkeit der unterschiedlichen Konditionierungsbedingungen zu untersuchen, verglichen wir die selbstberichtete Valenz am Ende jeden Versuchsdurchlaufs sowie die Reaktionszeit und den Lernerfolg zwischen den verschiedenen Konditionierungsbedingungen. Die entsprechenden Mittelwerte und zugehörigen Standardfehler sind in Tabelle 1 aufgeführt, eine Visualisierung der wichtigsten Ergebnisse bietet Abbildung 8.

### 3.2.1 Emotionale Selbstberichte

Beim Vergleich der emotionalen Selbstberichte mittels eines einseitigen t-Tests zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Versuchsdurchläufen für alle Hauptbedingungen. Wie zu erwarten waren die Unterschiede zwischen gepaarten und nicht-gepaarten Versuchen ausnahmslos hochsignifikant ( $t(25) = 9,66, p < 0,0001$  für Schreie,  $t(25) = 9,92, p < 0,0001$  für Schocks). Die Präsentation beider aversiver US wurde von den Teilnehmerinnen also wie erwünscht als subjektiv unangenehm empfunden. Außerdem unterschieden sich die berichteten Werte hochsignifikant ( $p < 0,01$ ) zwischen gepaarten Versuchen mit Furchtschreien ( $m = -0,76, sdf = 0,17$  bzw.  $m = -0,47, sdf = 0,19$ ) und gepaarten Versuchen mit elektrischen Schocks ( $m = -1,08, sdf = 0,15$  bzw.  $m = -0,81, sdf = 0,17$ ). Dies war gleichermaßen der Fall für Sitzungen ohne soziale Präsenz ( $t(25) = 2,89, p = 0,0078$ ) wie für Sitzungen mit sozialer Präsenz ( $t(25) = 2,92, p = 0,0073$ ), in Übereinstimmung mit den Ergebnissen einer vorhergehenden Studie (Glenn, Lieberman, et al., 2012). Auch die Anwesenheit einer Psychotherapeutin hatte wie erhofft statistisch signifikante Auswirkungen auf die emotionalen Selbstberichte in gepaarten Versuchsdurchläufen bei ansonsten identischen aversiven Stimuli. Die galt sowohl für Furchtschreie ( $t(25) = 2,19, p = 0,0377$ ) als auch für elektrische Schocks ( $t(25) = 2,17, p = 0,0395$ ). Die Anwesenheit einer Psychotherapeutin hatte also im Mittelwert einen positiven Einfluss auf die emotionalen Selbstberichte in den gepaarten Versuchsdurchläufen.

Soziale Präsenz	Stimulus	Selbstbericht nach US	Selbstbericht ohne US	Reaktionszeit	Lernerfolg
Ohne soziale Präsenz	Furchtschreie	-0.76 (0.17)	1.18 (0.16)	1.16 (0.05)	0.27 (0.03)
	Schocks	-1.08 (0.15)	1.15 (0.19)	1.12 (0.05)	0.29 (0.03)
Mit sozialer Präsenz	Furchtschreie	-0.47(0.19)	1.21 (0.17)	1.21 (0.05)	0.28 (0.03)
	Schocks	-0.81 (0.17)	1.02 (0.19)	1.14 (0.05)	0.30 (0.04)

**Tabelle 1: Mittelwerte (m) und Standardfehler (sdf) der wichtigsten Verhaltensparameter.** Ausgewiesen sind die Werte für emotionale Selbstauskunft für gepaarte und ungepaarte Versuchsdurchläufe (Skala -3 bis +3) sowie Reaktionszeit (s) und Lernerfolg, jeweils für die soziale und nicht-soziale Furchtkonditionierung sowie für Sitzungen mit und ohne soziale Präsenz.



**Abbildung 8: Zusammenfassung der wichtigsten Verhaltensergebnisse.** Die Fehlerbalken geben dem Standardfehler an. Ein einzelner Stern markiert statistisch signifikante ( $p < 0,05$ ), zwei Sterne hochsignifikante ( $p < 0,001$ ) Unterschiede.

### 3.2.2 Reaktionszeit

Bei der mittleren Reaktionszeit, gemessen zwischen Präsentation des CS und Knopfdruck der Probandinnen, fanden sich statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Bedingungen, als möglicher Ausdruck der Sicherheit der jeweiligen Vorhersage (Bray & O'Doherty, 2007). Zwar fanden sich keine signifikanten Unterschiede für An- oder Abwesenheit einer weiteren Person, jedoch erneut deutliche Unterschiede für Furchtschreie ( $m = 1,16$ ,  $sdf = 0,05$  bzw.  $m = 1,21$  (0,05) und Schocks ( $m = 1,12$ ,  $sdf = 0,05$  bzw.  $1,14$ ,  $sdf = 0,05$ ). Dies war erneut sowohl der Fall ohne ( $t(25) = 2,22$ ,  $p = 0,0354$ ) und mit sozialer Präsenz ( $t(25) = 2,42$ ,  $p = 0,0228$ ) (s. Abbildung 8). Wenn man Reaktionszeit als Ausdruck der physiologischen Erregtheit betrachtet, stimmt dieser Befund gut mit den Ergebnissen einer vorhergehenden Studie überein (Glenn, Lieberman, et al., 2012) ebenso wie mit den deutlich negativeren Selbstberichten für unkonditionierte elektrische Schocks.

### 3.3.3 Lernerfolg

Beim Lernerfolg fanden sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Hauptbedingungen, weder für Schocks ( $m = 0,27$ ,  $sdf = 0,03$  bzw.  $m = 0,28$ ,  $sdf = 0,03$ ) und Schreie ( $m = 0,29$ ,  $sdf = 0,03$  bzw.  $m = 0,30$ ,  $sdf = 0,04$ ) noch für Durchläufe mit und ohne soziale Präsenz. Die Probandinnen scheinen also im Ergebnis in allen Durchläufen vergleichbar gut gelernt zu haben. Einen Überblick bietet Abbildung 8.

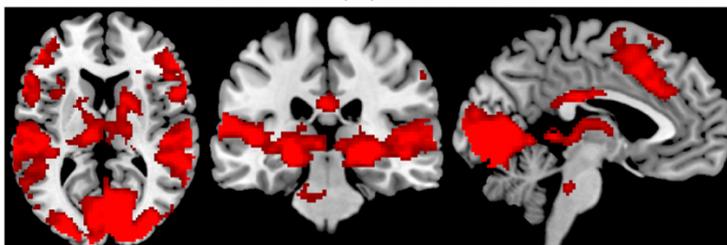
### 3.3 fMRT-Ergebnisse

#### 3.3.1 Kortikale Ergebnisse: Bestätigung des Konditionierungserfolges

##### 3.3.1.1 Kortikale Aktivitätsmuster bei US-Präsentation

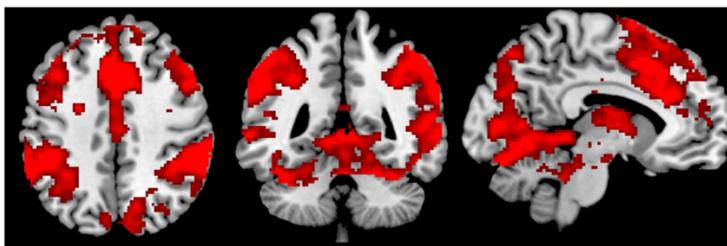
In einem ersten Schritt zur Qualitätskontrolle der Daten und unserer Modellierung untersuchten wir die kortikalen Aktivitätsmuster bei Präsentation eines unkonditionierten aversiven Stimulus ohne soziale Präsenz. Hierbei fand sich eine vergrößerte BOLD-Aktivität in den zu erwartenden Arealen (s. Abbildung 9). Konkret zeigte sich also einerseits eine Aktivierung der jeweiligen primär-sensorischen Cortices für Furchtschreie (Gyri temporales transversi und primärer visueller Cortex) und elektrische Schocks (Gyrus postcentralis sowie primärer visueller Cortex). Andererseits ging eine US Präsentation auch mit einer Aktivierung des Salienznetzwerkes einher, konzentriert auf die anteriore Inselrinde (AI) und das anterioren Gyrus cinguli (anterior cingulate cortex, ACC) (Barrett & Satpute, 2013). Darüber hinaus fanden sich erwartbare Aktivitätsmuster in zahlreichen subkortikalen Arealen wie Thalamus, Amygdala, Hippocampus, (ventralem) Striatum (VST) oder periaquäduktalem Grau (PAG). Diese Ergebnisse unterstützen die Annahme, dass die Präsentation der aversiven Stimuli für beide Furcht-Bedingungen als unangenehm erlebt wurde und mit einer erhöhten emotionalen Erregtheit einherging.

Aktivitätsmuster bei einem Furchtschrei (US)



x = -4  
y = -27  
z = 10

Aktivitätsmuster bei einem elektrischen Schock



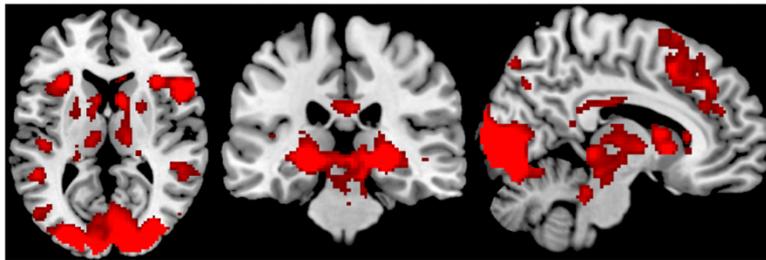
x = -8  
y = -46  
z = 42

**Abbildung 9: Muster kortikaler Aktivität bei Präsentation eines aversiven Stimulus.** Als Schwellenwert kam eine Family-Wise-Error (FWE)-Rate von 0.05 zum Einsatz sowie eine Clusterkorrektur mit einem Höhen-Schwellenwert (height threshold) von 0.005.

