

**GEHIRNAKTIVIERUNG WÄHREND SOZIAL BEDROHLICHER  
REIZE, SITUATIONEN UND DEREN ANTIZIPATION BEI  
PERSONEN MIT EINER SOZIALEN ANGSTSTÖRUNG**



---

seit 1558

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades  
doctor philosophiae (Dr. phil.)

vorgelegt dem Rat der Fakultät für Sozial- und Verhaltenswissenschaften  
der Friedrich-Schiller-Universität Jena

von Dipl.-Psych. Stephanie Böhme (geb. Schmidt)

geboren am 04.07.1982 in Weißenfels

Gutachter:

1. Prof. Dr. Wolfgang H. R. Miltner, Friedrich-Schiller-Universität Jena
2. Prof. Dr. Johannes S. Hewig, Julius-Maximilians-Universität Würzburg
3. PD Dr. Martin J. Herrmann, Universitätsklinikum Würzburg

Tag der mündlichen Prüfung: 09.01.2015

## **Danksagung**

Nach Jahren intensiver Arbeit an der vorliegenden Dissertation ist es an der Zeit, mich bei denen zu bedanken, die mich in dieser wichtigen Phase meiner akademischen Laufbahn unterstützt haben.

Besonderer Dank gebührt meinem Betreuer Thomas Straube. Aufgrund seiner publikationswirksamen Empfehlungen war es möglich, dass von den drei wissenschaftlichen Artikeln, die das Herzstück der Dissertation bilden, bereits zwei in renommierten Fachzeitschriften veröffentlicht werden konnten. Ebenso wertvoll waren seine inhaltlichen Anregungen wie auch die meiner anderen Co-Autoren, denen ich an dieser Stelle ebenfalls danken möchte.

Außerdem danke ich den drei Gutachtern der Dissertation für ihr konstruktives Auseinandersetzen mit der Arbeit.

Bedanken möchte ich mich auch bei meinen ehemaligen Jenaer Kolleginnen und Kollegen sowohl für ihre motivierende Unterstützung als auch für das langjährige, freundschaftliche Miteinander. Beides hat mir geholfen, gelegentliche Rückschläge wegzustecken und das eine oder andere Tief zu überwinden.

Nicht minder aufreibend waren die vergangenen Jahre für meine Familie, die mich in allen Phasen bestmöglich unterstützt hat. Eine herausragende Stellung nahm dabei mein Mann Hendryk ein, dem ich herzlich dafür danken möchte, dass er mir gerade in der Endphase der Dissertationszeit den Rücken frei gehalten und mich immer wieder zum Weitermachen motiviert hat.

# Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung .....	5
1.1	Die soziale Angststörung .....	6
1.1.1	Erscheinungsbild.....	6
1.1.2	Symptomatologie .....	7
1.1.3	Epidemiologie und Komorbidität .....	9
1.2	Theorien zur Entstehung und Aufrechterhaltung der sozialen Angststörung und pathologischer Ängste.....	9
1.2.1	Biologische Theorien .....	10
1.2.2	Lerntheorien .....	11
1.2.3	Das kognitive Informationsverarbeitungsmodell nach Clark und Wells .....	12
1.2.4	<i>Hypervigilanz-Avoidance-Hypothese</i> .....	16
1.3	Neuronale Korrelate der Angst .....	22
1.3.1	Die Amygdala.....	23
1.3.2	Der präfrontale Kortex .....	25
1.3.3	Der insuläre Kortex.....	27
1.3.4	Hirnaktivierungsmuster der emotionalen Interferenz .....	28
1.3.5	Abnorme Hirnaktivierungsmuster bei Personen mit sozialer Angst .....	30
2	Untersuchungsziel der Studien .....	35
3	Manuskripte .....	38
3.1	Übersicht zu den Manuskripten .....	38
3.2	Manuskript 1 .....	39
3.3	Manuskript 2 .....	64
3.4	Manuskript 3 .....	70
4	Ergebnisse und Diskussion der Studien .....	79
5	Zusammenfassung und Ausblick.....	88
6	Summary .....	93
	Abbildungsverzeichnis.....	98
	Tabellenverzeichnis .....	99
	Literaturverzeichnis.....	100

## 1 Einleitung

Die Wahrnehmung eines bedrohlichen Reizes bzw. die Interpretation eines Reizes als ‚bedrohlich‘ geht mit einer Reihe meist automatisch ablaufender Prozesse einher. Dies sind hauptsächlich physiologische Veränderungen, die den Körper auf eine eventuell bevorstehende Flucht- oder Kampfreaktion vorbereiten, wie bspw. eine gesteigerte Durchblutung der Muskeln. Zu den automatisch ablaufenden Prozessen zählen aber auch selektive Aufmerksamkeitsprozesse bzgl. bedrohlicher Reize. Diese führen dazu, dass bedrohliche Informationen der Umwelt besser wahrgenommen bzw. schneller verarbeitet werden. Aus evolutionsbiologischer Sicht stellen daher diese Prozesse einen wichtigen Überlebensvorteil für den Organismus dar. Nehmen diese Prozesse allerdings überhand, verlieren sie ihren schützenden Charakter und es können sich Angststörungen entwickeln (Barlow, 2002), was mit einer herabgesetzten Lebensqualität der Betroffenen einhergeht (APA, 2013). Diese eben beschriebenen selektiven Aufmerksamkeitsprozesse bzgl. angstbesetzter Reize scheinen sowohl bei der Entstehung von Angststörungen eine wichtige Rolle zu spielen als auch bedeutende aufrechterhaltende Faktoren zu sein (z. B. Barlow, 2002).

Für bestimmte Reize wird eine genetische Prädisposition vermutet. Das bedeutet, dass eine Angstreaktion bzgl. evolutionär bedeutsamer Reize wie bspw. Spinnen oder Schlangen, besonders schnell gelernt wird (Öhman & Mineka, 2001; Seligman, 1971). Während der evolutionäre Nutzen einer besseren sog. Konditionierbarkeit von Spinnen oder Schlangen auf der Hand liegt, ist der evolutionsbiologische Vorteil einer besseren Konditionierbarkeit bzgl. sozialer Reize nicht sofort ersichtlich. Bereits unsere Vorfahren lebten in Gruppen und die Zugehörigkeit zu einer Gruppe vergrößert die Überlebenschancen der Mitglieder. Wie konnten sich somit Ängste vor (der Interaktion mit) den Mitmenschen entwickeln? Entscheidend ist dabei dieser Vorteil des Zusammenschlusses zu einer Gruppe. Menschen mit einer sozialen Angststörung fürchten sich nicht vor anderen Menschen, sondern davor, von ihren Mitmenschen negativ bewertet (APA, 2000) und als Konsequenz davon nicht akzeptiert bzw. von der Gruppe ausgeschlossen zu werden. Dementsprechend verspüren viele Menschen eine Anspannung und Nervosität oder zumindest ein unangenehmes Gefühl, wenn sie dem Urteil anderer ausgesetzt sind, wie bspw. vor einem Vortrag, insbesondere wenn wichtige Personen im Publikum sitzen. Wenn sich daraus jedoch eine pathologische Ängstlichkeit entwickelt, die den Betroffenen in sozialen Interaktionen hemmt und einschränkt, stellt dies eine große Belastung dar, wobei Hilfe oftmals nicht in Anspruch genommen wird (Kessler, 2003). Einmal ausgebildet, ist es schwer, die aufrechterhaltenden Mechanismen und automatisierten Reaktionsketten dieser Störung zu unterbrechen und eine Spontanremission ist relativ selten (Stangier et al., 2009).

## Einleitung

Sozialängstliche Personen zeigen typische Veränderungen auf kognitiver, emotionaler und behavioraler Ebene, wenn sie mit sozial bedrohlichen Reizen konfrontiert sind (z. B. Heinrichs & Hofmann, 2001; Hirsch & Clark, 2004). Im ersten Teil der Einleitung der vorliegenden Arbeit werden das Erscheinungsbild, die Symptomatologie und die epidemiologischen Faktoren der sozialen Angststörung besprochen. Daran schließt sich ein Abschnitt an, der sich näher mit den Faktoren beschäftigt, welche die Entstehung und Aufrechterhaltung der sozialen Angststörung bedingen. Die in diesen Abschnitten besprochenen Reaktionstendenzen, die z. T. automatisch ablaufen, wenn sozialängstliche Patienten mit sozial bedrohlichen Reizen oder Situationen konfrontiert werden, gehen mit veränderter Hirnaktivierung einher. Im letzten Abschnitt des einleitenden Teils dieser Arbeit werden daher die abnormen Hirnaktivierungsmuster, die mit dem Angsterleben in Verbindung gebracht werden, diskutiert und bisherige Ergebnisse zu den neuronalen Korrelaten der sozialen Angst zusammengefasst. Daraus ergeben sich die Untersuchungsziele der drei Studien der vorliegenden Arbeit, welche die neuronalen Korrelate bei Personen mit einer sozialen Angststörung während der Konfrontation mit kurzen umschriebenen störungsrelevanten Reizen (*Studie 1*), während der Antizipation einer sozial bedrohlichen Situation (*Studie 2*) und während der Symptomprovokation mit sozial bedrohlichen Filmsequenzen (*Studie 3*) untersuchen. Dabei wurden die Aktivierungsmuster relevanter Hirnregionen mittels funktioneller Magnetresonanztomografie (fMRT) ermittelt. Im Anschluss an die Manuskripte folgt ein Abschnitt, der die Ergebnisse der drei Studien zusammenfassend darstellt und diskutiert. Abschließend folgt eine kurze Zusammenfassung mit Ausblick.

### 1.1 Die soziale Angststörung

In diesem Abschnitt werden v. a. Erkenntnisse aus der klinischen Forschung zum Störungsbild der sozialen Phobie dargestellt. Im englischen Sprachraum ist der Begriff ‚*social phobia*‘ mittlerweile weniger gebräuchlich und wurde durch ‚*social anxiety disorder*‘ ersetzt. Analog wird im Folgenden weitestgehend auf den Begriff ‚soziale Phobie‘ verzichtet und stattdessen der Begriff ‚soziale Angststörung‘ benutzt.

#### 1.1.1 Erscheinungsbild

Personen mit einer sozialen Angststörung erleben eine irrationale Furcht oder Angst in zwischenmenschlichen Situationen, in denen sie dem Urteil ihrer Mitmenschen ausgesetzt sind (APA, 2013). Die Erscheinungsformen der sozialen Angststörung können dabei sehr variabel sein und sich auf viele verschiedene Situationen beziehen, die entweder einen gewissen Leistungsdruck mit sich bringen oder eine soziale Interaktion erfordern (oder eine Mischung aus beidem). Die Be-

## Einleitung

troffenen fürchten dabei, dass ihnen ihre Nervosität bzw. ihre Angst angesehen werden könnte, was die Angst oftmals zusätzlich verstärkt. Damit das Gegenüber die Angstsymptome, wie z. B. Schwitzen oder Zittern nicht bemerkt, werden häufig sog. Sicherheitsverhaltensweisen ausgeführt. Beispielsweise werden die Arme fest an den Körper gepresst und damit potentielle Schweißflecken kaschiert oder das Glas wird krampfartig festgehalten, um ein Zittern der Hände zu verbergen. Es ist leicht vorstellbar, dass solche Verhaltensweisen den Gesprächspartner irritieren können, da sie den Betroffenen in den gefürchteten sozialen Situationen ‚komisch‘ wirken lassen. Sicherheitsverhaltensweisen können daher zu einer ‚selbsterfüllenden Prophezeiung‘ beitragen. Kennzeichnend für die Betroffenen ist auch eine Lenkung der Aufmerksamkeit weg von der externalen Situation hin zu internalen Vorgängen, was mit einer Vielzahl ‚ungünstiger‘ Prozesse assoziiert ist. Beispielsweise wird dadurch die Ausführung situationsadäquater Verhaltensweisen behindert und die Betroffenen können für ihr Gegenüber abwesend oder gar unfreundlich erscheinen (Clark & McManus, 2002). Zudem werden durch die Fokussierung internaler Vorgänge körperliche Angstreaktionen vermehrt wahrgenommen. Es wird davon ausgegangen, dass sich Angstreaktionen, die Wahrnehmung der physiologischen Veränderungen und die übermäßige Aufmerksamkeitsfokussierung darauf zusammen mit typischen kognitiven Verzerrungen in einem ‚Teufelskreis‘ gegenseitig verstärken und sich schlimmstenfalls zu einer Panikattacke steigern können (z. B. Clark & McManus, 2002; Clark & Wells, 1995).

Typisch für Personen mit einer sozialen Angststörung sind zudem ein negatives Selbstbild und eine Überempfindlichkeit gegenüber Kritik sowie gegenüber negativer Bewertung oder Ablehnung. Auch Schwierigkeiten, sich selbst zu behaupten, und ein geringes Selbstbewusstsein sind bei den Betroffenen vermehrt zu beobachten (Hofmann & DiBartolo, 2010). Personen mit einer sozialen Angststörung vermeiden in der Schule häufig eine aktive Beteiligung am Unterricht und dies führt oftmals zu einem schlechteren Abschneiden in der Schule, insbesondere im Zusammenhang mit einer komorbid auftretenden Prüfungsangst. Auch im beruflichen Kontext wirkt sich die Angst in oder die Vermeidung von sozialen Situationen (z. B. in öffentlichen Vortragssituationen oder beim Einbringen von Ideen) negativ aus (Patel et al., 2002; Wittchen & Beloch, 1996). Nicht zuletzt ist das soziale Netzwerk der Betroffenen häufig kleiner als bei nichtängstlichen Personen, was zu weiteren Komplikationen führen kann (z. B. zu einer komorbiden depressiven Symptomatik; siehe Schneier et al., 1994).

### **1.1.2 Symptomatologie**

Nach DSM-5 (APA, 2013) ist das Kardinalsymptom sozialängstlicher Personen eine ausgeprägte Furcht oder Angst in sozialen Situationen, in denen die Betroffenen dem Urteil anderer ausgesetzt

## Einleitung

sind. Dabei werden die gefürchteten Situationen oft vermieden bzw. nur mit ausgeprägter Furcht oder Angst durchgestanden, wobei die Angst das Ausmaß einer Panikattacke annehmen kann. Die gefürchteten sozialen Situationen lassen sich grob in drei Kategorien einordnen: Situationen, die mit einer sozialen Interaktion einhergehen (z. B. Führen eines Gesprächs), Situationen, in denen der Betroffene von anderen beobachtet wird (z. B. Essen oder Trinken in der Öffentlichkeit) und Leistungssituationen (z. B. das Halten einer Rede), wobei letztere von den meisten Personen mit einer sozialen Angststörung gefürchtet werden. Dabei besteht die Befürchtung, dass Angstsymptome (z. B. zittrige Hände, Stimme oder das Erröten des Gesichts) nach außen sichtbar werden könnten oder in einer Art und Weise agiert wird, dass der Betroffene von anderen negativ bewertet oder ausgegrenzt werden könnte.

Ein weiteres wichtiges Diagnosekriterium der sozialen Angststörung im DSM-5 ist, dass die Betroffenen ihre Angst als übertrieben und unbegründet wahrnehmen. Die Angst und das Vermeidungsverhalten führen zu klinisch relevanten Beeinträchtigungen der Betroffenen in sozialen, beruflichen oder anderen wichtigen Funktionsbereichen.