### 3.3.1.2 Rekrutierung des Salienz-Netzwerkes bei Präsentation des CS

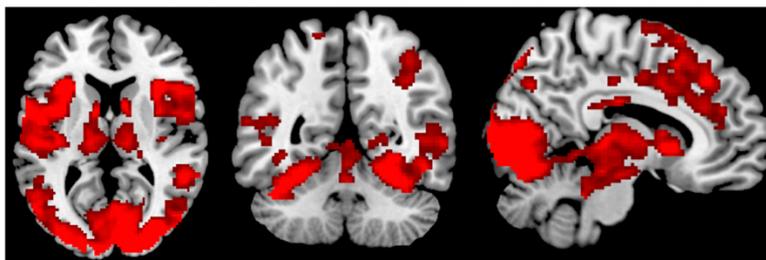
In einem zweiten Schritt der Qualitätskontrolle wurde die kortikale BOLD-Aktivität bei Präsentation eines konditionierten Stimulus für beide Furchtbedingungen im Vergleich zur baseline-Aktivität untersucht. Es handelte sich also um die neuronale Aktivität bei Betrachten eines konditionierten neutralen Gesichts oder einer konditionierten geometrischen Form. Für beide Bedingungen fand sich wie zu erwarten signifikante Aktivität im visuellen Cortex, jedoch keine Aktivierung des der durch den aversiven Stimulus aktivierten sensorischen Cortices (Gyri temporales transversus bzw. Gyrus präcentralis). Abbildung 9 verdeutlicht dies, insbesondere in den koronaren Schnitten. Als zusätzliches Ergebnis fand sich jedoch immer noch eine deutliche Rekrutierung des Salienznetzwerkes in AI und ACC. Dies kann als Hinweis auf eine anhaltende emotionale Erregtheit gewertet werden. Auch in subkortikalen Arealen fand sich eine anhaltende neuronale Aktivität in verschiedenen Kerngebieten, darunter erneut Thalamus, Striatum (insbesondere VST), Amygdala und PAG.

Aktivitätsmuster bei einem Furchtschrei-CS (neutrales Gesicht)



x = 8  
y = -27  
z = 10

Aktivitätsmuster bei einem Schock-CS (Blitz)



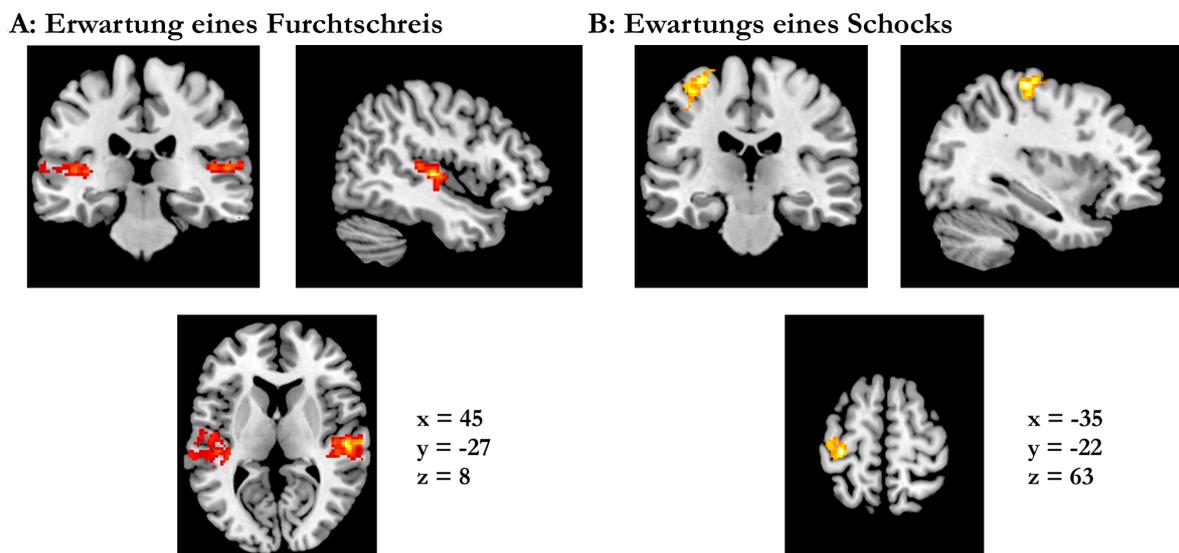
x = 8  
y = -52  
z = 10

**Abbildung 10: Muster kortikaler Aktivität bei Präsentation eines konditionierten Stimulus.** FWE = 0.05 sowie Clusterkorrektur mit einem height threshold von 0.005.

### 3.3.1.3 Aktivität sensorischer Areale in Erwartung des aversiven Stimulus

In einem dritten Schritt betrachteten wir die parametrisch modulierte erwartungsabhängige kortikale Aktivität. In einem differenziellen Vergleich zwischen den Furchtbedingungen zeigte sich

dabei eine gesteigerte Aktivität in den primär sensorischen Areale, die den jeweiligen erwarteten aversiven Stimuli entsprachen. Die Erwartung eines Furchtschreies ging mit einer gesteigerten Aktivität in den bilateralen Gyri temporales transversi, dem primär visuellen Cortex und dem Gyrus occipitalis fusiformis einher, was dem erwarteten US eines Furchtschreies und eines furchtvollen Gesichts entsprach. Die Erwartung eines elektrischen Schocks hingegen erhöhte die BOLD-Aktivität im linken Gyrus prä- und postcentralis sowie im rechten Cuneus und dem primär visuellen Cortex – ein Ergebnis, das mit der Applikation von elektrischen Schocks am rechten Handgelenk und der Präsentation eines nicht-sozialen visuellen Stimulus gut vereinbar ist (s. Abbildung 9 und Tabelle 2). Für die Analyse der CS-Präsentation (s. 3.3.1.2) ohne parametrische Stimulation, die also Zeitpunkte niedriger und hoher Erwartung zusammenfasste, fand sich keine statistisch signifikante Aktivität in den Gyri temporales transversi bzw. dem Gyrus präcentralis. Dies legt den Schluss nahe, dass die beschriebene Aktivität tatsächlich erwartungsgetrieben war. Dies ist vereinbar mit den Ergebnissen früherer Studien, die konditionierungsabhängige Aktivität in den primär sensorischen Cortices für visuelle (Morris, Buchel, & Dolan, 2001; Tabbert, Stark, Kirsch, & Vaitl, 2005) und auditorische (Apergis-Schoute, Schiller, LeDoux, & Phelps, 2014; Armony & Dolan, 2001) aversive US berichtet haben.



**Abbildung 9: Aktivität sensorischer Areale in Erwartung eines aversiven Stimulus.** Zur Abbildung kommt die differenzielle kortikale Aktivität in Erwartung eines Furchtschreies (A) oder eines elektrischen Schocks (B) (ohne soziale Präsenz). Im Falle eines erwarteten Furchtschreies und eines furchtvollen Gesichts war die Aktivität in den bilateralen Gyri temporales transversi und Gyri linguales sowie der primären Sehrinde (V1) erhöht. In Erwartung eines elektrischen Schocks war die Aktivität im linken Gyrus prä- und postcentralis sowie im Cuneus und dem primär visuellen Cortex erhöht. (FWE = 0.05, Clusterkorrektur mit einem height threshold von 0.005.)

Region	Koordinaten (mm)			Z-Wert	Clustergröße
	x	y	z		
<b>Erwartungswert: Furchtschreie &gt; elektrische Schocks</b>					
<b>Temporal links</b>					
Heschl L	-46	-16	0	4.46	538
Sup Temp L	-66	-32	14	3.92	538
<b>Temporal rechts</b>					
Heschl R	52	-20	8	6.29	534
Sup Temp R	64	-20	8	5.07	534
<b>Occipital links</b>					
Fusiform L	-18	-88	-12	3.42	138
Inferior Occipit L	-20	-96	-6	3.29	138
Calcarine L	-10	-98	-4	3.28	138
<b>Occipital rechts</b>					
Fusiform R	18	-88	-6	3.33	147
Lingual R	4	-86	-8	3.07	147
<b>Erwartungswert: elektrische Schocks &gt; Furchtschreie</b>					
<b>Sensorimotor left</b>					
Postcentral L	-44	-16	56	3.12	261
Precentral L	-34	-26	62	4.17	261
<b>Occipital right</b>					
Calcarine R	10	-72	16	3.96	216
Lingual R	16	-64	-2	3.78	216
Cuneus R	8	-76	22	3.64	216

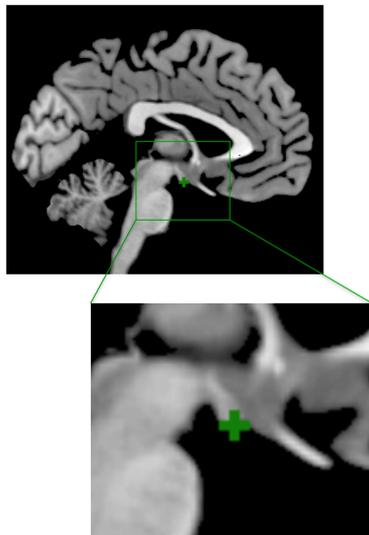
**Tabelle 2: Vollständige Auflistung aller aktivierten Areale für differenziell erwartungsbezogene kortikale Aktivität.** Die aufgeführten Areale des AAL-Atlas wurden automatisch mit dem Programm wfu-Pickatlas extrahiert (FWE < 0.05, Cluster-korrigiert bei einem Hörschwellenwert von  $p < 0.005$ ). Die Koordinaten der globalen Aktivierungsmaxima sind im MNI-Space angegeben.

### 3.3.2 Subkortikale Ergebnisse: Partielle Bestätigung der ursprünglichen Hypothesen

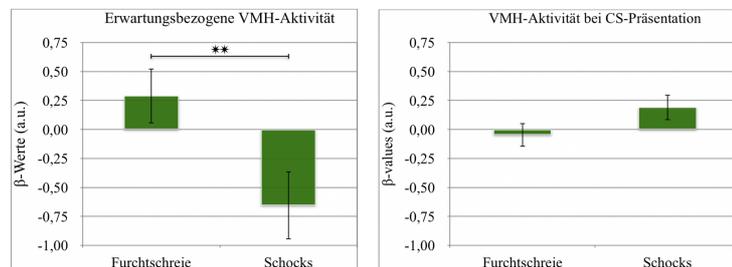
#### 3.3.2.1 Differenziell gesteigerte Aktivität im VMH als entscheidendem Kerngebiet sozial induzierter Furcht

Um die erste Hypothese der Arbeit zu testen, kam eine ROI-Analyse zum Einsatz (2.5.2.3). Dazu wurden die parametrisch-modulierten Eigenvariate des VMH extrahiert und die Mittelwerte für beide Furchtbedingungen mit einem zweiseitigen verbundenen t-Test verglichen. Im Einklang mit den bisherigen Ergebnissen aus Tiermodellen war die erwartungsbezogene Aktivität im bilateralen VMH dabei hochsignifikant höher für die Erwartung von Furchtschreien ( $m = 0,29$ ,  $sdf = 0,24$ ) als für die Erwartung von elektrischen Schocks ( $m = -0,65$ ,  $sdf = 0,29$ ) ( $t(28) = , p = 0,009$ ). Ohne parametrische Modulation, also für die bloße Präsentation eines CS, fand sich kein statistisch signifikanter Unterschied für sozial-induzierte Furcht vor Schreien ( $m = -0,05$ ,  $sdf = 0,10$ ) und nicht-sozialer Furcht vor elektrischen Schocks ( $m = 0,19$ ,  $sdf = 0,11$ ). Im Einklang mit unserer ursprünglichen Hypothese unterstützt dieses Ergebnis die Annahme, dass ähnlich wie bei nicht-menschlichen Tieren, sozial-induzierte Furcht auch im menschlichen Gehirn differenziell subkortikale Pfade rekrutiert, unter denen der VMH eine zentrale Rolle einnimmt.

#### A: Region of Interest (ROI)



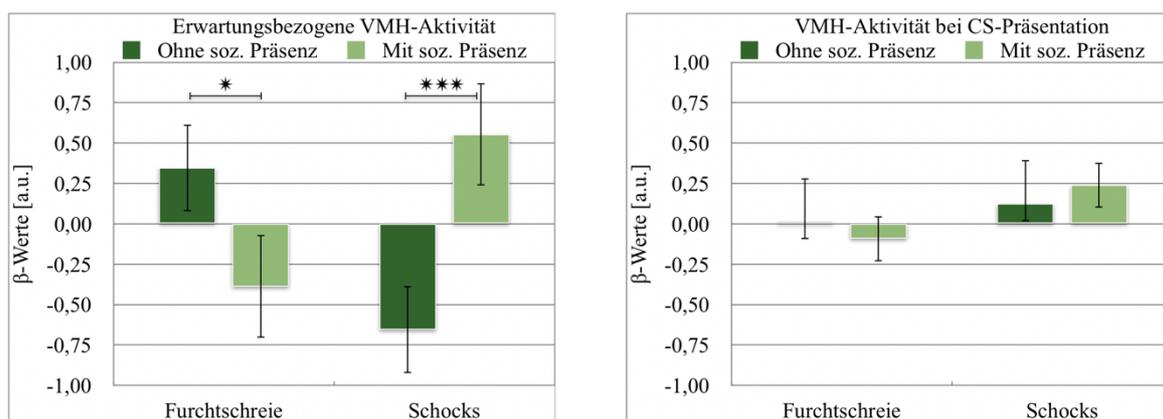
#### B: BOLD-Aktivität im VMH



**Abbildung 10: Erwartungsbezogene BOLD-Aktivität im VMH.** Links im Bild (A) kommt die verwendete ROI zur Darstellung. Die Abbildung rechts (B) zeigt die Ergebnisse der ROI-Analyse für die erwartungsbezogene Aktivität im VMH für beide Furchtbedingungen und die jeweilige CS-bezogene Aktivität im Vergleich. Die  $\beta$ -Werte sind in willkürlichen Einheiten (arbitrary units, a.u.) angegeben, die Balken stellen den Standardfehler dar. Die Sterne markieren einen hochsignifikanten Unterschied zwischen erwartungsbezogener VMH-Aktivität für Furchtschreie und elektrische Schocks.

### 3.3.2.3 Modulation der subkortikalen Aktivitätsmuster durch soziale Emotionsregulation

Basierend auf den Ergebnissen der ROI-Analyse für die nicht-soziale Sitzung, testeten wir explorativ die Auswirkungen sozialer Präsenz auf die erwartungsbezogene BOLD-Aktivität im VMH (Abbildung 11). Dabei fand sich eine signifikant niedrigere Aktivität für die Erwartung von Furchtschreien in Anwesenheit einer Psychologin ( $m = -0,39$ ,  $sdf = 0,23$ ) als für die Erwartung von Furchtschreien ohne soziale Präsenz ( $m = 0,35$ ,  $sdf = 0,27$ ) ( $t(25) = 3,18$ ,  $p = 0,02$ ).<sup>18</sup> Diese verminderte Aktivität als möglicher Ausdruck einer erfolgreichen Emotionsregulation stimmt dabei gut mit unserer ursprünglichen Annahme überein. Überraschenderweise zeigte sich jedoch darüber hinaus, dass soziale Präsenz auf die Erwartung eines elektrischen Schocks einen höchstsignifikanten Einfluss in umgekehrter Richtung hatte ( $p < 0,001$ ). So stiegen die extrahierten  $\beta$ -Werte im Vergleich zur nicht-sozialen Sitzung ( $m = -0,65$ ,  $sdf = 0,31$ ) in Anwesenheit einer Psychologin ( $m = 0,55$ ,  $sdf = 0,33$ ) deutlich an ( $t(25) = 3,81$ ,  $p = 0,0008$ ). Eine mögliche Deutung dieses unerwarteten Befunds soll im Diskussionsteil unternommen werden.



**Abbildung 11: Auswirkungen sozialer Präsenz auf die VMH-Aktivität.** Die Abbildung zeigt die Ergebnisse der ROI-Analyse für die erwartungsbezogene Aktivität im VMH für alle Hauptbedingungen sowie die jeweilige CS-bezogene Aktivität im Vergleich. Die  $\beta$ -Werte sind erneut in willkürlichen Einheiten (arbitrary units, a.u.) angegeben, die Balken stellen den Standardfehler dar. Die Sterne markieren signifikante (ein Stern) beziehungsweise höchst signifikante (drei Sterne) Unterschiede zwischen der Erwartung eines aversiven Stimulus mit und ohne soziale Präsenz.

<sup>18</sup> Für die Analyse mit sozialer Präsenz mussten zusätzliche Probandinnen ausgeschlossen werden ( $n=26$  statt  $n=29$ ), weshalb hier erneut die jeweiligen Mittelwerte angegeben sind.

## 4. Diskussion

### 4.1 Erwartungsbezogene Aktivität der sensorischen Cortices

Wenngleich der Schwerpunkt der vorliegenden Arbeit auf der Untersuchung differenzieller Aktivitätsmuster im VMH liegt, so stützen doch bereits die kortikalen Ergebnisse den Erfolg des gewählten Konditionierungsparadigmas. Hierzu zählt insbesondere die Rekrutierung einschlägiger, in die Verarbeitung von bedrohlichen Reizen involvierter neuronaler Strukturen infolge einer US- und CS-Präsentation bei beiden Furchtmodalitäten. Hierzu zählen insbesondere die subkortikalen Strukturen von Amygdala, Thalamus, Hippocampus und PAG (Adolphs, 2013; LeDoux, 2015a; Tovote et al., 2015). Auch eine erhöhte Aktivität im VST wurde bereits in der Vergangenheit im Rahmen einer Furchtkonditionierung mit elektrischen Stromstößen im menschlichen Gehirn beobachtet (Pohlack, Nees, Ruttorf, Schad, & Flor, 2012). Schließlich unterstützt auch die Rekrutierung des Salienznetzwerkes, dass die Probandinnen im Verlaufe des Experiments durch beide Stimuli-Arten emotional erregt waren. Nicht zuletzt bestätigen die Aktivierungsmuster die Ergebnisse einer Studie, die im Vergleich von sozialem und Schmerz-induzierten Furchtlernen ein gemeinsames Netzwerk aus Amygdala, AI und ACC als neuronales Korrelat identifiziert haben (Lindstrom, Haaker, & Olsson, 2018). In Zusammenschau dieser Ergebnisse scheint der Konditionierungserfolg daher plausibel.

Über die bestehende Literatur hinaus geht die vorliegende Arbeit jedoch in der Analyse parametrisch modulierter, erwartungsbezogener BOLD-Aktivität. Die unter 3.3.1.3 dargestellten Ergebnisse zeigen, dass in Erwartung eines Furchtschreies die Aktivität im primär auditorischen Cortex (Gyri temporales transversi) erhöht war, während die Erwartung eines elektrischen Schocks am rechten Handgelenk mit einer gesteigerten Aktivität im linken Gyrus postcentralis einherging. Verschiedene Forschergruppen haben in der Vergangenheit bereits ähnliche Ergebnisse veröffentlicht und eine konditionierungsinduzierte Aktivität in den primär sensorischen Cortices beschrieben, sowohl durch visuelle (Morris et al., 2001; Tabbert et al., 2005) als auch durch auditorische (Apergis-Schoute et al., 2014; Armony & Dolan, 2001) aversive Stimuli. Im Vergleich mit diesen Studien, die auf dem Kontrast von gepaarten (CS+) und ungepaarten (CS-) konditionierten Stimuli aufbauen, zeigt die vorliegende Arbeit jedoch erstmals, dass eine Analyse mithilfe parametrisch modulierter Erwartungshaltung vergleichbare Resultate erzielt. Dieser Befund wird noch weiter gestützt durch die Beobachtung, dass besagte differenzielle Aktivität nur im parametrisch modulierten Kontrast, nicht jedoch für die bloße CS-Präsentation nachweisbar war. Dennoch ist die Aussagekraft dieses Befundes durch die in 4.3 benannten Limitationen eingeschränkt und bedarf einer weiteren kritischen Überprüfung im Rahmen künftiger Studien.

## 4.2 Soziale Furcht und ihre Regulation im menschlichen VMH

Einen genuin neuen Beitrag zur bestehenden Literatur liefert die vorliegende Studie primär hinsichtlich der Auswirkung von sozialem Furchterleben auf den menschlichen VMH. Dabei lassen sich, gegliedert nach den leitenden Hypothesen, zwei Bereiche unterscheiden: (1) die gesteigerte BOLD-Aktivität im VMH in Erwartung eines aversiven sozialen Stimulus sowie (2) die Auswirkungen sozialer Emotionsregulation auf eben diese Aktivität.

### 4.2.1 Jenseits von Schmerz: soziale Furcht und der VMH

Die leitende Hypothese der vorliegenden Arbeit, dass auch im menschlichen Gehirn der VMH spezifisch in die Verarbeitung sozialer Furchtstimuli involviert ist, wird durch die Ergebnisse gestützt. Wie die ROI-Analyse der BOLD-Aktivität zeigt, war die Aktivität im VMH differenziell für die Erwartung eines sozialen Furchtstimulus gesteigert im Vergleich mit der Erwartung eines schmerzhaften aversiven Stimulus. Dies steht im Einklang mit dem umfangreichen Corpus an Tierstudien, die dem VMH eine zentrale Rolle bei der subkortikalen Verarbeitung sozialer aversiver Stimuli beimessen (Kunwar et al., 2015; Motta et al., 2009; Silva et al., 2013; Tovote et al., 2016; Wang et al., 2015). Wenngleich auch andere neuere Publikation Unterschiede zwischen sozialer und nicht-sozialer Furcht mittels funktioneller Bildgebung im menschlichen Gehirn untersuchen (Koban, Jepma, López-Solà, & Wager, 2019; Kraus et al., 2018; Lindstrom et al., 2018), so stellt die vorliegende Studie dennoch erstmals die subkortikalen Unterschiede, und dabei insbesondere den VMH, in den Vordergrund. Die Ergebnisse liefern daher erstmalig Hinweise darauf, dass auch im menschlichen Gehirn (1) die hypothalamische Aktivität von der zur Konditionierung verwendeten Furchtmodalität abhängt und (2) soziale induzierte Furcht spezifisch die VMH-Aktivität erhöht.