Soziale Ängste bzw. die Vermeidung sozialer Situationen treten häufig während der Kindheit oder Adoleszenz zum ersten Mal auf, wobei die Ängste in der Adoleszenz oftmals nach gewisser Zeit wieder nachlassen können. Die Diagnose einer sozialen Angststörung wird vergeben, wenn die Ängste mindestens sechs Monate anhalten. Zudem ist abzuklären, ob die sozialen Ängste durch die Einnahme einer Substanz oder das Vorliegen einer anderen psychischen oder körperlichen Störung bzw. Krankheit zustande kommen oder durch diese besser erklärt werden (siehe DSM-5; APA, 2013).

Das DSM-5 bietet außerdem die Möglichkeit einer Zusatzdiagnose. Der Zusatz *Performance Only* kann vom Diagnostiker vergeben werden, wenn die Furcht bzw. Angst sich auf Rede- oder Leistungssituationen beschränken. Diese zusätzliche Diagnosekodierung löst den Diagnosezusatz ‚generalisiert‘ im DSM-IV-TR (APA, 2000) ab, welcher vergeben werden konnte, wenn die Ängste in vielen verschiedenen sozialen Leistungs- und Interaktionssituationen auftreten. In der Literatur wurden sozialängstliche Personen, die diese Zusatzkodierung *nicht* erhielten mit dem Zusatz ‚nicht-generalisiert‘ oder ‚spezifisch‘ gekennzeichnet. In der Literatur lassen sich Hinweise darauf finden, dass sich diese Subgruppen hinsichtlich ihrer Prävalenzraten, des Störungsbegins sowie -verlaufs und der komorbiden Symptomatik und Ätiologie unterscheiden (Kessler et al., 1998; Mannuzza et al., 1995). Zudem wird eine differentielle Ätiologie angenommen (Stemberger et al., 1995).



### **1.1.3 Epidemiologie und Komorbidität**

Die soziale Angststörung stellt neben der majoren Depression und dem Abhängigkeitssyndrom eine der häufigsten psychischen Störungen dar (Stangier et al., 2009). Nach einem Review von Furmark et al. (2002) beträgt die Lebenszeitprävalenz für die soziale Angststörung in westlichen Ländern 7-13%, wobei von einer deutlich höheren Dunkelziffer auszugehen ist (Lipsitz & Schneier, 2000; Magee et al., 1996). Tendenziell sind mehr Frauen als Männer betroffen (1,4-mal höhere Wahrscheinlichkeit für Frauen; Furmark, 2002; Magee et al., 1996).

Die Ängste können direkt nach einem belastenden oder peinlichen Ereignis auftreten oder sich schleichend ausbilden. Weniger als ein Viertel der Personen mit einer sozialen Angststörung werden entsprechend behandelt (z. B. Magee et al., 1996; Wittchen et al., 1999). Zum einen fällt es den Betroffenen schwer, an entsprechender Stelle Hilfe einzufordern, da dies bereits einen sozialen Akt darstellt, und zum anderen begreifen die Betroffenen ihre Problematik häufig nicht als psychische Störung (Kessler, 2003). So kommt es, dass im Durchschnitt 15 Jahre zwischen dem Beginn der Störung und einem Behandlungsauftritt vergehen (Kessler et al., 1998), wobei das Risiko für die Ausbildung komorbider Störungen bei einer Nichtbehandlung der sozialen Angststörung stetig ansteigt (Wittchen & Fehm, 2003). Dies ist in besonderem Maße kritisch, da es mittlerweile vielversprechende Behandlungsmöglichkeiten gibt (z. B. Powers et al., 2010). Eine Verringerung der Symptomatik bzw. eine Genesung sind ohne eine entsprechende Behandlung äußerst selten (APA, 2000; Stangier et al., 2009).

Die überwiegende Mehrheit der Patienten mit einer sozialen Angststörung leidet unter weiteren psychischen Störungen (57% der Betroffenen leiden an einer weiteren Angststörung und 41% an einer affektiven Störung; Magee et al., 1996). Etwa ein Drittel der Patienten zeigt zudem einen bedenklichen Umgang mit angstlösenden Substanzen. Die Betroffenen versuchen sich meist selbst zu medizieren, indem sie Alkohol oder andere sedierende Drogen bzw. Medikamente einnehmen, um ihre Angst zu reduzieren und so die gefürchteten sozialen Situationen durchzustehen (Merikangas & Angst, 1995).

## **1.2 Theorien zur Entstehung und Aufrechterhaltung der sozialen Angststörung und pathologischer Ängste**

Modelle der Entstehung und Aufrechterhaltung sozialer Angststörungen sind vielfältig. Dabei bedienen sich die Theorien häufig bereits bestehenden Modellvorstellungen zur Erklärung pathologischer Ängste im Allgemeinen und wenden diese auf die soziale Angststörung an. Nachfolgend sollen unterschiedliche Ätiologiemodelle kurz vorgestellt werden. Im Hinblick auf die Studien der

vorliegenden Arbeit ist das kognitive Informationsverarbeitungsmodell von Clark und Wells (1995) bedeutsam. Ebenso werden Theorievorstellungen zum zeitlichen Ablauf von Angstreaktionen im Allgemeinen dargestellt. In diesem Zusammenhang und speziell im Hinblick auf das genutzte Paradigma der *Studie 1* der vorliegenden Arbeit wird im Anschluss näher auf das Phänomen der Aufmerksamkeitsverzerrung eingegangen.

### 1.2.1 Biologische Theorien

Für die Ausbildung einer sozialen Angststörung scheint zunächst eine genetische Disposition zu bestehen (Hettema et al., 2001). So zeigte sich eine familiäre Häufung sozialer Angststörungen (Stein et al., 1998), wobei das Risiko, eine soziale Angststörung zu entwickeln, für Verwandte sozialängstlicher Personen ca. dreimal höher ist als in unbelasteten Familien (Hermann, 2002).

Des Weiteren wird bei Personen mit einer sozialen Angststörung eine abnorme Funktionalität verschiedener Neurotransmittersysteme diskutiert. Hervorzuheben ist dabei der Botenstoff Serotonin, der eine Rolle bei sozialer Dominanz und Zugehörigkeit zu spielen scheint (Knutson et al., 1998). Bei Patienten mit einer sozialen Angststörung wird im Allgemeinen eine verminderte Neurotransmission von Serotonin in verschiedenen kortikalen und subkortikalen Hirnregionen vermutet (Phan & Klumpp, 2010). So wurde bei Patienten mit einer sozialen Angststörung bspw. eine geringe Rezeptordichte (van der Wee et al., 2008) oder die Anhäufung eines Serotonin-Präkursors gefunden, was für eine geminderte Serotonin-Synthese spricht (Marteinsdottir et al., 2001). Die genauen Ursachen der geminderten Wirksamkeit des serotonergen Systems sind jedoch noch unzureichend geklärt. Im Hinblick auf die *Studie 2* der vorliegenden Arbeit, welche u. a. eine abnorme Aktivierung in einem Hirnareal untersucht, welches insbesondere mit dopaminergen Dysfunktionen assoziiert wird, sind die Befunde bzgl. einer gestörten Funktionalität des dopaminergen Systems interessant. Eine herabgesetzte Wirkung des Neurotransmitters Dopamin bei Personen mit einer sozialen Angststörungen werden entweder einer geringen Menge extrazellulären Dopamins, einer erhöhter Menge dopaminergener Transporter oder einer verringerten Sensitivität dopaminergener D<sub>2</sub>-Rezeptoren bzw. einer Kombination aus diesen Anomalitäten verantwortlich gemacht (für einen Überblick siehe Phan & Klumpp, 2010). Des Weiteren wird eine gestörte Funktionsweise des noradrenergen und GABAergen (Gamma-Amino-Buttersäure) Neurotransmitter-Systems vermutet (Hermann, 2002; Stein et al., 2002a; Syal & Stein, 2014).

Stressreaktionen im Allgemeinen gehen mit einer Aktivierung der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren (HPA) – Achse einher, was einen Anstieg des Kortisolspiegels zur Folge hat. Wenn man die körperlichen Symptome wie Schwitzen, Herzklopfen oder Erröten betrachtet, welche bei Personen mit einer sozialen Angststörung in den gefürchteten Situationen berichtet werden, ist

eine Dysfunktion des autonomen Nervensystems naheliegend. Insgesamt ist allerdings die Befundlage zu abnormen autonomen Reaktionen in sozialen Situationen bei sozialängstlichen Personen inkonsistent (siehe Gerlach, 2002; Pittig et al., 2013). Beispielsweise konnten Phan et al. (2010) bei Personen mit einer sozialen Angststörung keine übersteigerte Reaktion der HPA-Achse in Reaktion auf Stress finden. Van Veen et al. (2008) bestätigten dies, fanden aber Hinweise auf eine generelle Überaktivität des autonomen Nervensystems bei Personen mit sozialer Angst. Auch die Suche nach biologischen Markern der Angstreaktion bei Betroffenen konnte keine eindeutigen Befunde liefern (siehe z. B. Hermann, 2002). Gesteigerte autonome Reaktionen, die von sozialängstlichen Personen während sozial bedrohlicher Situationen berichtet werden, scheinen somit eher ein Ergebnis der gesteigerten selbstfokussierten Aufmerksamkeit zu sein (siehe Modell von Clark und Wells [1995] weiter unten).

### 1.2.2 Lerntheorien

Zur Erklärung ätiologischer Prozesse der sozialen Angststörung wurden auch verschiedene lerntheoretische Ansätze herangezogen. Dabei beschränkten sich frühe behaviorale Theorien auf einfache Reiz-Reaktions-Verknüpfungen (klassischen Konditionierung), um die Entstehung und Aufrechterhaltung pathologischer Ängste zu erklären (Pavlov, 1927; Wolpe, 1958). Eine Erweiterung stellt die Zwei-Faktoren-Theorie dar, in der Mowrer (1947) davon ausgeht, dass Ängste durch Mechanismen der klassischen Konditionierung erworben und durch Mechanismen der operanten Konditionierung (Vermeidung) aufrechterhalten werden. Später wurde diese Theorievorstellung um das Konzept der indirekten Konditionierung ergänzt (Rachman, 1976, 1991). Allerdings erlangten Ätiologiemodelle, welche die Ausbildung von Angststörungen durch direkte konditionale Verknüpfungen in Zusammenhang mit traumatischen Ereignissen assoziierten, insbesondere bei der Erklärung sozialer Angststörungen größere Bedeutung (siehe z. B. Stemmerger et al., 1995). Gleichzeitig erwiesen sich rein behaviorale Erklärungsmodelle als unzulänglich. Infolgedessen wurden evolutionären Perspektiven in die Theorievorstellungen integriert (siehe Mineka & Zinbarg, 1995). In diesem Zusammenhang spielt z. B. das Konzept der *preparedness* (Seligman, 1970) eine wichtige Rolle.

*Preparedness* bedeutet in diesem Kontext, dass Angstreaktionen in Bezug auf evolutionär bedeutsame Objekte oder Situationen schneller gelernt werden. Eine schnelle Angstreaktion auf diese bestimmten Reize oder Situationen brachte unseren Vorfahren einen evolutionären Vorteil. Nach Öhman und Mineka (2001) werden so auch Signale sozialer Bedrohung (wie z. B. ärgerliche Gesichtsausdrücke) wegen ihres evolutionsbiologischen Selektionsvorteils schneller mit Angstreaktionen verknüpft. So konnten z. B. Dimberg und Öhman (1996) zeigen, dass die konditionierte Re-

aktion bzgl. ärgerlicher vs. neutraler Gesichter ausgeprägter war, wenn diese mit milden Elektroschocks gepaart waren. Diese bessere Konditionierbarkeit bzgl. ärgerlicher Gesichter wird dabei als Nebenprodukt der Dominanzhierarchie in sozialen Gruppen betrachtet (Dimberg & Öhman, 1996; Öhman et al., 1985). Der evolutionäre Vorteil liegt laut den Autoren darin begründet, dass es für unsere Vorfahren besser war, Dominanzkonflikte zu vermeiden, zumindest wenn die Aussicht auf Erfolg eher gering war und somit die Gefahr bestand, von der Gruppe ausgeschlossen zu werden.

Wiederholt wurden defizitäre soziale Fertigkeiten bei Personen mit sozialer Angst vermutet. Empirisch konnten bereits Hinweise auf einen solchen Zusammenhang gefunden werden (Levitan & Nardi, 2009), allerdings ist die Kausalität noch unklar. Beispielsweise könnte die Störung tatsächlich aufgrund defizitärer sozialer Fertigkeiten zustande kommen (primäres Defizit), aber auch mangelnde soziale Fertigkeiten aufgrund der lähmenden Angst vor dem Versagen in sozialen Situationen ist denkbar (obwohl soziale Fertigkeiten durchaus bestehen; sekundäres Defizit). Ebenso ist eine Kombination aus beiden Prozessen möglich (tertiäres Defizit; siehe Hopko et al., 2001).

Zusammenfassend kann man sagen, dass behaviorale Theorien einen großen Beitrag im Hinblick auf die ätiologischen Prozesse der sozialen Angststörung bzw. Angststörungen im Allgemeinen geleistet und infolge dessen auch die Behandelbarkeit von Angststörungen vorangetrieben haben. Rein behaviorale Theorien, selbst wenn sie um evolutionäre Sichtweisen ergänzt wurden, erwiesen sich jedoch als unzureichend für die Erklärung individueller Unterschiede bei der Entstehung von Angststörungen und der beträchtlichen Lösungsresistenz. Theorien, die überdies hinaus auch kognitive Mechanismen betrachteten, gewannen stetig an Bedeutung, was die sog. *zweite Welle* oder *kognitive Wende* der Verhaltenstherapie nach sich zog. Infolgedessen wurden eine Reihe von kognitiven Informationsverarbeitungsmodellen formuliert, welche v. a. kognitive Mechanismen bei der Entstehung und Aufrechterhaltung der sozialen Angststörung fokussieren (Clark & Wells, 1995; Hofmann, 2007; Kimbrel, 2008; Moscovitch, 2009; Rapee & Heimberg, 1997). Nachfolgend wird das einflussreichste dieser Modelle vorgestellt.

### **1.2.3 Das kognitive Informationsverarbeitungsmodell nach Clark und Wells**

Eine zentrale Rolle innerhalb kognitiver Theorien spielt das Modell von Aaron T. Beck (Beck et al., 1985), welches als Ausgangspunkt vieler einflussreicher ätiologischer Modelle diente, so z. B. auch für das *kognitive Informationsverarbeitungsmodell von Clark und Wells (1995)*.

Nach Clark und Wells (1995) führen frühere Erfahrungen zusammen mit bestimmten Prädispositionen dazu, dass die Betroffenen eine Reihe von ungünstigen Annahmen bzgl. ihrer eigenen Per-

## Einleitung

son und bzgl. der sozialen Umwelt entwickeln, welche eine soziale Situation als bedrohlich erscheinen lassen. Im Wesentlichen befürchten die Betroffenen, wenn sie mit einer sozialen Situation konfrontiert sind, ein inakzeptables oder unangemessenes Verhalten zu zeigen, und dass dieses Verhalten katastrophale Konsequenzen wie Statusverlust und soziale Ablehnung zur Folge hat. Löst eine Situation derartige Annahmen aus, kommt es zu automatischen und reflektorischen Veränderungen auf kognitiver, somatischer, affektiver und behavioraler Ebene (siehe Abbildung 1). Im Zentrum des Modells stehen dabei die Selbstfokussierung der Aufmerksamkeit und die damit assoziierte kognitive Repräsentation des Selbst als soziales Objekt.