Als Einschränkung dieses Ergebnisses muss jedoch beachtet werden, dass sich ein signifikanter Unterschied in der VMH-Aktivität nur auf Basis der mithilfe des RW-Modells berechneten Erwartungshaltung fand, wenn also das BOLD-Signal parametrisch mit einem optimierten Erwartungswert moduliert war. Für die bloße Präsentation eines CS war der Unterschied in der VMH-Aktivität zwischen sozialer und nicht-sozialer Furchtmodalität hingegen nicht statistisch signifikant. Als mögliche Erklärung hierfür mag dienen, dass ein solcher Erwartungswert die angenommene Unmittelbarkeit des bevorstehenden aversiven Ereignisses darstellt, das Signal also entsprechend dem eingangs erarbeiteten Furchtbegriff nur für furchtvolle emotionale Zustände vergrößert (Adolphs, 2013). Bisherige Studien zu Furchtlernen verwendeten zur parametrischen

Modulation zwar meist den modellbasierten Prädiktionsfehler (Iglesias et al., 2013; McHugh et al., 2014; Mulej Bratec et al., 2017; Queirazza et al., 2019; Robinson, Overstreet, Charney, Vytal, & Grillon, 2013; Roy et al., 2014). Angesichts der konzeptuellen Plausibilität steht jedoch zu fragen, ob künftige Untersuchungen von Furchtlernen nicht von einem stärkeren Fokus auf den Erwartungswert profitieren könnten.

Der Fokus der Hauptanalyse auf eine eng umgrenzte subkortikale Struktur ist der zugrunde liegenden, auf Tierstudien gestützten Hypothese geschuldet. Ebenso erklärt sich die Wahl des Konditionierungsparadigma aus der Kombination eines etablierten Paradigmas für soziale Furcht in menschlichen Probandinnen (Glenn, Klein, et al., 2012; Glenn, Lieberman, et al., 2012; Lau et al., 2008) mit der äußerst verbreiteten Konditionierung mittels elektrischer Stromstöße. Allerdings kann dadurch die jahrzehntelange wesentlich feingliedrigere Forschung an Tiermodellen nur unzureichend abgebildet werden. So entziehen sich zum einen weitere Differenzierungen innerhalb des VMH, beispielsweise die gezielte Betrachtung des dorsomedialen VMH, der aktuellen technischen Möglichkeiten üblicher funktioneller Bildgebung (Gross & Canteras, 2012). Zum anderen fasst das hier gewählte Konditionierungsparadigma sozialer Furcht möglicherweise unterschiedliche Aspekte evolutionär konservierter Furchtmodalitäten zusammen. So wurde in Tierexperimenten soziale Furcht durch aggressive Artgenossen vermittelt, was dem hier gewählten Versuchsaufbau nur unzureichend entspricht, und gesteigerte Aktivität im VMH fand sich auch als Furchtreaktion auf Raubtiere (Gross & Canteras, 2012; Tovote et al., 2016). Eine feingliedrigere Untersuchung unterschiedlicher Furchtmodalitäten im menschlichen Gehirn bleibt also Aufgabe für weitere Studien.

#### 4.2.2 Soziale Furcht und soziale Emotionsregulation

Die Ergebnisse der ROI-Analyse mit sozialer Emotionsregulation liefern nur teilweise eine Bestätigung der Ausgangshypothese. So zeigt sich wie erwartet eine signifikante Abnahme der BOLD-Aktivität im VMH-Kerngebiet für sozial-induzierte Furcht in Anwesenheit einer Psychotherapeutin. Dies ließe sich so interpretieren, dass durch die Anwesenheit einer unterstützenden Person im Sinne einer sozialen Emotionsregulation (Eisenberger, 2013) die VMH-Aktivität als Ausdruck von Furcht reduziert wird. Auch mit den erhobenen Verhaltensergebnissen stimmt dies überein, die eine signifikante Verbesserung der selbstberichteten emotionalen Zustände in Anwesenheit einer Psychotherapeutin verzeichnen.

Herausfordernder zu erklären ist das Ergebnis für die nicht-soziale Furchtinduktion mittels elektrischer Schocks. Die differenziell geringere Aktivität im VMH ohne soziale Präsenz entspricht noch dem erwarteten Ergebnis; das deutlich und signifikant positivere BOLD-Signal für den identischen Versuchsaufbau in Anwesenheit einer Psychotherapeutin scheint hingegen schwieriger zu deuten. Eine mögliche Interpretation könnte darin bestehen, dass die insgesamt als stärker empfundene Furchtmodalität elektrischer Schocks durch die soziale Einbettung selbst als eine Form sozial induzierter Furcht empfunden wurde. Es bleibt jedoch festzuhalten, dass das gemessene Ergebnis hier nicht dem erwarteten entspricht.

#### 4.3 Weitere Limitationen der vorliegenden Studie

##### 4.3.1 Wahl der Stimuli und der Stimulussequenz

Wie jede Studie weist auch die vorliegende verschiedene Begrenzungen auf, die im Folgenden in vier Punkten erläutert werden sollen. Die Aussagekraft der hier präsentierten Ergebnisse wird in einem ersten Punkt eingeschränkt durch die Wahl der Stimuli sowie der zufällig generierten Stimulussequenz. So orientierte sich das Paradigma der sozialen Furchtinduktion zwar an einem etablierten Versuchsaufbau (Glenn, Lieberman, et al., 2012), blieb jedoch trotzdem möglicherweise hinter den Erwartungen zurück. So bleibt unklar, ob die Präsentation eines furchtvollen Gesichts, das auf einen dritten und unbekanntem Stimulus reagiert, in Kombination mit einem Furchtschrei in demselben Maße einen unmittelbar bedrohlichen Stimulus darstellt wie ein schmerzhafter elektrischer Schock (Adolphs, 2013). Ferner folgte zwar auch die Wahl der CS in Form von geometrischen Figuren bzw. neutralen Gesichtern vorhergehenden Studien (Glenn, Lieberman, et al., 2012), limitiert jedoch möglicherweise die Vergleichbarkeit der unterschiedlichen Furchtmodalitäten.

In ähnlichem Maße mag auch die Wahl der zufällig generierten Stimulussequenz, basierend auf Gläscher & Büchel (2005) das Ergebnis beeinflussen. Die fortwährende Veränderung der Stimuluskontingenz orientierte sich zwar eng an vorhergehenden Studien (Gläscher & Büchel, 2005; Mulej Bratec et al., 2015). Dennoch könnte sich das Ergebnis des Modellvergleiches zumindest partiell dadurch erklären lassen, dass das relativ wenig konstante Muster von gepaarten und ungepaarten Konditionierungsdurchläufen prinzipiell schlecht vereinbar mit einem Programm kompatibel sein mag, das beispielsweise für die Bayesianische Modellierung einer verblockten Konditionierung entwickelt wurde (Iglesias et al., 2013).

#### 4.3.2 Simulation sozialer Präsenz

Eine weitere Begrenzung der vorliegenden Studie liegt in der Simulation sozialer Präsenz mittels Videoaufnahmen. Lediglich eine einzige Probandin berichtete in der Befragung nach der sozialen Sitzung, dass sie aufgrund ihres Psychologiestudiums davon ausgehe, dass die Anwesenheit einer Psychologin doch aus praktischen Gründen sicherlich mithilfe von Videoaufnahmen simuliert sei, während alle übrigen Probandinnen die Intervention als genuine soziale Präsenz zu akzeptieren schienen. Dennoch bleibt es fraglich, inwiefern eine im Voraus aufgenommenen Videosequenz die tatsächliche Anwesenheit einer sozial unterstützenden Person abbilden kann.

#### 4.3.3 Selektion der Probandinnen

Eine dritte Beschränkung ergibt sich durch die Selektion der Probandinnen. So scheint einerseits die Wahl ausschließlich weiblicher Studierende durch eine Vielzahl von Studien gerechtfertigt, die eine geschlechtsabhängige Reaktion auf Furchtstimuli aufgezeigt haben (Jackson et al., 2006; Milad et al., 2006; Reichenberger et al., 2019; Zorawski, Blanding, Kuhn, & LaBar, 2006). Dennoch grenzt die Beschränkung auf Probandinnen die Verallgemeinerbarkeit der Ergebnisse ein und verlangt nach einer Replikation des Experiments mit männlichen Teilnehmern. In ähnlicher Art und Weise mag auch die vorwiegende Rekrutierung junger, weißer und studierender Personen problematisch erscheinen, insofern sie einen Bias hinsichtlich bestimmter sozioökonomischer und ethnischer Gruppen impliziert. Unter der Annahme, dass die erhöhte BOLD-Aktivierung der untersuchten neuronalen Strukturen evolutionär gut konservierte Korrelate überlebensnotwendiger Reaktionen auf bedrohliche Reize darstellen, ist dies vielleicht weniger problematisch als in anderen Forschungsgebieten. Auch hier wäre eine Replikation der Ergebnisse in einer anderen Studienpopulation wünschenswert und für eine generelle Verallgemeinerung notwendig.

#### 4.3.4 Vergleichbarkeit der beiden Furchtmodalitäten

Eine letzte nicht zu vernachlässigende Herausforderung für die hier präsentierten Ergebnisse liegt in der Vergleichbarkeit der beiden Furchtmodalitäten, induziert durch Furchtschreie bzw. elektrische Schmerzreize. Wie bereits aus anderen Studien bekannt ist, wird die Konditionierung mit Schmerzreizen als subjektiv unangenehmer und stärker wahrgenommen als die Konditionierung mit einem Paradigma sozialer Furcht (Glenn, Lieberman, et al., 2012). Auch die oben präsentierten Verhaltensergebnisse in Form von Reaktionszeit und emotionalem Selbstbericht zeigen statistisch signifikante Unterschiede zwischen der Konditionierung mit

elektrischen Stromstößen einerseits und mit Furchtschreien und furchtvollen Gesichtern andererseits. Wie erwartet wurden Schmerzreize dabei über alle Bedingungen hinweg als unangenehmer wahrgenommen und gingen mit einer kürzeren Reaktionszeit einher. Allerdings scheint dies zu einem gewissen Grad unvermeidbar, angesichts der intrinsisch unterschiedlichen Arten der Furchtinduktion. Zudem sprechen die weitgehend ähnlichen kortikalen Ergebnisse zum Zeitpunkt der US- und CS-Präsentation für die Möglichkeit eines differenziellen Vergleichs. Nichtsdestotrotz ist nicht auszuschließen, dass die als unterschiedlich stark empfundenen aversiven Stimuli einen Einfluss auf das Ergebnis der Analyse hatten.