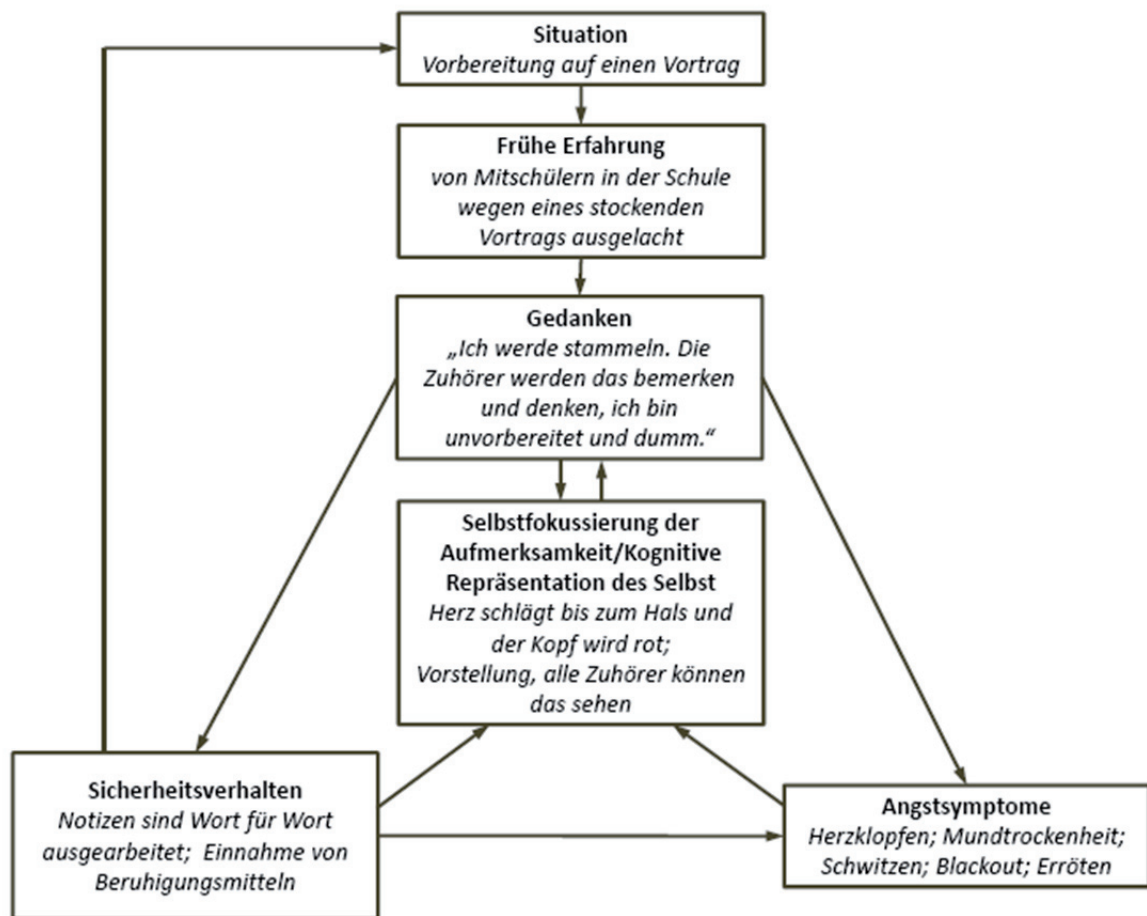


Abbildung 1: Das kognitive Informationsverarbeitungsmodell nach Clark & Wells (1995); modifiziert nach Stangier et al. (2009).

Die Kriterien zur Diagnose einer sozialen Angststörung laut DSM-5 besagen, dass sozial bedrohliche Situationen bei den Betroffenen unmittelbar eine Angstreaktion hervorrufen und diese Situationen, sofern sie nicht vermieden werden können, nur unter intensiver Angst durchgestanden werden (APA, 2013). Damit übereinstimmend geben Personen mit sozialer Angst zwar eine erhöhte Ängstlichkeit und übersteigerte physische Angstreaktionen in sozial bedrohlichen Situationen an (z. B. Wong & Moulds, 2011), Ergebnisse bzgl. objektiv messbarer Unterschiede (Herzrate, Blutdruck) sind allerdings widersprüchlich (z. B. Anderson & Hope, 2009; Beidel et al., 1985;

## Einleitung

Eckman & Shean, 1997, aber siehe Edelman & Baker, 2002; Hofmann et al., 1995). Dies spricht für eine verstärkte Wahrnehmung körperlicher Vorgänge durch eine vermehrte Selbstfokussierung der Aufmerksamkeit während sozial bedrohlicher Situationen. Nach Clark und Wells (1995) neigen sozialängstliche Personen dazu, die Aufmerksamkeit von der äußeren Situation weg und stattdessen auf internale Vorgänge zu lenken. Dabei konzentrieren sich die Betroffenen hauptsächlich auf Anzeichen eigener Angstsymptome und deren Wahrnehmbarkeit durch andere Personen sowie auf Verhaltensweisen, die als blamabel oder peinlich wahrgenommen werden könnten. Eine übermäßige Selbstfokussierung der Aufmerksamkeit bei sozialängstlichen Personen in sozialen Situationen konnte bereits mehrfach gezeigt werden (z. B. Alden et al., 1992; Mansell et al., 2003; Mellings & Alden, 2000). Eine gesteigerte Aufmerksamkeitslenkung hin zu internalen Vorgängen ist in besonderem Maße problematisch, da es das Bewusstsein für die befürchteten Angstsymptome verstärkt und zudem die Verarbeitung externer Reize, die ein adäquates soziales Verhalten ermöglichen würden, behindert. Experimentell konnte während erhöhter Selbstfokussierung der Aufmerksamkeit ein Anstieg der Ängstlichkeit (z. B. Bögels et al., 1996; Wells & Papageorgiou, 1998; Woody, 1996; Woody & Rodriguez, 2000) sowie ein vermehrter Rückzug aus sozialen Situationen nachgewiesen werden (Alden et al., 1992).

Die übermäßige Selbstfokussierung der Aufmerksamkeit führt aber nicht nur zu einer verstärkten Wahrnehmung von Angstsymptomen, sondern die so gewonnenen Informationen fließen laut Clark und Wells (1995) in die mentale Repräsentation des Selbst ein. Dabei werden Vorstellungen oder mentale Bilder von sich selbst – bzw. davon, wie andere die betreffende Person wahrnehmen – konstruiert, welche entsprechend den negativen Erwartungen oder Erfahrungen verzerrt sind. Eine Studie von Hackmann et al. (1998) konnte zeigen, dass sozialphobische Personen eher von negativen mentalen Bildern des Selbst berichten, wenn sie eine soziale Bedrohung wahrnehmen. Ebenso scheinen sozialphobische Personen während sozial bedrohlicher Situationen eher eine Beobachterperspektive von sich selbst einzunehmen (z. B. Hirsch et al., 2003; Wells et al., 1998; Wells & Papageorgiou, 1998). Die mentalen Repräsentationen führen wiederum dazu, dass die Betroffenen die Situation als bedrohlich und gefährlich einschätzen und tragen so zu einer Reihe angstverstärkender Prozesse bei.

Ebenfalls eine wichtige Rolle im Modell von Clark und Wells (1995) nehmen Sicherheitsverhaltensweisen ein. Diese beschränken sich nicht nur auf Verhaltensweisen, sondern finden auch auf kognitiver Ebene statt (manche Autoren zählen die übermäßige Selbstfokussierung der Aufmerksamkeit zu den Sicherheitsverhaltensweisen; vergleiche z. B. Hofmann et al., 2012). Sicherheitsverhalten dient dazu, die Angst zu reduzieren oder die gefürchteten Konsequenzen, bspw. negative Bewertungen durch andere, abzuwenden. So halten Betroffene z. B. während eines Vortrags

## Einleitung

den Pointer krampfhaft fest, damit niemand das Zittern der Hand bemerkt. Sicherheitsverhalten ist in zweierlei Hinsicht problematisch. Zum einen verhindert es, dass die Betroffenen ihre unrealistischen Befürchtungen überprüfen können und zum anderen können die Verhaltensweisen einen gegenteiligen Effekt haben, indem sie für den Betrachter oft ‚bizarrr‘ wirken oder die Betroffenen in ihrem Aktionsradius einschränken (Salkovskis, 1991; Wells et al., 1995).

Diese eben beschriebenen Prozesse treten nicht nur während gefürchteter Situationen auf, sondern finden z. T. bereits *vor* einer sozial bedrohlichen Situation statt. Wenn sozialängstliche Personen eine sozial bedrohliche Situation antizipieren, beschäftigen sich die Betroffenen übermäßig mit der Vorbereitung derartiger Situationen. Dabei versuchen sozialängstliche Personen u. a. durch Sicherheitsverhaltensweisen (bspw. das Aufschreiben eines Vortrages ‚Wort für Wort‘), die Angst zu reduzieren bzw. die befürchteten negativen Konsequenzen abzuwenden. Clark und Wells (1995) nehmen an, dass die Betroffenen vor einer sozial bedrohlichen Situation vermehrt

- 1) vergangene, als negativ empfundene soziale Ereignisse erinnern,
- 2) negative selbst-referenzielle Bilder generieren und
- 3) befürchten, ein sozial inakzeptables Verhalten zu zeigen und infolge dessen
- 4) den sozialen Ausschluss prognostizieren.

Experimentell konnte gezeigt werden, dass sozialängstliche Personen signifikant mehr negative selbstbezogene Informationen (Mansell & Clark, 1999; Wong & Moulds, 2011) und vergangene negative Ereignisse (Hinrichsen & Clark, 2003; aber siehe Mellings & Alden, 2000) erinnerten bzw. schlechte Prognosen bzgl. der eigenen Leistung machten (Hinrichsen & Clark, 2003; Vassilopoulos, 2005), wenn eine sozialbedrohliche Situation antizipiert wird. Die Autoren interpretierten dies dahingehend, dass bereits die Erwartung einer bedrohlichen Situation den Zugang zu negativen Gedanken erhöht.

Wie bereits weiter oben dargestellt, versuchen die Betroffenen die gefürchteten sozialen Situationen zu vermeiden. Soziale Situationen können allerdings nicht immer umgangen werden. Die Betroffenen scheinen jedoch – obwohl sie immer wieder mit sozialen Situationen konfrontiert werden und diese auch durchstehen – nicht davon zu profitieren, dass die befürchteten negativen Konsequenzen (zumindest augenscheinlich) *nicht* eintreten. Lerntheoretische Konzepte versuchten diesen Sachverhalt anhand des Sicherheitsverhaltens zu erklären. Jedoch bestanden in der Literatur Zweifel, ob dies als Erklärung ausreicht (siehe Stangier et al., 2009). Clark und Wells (1995) versuchten diesen Umstand mit den Beziehungen der einzelnen Modellkomponenten untereinander zu modellieren. Zwischen den automatisch eintretenden Gedanken und der selbstfokussierten Aufmerksamkeit bzw. der kognitiven Repräsentation des Selbst bestehen reziproke Beziehungen, während zwischen automatisch eintretenden Gedanken und der sozialen Situation

keine direkte Verbindung postuliert wurde. So werden während sozial bedrohlicher Situationen v. a. eigene Angstsymptome wahrgenommen und zur Beurteilung der Situation herangezogen und die Situation weniger anhand externer Informationen validiert. In der Literatur gibt es mittlerweile eine Vielzahl von Studien, die auf die Gültigkeit dieses Modells hinweisen (für einen Überblick siehe Clark & McManus, 2002).

### **1.2.4 Hypervigilanz-Avoidance-Hypothese**

Personen, die unter einer Angststörung leiden, scheinen hypersensitiv auf störungsassoziierte Reize zu reagieren, was die Verarbeitung von bedrohungsrelevanten Informationen begünstigt (siehe z. B. Beck et al., 1985; Eysenck et al., 2007). Derartige Ansätze wurden unter der sog. *Hypervigilance*-Hypothese subsummiert. Andere Autoren wiederum postulieren, dass ängstliche Personen bedrohliche Informationen bzw. deren Verarbeitung eher vermeiden und formulierten die sog. *Avoidance*-Hypothese (z. B. Foa & Kozak, 1986; Mansell et al., 1999; Mogg et al., 2004; Sposari & Rapee, 2007). Dabei stellt das ‚Sich-Sorgen‘ (*worrying*) bei Personen mit Angststörungen ebenfalls ein vermeidendes Verhalten dar (Borkovec et al., 2004). Bei Personen mit einer sozialen Angststörung wird die vermehrte Aufmerksamkeitslenkung auf internale Prozesse als ein solcher Vermeidungsprozess interpretiert, der anscheinend zur Aufrechterhaltung der Störung beiträgt (z. B. Pineles & Mineka, 2005). Später wurden dann beide Prozesse in der *Hypervigilance-Avoidance*-Hypothese zusammengefasst (Amir et al., 1998; Bögels & Mansell, 2004; Mogg & Bradley, 1998; Mogg et al., 1997; Vassilopoulos, 2005; Williams et al., 1988). Diese besagt, dass Personen mit Angststörungen in einem initialen Stadium hypersensitiv auf bedrohliche Reize reagieren und in einem späteren Schritt diese dann vermeiden. Für die unterschiedlichen Prozesse scheinen auch unterschiedliche Hirnareale relevant zu sein (siehe dazu Kap. 1.3). Im Hinblick auf die *Studie 1* der vorliegenden Arbeit soll im Nachfolgenden das Phänomen der Aufmerksamkeitsverzerrung bei Personen mit klinisch relevanten Ängsten, was im Wesentlichen der ersten hypervigilanten Phase zugerechnet wird, näher beleuchtet werden. In diesem Zusammenhang werden bisherige Befunde zur emotionalen Stroop-Interferenz bei sozialängstlichen Personen zusammenfassend dargestellt.