## 5. Mögliche Schlussfolgerungen

Die vorliegende Studie untersucht erstmals die Auswirkungen sozialer Furcht auf die Aktivität im menschlichen Hypothalamus mittels funktioneller Bildgebung. Basierend auf zahlreichen Studien an nicht-menschlichen Tieren war der Ausgangspunkt des Experimentes die Hypothese, dass unterschiedliche Furchtmodalitäten verschiedene unabhängige und evolutionär konservierte subkortikale Areale rekrutieren. Die hier präsentierten Ergebnisse liefern erstmals Hinweise darauf, dass auch im menschlichen Gehirn der VMH spezifisch in die neuronale Verarbeitung und Regulation sozialer Furcht eingebunden ist. Daraus ergeben sich mindestens drei mögliche Schlussfolgerungen.

Zunächst stellt die nähere Untersuchung des VMH im Kontext sozialer Furcht einen Beitrag zur Grundlagenforschung dar, der ein differenzierteres Verständnis der neurobiologischen Grundlagen der Furcht im menschlichen Gehirn ermöglichen kann (Adolphs, 2013; LeDoux, 2015a; Tovote et al., 2016). Insbesondere eine feingliedrigere Unterteilung der neuronalen Korrelate unterschiedlicher Furchtmodalitäten wie sozialer Furcht und Furcht vor Schmerz kann hierbei zu einem verbesserten Modell menschlicher Furcht beitragen. Zudem mag eine Erweiterung des bislang dominanten Paradigmas der Furchtkonditionierung mittels elektrischer Schmerzreize einer realistischeren Modellierung menschlichen Furchterlebens Rechnung tragen.

Zweitens könnte der VMH als möglicher Angriffspunkt für therapeutische Interventionen bei schweren affektiven Störungen dienen. Frühere Berichte von Panikattacken, ausgelöst durch die selektive elektrische Stimulation des VMH mittels einer implantierten Elektrode (Wilent et al., 2010), weisen in eine ähnliche Richtung. So sich das hier präsentierte Ergebnis in weiteren Untersuchungen replizieren lässt, könnte daher eine mögliche Intervention mittels tiefer Hirnstimulation in Betracht gezogen werden (Cezario et al., 2008). Dabei sollte man jedoch nicht

aus den Augen verlieren, dass selbst in etablierteren Modellen, wie beispielsweise der Stimulation von Brodmann-Areal 25 bei schweren depressiven Episoden, ein eindeutiger klinischer Erfolg der tiefen Hirnstimulation noch aussteht (Crowell et al., 2019; Mayberg et al., 2005; Shen, 2019).

Drittens und naheliegender für die gegenwärtige klinische Praxis mag daher die Forderung sein, angesichts der neurobiologischen Evidenz verstärkt die Anwesenheit von unterstützenden Personen, ob Angehörige oder vertrautem Klinikpersonal, in furchtbesetzten Situationen zu ermöglichen und fördern. Jenseits aller Pathologie können sich schließlich auch unmittelbare menschliche Forderungen aus dem furchtsamen Gesicht einer anderen Person ergeben, beispielsweise nach sozialer Unterstützung oder Aufmerksamkeit. Soziale Furcht ebenso wie ihre soziale Regulation stellen schließlich als soziales Geschehen immer auch und zuerst Begegnungen zwischen Personen dar. Der eingangs zitierte Wittgenstein weist auf diese tiefere Ebene sozialer Emotionsvermittlung hin, wenn er beschreibt, welche Auswirkungen das Gesicht eines anderen Menschen auf das eigene Furchterleben hat. Er beschreibt das Gesicht der anderen Person dabei dezidiert nicht als Ursache menschlicher Furcht, sondern schlägt über den intentionalen Charakter von Furcht eine Brücke zu einer Begegnung zwischen zwei Personen:

Es ist zu unterscheiden zwischen dem Gegenstand der Furcht und der Ursache der Furcht. So ist das Gesicht, das uns Furcht, oder Entzücken, einflößt (der Gegenstand der Furcht, des Entzückens) darum nicht ihre Ursache, sondern – man könnte sagen – ihre Richtung. (Wittgenstein, 1984, S. 426f.)

## Verwendete Abkürzungen

ACC	Anteriorer Gyrus cinguli
AI	Anteriore Inselrinde
BA	Basale Amygdala
BOLD	Blood-oxygenation-level-dependent
CA	Zentrale Amygdala
CS	Konditionierter Stimulus
EDA	Elektrodermale Aktivität
FLAIR	Fluid-Attenuated-Inversion-Recovery-Sequenz
fMRT	Funktionelle Magnetresonanztomographie
FWHM	Halbwertsbreitenfilter (full-width-at-half-maximum)
ITC	Interkalierte Zellen der Amygdala
LA	Laterale Amygdala
MPRAGE	Magnetization-Prepared-Rapid-Gradient-Echo-Sequenz
PE	Prädiktionsfehler
PTSD	Posttraumatische Belastungsstörung
RF	Radiofrequenzimpuls
SF1	Steroidogenic Factor 1
TR	Repetitionszeit
US	Unkonditionierter Stimulus
TPJ	Temporo-Parietal Junction
V	Erwartungswert
VMH	Ventromedialer Hypothalamus
VST	Ventrales Striatum

## Appendix: Sätze für die Videosequenzen zu sozialer Präsenz

Die folgenden Sätze wurden zur Simulation sozialer Präsenz von Frau Dr. Gabriele Schmidt jeweils mehrfach und mit variierter Intonation aufgenommen. Die daraus resultierenden kurzen Videosequenzen wurden in unterschiedlichen sinnvollen Abfolgen den Teilnehmenden präsentiert.

### 1. Einleitende Sätze

- Die Aufgabe ist nicht leicht, aber zusammen schaffen wir das.
- Die Aufgabe ist unangenehm, aber Sie sind nicht alleine.
- Keine Angst, zusammen schaffen wir das.
- Zusammen schaffen wir das.
- Ich bin mir sicher, Sie schaffen das.
- Sie schaffen das.
- Bleiben Sie ruhig, Sie schaffen das.

### 2. Angst

- Keine Angst, ich bin hier bei Ihnen.
- Keine Angst, ich bin da.
- Keine Angst, ich bin bei Ihnen.
- Keine Angst, ich bin für Sie da.
- Ich bin für Sie da.
- Sie müssen keine Angst haben, ich bin hier bei Ihnen.
- Sie müssen keine Angst haben, ich bin da.
- Keine Angst, Sie sind nicht alleine.

### 3. Einsamkeit

- Bleiben Sie ruhig, ich bin da.
- Bleiben Sie ruhig, ich bin hier bei Ihnen.
- Sie sind nicht alleine.
- Ich bin da.
- Ganz ruhig, ich bin bei Ihnen.
- Ganz ruhig, Sie sind nicht alleine.

- Keine Sorge, ich bin für Sie da.
- Keine Sorge, ich bin da.
- Keine Sorge, ich bin bei Ihnen.
- Sie wissen, dass ich bei Ihnen bin.
- Sie wissen, Sie sind nicht alleine.
- Ich bin hier und helfe Ihnen.
- Sie sind nicht alleine, ich bin bei Ihnen.
- Atmen Sie ruhig weiter, Sie sind nicht alleine.
- Entspannen Sie sich, Sie sind nicht alleine.

#### 4. Lob

- Sie machen das vorbildlich.

#### 5. Neutrale Sätze:

- Passen Sie gut auf, gleich kommt die nächste Aufgabe.
- Gleich geht es weiter.
- Es ist schwierig, aber bleiben Sie bei der Aufgabe/der Sache.
- Sehr gut, gleich kommt die nächste Aufgabe.
- Sehr gut, gleich geht es weiter.

#### 6. Sätze gen Ende

- Gleich haben sie es geschafft.
- Keine Angst, es dauert nicht mehr lange.
- Es ist gleich vorbei.

## Literaturverzeichnis

- Abler, B., & Kessler, H. (2009). Emotion regulation questionnaire – Eine deutschsprachige Fassung des ERQ von Gross und John. *Diagnostica*, 55(3), 144-152.
- Adolphs, R. (2013). The biology of fear. *Current Biology*, 23(2), R79-93.
- Amelang, M., Gold, A., & Külbel, E. (1984). Über einige Erfahrungen mit einer deutschsprachigen Skala zur Erfassung zwischenmenschlichen Vertrauens (Interpersonal Trust). *Diagnostica*, 30(3), 198-215.
- Amft, M., Bzdok, D., Laird, A. R., Fox, P. T., Schilbach, L., & Eickhoff, S. B. (2015). Definition and characterization of an extended social-affective default network. *Brain Structure and Function*, 220(2), 1031-1049.
- Apergis-Schoute, A. M., Schiller, D., LeDoux, J. E., & Phelps, E. A. (2014). Extinction resistant changes in the human auditory association cortex following threat learning. *Neurobiology of Learning and Memory*, 113, 109-114.
- Armony, J. L., & Dolan, R. J. (2001). Modulation of auditory neural responses by a visual context in human fear conditioning. *Neuroreport*, 12(15), 3407-3411.
- Attwell, D., & Iadecola, C. (2002). The neural basis of functional brain imaging signals. *Trends in Neurosciences*, 25(12), 621-625.
- Bard, P. (1928). A diencephalic mechanism for the expression of rage with special reference to the sympathetic nervous system. *American Journal of Physiology-Legacy Content*, 84(3), 490-515.
- Baroncini, M., Jissendi, P., Balland, E., Besson, P., Pruvo, J.-P., Francke, J.-P., Dewailly, D., Blond, S., & Prevot, V. (2012). MRI atlas of the human hypothalamus. *Neuroimage*, 59(1), 168-180.
- Barrett, L. F. (2006). Are emotions natural kinds? *Perspectives on psychological science*, 1(1), 28-58.
- Barrett, L. F., Bliss-Moreau, E., Duncan, S. L., Rauch, S. L., & Wright, C. I. (2007). The amygdala and the experience of affect. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, 2(2), 73-83.
- Barrett, L. F., Lindquist, K. A., Bliss-Moreau, E., Duncan, S., Gendron, M., Mize, J., & Brennan, L. (2007). Of Mice and Men: Natural Kinds of Emotions in the Mammalian Brain? A Response to Panksepp and Izard. *Perspectives on psychological science*, 2(3), 297-312.
- Barrett, L. F., & Russell, J. A. (2014). *The Psychological Construction of Emotion*. New York: The Guilford Press.
- Barrett, L. F., & Satpute, A. B. (2013). Large-scale brain networks in affective and social neuroscience: towards an integrative functional architecture of the brain. *Current Opinion in Neurobiology*, 23(3), 361-372.
- Baxter, A. J., Scott, K. M., Ferrari, A. J., Norman, R. E., Vos, T., & Whiteford, H. A. (2014). Challenging the myth of an "epidemic" of common mental disorders: trends in the global prevalence of anxiety and depression between 1990 and 2010. *Depression and Anxiety*, 31(6), 506-516.
- Beierlein, C., Kemper, C. J., Kovaleva, A., & Rammstedt, B. (2012). *Kurzskala zur Messung des zwischenmenschlichen Vertrauens: Die Kurzskala Interpersonales Vertrauen (KUSIV3)* (Vol. 22). Mannheim: GESIS - Leibniz-Institut für Sozialwissenschaften.
- Berking, M., Ebert, D., Cuijpers, P., & Hofmann, S. G. (2013). Emotion regulation skills training enhances the efficacy of inpatient cognitive behavioral therapy for major depressive disorder: a randomized controlled trial. *Psychotherapy and psychosomatics*, 82(4), 234-245.