### **Aufmerksamkeitsanomalien**

Allgemein zeigen Personen mit Angststörungen eine Reihe von abnormen Informationsverarbeitungsprozessen bzgl. störungsassoziiertter Reize. Viele Autoren schreiben diesen veränderten Informationsverarbeitungsprozessen eine entscheidende Bedeutung bei der Entstehung und Aufrechterhaltung von Angststörungen zu (z. B. Beck, 1976; Eysenck, 1992; Mathews & MacLeod,



## Einleitung

1994). Eine abnorme bzw. selektive Aufmerksamkeitslenkung nimmt dabei eine zentrale Rolle ein. Innerhalb selektiver Aufmerksamkeitsprozesse werden emotional saliente Informationen bevorzugt wahrgenommen bzw. verarbeitet. Dabei besteht allerdings eine Diskrepanz zwischen kognitiven Kontrollmechanismen, welche die Ressourcen so verteilen, dass aktuelle Aufgaben entsprechend ihren Anforderungen erledigt werden (Botvinick et al., 2001), und emotionalen Einflussfaktoren, die ebenfalls Verarbeitungsressourcen in Anspruch nehmen, um den Körper auf potentiell bedrohliche Situationen vorzubereiten (Öhman & Mineka, 2001). Die Diskrimination von bedrohungsassoziierten vs. *nicht* bedrohungsassoziierten Reizen bedarf nur wenige Millisekunden der Stimulusexposition und es gibt sogar Hinweise darauf, dass eine bewusste Verarbeitung nicht nötig ist (z. B. Öhman et al., 2000). Eine schnelle Reaktion auf bedrohliche Reize kann überlebenswichtig sein und selektive Aufmerksamkeitsprozesse stellen somit einen evolutionären Selektionsvorteil für das Individuum dar. Bei Personen mit Angststörungen haben diese selektiven Aufmerksamkeitsprozesse jedoch ihre schützende Wirkung verloren und führen mitunter zu massiven Einschränkungen der Betroffenen.

## Theorien zur selektiven Aufmerksamkeitsverzerrung

Zur Erklärung des Phänomens der selektiven Aufmerksamkeitsverzerrung wurden ursprünglich Netzwerktheorien herangezogen. Demnach bestimmen Netzwerkstrukturen darüber, wie Informationen beachtet, interpretiert bzw. erinnert werden. Nach Beck (Beck, 1976; Beck et al., 1985) und Bower (1981) aktivieren bedrohliche Informationen bedrohungsassoziierte kognitive Schemata bzw. Knoten (*nodes*). Dies können Erinnerungen an peinliche Ereignisse oder negative Gefühle und angstbesetzte Gedanken sein. Die Aktivierung des Netzwerkes führt dazu, dass stimmungskongruente Informationen leichter zugänglich werden und somit kommt es zu einer begünstigten Verarbeitung assoziierter Reize.

Nach Williams et al. (1997; 1988) sind Personen mit Angststörungen dadurch gekennzeichnet, dass sie ihre Aufmerksamkeit in einer sehr frühen Phase der Reizverarbeitung auf bedrohliche Informationen richten. Die Autoren postulieren zwei Mechanismen. Der *affective decision mechanism* (ADM) ist dafür zuständig, den bedrohlichen Wert eines Stimulus einzuschätzen. Diese Information wird dann an den *resource allocation mechanism* (RAM; bzw. *task demand unit* im Modell von 1997) weitergeleitet, worauf die vorhandenen Ressourcen des Individuums bestimmten Prozessen zugeteilt werden. Der Unterschied zwischen hochängstlichen und nichtängstlichen Personen manifestiert sich nach Williams et al. im RAM, wobei hochängstliche Personen ihre Ressourcen permanent auf Verarbeitungsprozesse angstbesetzter Informationen richten, während nichtängstliche Personen eher dazu neigen, bedrohliche Informationen zu vermeiden. Einen äh-

## Einleitung

lichen Ansatz formulierten Mogg und Bradley (1998). Sie gehen davon aus, dass hochängstliche und nicht-ängstliche Personen bei wahrgenommener Bedrohung ähnlich reagieren. Allerdings ist das *valence evaluation system* (VES; vergleichbar ADM) bei hochängstlichen Personen weitaus sensitiver. Viele Informationen, die nichtängstliche Personen als nicht bedrohlich einstufen, werden von hochängstlichen Personen als bedrohlich eingeschätzt und beeinflussen daraufhin alle weiteren Prozesse, indem der Verarbeitung dieser Informationen vermehrt Ressourcen zugeteilt werden.

Bar-Haim und Kollegen (2007) fanden in ihrer Meta-Analyse Hinweise darauf, dass beide Prozesse bei hochängstlichen Personen verändert sind. Zum einen werden bedrohliche Reize von ängstlichen Personen bevorzugt und sogar präattentiv verarbeitet, was allerdings bei Wörtern und daher bei emotionalen Stroop-Aufgaben eher weniger ins Gewicht fiel. Zum anderen führen spätere attentive Allokationsmechanismen und *top-down*-regulatorische Prozesse zu Verzerrungen bei der Verarbeitung bedrohungsassoziierter Informationen.

## Emotionale Stroop-Aufgaben zur Untersuchung der emotionalen Interferenz

Zur Untersuchung von Aufmerksamkeitsanomalien bzw. des sog. *attentional bias* werden hauptsächlich zwei Paradigmen verwendet. Mit dem einen Aufgabentyp konnte gezeigt werden, dass Personen mit Angststörungen saliente Stimuli schneller entdecken (z. B. bei visuellen Suchaufgaben, bei denen die Probanden ein bedrohliches Wort unter neutralen Wörtern finden sollen; siehe z. B. Straube & Miltner, 2006). Der zweite Aufgabentyp zielt eher darauf ab, eine beeinträchtigte Performanz infolge der Ablenkung durch bedrohliche jedoch *nicht* aufgabenrelevante Informationen zu untersuchen. Dazu zählen die sog. *dot-probe* Aufgaben und die emotionalen Stroop-Aufgaben. Bei Personen mit einer sozialen Angststörung wurde das Phänomen des *attentional bias* v. a. mittels emotionaler Stroop-Aufgaben untersucht. Die Ergebnisse von Studien, welche eine *dot-probe*-Aufgabe nutzten, sind bei dieser Patientengruppe eher heterogen (siehe z. B. Asmundson & Stein, 1994; Horenstein & Segui, 1997; Wenzel & Finstrom, 2005). Hierfür werden unterschiedliche Ursachen diskutiert (für einen Überblick siehe Heinrichs & Hofmann, 2001). Die Befunde von Studien, welche emotionale Stroop-Aufgaben nutzten, weisen eine größere Konsistenz auf, wobei die Art und Weise der Stimulusdarbietung eine Rolle zu spielen scheint (vgl. Ausführungen weiter unten).

Bei (emotionalen) Stroop-Aufgaben werden den Versuchspersonen Wörter gezeigt, die in unterschiedlichen Farben dargeboten werden. Die Aufgabe der Probanden besteht darin, den Wortinhalt zu ignorieren und so schnell wie möglich die Schriftfarbe zu benennen. Bereits im Jahre 1935

## Einleitung

konnte John Ridley Stroop längere Reaktionszeiten bei Farbwörtern nachweisen, die in einer anderen Farbe dargeboten wurden. Dies zog eine regelrechte Flut von Untersuchungen mittels Stroop-Aufgaben nach sich und seither konnte relativ konsistent gezeigt werden, dass die Reaktion auf inkonsistente Wörter (z. B. das Wort „ROT“ in blau geschrieben) länger dauert als auf konsistente Wörter (z. B. das Wort „ROT“ in rot geschrieben) bzw. auf bedeutungslose Buchstabenreihen (z. B. eine Reihe „XXXX“ in rot geschrieben) oder auf Symbole (für einen Überblick siehe z. B. MacLeod, 1991). Für die verlangsamten Reaktionszeiten in Bezug auf inkonsistente Wörter wird v. a. das automatisierte Lesen verantwortlich gemacht, welches mit der eigentlichen Aufgabe (Benennung der Schriftfarbe) in Konflikt gerät, sowie die unterschiedlichen Verarbeitungsgeschwindigkeiten dieser beiden Prozesse (siehe z. B. Cohen et al., 1990; MacLeod, 1991).

Eine Adaption stellen *emotionale* Stroop-Aufgaben dar. Dabei werden die Farbwörter durch emotional bedeutsame bzw. neutrale Wörter ersetzt. Auf diese Weise können veränderte Aufmerksamkeitsprozesse in Abhängigkeit vom emotionalen Kontext untersucht werden. Auch hier sollen die Probanden so schnell wie möglich die Schriftfarbe der Wörter bestimmen, wobei die Wortbedeutung ignoriert werden soll. Die Differenz der Reaktionszeiten bei bedrohlichen vs. nicht bedrohlichen Wörtern wird als emotionale Stroop-Interferenz bezeichnet. Im Jahre 1985 wurde das Phänomen der emotionalen Stroop-Interferenz erstmals von Mathews und MacLeod beschrieben. Mittlerweile existiert eine Reihe von Studien, welche die emotionale Stroop-Interferenz bei gesunden Personen sowie bei Personen mit Angststörungen untersucht haben.

## Ursachen der emotionalen Stroop-Interferenz

Anfangs wurde davon ausgegangen, dass die klassische und die emotionale Stroop-Interferenz auf denselben Mechanismen beruhen. Die Reaktionszeitunterschiede in beiden Aufgabenversionen scheinen durch das automatisierte Lesen der aufgabenirrelevanten Wörter zustande zu kommen. Der Wortinhalt scheint mit der Benennung der Schriftfarbe zu interferieren und somit zu einer Verlängerung der Reaktionszeit zu führen. Im Unterschied zu emotionalen Stroop-Aufgaben scheint die Interferenz in klassischen Stroop-Aufgaben auf einem Antwortkonflikt zu beruhen (*response conflict*; z. B. Cohen et al., 1990). Bei emotionalen Stroop-Aufgaben besteht ein solcher Antwortkonflikt nicht. Die Wörter in emotionalen Stroop-Aufgaben sind mit bedrohungsrelevanten bzw. neutralen (manchmal auch positiven) Themen und nicht mit der eigentlichen Aufgabe (Farbbenennung) assoziiert. Die Überlegungen zum *response conflict* können daher nicht zur Erklärung der emotionalen Stroop-Interferenz herangezogen werden. Dies wurde in der Literatur ausführlich diskutiert (für einen Überblick siehe Algom et al., 2004; Dalgleish, 2005).

## Einleitung

Den oben beschriebenen Netzwerktheorien folgend, scheinen emotional saliente Wörter verglichen mit neutralen Wörtern mehr Verarbeitungsressourcen zu beanspruchen, was daran liegt, dass assoziierte (und v. a. persönlich relevante) Informationen über das Netzwerk aktiviert werden (Beck, 1976; Beck et al., 1985; Mogg et al., 1989). Dabei spielt die Annahme begrenzter Aufmerksamkeitsressourcen eine wichtige Rolle. Interferenzeffekte können nun einerseits daher rühren, dass aufgabenirrelevante Prozesse Aufmerksamkeitskapazitäten von der eigentlichen Aufgabe abziehen (Dawkins & Furnham, 1989) oder andererseits von der vermehrten kognitiven Anstrengung die Verarbeitung assoziierter, jedoch aufgabenirrelevanter Informationen einzudämmen (de Ruiter & Brosschot, 1994; Holmes, 1974). Letztere sehen also die kognitive Vermeidung bedrohlicher Stimuli als ursächlich für die verlangsamten Reaktionen bzgl. bedrohlicher Wörter. Damit im Zusammenhang steht der Ansatz des *response bias*, der davon ausgeht, dass die emotionale Stroop-Interferenz durch Antworttendenzen zustande kommt, wobei ängstliche Personen aufgrund ihrer Vermeidungstendenzen Schwierigkeiten haben, auf störungsrelevante Stimuli zu reagieren (Asmundson & Stein, 1994). Dementsprechend konnten Hope et al. (1990) einen positiven Zusammenhang zwischen dem selbsteingeschätzten Vermeidungsverhalten und der Stroop-Interferenz zeigen (aber siehe van Niekerk et al., 1999). Bis heute sind die zugrundeliegenden Mechanismen der emotionalen Stroop-Interferenz nur unzureichend geklärt. In neuerer Zeit wird zunehmend der zeitliche Verlauf der emotionalen Interferenz betrachtet und dabei werden schnelle und langsame emotionale Stroop-Effekte unterschieden. Die Untersuchung des zeitlichen Verlaufs der emotionalen Stroop-Interferenz könnte helfen, das Zustandekommen dieses Phänomens besser zu verstehen.

## Schnelle und langsame Effekte der emotionalen Stroop-Interferenz

Wie oben bereits erwähnt, werden zur Untersuchung des *attentional bias* hauptsächlich emotionale Stroop-Aufgaben genutzt. Der Grund dafür scheint nicht zuletzt die Praktikabilität dieses Aufgabentyps zu sein. In früheren Studien wurden den Probanden Wortmatrizen auf Karten (sog. *Card-Format*) gezeigt und die benötigte Zeit der Farbbenennung aller Wörter einer Karte ermittelt (z. B. Hope et al., 1990; Mattia et al., 1993). Mit der Weiterentwicklung der Computertechnik wurde es möglich, die Reaktionszeit auf einzelne Wörter exakt zu messen. Nun konnten die Wörter verschiedener Kategorien randomisiert dargeboten werden. Beim Vergleich beider Darbietungsformen (Block- vs. sog. *event-related Design*) fiel allerdings auf, dass die Reaktionszeitunterschiede zwischen bedrohungsassoziierten und neutralen Wörtern bei der randomisierten Darbietungsform geringer waren als in Block-Designs (für einen Überblick siehe Phaf & Kan, 2007; Waters et al., 2005). Die Autoren schlossen, dass Übertragungseffekte (sog. *carry-over* oder *slow*

## Einleitung

*stroop effects*), die zur Kumulation der Reaktionszeiten in Block-Designs führen, dafür verantwortlich sind. In diesem Zusammenhang postulieren McKenna und Sharma (2004) zwei unterschiedliche Stroop-Effekte. Zum einen beschreiben sie einen automatisierten schnellen Stroop-Effekt (*fast stroop effect*), dessen Interferenzwirkung sich lediglich auf die Bearbeitung des aktuellen Wortes beschränkt. Zum anderen gehen sie von der Existenz eines weiteren, langsameren Stroop-Effekts (*slow stroop effect*) aus, wobei die interferierende Wirkung eines bedrohlichen Stimulus auch nachfolgende Trials beeinflusst. Hinweise für die Existenz von Übertragungseffekten existieren bereits (Frings et al., 2010; McKenna & Sharma, 2004). Die Ergebnisse beschränken sich allerdings auf gesunde Probanden. Inwieweit Übertragungseffekte auch bei Personen mit Angststörungen eine Rolle spielen, ist bislang noch nicht untersucht. Wyble und Kollegen (2008) versuchten mit ihrem *computational* Modell diese zeitlichen Veränderungen der emotionalen Stroop-Interferenz abzubilden und betrachteten dabei auch Personen mit erhöhter Zustands- (*state anxiety*) und Eigenschaftsangst (*trait anxiety*). Allgemein betonen die Autoren adaptive Kontrollmechanismen während emotionaler Interferenz. Für Personen mit Angststörungen (erhöhte *trait anxiety*) sagt das Modell eine gesteigerte Interferenz im aktuellen und weniger im nachfolgenden Trial vorher.

## Emotionale Stroop-Interferenz bei Personen mit sozialer Angst

Bei Personen mit einer sozialen Angststörung konnte bereits mehrfach eine verlangsamte Reaktion bei der Farbbenennung störungsrelevanter Wörter nachgewiesen werden (Becker et al., 2001; Hope et al., 1990; Lundh & Öst, 1996; Maidenberg et al., 1996; Mattia et al., 1993; McNeil et al., 1995; aber siehe Amir et al., 1996; Kindt et al., 2003). Die emotionale Stroop-Interferenz zeigte sich dabei als hochgradig störungsassoziiert (Hope et al., 1990) und problemspezifisch (McNeil et al., 1995; aber siehe auch Lavy et al., 1994; Mathews & Klug, 1993; McNally et al., 1994; Riemann & McNally, 1995). Darüber hinaus fanden sich Hinweise darauf, dass die Zustandsangst das Ausmaß der emotionalen Stroop-Interferenz beeinflusst (MacLeod & Rutherford, 1992; Mathews & MacLeod, 1985; Mogg et al., 1990; aber siehe Mogg & Marden, 1990; Mogg et al., 1989).

Laut den Netzwerktheorien nach Beck und Bower (siehe Kap. 1.2.3) werden automatische Gedanken, Gefühle und Erinnerungen (abgespeichert in sog. kognitive Schemata bzw. Knoten) aktiviert, wenn Personen mit bedrohlichen Informationen konfrontiert werden. Während der Aktivierung dieser Netzwerke sollten Aufmerksamkeitsverzerrungen das Verhalten des Individuums in besonderem Maße beeinflussen. Folglich wurde davon ausgegangen, dass die emotionale Stroop-Interferenz bei sozialängstlichen Personen insbesondere dann zu beobachten ist, wenn diese eine sozial bedrohliche Situation (z. B. das Halten einer öffentlichen Rede) antizipieren. Allerdings

konnten Amir und Kollegen (1996) dies nicht bestätigen. In Anbetracht der Ergebnisse vermuteten die Autoren, dass bei sozialängstlichen Personen, wenn diese eine sozial bedrohliche Situation antizipieren (z. B. das Halten einer öffentlichen Rede), gewisse Kompensationsmechanismen wirken, welche zu einer Unterdrückung der Stroop-Interferenz führen. Diese Kompensationsmechanismen könnten ein Ausdruck erhöhter Anstrengung sein, in bedrohlichen Situationen die Verarbeitung störungsrelevanter Informationen zu unterdrücken. Gemäß der weiter oben beschriebenen *Hypervigilance-Avoidance*-Hypothese könnte das Phänomen der emotionalen Stroop-Interferenz bei sozialängstlichen Personen beiden Phasen zugeordnet werden, je nachdem, ob die Person eine soziale Situation antizipiert oder nicht. Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass die zugrunde liegenden Mechanismen der emotionalen Stroop-Interferenz insbesondere bei Personen mit einer sozialen Angststörung noch unzureichend geklärt sind.

### 1.3 Neuronale Korrelate der Angst

Die drei Studien der vorliegenden Arbeit untersuchen die neuronalen Aktivierungsmuster bei Patienten mit einer sozialen Angststörung, während diese mit störungsassoziierten Reizen oder Situationen konfrontiert sind bzw. eine sozial bedrohliche Situation antizipieren. Bezüglich der Verarbeitung bedrohlicher bzw. angstinduzierender Reize und Situationen werden verschiedene Gehirnareale diskutiert. Im Folgenden werden zunächst bedeutende Modelle der neuronalen Verarbeitung emotional bedeutsamer Stimuli überblicksartig vorgestellt.

Häufig wird die Funktionalität verschiedener Hirnareale getrennt voneinander betrachtet. Folglich existieren bislang nur wenig neuronale Modelle, die meist unzureichend für die Erklärung pathologischer Ängste sind. Der Amygdala wird in allen vorherrschenden Modellvorstellungen bzgl. der neuronalen Korrelate der Angst eine zentrale Rolle zugeschrieben (z. B. LeDoux, 1996; Öhman & Mineka, 2001). Dabei geht man von einem Verarbeitungsweg aus, der oftmals reaktiv ist sowie automatisch (ohne Aufmerksamkeit) und nahezu unbewusst abläuft (Tamietto & de Gelder, 2010). Dieser wird häufig als *low* oder *dirty road* bezeichnet. Es wird angenommen, dass dieser Pfad parallel zu einem langsameren und ressourcenabhängigen Pfad existiert, der auch kortikale Areale einschließt. Allgemein werden Anomalien in diesen Pfaden mit affektiven Störungen assoziiert (Öhman & Mineka, 2001). Pessoa und Adolphs (2010) kritisieren die unscharfen Ausführungen dieser Theorie und postulieren, dass kortikale Areale bei der Verarbeitung emotionaler Informationen wichtiger sind als bis dahin angenommen. Sie gehen nicht nur von zwei, sondern von multiplen parallel ablaufenden Verarbeitungspfaden aus, welche wiederum über multiple Verbindungen (Abkürzungen) untereinander verschaltet sind.

Hofmann und Kollegen (2012) fassen in ihrem kognitiv-neurobiologischen Informationsverarbeitungsmodell die bisherigen Ergebnisse zu den neuronalen Grundlagen sowie vorherrschenden Theorievorstellungen zur Entstehung pathologischer Ängste zusammen. Die Autoren spezifizieren ebenfalls unterschiedliche neuronale Pfade und assoziieren diese mit unterschiedlichen Phasen der Angstreaktion. Als Ausgangspunkt diene hierbei die *Hypervigilance-Avoidance*-Hypothese. Schnelle (vorbereitende) Informationsverarbeitungsprozesse werden in der Phase der *Hypervigilance* zusammengefasst. Auch Hofmann und Kollegen (2012) schreiben der Amygdala eine zentrale Rolle innerhalb dieser *Hypervigilance*-Phase zu. Im Anschluss daran postulieren die Autoren eine spätere Phase mit einer Reihe überwachender und regulierender Prozesse bzgl. hypervigilanter Reaktionen. Aber auch eine vermehrte Selbstaufmerksamkeit und Prozesse wie das ‚Sich-Sorgen‘ werden dieser nachgeschalteten Phase zugeschrieben. Diese Prozesse werden v. a. präfrontalen Hirnarealen zugeschrieben, deren Funktionalität bei Personen mit pathologischen Ängsten eingeschränkt zu sein scheint. Abnorme Reaktionen des insulären Kortex hingegen werden von den Autoren nicht klar einer der beiden Phasen innerhalb der Angstreaktion zugeordnet.

Nachfolgend werden unterschiedliche Gehirnareale näher beleuchtet, die bei der Verarbeitung angstinduzierender Reize oder Situationen diskutiert werden. Daran schließt sich ein Abschnitt an, der auf die Aktivierungsmuster der emotionalen Interferenz eingeht. Zum Schluss werden Ergebnisse von Studien dargestellt, welche die abnormen neuronalen Aktivierungsmuster bei sozial-ängstlichen Personen untersuchten.

### **1.3.1 Die Amygdala**

Zahlreiche Studien am Tiermodell, aber auch am Menschen konnten zeigen, dass die Amygdala bei der Wahrnehmung und Verarbeitung emotional bedeutsamer Reize involviert ist. Dabei scheint die Modalität der Reize kaum eine Rolle zu spielen. So rufen aversive visuelle (u. a. Adolphs & Spezio, 2006; Almeida et al., 2013), aber auch olfaktorische, gustatorische und auditorische Reize (z. B. Jacobs et al., 2012; Zald, 2003) eine Amygdalaaktivierung hervor. Insbesondere die subjektive Relevanz der Reize scheint dabei entscheidend zu sein (z. B. Canli et al., 2000; Jacobs et al., 2012; Rotshtein et al., 2001; Straube et al., 2010a; Weierich et al., 2010). Im Hinblick auf soziale Angststörungen sind zudem Befunde interessant, die zeigen, dass die Amygdala ebenfalls bei der Erkennung sozialer Informationen (Emotionen oder Intensionen) in Gesichtern involviert ist (für einen Überblick siehe Adolphs, 2003, 2010; Sergerie et al., 2008). Wiederholt konnte gezeigt werden, dass Patienten mit einer Amygdalaläsion eine selektive Beeinträchtigung beim Erkennen negativer Emotionen in Gesichtern aufweisen (Adolphs, 2007). Dabei scheint am häufigsten die Erkennung von ärgerlichen Gesichtsausdrücken eingeschränkt zu sein, wobei die Pati-

## Einleitung

enten weniger Probleme hatten, Freude in den gezeigten Gesichtern zu erkennen (siehe Adolphs et al., 1999). Bei Personen mit erhöhter Zustands- bzw. Eigenschaftsangst zeigte sich hingegen eine gesteigerte Amygdalaaktivierung bei der Verarbeitung ängstlicher Gesichtsausdrücke (Bishop et al., 2007; Etkin et al., 2004).

Des Weiteren scheint die Amygdala eine wichtige Rolle bei der Furchtkonditionierung zu spielen und daher mit der Entstehung von Angststörungen assoziiert (z. B. Birbaumer et al., 2005; LaBar et al., 1998; Moses et al., 2007). Allgemein konnte bei Personen mit Angststörungen wiederholt eine Hyperreaktivität der Amygdala gezeigt werden. Korrelationsanalysen weisen darauf hin, dass bei Personen mit Angststörungen die Stärke der Amygdalaaktivität bzgl. störungsrelevanter Informationen mit der Symptomschwere (z. B. Armony et al., 2005; Phan et al., 2006; Protopopescu et al., 2005) bzw. der selbst eingeschätzten Angst assoziiert ist (Fredrikson & Furmark, 2003; Pissiota et al., 2002).

Die Hyperaktivierung der Amygdala auf bedrohungsrelevante Stimuli scheint jedoch zeitlich nicht stabil zu sein, sondern verringert sich mit der Dauer der Stimulusexposition (z. B. Blackford et al., 2010; Breiter et al., 1996; Fischer et al., 2003; Larson et al., 2006; Wright et al., 2001). Bei Personen mit Angststörungen im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen zeigte sich, dass die Hyperaktivierung der Region weniger schnell habituiert (z. B. Sladky et al., 2012; Wendt et al., 2008; Wendt et al., 2012).

Die Amygdala unterhält zahlreiche Verbindungen zu anderen subkortikalen und kortikalen Hirnregionen. Reziproke Verbindungen bestehen v. a. zu präfrontalen Kortexarealen sowie zum insulären Kortex, aber auch zu sensorischen oder visuellen Kortexarealen (z. B. Pessoa & Adolphs, 2010; Phelps & LeDoux, 2005; Tamietto & de Gelder, 2010). In diesem Zusammenhang wird vermutet, dass die Aktivierung der Amygdala dazu führt, dass emotional bedeutsame Reize in kortikalen sensorischen Regionen verstärkt verarbeitet werden (siehe Pourtois et al., 2005; Schulz et al., 2013; Shin et al., 2009). Die Amygdala scheint demnach die Verarbeitung in verschiedenen nachgeschalteten Hirnregionen zu mediieren (sog. *bottom-up*-Prozess). So beeinflusst die Amygdala u. a. das Aufmerksamkeitslevel, die Konditionierbarkeit bestimmter Stimuli und die Reaktionsbereitschaft des motorischen Systems und somit auch das Wachheitslevel (Vigilanzlevel) des Organismus (Lipka et al., 2011; Pessoa & Adolphs, 2010; Straube et al., 2011; Zald, 2003). Dabei scheint v. a. der Neurotransmitter Noradrenalin wichtig zu sein, welcher die Sympathikus-Nebennierenrinden-Achse und damit die Flucht- vs. Kampfreaktion des Organismus beeinflusst (Feldman & Weidenfeld, 1998).



Allerdings gibt es auch Hinweise darauf, dass die Reagibilität der Amygdala übergeordneten Einflüssen unterliegt (sog. *top-down*-Prozesse). Die Verarbeitung emotionaler Reize kann demnach auch willentlich beeinflusst werden. Diese Prozesse werden v. a. frontalen Arealen zugeschrieben. In diesem Zusammenhang stehen Befunde zu einer defizitären funktionellen, aber auch anatomischen Konnektivität zwischen präfrontalen Arealen und der Amygdala bei Personen mit pathologischer Angst (für einen Überblick siehe Kim et al., 2011). Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass die Art und Weise der Vernetzung mit anderen Hirnarealen die Amygdala als zentrale Schaltstelle emotionaler Verarbeitungsprozesse prädisponiert.

### 1.3.2 Der präfrontale Kortex

Allgemein wird der PFC in verschiedene Subregionen untergliedert, denen vielfältige Funktionen innerhalb kognitiver und emotionaler Prozesse zugeschrieben werden (Pessoa, 2008). Ein wichtiger Aspekt präfrontaler Funktionen ist die Handlungsplanung und -überwachung (sog. Exekutivfunktionen). Damit assoziiert ist das Einleiten regulatorischer Mechanismen bei Störungen (z. B. Funahashi, 2001). Innerhalb emotionaler Prozesse wird dem PFC ebenfalls eine überwachende und regulierende Funktion zugesprochen (Urry et al., 2006). Die explizite Emotionsregulation involviert dabei neben einem weit verzweigten Netzwerk kortikaler Areale, v. a. präfrontale Kortexareale (z. B. Ochsner & Gross, 2008). Dabei werden pathologische Ängste im Allgemeinen mit einer verringerten Fähigkeit zur Emotionsregulation und somit mit einer abnormen Aktivierung frontaler Hirnareale assoziiert (z. B. Ochsner & Gross, 2005; Ochsner et al., 2004). In der Folge werden bisherige Erkenntnisse einzelner funktioneller präfrontaler Kortexareale zusammengefasst, die insbesondere bei sozialen Ängsten diskutiert wurden.

Der **anteriore zinguläre Kortex (ACC)** weist ausgeprägte Verbindungen zu subkortikalen limbischen Strukturen und zu medialen Arealen des PFC auf. Der ACC scheint dabei die verschiedenen efferenten Signale aus den unterschiedlichen Hirnarealen zu integrieren und ist damit prädestiniert für die Regulation von Verarbeitungsprozessen in anderen Hirnregionen und für die Modulation kognitiver, motorischer, endokriner und viszeraler Reaktionen. Allgemein wird die Region mit *top-down*- und *bottom-up*-Prozessen assoziiert (für einen Überblick siehe Bush et al., 2000; Pessoa, 2008). In ihrem Review untergliedern Bush et al. (2000) den ACC in einen ‚emotionalen‘ ventralen (bzw. rostralen) Teil und in einen ‚kognitiven‘ dorsalen Teil. Dabei wird dem rostralen ACC v. a. eine Rolle bei der Beurteilung der Salienz komplexer affektiver und motivational relevanter Informationen sowie bei der Regulation emotionaler Reaktionen zugeschrieben. Der dorsale ACC wird v. a. mit kognitiven Kontrollfunktionen assoziiert,

die eine verstärkte Aufmerksamkeitszuwendung auf verhaltensrelevante Stimuli bewirken. Darüber hinaus wird angenommen, dass der dorsale ACC wesentlich in die dynamische Integration von kognitiven und autonomen Prozessen involviert ist, indem er körperliche Erregungszustände in Reaktion auf Umwelтанforderungen moduliert und damit zur adaptiven Verhaltensregulation beiträgt (für einen Überblick siehe Bush et al., 2000). Neuere Befunde legen jedoch nahe, dass die strikte Trennung zwischen dem ‚affektiven‘ ventralen und dem ‚kognitiven‘ dorsalen Teil des ACC nicht haltbar ist. Bildgebende Studien zeigen, dass sowohl der ventral als auch der dorsal gelegene Teile des ACC bei *emotionalen* Interferenzaufgaben involviert sind (Bishop et al., 2004; Blair et al., 2007; Davis et al., 2005; Etkin et al., 2006; Haas et al., 2006; Mitchell et al., 2007; Mohanty et al., 2007; Mohanty et al., 2005; Shin et al., 2001; Vuilleumier et al., 2001; Whalen et al., 1998). Vogt und Kollegen (Vogt, 2005; Vogt, 2009) nahmen eine andere Aufteilung dieses großen Hirnareals vor. Der gesamte zinguläre Kortex wurde zytoarchitektonisch in vier Subregionen unterteilt, welchen dann unterschiedliche Funktionen aufgrund einer Meta-Analyse zugeordnet wurden. Während der Verarbeitung furchterregender Reize war v. a. eine Region aktiviert, die dem dorsalen ACC nach Bush et al. (2000) zuzuordnen ist [rostraler Teil des anterioren midzingulären Kortex (amCC)]. Hauptsächlich diese Region erhält Input von der Amygdala, was als weiterer Beweis dafür gezählt werden kann, dass v.a. diese Region innerhalb der Verarbeitung bedrohlicher Reize involviert ist (Vogt, 2005). Eine abschließende Aussage bzgl. der Funktionalität einzelner Subregionen des ACC lässt jedoch zum jetzigen Zeitpunkt nicht treffen. Dazu bedarf es weiterführender Studien.