- Bradley, M. M., & Lang, P. J. (2007). *The International Affective Digitized Sounds: Affective ratings of sounds and instruction manual*. Gainesville, FL: University of Florida, NIMH Center for the Study of Emotion and Attention.
- Bray, S., & O'Doherty, J. (2007). Neural coding of reward-prediction error signals during classical conditioning with attractive faces. *Journal of neurophysiology*, *97*(4), 3036-3045.
- Brett, M., Anton, J.-L., Valabregue, R., & Poline, J.-B. (2002). Region of interest analysis using an SPM toolbox. *8th International Conference on Functional Mapping of the Human Brain*, *16*(2), 497.
- Britton, J. C., Grillon, C., Lissek, S., Norcross, M. A., Szuhany, K. L., Chen, G., Ernst, M., Nelson, E. E., Leibenluft, E., Shechner, T., & Pine, D. S. (2013). Response to learned threat: An fMRI study in adolescent and adult anxiety. *The American Journal of Psychiatry*, *170*(10), 1195-1204.
- Buxton, R. (2010). Interpreting oxygenation-based neuroimaging signals: the importance and the challenge of understanding brain oxygen metabolism. *Frontiers in neuroenergetics*, *2*, 8.
- Cannon, W. B. (1927). The James-Lange theory of emotions: A critical examination and an alternative theory. *The American journal of psychology*, *39*(1), 106-124.
- Cannon, W. B. (1931). Again the James-Lange and the thalamic theories of emotion. *Psychological review*, *38*(4), 281.
- Cezario, A. F., Ribeiro-Barbosa, E. R., Baldo, M. V., & Canteras, N. S. (2008). Hypothalamic sites responding to predator threats--the role of the dorsal premammillary nucleus in unconditioned and conditioned antipredatory defensive behavior. *European Journal of Neuroscience*, *28*(5), 1003-1015.
- Chalmers, D. J. (2018). The meta-problem of consciousness. *Journal of Consciousness Studies*, *25*(9-10), 6-61.
- Christner, N. (2015). *Social presence effects on neural and physiological correlates of fear*. München: Department für Psychologie der Ludwig-Maximilians-Universität München.
- Clark, A. (2016). *Surfing Uncertainty: Prediction, Action, and the Embodied Mind*. Oxford: Oxford University Press.
- Clark, A., Friston, K., & Wilkinson, S. (2019). Bayesing Qualia: consciousness as inference, not raw datum. *Journal of Consciousness Studies*, *26*(9-10), 19-33.
- Colpaert, F. C. (1975). The ventromedial hypothalamus and the control of avoidance behavior and aggression: fear hypothesis versus response-suppression theory of limbic system function. *Behavioral Biology*, *15*(1), 27-44.
- Crane, T. (1998). Intentionality as the mark of the mental. *Royal Institute of Philosophy Supplement*, *43*, 229-251.
- Crowell, A. L., Riva-Posse, P., Holtzheimer, P. E., Garlow, S. J., Kelley, M. E., Gross, R. E., Denison, L., Quinn, S., & Mayberg, H. S. (2019). Long-term outcomes of subcallosal cingulate deep brain stimulation for treatment-resistant depression. *American Journal of Psychiatry*, *176*(11), 949-956.
- Dalgleish, T. (2004). The emotional brain. *Nature Reviews Neuroscience*, *5*(7), 583.
- Damasio, A. R. (1999). *The Feeling of What Happens: Body, Emotion and the Making of Consciousness*. London: Vintage Books.
- Delgado, M. R., Nearing, K. I., LeDoux, J. E., & Phelps, E. A. (2008). Neural circuitry underlying the regulation of conditioned fear and its relation to extinction. *Neuron*, *59*(5), 829-838.

- Desmedt, A., Marighetto, A., & Piazza, P. V. (2015). Abnormal Fear Memory as a Model for Posttraumatic Stress Disorder. *Biological Psychiatry*, 78(5), 290-297.
- Dhillon, H., Zigman, J. M., Ye, C., Lee, C. E., McGovern, R. A., Tang, V., Kenny, C. D., Christiansen, L. M., White, R. D., Edelstein, E. A., Coppari, R., Balthasar, N., Cowley, M. A., Chua, S., Jr., Elmquist, J. K., & Lowell, B. B. (2006). Leptin directly activates SF1 neurons in the VMH, and this action by leptin is required for normal body-weight homeostasis. *Neuron*, 49(2), 191-203.
- Dusser de Barenne, J. (1916). Experimental researches on sensory localisations in cerebral cortex. *Quarterly Journal of Experimental Physiology*, 9(4), 355-390.
- Eisenberger, N. I. (2013). An empirical review of the neural underpinnings of receiving and giving social support: implications for health. *Psychosomatic Medicine*, 75(6), 545-556.
- Eisenberger, N. I., Master, S. L., Inagaki, T. K., Taylor, S. E., Shirinyan, D., Lieberman, M. D., & Naliboff, B. D. (2011). Attachment figures activate a safety signal-related neural region and reduce pain experience. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 108(28), 11721-11726.
- Ekman, P. (1992). An Argument for Basic Emotions. *Cognition and Emotion*, 6(3/4), 169-200.
- Ekman, P. (1998). Universality of emotional expression? A personal history of the dispute. In C. Darwin (Hg.), *The Expression of the Emotions in Man and Animals* (3. Auflage). Oxford: Oxford University Press, 363-393.
- Ekman, P., & Cordaro, D. (2011). What is meant by calling emotions basic. *Emotion Review*, 3(4), 364-370.
- Enchev, Y. (2009). Neuronavigation: geneology, reality, and prospects. *Neurosurgical focus*, 27(3), E11.
- Erdheim, J. (1904). Über Hypophysenganggeschwülste und Hirncholesteatome. *Sitzungsberichte der Kaiserlichen Akademie der Wissenschaften Wien*, 113, 537-726.
- Fanselow, M. S., & Pennington, Z. T. (2018). A return to the psychiatric dark ages with a two-system framework for fear. *Behaviour Research and Therapy*, 100, 24-29.
- Fanselow, M. S., & Wassum, K. M. (2016). The origins and organization of vertebrate Pavlovian conditioning. *Cold Spring Harbor perspectives in biology*, 8(1), a021717.
- Freud, S. (1917 (1944)). *Vorlesungen zur Einführung in die Psychoanalyse*. Frankfurt am Main: S. Fischer Verlag.
- Friston, K., Mattout, J., Trujillo-Barreto, N., Ashburner, J., & Penny, W. (2007). Variational free energy and the Laplace approximation. *Neuroimage*, 34(1), 220-234.
- Gere, C. (2017). *Pain, pleasure, and the greater good: from the Panopticon to the Skinner box and beyond*. Chicago: The University of Chicago Press.
- Gläscher, J., & Büchel, C. (2005). Formal learning theory dissociates brain regions with different temporal integration. *Neuron*, 47(2), 295-306.
- Glenn, C. R., Klein, D. N., Lissek, S., Britton, J. C., Pine, D. S., & Hajcak, G. (2012). The development of fear learning and generalization in 8-13 year-olds. *Developmental Psychobiology*, 54(7), 675-684.
- Glenn, C. R., Lieberman, L., & Hajcak, G. (2012). Comparing electric shock and a fearful screaming face as unconditioned stimuli for fear learning. *International Journal of Psychophysiology*, 86(3), 214-219.
- Gold, R. M. (1973). Hypothalamic obesity: the myth of the ventromedial nucleus. *Science*, 182(4111), 488-490.

- Goldie, P. (2000). *The emotions: a philosophical exploration*. Oxford; New York: Clarendon Press.
- Goldie, P. (2009). Getting Feelings into Emotional Experiences in the Right Way. *Emotion Review*, 1(3), 232-239.
- Goltz, F. (1892). Der Grund ohne Großhirn. Siebente Abhandlung über die Verrichtung des Großhirns. *Archiv für die gesamte Physiologie des Menschen und der Tiere*, 51(11), 570-614.
- Grecucci, A., Theuninck, A., Frederickson, J., & Job, R. (2015). Mechanisms of social emotion regulation: From neuroscience to psychotherapy. In M. L. Bryant (Hg.), *Emotion regulation: Processes, cognitive effects and social consequences*. New York: Nova, 57-84.
- Gross, C. T., & Canteras, N. S. (2012). The many paths to fear. *Nature Reviews Neuroscience*, 13(9), 651-658.
- Gross, J. J. (2015). Emotion Regulation: Current Status and Future Prospects. *Psychological Inquiry*, 26(1), 1-26.
- Grossman, S. P. (1972). Aggression, avoidance, and reaction to novel environments in female rats with ventromedial hypothalamic lesions. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, 78(2), 274-283.
- Hetherington, A. (1941). The relation of various hypothalamic lesions to adiposity and other phenomena in the rat. *American Journal of Physiology*, 133, 326-327.
- Hetherington, A. (1944). Non-production of hypothalamic obesity in the rat by lesions rostral or dorsal to the ventro-medial hypothalamic nuclei. *Journal of Comparative Neurology*, 80, 33-45.
- Hofmann, S. G. (2014). Interpersonal emotion regulation model of mood and anxiety disorders. *Cognitive Therapy and Research*, 38(5), 483-492.
- Huettel, S., Song, A., & McCarthy, G. (2014). *Functional Magnetic Resonance Imaging* (3. Auflage). Sunderland, MA: Sinauer Associated.
- Iglesias, S., Mathys, C., Brodersen, Kay H., Kasper, L., Piccirelli, M., den Ouden, Hanneke E. M., & Stephan, Klaas E. (2013). Hierarchical Prediction Errors in Midbrain and Basal Forebrain during Sensory Learning. *Neuron*, 80(2), 519-530.
- Indovina, I., Robbins, T. W., Nunez-Elizalde, A. O., Dunn, B. D., & Bishop, S. J. (2011). Fear-conditioning mechanisms associated with trait vulnerability to anxiety in humans. *Neuron*, 69(3), 563-571.
- Izard, C. E. (2011). Forms and functions of emotions: Matters of emotion–cognition interactions. *Emotion Review*, 3(4), 371-378.
- Jackson, E. D., Payne, J. D., Nadel, L., & Jacobs, W. J. (2006). Stress differentially modulates fear conditioning in healthy men and women. *Biological Psychiatry*, 59(6), 516-522.
- Jacob, P. (2019). Intentionality. In E. N. Zalta (Hg.) *The Stanford Encyclopedia of Philosophy*. Abgerufen unter <https://plato.stanford.edu/archives/spr2019/entries/intentionality/>
- James, W. (1884). What Is An Emotion? *Mind* 9(34), 188-205.
- King, B. M. (2006). The rise, fall, and resurrection of the ventromedial hypothalamus in the regulation of feeding behavior and body weight. *Physiology and Behavior*, 87(2), 221-244.
- Koban, L., Jepma, M., López-Solà, M., & Wager, T. D. (2019). Different brain networks mediate the effects of social and conditioned expectations on pain. *Nature communications*, 10(1), 1-13.