Direkt über den Orbita (Augenhöhlen) befindet sich der **orbitofrontale Kortex (OFC)**. Der OFC erhält hauptsächlich modalitätsspezifische Informationen aus kortikalen Arealen. Hinsichtlich der vorliegenden Arbeit sind v. a. die bestehenden Verbindungen zum insulären und somatosensorischen Kortex und zu limbischen Regionen, u. a. zur Amygdala, relevant (Kringelbach & Rolls, 2004; Rolls & Grabenhorst, 2008). Insbesondere bei Personen mit sozialen Ängsten wurde eine verringerte Konnektivität zwischen dem OFC und der Amygdala gefunden (Kim et al., 2011). Läsionsstudien zeigten, dass Schädigungen im OFC zu gravierenden Veränderungen bzgl. der Wahrnehmung und Expression von Emotionen, der Persönlichkeit, des Verhaltens im Allgemeinen und im Speziellen zu Veränderungen des sozialen Verhaltens führen (z. B. Berlin et al., 2005; Rolls et al., 1994). Die Ergebnisse bildgebender Studien bzgl. der Funktionalität des OFC weisen eine gewisse Heterogenität auf. Nicht zuletzt aus diesem Grund wurden verschiedene Unterteilungen des OFC in unterschiedliche Subregionen vorgenommen (für einen Überblick siehe Kringelbach & Rolls, 2004; Rolls & Grabenhorst, 2008). Mit dem Fokus auf Angst und Angststörungen scheint der anterior gelegene Teil des OFC relevant zu sein. Dieser unterhält hauptsächlich Verbindungen mit assozia-

tiven Kortexarealen, wie dem dorsolateralen PFC (dlPFC) oder dem ACC. Daher wird diesem Teil eine größere Bedeutung bei der Verarbeitung kognitiv beeinflusster Informationen oder exekutiver Funktionen zugeschrieben (Kringelbach & Rolls, 2004; Rolls & Grabenhorst, 2008). In diesem Zusammenhang scheint der OFC eine besondere Bedeutung beim assoziativen Lernen zu spielen (z. B. Rolls, 2007). Auch beim Löschen konditionierter Reaktionen (Extinktion) scheint die Region involviert (z. B. Gottfried & Dolan, 2004). Dies ist in besonderem Maße für die Entwicklung und Aufrechterhaltung emotionaler Störungen wichtig. Andere Studien fokussierten v. a. die Rolle des OFC bei der Expression von Emotionen (z. B. Davidson et al., 2000; Rempel-Clower, 2007). In diesem Zusammenhang werden Verbindungen dieser Hirnregionen zu Arealen diskutiert, die am emotionalen Ausdruck und der autonomen Aktivierung beteiligt sind. In ihrem Review unterteilen Milad und Rauch (2007) den OFC in einen medialen und einen lateralen Teil. Bei Personen mit Angststörungen sagen die Autoren eine Hypoaktivierung des medialen OFC vorher, was mit Defiziten bei der Regulation unangebrachter emotionaler Reaktionen in Verbindung gebracht wird. Im lateralen OFC hingegen wird eine Hyperaktivierung bei Personen mit Angststörungen infolge markanter angstbesetzter Kognitionen erwartet.

Eine wichtige Strategie innerhalb emotionsregulatorischer Prozesse ist das Neu- oder Umbewerten bedrohlicher Reize (z. B. John, 2004). Der **laterale PFC (lPFC)** und der **mediale PFC (mPFC)** scheinen innerhalb solcher sog. *Reappraisal*-Techniken involviert zu sein, indem die Regionen emotionale Prozesse u. a. in der Amygdala und im OFC modulieren sowie die Evaluation der emotionalen Bedeutung wahrgenommener Stimuli beeinflussen (siehe Hofmann et al., 2012). Es konnte gezeigt werden, dass der **dorsomediale PFC (dmPFC)** an der bewussten Umbewertung (*reappraisal*) insbesondere bei Personen mit einer sozialen Angststörung, aber auch bei gesunden Vergleichspersonen beteiligt ist (Goldin et al., 2009b). Aktuell wird vermehrt der mPFC im Zusammenhang mit sozialen Ängsten diskutiert. Die Region wird dabei mit der Verarbeitung selbstfokussierter Aufmerksamkeitsprozesse bzw. selbst-referentieller Informationen und mit der Regulation dieser assoziiert (Johnson et al., 2002; Mitchell et al., 2005; Ochsner et al., 2004).

### 1.3.3 Der insuläre Kortex

Der insuläre Kortex unterhält Verbindungen zu zahlreichen anderen kortikalen und subkortikalen Hirnstrukturen, die für die Verarbeitung emotionaler Reize wichtig sind (z. B. zur Amygdala und zu präfrontalen Arealen; Augustine, 1996). Die Hirnregion scheint bei der Verarbeitung von Reizen unterschiedlichster Modalitäten relevant zu sein (z. B. Nagai et al., 2007) und eine Dysfunktion des insulären Kortex wird bei unterschiedlichen Angststörungen diskutiert (z. B. Etkin & Wager, 2007; Rauch et al., 1997; Shin & Liberzon, 2009). Rezeptoren aus der Haut sowie aus den inneren

Organen projizieren in diese Kortexregion (Craig, 2002, 2009). Dies ist ein Hinweis darauf, dass der insuläre Kortex bei der Wahrnehmung physiologischer Zustände und subjektiver Gefühle wichtig ist und scheint damit eine entscheidende Rolle bei der Verarbeitung viszeraler Zustände zu spielen, welche mit emotionalen Erfahrungen assoziiert sind (Critchley et al., 2004; Damasio, 1999; Paulus & Stein, 2006). In diesem Zusammenhang konnte gezeigt werden, dass die Aktivität dieser Region mit pulmonalen Sensationen (Banzett et al., 2000; Brannan et al., 2001) und der kardiovaskulären Funktion bzw. deren Regulation assoziiert ist (Oppenheimer et al., 1992; Oppenheimer et al., 1991). Insbesondere der anteriore Teil des insulären Kortex scheint für die Integration und das Bewusstwerden internaler Informationen wichtig zu sein (Craig, 2002, 2009). Wenn sozialängstliche Personen mit sozial bedrohlichen Situationen konfrontiert werden, neigen sie dazu, die Aufmerksamkeit vermehrt auf sich selbst und damit auf internale Vorgänge zu richten, anstatt auf die äußeren Gegebenheiten (siehe Clark & Wells, 1995). Vor diesem Hintergrund werden Dysfunktionen des insulären Kortex und v. a. des anterioren Teils dieser Kortexregion bei sozialen Angststörungen vermutet (Critchley, 2004; Critchley et al., 2004; Damasio, 1999; Paulus & Stein, 2006). Eine erhöhte Aufmerksamkeit bzgl. interner Vorgänge wird als wichtiger aufrechterhaltender Faktor dieser Störung diskutiert (z. B. Hofmann, 2007).

### **1.3.4 Hirnaktivierungsmuster der emotionalen Interferenz**

Zur Untersuchung der neuronalen Korrelate selektiver Aufmerksamkeitsverzerrungen wurde bislang v. a. eine modifizierte Version der emotionalen Stroop-Aufgabe verwendet (*emotional counting stroop task*; siehe Whalen et al., 1998). Daneben wurden auch andere Abwandlungen der emotionalen Stroop-Aufgabe vorgenommen (siehe z. B. Etkin et al., 2006). All diese Aufgabentypen zielen darauf ab, den Einfluss emotionaler Distraktoren auf kognitive Prozesse und deren zugrundeliegende neuronale Korrelate zu untersuchen. Im Nachfolgenden werden daher die Ergebnisse bildgebender Studien zusammengefasst, die eine emotionale Interferenz produzierten, unabhängig von den genutzten Aufgabentypen.

Allgemein werden in Studien zur emotionalen Interferenz v. a. frontale Hirnareale, sog. ‚kognitive Kontrollareale‘, und deren Rolle innerhalb der Überwachung und Modulation emotionaler Reaktionen untersucht (Bush et al., 2000; Ochsner & Gross, 2005), wobei emotionsverarbeitende Strukturen, wie bspw. die Amygdala, weniger im Fokus stehen. Es existieren allerdings Hinweise auf eine Beteiligung der Amygdala während der Verarbeitung emotionaler Wörter in einer emotionalen Stroop-Aufgabe bei nicht-ängstlichen Personen (Isenberg et al., 1999). Nach Etkin und Kollegen (2006) spiegelt die Aktivierung der Amygdala, des dmPFC und dlPFC das Ausmaß des emotionalen Konflikts während emotionaler Interferenz wider. Einige Autoren schreiben dem dlPFC eine

## Einleitung

Mediatorrolle im Rahmen der ACC-Amygdala-Regulation zu (siehe Mohanty et al., 2007). Nach den theoretischen Überlegungen, die eine funktionelle Trennung des ACC in einen ‚emotionalen‘ und einen ‚kognitiven‘ Teil postulieren (siehe Bush et al., 2000), sollte bei emotionalen Interferenzaufgaben eher der ventrale Teil des ACC beteiligt sein und bei kognitiven Interferenzaufgaben eher der dorsale Teil des ACC [aber siehe Ergebnisse von Vogt und Kollegen (Vogt, 2005; Vogt, 2009) sowie Kapitel 1.3.2]. Wyble und Kollegen (2008) treffen mit ihrem Modell Vorhersagen bzgl. dynamischer Adaptionen und sagen eine Deaktivierung des dorsalen ACC und eine Aktivierung des rostralen ACC infolge eines emotional salienten Stimulus vorher. Des Weiteren postulieren die Autoren, dass die Aktivierung des rostralen ACC eine Beeinträchtigung der Performanz bzgl. der eigentlichen Aufgabe nach sich zieht, was wiederum eine Deaktivierung des dorsalen ACC und indirekt des PFC zur Folge hat. Generell wird dem ACC (und insbesondere dem rostralen Teil) eine wichtige Rolle beim Monitoring emotionaler Konflikte und der *top-down*-Regulation anderer Strukturen, bspw. der Amygdala, zugeschrieben (z. B. Egner et al., 2008; Etkin et al., 2006). Die strikte funktionelle Aufteilung des ACC konnte in emotionalen Interferenz-Aufgaben allerdings nur teilweise bestätigt werden (siehe Bishop et al., 2004; Egner et al., 2008; Etkin et al., 2006; Mohanty et al., 2007; Shin et al., 2001; Whalen et al., 1998, aber siehe Blair et al., 2007; Chechko et al., 2012; Compton et al., 2003; Davis et al., 2005; Haas et al., 2006; Herrington et al., 2005). Demnach ist auch der dorsale ACC bei emotionaler Interferenz beteiligt. In diesem Zusammenhang wird vermutet, dass zumindest eine Subregion des dorsalen ACC die emotionale Salienz dargebotener Reize markiert (Davis et al., 2005; Vogt, 2005; Vogt, 2009).

Allgemein wird von einem Ungleichgewicht der Aktivierung von affektiven und sog. exekutiven Hirnarealen bei der Konfrontation mit emotionalen Distraktoren ausgegangen. Während affektive Hirnareale, wie die Amygdala, verstärkt aktiviert sind (z. B. Oei et al., 2012; van Marle et al., 2009), zeigen präfrontale Hirnregionen, die mit exekutiven Funktionen assoziiert werden, eher eine Deaktivierung (siehe z. B. Arnsten, 2009; Mitchell et al., 2008; Oei et al., 2012). Zudem konnte mehrfach gezeigt werden, dass das subjektive Angstlevel kognitive Kontrollmechanismen beeinflusst (für einen Überblick siehe Mueller, 2011). Allerdings ist bisher noch unzureichend geklärt, in welchen Hirnarealen die Aktivierung durch emotionale Distraktoren beeinflusst wird und inwieweit pathologische Ängste einen Einfluss haben. Bisherige Ergebnisse weisen auf eine Deaktivierung des rostralen ACC bei Personen mit erhöhter Zustandsangst während einer emotionalen Interferenzaufgabe hin (Bishop et al., 2004). Bei Personen mit generalisierter Angststörung vs. gesunde Kontrollprobanden zeigte sich eine Deaktivierung des caudalen Teils des ACC und eine herabgesetzte Konnektivität dieser Region mit der Amygdala während emotionaler Regulationsmechanismen (Etkin et al., 2010). Bei Personen mit posttraumatischer Belastungsstörung wurde eben-

falls eine geringe Aktivierung des rostralen ACC und lateraler präfrontaler Areale während der Präsentation emotionaler Distraktoren nachgewiesen (Morey et al., 2009; Shin et al., 2001). Die funktionellen Unterschiede und veränderte Konnektivität des ACC werden hauptsächlich für die Verhaltensauffälligkeiten bei Personen mit pathologischen Ängsten (z. B. verlangsamte Reaktion in emotionalen Stroop-Aufgaben) verantwortlich gemacht.

### **1.3.5 Abnorme Hirnaktivierungsmuster bei Personen mit sozialer Angst**

Zur Erforschung veränderter neuronaler Aktivierungsmuster bei sozialängstlichen Personen wurden v. a. emotionale Gesichtsausdrücke genutzt. In diesen Studien zeigte sich relativ konsistent eine Hyperaktivierung der Amygdala bei Personen mit vs. ohne soziale Angst während der Verarbeitung ärgerlicher (Evans et al., 2008; Phan et al., 2006; Stein et al., 2002b; Straube et al., 2004; Straube et al., 2005), verachtend schauender (Stein et al., 2002b), ängstlicher (Blair et al., 2008b; Phan et al., 2013; Phan et al., 2006) und ekelerfüllter Gesichtsausdrücke (Phan et al., 2006). Sogar während der Verarbeitung neutraler (siehe Birbaumer et al., 1998; Cooney et al., 2006, aber siehe Phan et al., 2006; Stein et al., 2002b) und freudiger Gesichtsausdrücke (siehe Straube et al., 2005, aber siehe Phan et al., 2006; Stein et al., 2002b) wurde eine abnorme Aktivierung der Amygdala bei Personen mit sozialer Angst berichtet. Das Ausmaß der amygdalären Hyperaktivierung scheint dabei mit der Intensität des emotionalen Ausdrucks des betrachteten Gesichts assoziiert zu sein (Evans et al., 2008; Winston et al., 2002; Yoon et al., 2007).