- Kraus, J., Frick, A., Fischer, H., Howner, K., Fredrikson, M., & Furmark, T. (2018). Amygdala reactivity and connectivity during social and non-social aversive stimulation in social anxiety disorder. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, *280*, 56-61.
- Kühner, C., Bürger, C., Keller, F., & Hautzinger, M. (2007). Reliabilität und Validität des revidierten Beck-Depressionsinventars (BDI-II). *Der Nervenarzt*, *78*(6), 651-656.
- Kunwar, P. S., Zelikowsky, M., Remedios, R., Cai, H., Yilmaz, M., Meister, M., & Anderson, D. J. (2015). Ventromedial hypothalamic neurons control a defensive emotion state. *eLife*, *4*, e06633.
- Lang, F. R., Lüdtke, O., & Asendorpf, J. B. (2001). Testgüte und psychometrische Äquivalenz der deutschen Version des Big Five Inventory (BFI) bei jungen, mittelalten und alten Erwachsenen. *Diagnostica*, *47*(3), 111-121.
- Lang, P. J., Bradley, M. M., & Cuthbert, B. N. (1997). International affective picture system (IAPS): Technical manual and affective ratings. *NIMH Center for the Study of Emotion and Attention*, *1*, 39-58.
- Lange, C. G. (1885 [1922]). The mechanism of the emotions. In K. Dunlap (Hg.), *The Emotions*. Baltimore: Williams and Wilkins Company, 33-90.
- Lau, J. Y., Lissek, S., Nelson, E. E., Lee, Y., Roberson-Nay, R., Poeth, K., Jenness, J., Ernst, M., Grillon, C., & Pine, D. S. (2008). Fear conditioning in adolescents with anxiety disorders: results from a novel experimental paradigm. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, *47*(1), 94-102.
- Laux, L., Glanzmann, P., Schaffner, P., & Spielberger, C. D. (1981). *Das State-Trait-Angstinventar* Göttingen: Beltz Test.
- LeDoux, J. E. (2012). Evolution of human emotion: a view through fear. *Progress in Brain Research*, *195*, 431-442.
- LeDoux, J. E. (2012). Rethinking the emotional brain. *Neuron*, *73*(4), 653-676.
- LeDoux, J. E. (2014). Coming to terms with fear. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *111*(8), 2871-2878.
- LeDoux, J. E. (2015a). *Anxious: using the brain to understand and treat fear and anxiety*. New York, New York: Viking.
- LeDoux, J. E. (2015b). Feelings: What are they & how does the brain make them? *Daedalus*, *144*(1), 96-111.
- Lee, S. C., Amir, A., Haugler, D., & Pare, D. (2017). Differential Recruitment of Competing Valence-Related Amygdala Networks during Anxiety. *Neuron*, *96*(1), 81-88 e85.
- Lindquist, K. A., Wager, T. D., Kober, H., Bliss-Moreau, E., & Barrett, L. F. (2012). The brain basis of emotion: a meta-analytic review. *Behavioural and Brain Sciences*, *35*(3), 121-143.
- Lindstrom, B., Haaker, J., & Olsson, A. (2018). A common neural network differentially mediates direct and social fear learning. *Neuroimage*, *167*, 121-129.
- Mai, J., Paxinos, G., & Voss, T. (2008). *Atlas of the human brain*. . New York, NY: Academic Press.
- Maldjian, J. A., Laurienti, P. J., & Burdette, J. H. (2004). Precentral gyrus discrepancy in electronic versions of the Talairach atlas. *Neuroimage*, *21*(1), 450-455.
- Maldjian, J. A., Laurienti, P. J., Kraft, R. A., & Burdette, J. H. (2003). An automated method for neuroanatomic and cytoarchitectonic atlas-based interrogation of fMRI data sets. *Neuroimage*, *19*(3), 1233-1239.

- Marroquín, B. (2011). Interpersonal emotion regulation as a mechanism of social support in depression. *Clinical psychology review, 31*(8), 1276-1290.
- Mars, R. B., Neubert, F.-X., Noonan, M. P., Sallet, J., Toni, I., & Rushworth, M. F. (2012). On the relationship between the “default mode network” and the “social brain”. *Frontiers in Human Neuroscience, 6*, 189.
- Martinez, R. C. R., Carvalho-Netto, E. F., Amaral, V. C. S., Nunes-de-Souza, R. L., & Canteras, N. S. (2008). Investigation of the hypothalamic defensive system in the mouse. *Behavioural Brain Research, 192*(2), 185-190.
- Mathys, C., Daunizeau, J., Friston, K. J., & Stephan, K. E. (2011). A Bayesian foundation for individual learning under uncertainty. *Frontiers in Human Neuroscience, 5*, 39.
- Mayberg, H. S., Lozano, A. M., Voon, V., McNeely, H. E., Seminowicz, D., Hamani, C., Schwalb, J. M., & Kennedy, S. H. (2005). Deep brain stimulation for treatment-resistant depression. *Neuron, 45*(5), 651-660.
- McHugh, S. B., Barkus, C., Huber, A., Capitaio, L., Lima, J., Lowry, J. P., & Bannerman, D. M. (2014). Aversive Prediction Error Signals in the Amygdala. *Journal of Neuroscience, 34*(27), 9024-9033.
- McNally, G. P., Johansen, J. P., & Blair, H. T. (2011). Placing prediction into the fear circuit. *Trends in Neurosciences, 34*(6), 283-292.
- Milad, M. R., Goldstein, J. M., Orr, S. P., Wedig, M. M., Klibanski, A., Pitman, R. K., & Rauch, S. L. (2006). Fear conditioning and extinction: influence of sex and menstrual cycle in healthy humans. *Behavioral neuroscience, 120*(6), 1196.
- Milad, M. R., Rosenbaum, B. L., & Simon, N. M. (2014). Neuroscience of fear extinction: implications for assessment and treatment of fear-based and anxiety related disorders. *Behaviour Research and Therapy, 62*, 17-23.
- Morris, J. S., Buchel, C., & Dolan, R. J. (2001). Parallel neural responses in amygdala subregions and sensory cortex during implicit fear conditioning. *Neuroimage, 13*(6), 1044-1052.
- Morriss, J., Bell, T., Johnstone, T., Van Reekum, C. M., & Hill, J. (2019). Social domain based modulation of neural responses to threat: The different roles of romantic partners versus friends. *Social Neuroscience, 14*(4), 398-408.
- Mosso, A. (1881). *Über den Kreislauf des Blutes im menschlichen Gehirn*. Leipzig: von Veit.
- Motta, S. C., Goto, M., Gouveia, F. V., Baldo, M. V., Canteras, N. S., & Swanson, L. W. (2009). Dissecting the brain's fear system reveals the hypothalamus is critical for responding in subordinate conspecific intruders. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 106*(12), 4870-4875.
- Mulej Bratec, S., Betram, T., Starke, G., Brandl, F., Xie, X., & Sorg, C. (2020). Your presence soothes me: A neural process model of human aversive emotion regulation via social buffering. *Social Cognitive and Affective Neuroscience, 15*(5), 561-570.
- Mulej Bratec, S., Xie, X., Schmid, G., Doll, A., Schilbach, L., Zimmer, C., Wohlschläger, A., Riedl, V., & Sorg, C. (2015). Cognitive emotion regulation enhances aversive prediction error activity while reducing emotional responses. *Neuroimage, 123*, 138-148.
- Mulej Bratec, S., Xie, X., Wang, Y., Schilbach, L., Zimmer, C., Wohlschläger, A. M., Riedl, V., & Sorg, C. (2017). Cognitive emotion regulation modulates the balance of competing influences on ventral striatal aversive prediction error signals. *Neuroimage, 147*, 650-657.

- Northoff, G., Heinzel, A., De Greck, M., Bermpohl, F., Dobrowolny, H., & Panksepp, J. (2006). Self-referential processing in our brain – a meta-analysis of imaging studies on the self. *Neuroimage*, *31*(1), 440-457.
- O'Doherty, J., Dayan, P., Schultz, J., Deichmann, R., Friston, K., & Dolan, R. J. (2004). Dissociable Roles of Ventral and Dorsal Striatum in Instrumental Conditioning. *Science*, *304*(5669), 452-454.
- Ochsner, K. N., & Gross, J. J. (2005). The cognitive control of emotion. *Trends in Cognitive Science*, *9*(5), 242-249.
- Oldfield, R. C. (1971). The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia*, *9*(1), 97-113.
- Olsson, A., Nearing, K. I., & Phelps, E. A. (2007). Learning fears by observing others: the neural systems of social fear transmission. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, *2*(1), 3-11.
- Olsson, A., & Phelps, E. A. (2007). Social learning of fear. *Nature Neuroscience*, *10*(9), 1095-1102.
- Onoda, K., Okamoto, Y., Nakashima, K. i., Nittono, H., Ura, M., & Yamawaki, S. (2009). Decreased ventral anterior cingulate cortex activity is associated with reduced social pain during emotional support. *Social Neuroscience*, *4*(5), 443-454.
- Panksepp, J. (2010). Affective neuroscience of the emotional BrainMind: evolutionary perspectives and implications for understanding depression. *Dialogues in clinical neuroscience*, *12*(4), 533-545.
- Paulus, C. (2009). *Der Saarbrücker Persönlichkeitsfragebogen SPF (IRI) zur Messung von Empathie: Psychometrische Evaluation der deutschen Version des Interpersonal Reactivity Index*. Saarbrücken: Universität des Saarlandes.
- Phelps, E. A., & LeDoux, J. E. (2005). Contributions of the amygdala to emotion processing: from animal models to human behavior. *Neuron*, *48*(2), 175-187.
- Pohlack, S. T., Nees, F., Ruttorf, M., Schad, L. R., & Flor, H. (2012). Activation of the ventral striatum during aversive contextual conditioning in humans. *Biological Psychology*, *91*(1), 74-80.
- Prinz, J. (2004). Embodied Emotions. In R. C. Solomon (Hg.), *Series in affective science. Thinking about feeling: Contemporary philosophers on emotions*. Oxford: Oxford University Press, 44–58.
- Queirazza, F., Fouragnan, E., Steele, J. D., Cavanagh, J., & Philiastides, M. G. (2019). Neural correlates of weighted reward prediction error during reinforcement learning classify response to cognitive behavioral therapy in depression. *Science Advances*, *5*(7), eaav4962.
- Reeck, C., Ames, D. R., & Ochsner, K. N. (2016). The Social Regulation of Emotion: An Integrative, Cross-Disciplinary Model. *Trends in Cognitive Science*, *20*(1), 47-63.
- Reichenberger, J., Pfaller, M., Forster, D., Gerczuk, J., Shiban, Y., & Mühlberger, A. (2019). Men scare me more: gender differences in social fear conditioning in virtual reality. *Frontiers in psychology*, *10*.
- Remes, O., Brayne, C., van der Linde, R., & Lafortune, L. (2016). A systematic review of reviews on the prevalence of anxiety disorders in adult populations. *Brain and Behavior*, *6*(7), e00497.
- Rescorla, R. A., & Wagner, A. R. (1972). A theory of Pavlovian conditioning: Variations in the effectiveness of reinforcement and nonreinforcement. *Classical conditioning II: Current research and theory*, *2*, 64-99.
- Rigoux, L., Stephan, K. E., Friston, K. J., & Daunizeau, J. (2014). Bayesian model selection for group studies – revisited. *Neuroimage*, *84*, 971-985.