Aber auch andere Hirnregionen zeigen eine abnorme Aktivierung während der Verarbeitung emotionaler Gesichtsausdrücke bei Personen mit einer sozialen Angststörung. So wurden veränderte Aktivierungsmuster im insulären Kortex (Gentili et al., 2008; Klumpp et al., 2012; Straube et al., 2004; Ziv et al., 2013), parahippocampalen Gyrus (Goldin et al., 2009b; Stein et al., 2002b; Straube et al., 2004) und in präfrontalen Kortexarealen, wie dem OFC (Goldin et al., 2009b; Phan et al., 2013), dem ACC (Amir et al., 2005; Goldin et al., 2009b; Labuschagne et al., 2012), dem dlPFC (Blair et al., 2008b; Gentili et al., 2008) und dem mPFC (Blair et al., 2008b; Labuschagne et al., 2012; Ziv et al., 2013) bei Personen mit sozialer Angst gezeigt. Zudem konnte bei sozialängstlichen Personen eine gesteigerte Aktivierung diverser Hirnareale nachgewiesen werden, die allgemein für die Verarbeitung von Gesichtern und deren Evaluation relevant sind, wie der fusiforme Gyrus (Straube et al., 2004; Straube et al., 2005) oder der superior temporale Sulkus (Gentili et al., 2008). Dabei scheint die Blickrichtung der gezeigten Gesichter ebenfalls eine Rolle zu spielen. So riefen neutrale Gesichter mit direktem vs. abgewendetem Blick eine Aktivierung emotionsrelevanter Hirnareale hervor (Schneier et al., 2000).

## Einleitung

Neben dieser großen Zahl von Studien, welche die neuronalen Grundlagen der Verarbeitung emotionaler Gesichtsausdrücke bei Personen mit sozialer Angst betrachten, gibt es eine überschaubare Zahl von Studien, welche die neuronalen Korrelate während der Verarbeitung anderer störungsassoziierter Stimuli untersuchten. Birbaumer et al. (1998) und Schneider et al. (1999) beschrieben eine Amygdalahyperaktivierung auf unangenehme Gerüche bei sozialängstlichen Personen. Quadflieg und Kollegen (2008) fanden eine gesteigerte Aktivierung u. a. des OFC bei Personen mit sozialer Angst in Reaktion auf ärgerliche prosodische Stimuli. Shah et al. (2009) berichteten eine erhöhte Aktivierung der Amygdala und des insulären Kortex auf negative Bilder bei Personen mit einer sozialen Angststörung. Blair und Kollegen (2008a) konnten zeigen, dass Personen mit sozialer Angst eine Hyperaktivität bestimmter Hirnareale (v. a. Amygdala und mPFC) aufweisen, wenn ihnen negative Aussagen gezeigt wurden, die sich auf die eigene vs. eine andere Person beziehen („Du bist unzulänglich!“ vs. „Er ist unzulänglich!“). Zudem scheint es wichtig zu sein, wer der Sender der Information ist („Du bist unzulänglich!“ vs. „Ich bin unzulänglich!“) und die Amygdalaaktivierung zu beeinflussen (Blair et al., 2011). In einer eigenen Untersuchung (Schmidt et al., 2010) konnte gezeigt werden, dass störungsrelevante Wörter eine differenzielle Aktivierung der Amygdala und des OFC bei Personen mit sozialer Angststörung hervorrufen. Dies war jedoch nur während der impliziten Aufgabenstellung der Fall. Während der expliziten Aufgabe korrelierte die Aktivität des insulären Kortex positiv mit der Symptomschwere. Ähnliche Aktivierungsmuster zeigten sich auch bei der Verarbeitung emotionaler Gesichtsausdrücke während die Probanden eine implizite (Hyperaktivierung der Amygdala und des parahippocampalen Gyrus) und eine explizite Aufgabe (Hyperaktivierung des insulären Kortex) bearbeiteten (Straube et al., 2004; aber siehe Carré et al., 2013). In diesem Zusammenhang weisen Cooney und Kollegen (2006) auf eine schnellere Orientierungsreaktion bzw. initiale Angstreaktion bei Personen mit einer sozialen Angststörung hin, wobei die Amygdala eine wichtige Rolle zu spielen scheint (siehe dazu auch Gläscher & Adolphs, 2003; Wright & Liu, 2006). Darüber hinaus scheint es Personen mit sozialer Angst schwerzufallen, die initiale Amygdalaaktivität (und die damit verbundenen Angstreaktionen) zu inhibieren (Amir et al., 2005; Campbell et al., 2007; Goldin et al., 2009a; Schulz et al., 2013).

Bisher gibt es zwei Meta-Analysen, welche die abnormen Aktivierungsmuster während der Verarbeitung störungsrelevanter Stimuli bei Personen mit einer sozialen Angststörung betrachten (Etkin & Wager, 2007; Hattingh et al., 2013). Dabei zeigte sich eine relativ konsistente Hyperaktivität der Amygdala und des insulären Kortex. Allerdings beziehen sich die Ergebnisse v. a. auf Studien, die emotionale Gesichtsausdrücke als Stimulusmaterial nutzten und somit ist die Generalisierung dieser Ergebnisse auf andere Stimuli eingeschränkt. Interessant im Hinblick auf die drei Studien der vorliegenden Arbeit sind die Ergebnisse von Blair und Kollegen (2010), welche auf

## Einleitung

eine reizübergreifende bzw. eine eher generelle abnorme Funktionalität der Amygdala und des insulären Kortex bei Personen mit sozialer Angst hindeuten. Allgemein scheinen jedoch während länger andauernder Symptomprovokation andere Hirnareale relevant zu sein als während der Verarbeitung distinkter störungsrelevanter Reize. Die Befunde der Studien zu veränderten neuronalen Aktivierungsmustern bei Personen mit einer sozialen Angststörung während diese eine gefürchtete soziale Situation durchleben, sind allerdings relativ inkonsistent. Eine Reihe von Studien untersuchten die Hirnaktivierungsmuster sozialängstlicher Personen während des Haltens einer öffentlichen vs. privaten Rede. Dabei zeigte sich v. a. eine Hyperaktivierung der Amygdala bei den Patienten mit einer sozialen Angststörung (z. B. Furmark et al., 2002; Tillfors et al., 2001). Ebenso wurde eine Beteiligung des insulären Kortex, des OFC (Tillfors et al., 2001) und des ACC (Åhs et al., 2006) berichtet. Eine Symptomreduktion infolge einer therapeutischen Intervention ist mit einer reduzierten Aktivität der Amygdala während einer öffentlichen Rede assoziiert (Furmark et al., 2005; Furmark et al., 2002) und wurde sogar nach der Therapie mit einem Placebo berichtet (Furmark et al., 2008). Diese Konformität der Ergebnisse v. a. bzgl. der Amygdala könnte allerdings aufgrund der Vergleichbarkeit bzw. der Entsprechung der genutzten Designs und Methoden dieser Arbeitsgruppe zustande kommen. Wenn man im Vergleich dazu Studien anderer Arbeitsgruppen betrachtet, ist das Bild weniger konsistent. Ziv und Kollegen (2013) zeigten ihren Probanden Videos von Personen, die eine Kritik bzgl. der Teilnehmer des Experiments äußerten bzw. präsentierten in einem zusätzlichen Experiment negative autobiografisch fundierte Überzeugungen bzgl. der eigenen Person (vorher von jedem Teilnehmer generiert). Die Autoren fanden keine differenzielle Aktivierung der Amygdala oder des insulären Kortex (oder anderer Areale, die weiter oben diskutiert wurden) bei Personen mit sozialer Angst im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen. Ebenfalls eine Reihe von Deaktivierungen (u. a. Amygdala und OFC) wurden von Kilts et al. (2006) während einer Imaginationsaufgabe berichtet. Auch van Ameringen et al. (2004) fanden während der Präsentation eines Videos, welches die eigene Vortragsleistung darstellte, eine geringere Aktivierung in den untersuchten Hirnregionen bei Personen mit vs. ohne soziale Angst. Die Hypoaktivierung frontaler Areale bei Personen mit sozialer Angststörung wurde mit einer dysfunktionalen Fähigkeit zur Emotionsregulation während der Konfrontation mit sozial bedrohlichen Situationen assoziiert (z. B. Kilts et al., 2006; Tillfors et al., 2001).

Das Modell von Clark und Wells (1995) weist darauf hin, dass bei Personen mit einer sozialen Angststörung sowohl während der tatsächlichen Konfrontation als auch der Antizipation sozial bedrohlicher Situationen ähnlich Prozesse ablaufen. Hinweise dazu lassen sich auch vermehrt in der Literatur finden (z. B. Clark & McManus, 2002). Bereits während der Antizipation sozial bedrohlicher Situationen scheinen negative selbst-referentielle Informationen leichter zugänglich zu sein. Zudem zeigte sich, dass vergangene negative Ereignisse besser erinnert und negative Prog-



nosen leichter generiert werden (vergleiche dazu auch Kap. 1.2.3). Die neuronalen Grundlagen der antizipatorischen Angst bei Personen mit einer sozialen Angststörung sind bis jetzt nur unzureichend untersucht. Derzeit gibt es – zumindest nach Kenntnisstand der Autorin der vorliegenden Arbeit – lediglich zwei Studien (Lorberbaum et al., 2004; Tillfors et al., 2002), welche die neuronalen Korrelate der antizipatorischen Angst bei Personen mit einer sozialen Angststörung untersuchten. Zudem sei eine Studie bei Personen mit ausgeprägter Angst vor sozialer Evaluation (50% davon erfüllten die Diagnosekriterien einer sozialen Angststörung) erwähnt, die eine Hyperaktivität der Amygdala zeigte, während Personen mit vs. ohne diagnostizierte Angststörung die Evaluation eines zuvor als negativ eingeschätzten Interaktionspartners antizipierten (Guyer et al., 2008). Allerdings ist die Generalisierbarkeit der Ergebnisse dieser Studie auf Personen mit einer sozialen Angststörung aufgrund der untersuchten Stichprobe fraglich. Die Untersuchungen von Tillfors et al. (2002) und Lorberbaum et al. (2004) weisen ebenfalls auf eine Beteiligung der Amygdala, aber auch des insulären Kortex, des ventralen Striatums und präfrontaler Kortexareale hin, wobei die Aussagekraft bzw. Generalisierbarkeit der Ergebnisse dieser Studien ebenfalls eingeschränkt sind. Die Ergebnisse dieser Studien sind aufgrund der gewählten Experimentaldesigns lediglich unter Vorbehalt zu interpretieren. In der Studie von Tillfors et al. (2002) ist der Effekt der Reihenfolge der Bedingungen und dessen konfundierender Einfluss nicht abzuschätzen. Ebenso kritisch sind der fehlende Vergleich zu einer Kontrollgruppe sowie die Datenakquise während des Haltens einer privaten Rede, die vor (Antizipationsbedingung) vs. nach (Kontrollbedingung) dem Halten einer öffentlichen Rede lag. Ein etwas anderes Design wählten Lorberbaum und Kollegen (2004). Die Autoren verglichen Personen mit und ohne soziale Angst während der Antizipation einer Rede vs. einer Entspannungsphase, in der die Probanden u. a. auf ihre Atmung achten sollten. Diese Kontrollbedingung ist vor dem Hintergrund des untersuchten Störungsbildes kritisch zu betrachten, da mit der Instruktion während der Entspannungsübung eine Aufmerksamkeitslenkung auf internale Vorgänge vorgenommen wird, die ebenfalls während sozialer Angst bei Personen mit einer sozialen Angststörung vermutet wird (siehe Kap. 1.2.3). Brühl et al. (2013) untersuchten in ihrer Studie die neuronalen Grundlagen der Antizipation negativer Bilder bei Personen mit einer sozialen Angststörung und den Einfluss einer kognitiven Kontrollstrategie auf die gefundenen Hirnaktivierungsmuster. Bei dieser Studie schränken die genutzten Bilder, die *nicht* störungsspezifisch waren, die Generalisierbarkeit der gefundenen Aktivierungsmuster ein. Die Autoren berichten eine Hyperaktivierung eines dorsal gelegenen Clusters im mPFC bei Personen mit sozialer Angst während der Antizipation negativer vs. neutraler Bilder, jedoch keine differenzielle Aktivierung in dieser Region bei der Ausführung kognitiver Kontrollstrategien. Zudem korrelierte die Aktivierung in der Amygdala positiv mit der Symptomschwere. Abschließend lässt sich sagen, dass die Befunde zu den neuronalen Grundlagen langandauernder Symptomprovokation bzw. während der Anti-

## Einleitung

Antizipation sozial bedrohlicher Situationen bei Patienten mit einer sozialen Angststörung eher inkonsistent und die Validität bzw. Generalisierbarkeit der Ergebnisse eher fragwürdig sind. Die Ergebnisse der wenigen Studien deuten jedoch darauf hin, dass während der Antizipation im Vergleich zur Konfrontation mit sozial bedrohlichen Situationen oder störungsassoziierten distinkten Reizen andere Hirnstrukturen relevant sind. Die Inkonsistenz der Befunde könnte auch ein Hinweis darauf sein, dass die reale oder antizipierte Konfrontation mit gefürchteten Situationen oder Reizen mehrere z. T. sequentiell ablaufende Prozesse in Gang setzt [siehe Modell von Hofmann et al. (2012)].

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Befundlage zu veränderten neuronalen Aktivierungsmustern bei Patienten mit einer sozialen Angststörung recht heterogen ist. Relativ häufig beforscht wurden die neuronalen Korrelate der Verarbeitung negativer emotionaler Gesichtsausdrücke bei dieser Patientengruppe. Selbst bei dieser klar umrissenen Stimulusgruppe wurde deutlich, dass bereits kleine Veränderungen der Charakteristika der präsentierten Reize (ärgerliche vs. ängstliche Gesichter) oder der zu bearbeitenden Aufgabe (implizite vs. explizite Verarbeitung störungsrelevanter Informationen) Veränderungen der neuronalen Aktivierungsmuster nach sich ziehen. Zudem zeigte sich, dass die Generierung der neutralen Vergleichsbedingung bei dieser Patientengruppe diffizil ist, da bspw. neutrale Gesichter von Patienten mit einer sozialen Angststörung anders bewertet und verarbeitet werden als von nicht sozialängstlichen Personen. Zudem zeigte sich, dass die Konfrontation mit störungsassoziierten Reizen vs. realen Situationen unterschiedliche neuronale Aktivierungsmuster zur Folge haben, was darin begründet sein könnte, dass die Angstreaktion aus unterschiedlichen sequentiell ablaufenden Phasen besteht, innerhalb derer unterschiedliche Hirnareale involviert zu sein scheinen.