- Robinson, O. J., Overstreet, C., Charney, D. R., Vytal, K., & Grillon, C. (2013). Stress increases aversive prediction error signal in the ventral striatum. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *110*(10), 4129-4133.
- Rolls, E. T., Joliot, M., & Tzourio-Mazoyer, N. (2015). Implementation of a new parcellation of the orbitofrontal cortex in the automated anatomical labeling atlas. *Neuroimage*, *122*, 1-5.
- Rothmann, M. (1910). Zur Großhirnfunktion des Hundes. *Zentralblatt für Physiologie*, *31*(16), 532-534.
- Roy, M., Shohamy, D., Daw, N., Jepma, M., Wimmer, G. E., & Wager, T. D. (2014). Representation of aversive prediction errors in the human periaqueductal gray. *Nature Neuroscience*, *17*(11), 1607-1612.
- Rüggenberg, S. (2007). *So nah und doch so fern. Soziale Präsenz und Vertrauen in der computervermittelten Kommunikation*. Köln: Universität zu Köln.
- Russell, J. A. (2003). Core affect and the psychological construction of emotion. *Psychological review*, *110*(1), 145.
- Schilbach, L., Eickhoff, S. B., Rotarska-Jagiela, A., Fink, G. R., & Vogeley, K. (2008). Minds at rest? Social cognition as the default mode of cognizing and its putative relationship to the “default system” of the brain. *Consciousness and cognition*, *17*(2), 457-467.
- Schmidt, S., Strauß, B., Höger, D., & Brähler, E. (2004). Die Adult Attachment Scale (AAS) – Teststatistische Prüfung und Normierung der deutschen Version. *PPmP-Psychotherapie, Psychosomatik, Medizinische Psychologie*, *54*(09/10), 375-382.
- Schwarzer, R., & Schulz, U. (2003). Soziale Unterstützung bei der Krankheitsbewältigung: Die Berliner Social Support Skalen (BSSS). *Diagnostica*, *49*(2), 73-82.
- Shen, H. H. (2019). Core Concept: Can deep brain stimulation find success beyond Parkinson’s disease? *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *116*(11), 4764-4766.
- Silva, B. A., Gross, C. T., & Gräff, J. (2016). The neural circuits of innate fear: detection, integration, action, and memorization. *Learning & Memory*, *23*(10), 544-555.
- Silva, B. A., Mattucci, C., Krzywkowski, P., Murana, E., Illarionova, A., Grinevich, V., Canteras, N. S., Ragozzino, D., & Gross, C. T. (2013). Independent hypothalamic circuits for social and predator fear. *Nature Neuroscience*, *16*(12), 1731-1733.
- Silverstein, D. N., & Ingvar, M. (2015). A multi-pathway hypothesis for human visual fear signaling. *Frontiers in Systems Neuroscience*, *9*, 101.
- Somers, J. M., Goldner, E. M., Waraich, P., & Hsu, L. (2006). Prevalence and incidence studies of anxiety disorders: a systematic review of the literature. *The Canadian Journal of Psychiatry*, *51*(2), 100-113.
- Stephan, K. E. (2017). Bayesian inference and Bayesian model selection. *Methods & Models for fMRI data analysis*. Abgerufen unter [https://www.tnu.ethz.ch/fileadmin/user\\_upload/teaching/Methods\\_Models2017/11\\_KES\\_BMSS\\_MM\\_2017\\_4Web.pdf](https://www.tnu.ethz.ch/fileadmin/user_upload/teaching/Methods_Models2017/11_KES_BMSS_MM_2017_4Web.pdf)
- Stephan, K. E., & Mathys, C. (2014). Computational approaches to psychiatry. *Current Opinion in Neurobiology*, *25*, 85-92.
- Stephan, K. E., Penny, W. D., Daunizeau, J., Moran, R. J., & Friston, K. J. (2009). Bayesian model selection for group studies. *Neuroimage*, *46*(4), 1004-1017.

- Stephan, K. E., Penny, W. D., Moran, R. J., den Ouden, H. E., Daunizeau, J., & Friston, K. J. (2010). Ten simple rules for dynamic causal modeling. *Neuroimage*, *49*(4), 3099-3109.
- Suetens, P. (2017). *Fundamentals of medical imaging*. Cambridge: Cambridge University Press.
- Sutton, R. S. (1992). Gain adaptation beats least squares. *Proceedings of the 7th Yale workshop on adaptive and learning systems*, 161-166.
- Sutton, R. S., & Barto, A. G. (1981). Toward a modern theory of adaptive networks: expectation and prediction. *Psychological review*, *88*(2), 135.
- Tabbert, K., Stark, R., Kirsch, P., & Vaitl, D. (2005). Hemodynamic responses of the amygdala, the orbitofrontal cortex and the visual cortex during a fear conditioning paradigm. *International Journal of Psychophysiology*, *57*(1), 15-23.
- Tovote, P., Esposito, M. S., Botta, P., Chaudun, F., Fadok, J. P., Markovic, M., Wolff, S. B., Ramakrishnan, C., Fenno, L., Deisseroth, K., Herry, C., Arber, S., & Lüthi, A. (2016). Midbrain circuits for defensive behaviour. *Nature*, *534*(7606), 206-212.
- Tovote, P., Fadok, J. P., & Lüthi, A. (2015). Neuronal circuits for fear and anxiety. *Nature Reviews Neuroscience*, *16*(6), 317-331.
- Turner, S. G., Sechzer, J. A., & Liebelt, R. A. (1967). Sensitivity to electric shock after ventromedial hypothalamic lesions. *Experimental Neurology*, *19*(2), 236-244.
- Tye, M. (2018). Qualia. In E. N. Zalta (Hg.), *The Stanford Encyclopedia of Philosophy* (Summer 2018 Edition.). Abgerufen unter <https://plato.stanford.edu/archives/sum2018/entries/qualia>.
- Tzourio-Mazoyer, N., Landeau, B., Papathanassiou, D., Crivello, F., Etard, O., Delcroix, N., Mazoyer, B., & Joliot, M. (2002). Automated anatomical labeling of activations in SPM using a macroscopic anatomical parcellation of the MNI MRI single-subject brain. *Neuroimage*, *15*(1), 273-289.
- VanElzakker, M. B., Dahlgren, M. K., Davis, F. C., Dubois, S., & Shin, L. M. (2014). From Pavlov to PTSD: the extinction of conditioned fear in rodents, humans, and anxiety disorders. *Neurobiology of Learning and Memory*, *113*, 3-18.
- Vytal, K., & Hamann, S. (2010). Neuroimaging support for discrete neural correlates of basic emotions: a voxel-based meta-analysis. *Journal of cognitive neuroscience*, *22*(12), 2864-2885.
- Wang, L., Chen, I. Z., & Lin, D. (2015). Collateral pathways from the ventromedial hypothalamus mediate defensive behaviors. *Neuron*, *85*(6), 1344-1358.
- Wang, S., Tudusciuc, O., Mamelak, A. N., Ross, I. B., Adolphs, R., & Rutishauser, U. (2014). Neurons in the human amygdala selective for perceived emotion. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *111*(30), E3110-3119.
- Weisman, R. N., & Hamilton, L. W. (1972). Two-way avoidance responding following VMH lesions: effects of varying shock intensity. *Physiology and Behavior*, *9*(2), 243-246.
- Wilent, W. B., Oh, M. Y., Buetefisch, C. M., Bailes, J. E., Cantella, D., Angle, C., & Whiting, D. M. (2010). Induction of panic attack by stimulation of the ventromedial hypothalamus. *Journal of Neurosurgery*, *112*(6), 1295-1298.
- Williams, W. C., Morelli, S. A., Ong, D. C., & Zaki, J. (2018). Interpersonal emotion regulation: Implications for affiliation, perceived support, relationships, and well-being. *Journal of Personality and Social Psychology*, *115*(2), 224-254.
- Wittgenstein, L. (1984). Philosophische Untersuchungen. In L. Wittgenstein, *Werkausgabe Band 1*. Frankfurt am Main: Suhrkamp. 225-580.

Xie, X., Mulej Bratec, S., Schmid, G., Meng, C., Doll, A., Wohlschlagel, A., Finke, K., Forstl, H., Zimmer, C., Pekrun, R., Schilbach, L., Riedl, V., & Sorg, C. (2016). How do you make me feel better? Social cognitive emotion regulation and the default mode network. *Neuroimage*, *134*, 270-280.

Zago, S., Ferrucci, R., Marceglia, S., & Priori, A. (2009). The Mosso method for recording brain pulsation: the forerunner of functional neuroimaging. *Neuroimage*, *48*(4), 652-656.

Zaki, J., & Williams, W. C. (2013). Interpersonal emotion regulation. *Emotion*, *13*(5), 803-810.

Zorawski, M., Blanding, N. Q., Kuhn, C. M., & LaBar, K. S. (2006). Effects of stress and sex on acquisition and consolidation of human fear conditioning. *Learning & Memory*, *13*(4), 441-450.