## 2 Untersuchungsziel der Studien

Bisherige Studien weisen darauf hin, dass Personen mit einer sozialen Angststörung in verschiedenen Hirnarealen eine abnorme Aktivierung zeigen (für einen Überblick siehe Etkin & Wager, 2007; Freitas-Ferrari et al., 2010). Die Aktivierungsmuster scheinen jedoch abhängig von der jeweiligen Art des dargebotenen Stimulus zu sein. So zeigen Personen mit sozialer Angst während der Konfrontation mit sozial bedrohlichen Situationen ein anderes neuronales Aktivierungsmuster als während der Darbietung distinkter störungsrelevanter Reize. Dies spiegelt aktuelle Theorievorstellungen wider, die innerhalb der Angstreaktion unterschiedliche z. T. sequenziell ablaufende Prozesse postulieren [siehe Ausführungen zur *Hypervigilance-Avoidance-Hypothese* in Kap. 1.2.4 bzw. dem Modell von Hofmann et al. (2012)]. Doch diese Prozesse sind anscheinend nicht auf die Verarbeitung des einzelnen distinkten Reizes begrenzt, sondern die Verarbeitung eines einzelnen Reizes scheint die Verarbeitung nachfolgender Reize zu beeinflussen (siehe Kap. 1.2.4). Zudem scheinen einige Prozesse bereits vor der angstbesetzten Situation, also in Vorbereitung dieser, abzulaufen (siehe Kap. 1.2.3). Diese unterschiedlichen Prozesse werden mit Dysfunktionen und abnormen Aktivierungen in unterschiedlichen Hirnarealen assoziiert (siehe Kap. 1.3). Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden drei Studien durchgeführt, welche die hirnphysiologischen Korrelate während emotionaler Interferenz (*Studie 1/Manuskript 1*), der Antizipation einer Redesituation (*Studie 2/Manuskript 2*) und einer videoinduzierter Symptomprovokation (*Studie 3/Manuskript 3*) bei Personen mit einer sozialen Angststörung untersuchen. Abnorme Aktivierungsmuster bei Personen mit sozialer Angst wurden bereits vielfältig mit bildgebenden Verfahren untersucht. Allerdings gibt es eine große Zahl an Studien, die emotionale Gesichter als Stimuli nutzten (siehe Etkin & Wager, 2007; Hattingh et al., 2013). Verglichen damit ist die Zahl der Studien, welche abnorme Aktivierungsmuster bei sozialängstlichen Personen während der Antizipation einer sozial bedrohlichen Situation bzw. einer Symptomprovokation erforschten, klein und einige Studien weisen zudem methodische Schwierigkeiten auf, welche die Validität der Ergebnisse maßgeblich einschränken. Das Ziel der vorliegenden Arbeit war es daher, anhand drei unterschiedlicher Paradigmen, welche keine Gesichter als Stimuli nutzten, die neuronalen Aktivierungsmuster und deren zeitlichen Verlauf während der Präsentation bzw. Ankündigung störungsrelevanter Reize oder Situationen bei Personen mit einer sozialen Angststörung zu untersuchen. Die Ergebnisse der drei Studien der vorliegenden Arbeit können damit einen Beitrag zum besseren Verständnis leisten, wie störungsrelevante Reize und Situationen bei sozialängstlichen Personen verarbeitet werden. Durch die Unterschiedlichkeit der drei genutzten Paradigmen wird ein differenzierter Blick auf die Funktionalität einzelner Hirnareale und deren Substrukturen bei Personen mit sozialer Angst möglich.

## Untersuchungsziel der Studien

*Studie 1* untersucht die neuronalen Korrelate der emotionalen Interferenz bei Personen mit einer sozialen Angststörung. Die emotionale Interferenz wurde mittels einer emotionalen Stroop-Aufgabe realisiert. Obwohl dieser Aufgabentyp zur Operationalisierung der emotionalen Interferenz am häufigsten genutzt wurde, sind die neuronalen Grundlagen der emotionalen Stroop-Interferenz v. a. bei Personen mit sozialer Angst aber auch mit anderen pathologischen Ängsten noch weitestgehend ungeklärt. Erst in den letzten Jahren wurden Studien veröffentlicht, welche die emotionale Interferenz und deren neuronale Korrelate im Zusammenhang mit Angst untersuchten (siehe Kap. 1.3.4). Dabei stand v. a. der ACC im Mittelpunkt. Doch wie aus Kap. 1.3.5 ersichtlich, weisen Personen mit einer sozialen Angststörung abnorme Aktivierungen in einer Reihe von Hirnarealen auf. So werden neben Aktivierungsunterschieden im ACC differenzielle Aktivierungen in anderen Hirnarealen postuliert. In jüngster Zeit wird zunehmend der zeitliche Verlauf der emotionalen Stroop-Interferenz untersucht. In diesem Zusammenhang wurden Übertragungseffekte, welche die Verarbeitung des nachfolgenden Trials beeinflussen, diskutiert. Eine Forschergruppe untersuchte bereits die neuronalen Grundlagen adaptiver Mechanismen während der Verarbeitung emotionaler Reize sowohl bei gesunden (Etkin et al., 2006) als auch bei Personen mit generalisierter Angststörung (Etkin et al., 2010). Inwieweit solche adaptiven Mechanismen bei Personen mit einer sozialen Angststörung nachweisbar sind, ist noch völlig unklar.

Bei Personen mit sozialer Angst scheinen eine Reihe dysfunktionaler Prozesse stattzufinden, wenn sie mit einer sozial bedrohlichen Situation konfrontiert werden. Clark und Wells (2002) postulieren in ihrem kognitiven Informationsverarbeitungsmodell eine erhöhte Selbstfokussierung der Aufmerksamkeit bei Personen mit einer sozialen Angststörung. Es wird vermutet, dass diese Prozesse bereits stattfinden, wenn eine sozial bedrohliche Situation noch in der Zukunft liegt und lediglich antizipiert wird (Clark & McManus, 2002). Studien, welche die neuronalen Korrelate während antizipatorischer Angst bei Personen mit einer sozialen Angststörung untersuchten, sind rar und weisen zudem methodische Schwierigkeiten auf, was die Generalisierbarkeit der Ergebnisse in Frage stellt (siehe Kap. 1.3.5). Die *Studie 2* der vorliegenden Arbeit versucht diese methodischen Probleme zu lösen und lässt somit erstmals valide Rückschlüsse auf die neuronalen Grundlagen der antizipatorischen Angst bei Patienten mit einer sozialen Angststörung zu. Habitationsstudien konnten zeigen, dass die Angstreaktion zeitlichen Veränderungen unterworfen ist. Ähnlich scheint der Verlauf der Aktivierung in verschiedenen Hirnarealen zeitlich variabel zu sein. So konnte bereits mehrfach gezeigt werden, dass die Amygdalahyperaktivierung initial ist (z. B. LeDoux, 1998; Öhman & Mineka, 2001; Straube et al., 2007), sich aber bereits kurze Zeit nach der Darbietung des Stimulus wieder zurückbildet (z. B. Wendt et al., 2008; Wendt et al., 2012; Wright et al., 2001). Auch die Aktivierung anderer Hirnareale scheint zeitlichen Schwankungen während der Angstreaktion zu unterliegen (z. B. Sladky et al., 2012; Weierich et al., 2010; Wendt et al.,

## Untersuchungsziel der Studien

2012; Wright et al., 2001). Ähnlich postulieren Hofmann und Kollegen (2012) in ihrem kognitiv-neurobiologischen Informationsverarbeitungsmodell differenzielle zeitliche Verläufe der Aktivierungsmuster in unterschiedlichen Hirnarealen während der Angstreaktion (siehe Kap. 1.3). Das Modell ist allerdings nicht spezifisch für die ablaufenden Prozesse bei Personen mit einer sozialen Angststörung. Bei dieser Patientengruppe scheinen bspw. eine vermehrte Selbstfokussierung der Aufmerksamkeit und damit assoziierte Prozesse eine entscheidende Rolle zu spielen (Clark & Wells, 1995). Vor diesem Hintergrund wird v. a. dem insulären Kortex eine wichtige Rolle innerhalb pathologischer sozialer Angstzustände zugeschrieben (siehe auch Etkin & Wager, 2007; Freitas-Ferrari et al., 2010; Shin & Liberzon, 2009). In der *Studie 2* der vorliegenden Arbeit wurde neben dem Versuch, ein valides Paradigma zur Untersuchung der neuronalen Grundlagen der antizipatorischen Angst zu entwickeln, der Fokus auf die Analyse zeitlicher Aspekte der neuronalen Aktivierung in Hirnregionen gelenkt, die als relevante Strukturen bei Personen mit einer sozialen Angststörung diskutiert werden.

Die *Studie 3* der vorliegenden Arbeit untersucht die neuronalen Grundlagen bei Personen mit sozialer Angst während der Konfrontation mit sozial bedrohlichen Situationen. Soziale Situationen sind im MRT-Scanner nur schwer zu realisieren. Da das Reden vor anderen Menschen von fast allen Personen mit einer sozialen Angststörung als angstbesetzt angegeben wird und eine Redesituation im Scanner recht einfach herzustellen ist, existiert bereits eine Reihe von Studien, welche die neuronalen Korrelate während einer öffentlichen Redesituation bei Personen mit sozialer Angst untersuchten (siehe die Positron-Emissions-Tomographie-Studien der Arbeitsgruppe um Mats Fredrikson; vergleiche dazu auch Kap. 1.3.5). Allerdings sind die Bewegungsartefakte, die durch die Sprechbewegungen entstehen, zu groß, um eine reliable Aufbereitung der MRT-Daten zu gewährleisten. Vor allem aus diesem Grund wurden im Rahmen der *Studie 3* Videos entwickelt, die sozial bedrohliche und vergleichbare neutrale Situationen simulieren. Dabei handelt es sich um eine Untersuchung, die im Rahmen einer anderen Doktorarbeit durchgeführt und innerhalb dieser anhand der damaligen wissenschaftlichen Standards und des damaligen Kenntnisstandes ausgewertet wurde. Diese erste Analyse der fMRT-Daten erbrachte allerdings unklare Ergebnisse. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden die Daten neu aufbereitet und reanalysiert. Dabei lag der Fokus ähnlich wie in *Studie 2* auf den zeitlichen Veränderungen der Hirnaktivierungsmuster. In *Studie 3* wird daher der Zeitverlauf der Hirnaktivierung in der Amygdala, im insulären Kortex, aber auch in anderen Hirnarealen während einer videoinduzierten Symptomprovokation bei Patienten mit einer sozialen Angststörung untersucht.

### 3 Manuskripte

#### 3.1 Übersicht zu den Manuskripten

##### *Manuskript 1/Studie 1*

**Boehme, S.**, Ritter, V., Tefikow, S., Stangier, U., Strauss, B., Miltner, W.H.R., Straube, T. (submitted). Neural correlates of emotional interference in social anxiety disorder. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*. Date of submission: 13.09.2014

Konzeption: **S.B.** (in Teilen), T.S., W.H.R.M.; Literaturrecherche: **S.B.** (überwiegend), T.S., W.H.R.M.; Versuchsdesign: **S.B.** (vollständig); Datenerhebung: **S.B.** (überwiegend), V.R., S.T.; Datenauswertung: **S.B.** (vollständig); Ergebnisdiskussion: **S.B.** (mehrheitlich), T.S., W.H.R.M.; Erstellen des Manuskriptes: **S.B.** (mehrheitlich), T.S., W.H.R.M., U.S., B.S., V.R., S.T.

##### *Manuskript 2/Studie 2*

**Boehme, S.**, Ritter, V., Tefikow, S., Stangier, U., Strauss, B., Miltner, W.H.R., & Straube, T. (2013). Brain activation during anticipatory anxiety in social anxiety disorder. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*. Date of acceptance: 07.08.2013

Konzeption: **S.B.** (in Teilen), T.S., W.H.R.M.; Literaturrecherche: **S.B.** (überwiegend), T.S., W.H.R.M.; Versuchsdesign: **S.B.** (vollständig); Datenerhebung: **S.B.** (überwiegend), V.R., S.T.; Datenauswertung: **S.B.** (vollständig); Ergebnisdiskussion: **S.B.** (mehrheitlich), T.S., W.H.R.M.; Erstellen des Manuskriptes: **S.B.** (mehrheitlich), T.S., W.H.R.M., U.S., B.S., V.R., S.T.

##### *Manuskript 3/Studie 3*

**Boehme, S.**, Mohr, A., Becker, M.P.I., Miltner, W.H.R., & Straube, T. (2014). Area-dependent time courses of brain activation during video-induced symptom provocation in social anxiety disorder. *Biology of Mood & Anxiety Disorders*, 4(1).

Konzeption: A.M., T.S., W.H.R.M.; Literaturrecherche: **S.B.** (mehrheitlich), A.M., T.S., M.P.I.B.; Versuchsdesign: A.M.; Datenerhebung: A.M., **S.B.** (in Teilen); Datenauswertung: **S.B.** (überwiegend), M.P.I.B.; Ergebnisdiskussion: **S.B.** (mehrheitlich), T.S., W.H.R.M.; Erstellen des Manuskriptes: **S.B.** (mehrheitlich), T.S., M.P.I.B., W.H.R.M., A.M.

### 3.2 Manuskript 1

## Neural correlates of emotional interference in social anxiety disorder

Stephanie Boehme<sup>12\*</sup>, Viktoria Ritter<sup>3</sup>, Susan Tefikow<sup>4</sup>, Ulrich Stangier<sup>3</sup>, Bernhard Strauss<sup>4</sup>, Wolfgang H.R. Miltner<sup>1</sup>, Thomas Straube<sup>5\*</sup>

<sup>1</sup>Department of Biological and Clinical Psychology, Friedrich Schiller University Jena; Am Steiger 3 // 1; D-07743 Jena, Germany

<sup>2</sup>Laboratory of psychophysiology and functional imaging, University Hospital Würzburg; Fuechsleinstr. 15; D-97080 Würzburg, Germany

<sup>3</sup>Department of Clinical Psychology and Psychotherapy, Goethe-University Frankfurt; Varrentrappstr. 40-42; D-60486 Frankfurt am Main, Germany

<sup>4</sup>Institute of Psychosocial Medicine and Psychotherapy, Jena University Hospital - Friedrich Schiller University; Stoysstr. 3; D-07740 Jena, Germany

<sup>5</sup>Institute of Medical Psychology and Systems Neuroscience, University of Muenster, Von-Esmarch-Str. 52; D-48149 Muenster, Germany

**Abstract:** 200 words

**Text:** 4418 words

**Tables:** 3

**Figures:** 3

**Supplemental information:** 0

---

\*

Stephanie Boehme

Laboratory of psychophysiology and functional imaging, University Hospital Würzburg; Fuechsleinstr. 15; D-97080 Würzburg, Germany

Fax: +49 / 3641 / 9-45 142; Phone: +49 / 931 / 201-77410; Email: Boehme\_S@klinik.uni-wuerzburg.de

Thomas Straube

Institute of Medical Psychology and Systems Neuroscience, University of Muenster, Von-Esmarch-Str. 52; D-48149 Muenster, Germany

Fax: +49 / 251 / 83 - 55 494; Phone: +49 / 251 / 83 - 55 493; Email: thomas.straube@uni-muenster.de

## **Abstract**

Task-unrelated disorder-relevant stimuli impair cognitive performance in social anxiety disorder (SAD); however, time course and neural correlates of emotional interference are unknown. The present study investigated time course and neural basis of emotional interference in SAD using event-related functional magnetic resonance imaging (fMRI). Sixteen SAD patients and 16 healthy controls performed an emotional stroop task which allowed examining interference effects on the current and the succeeding trial. Reaction time data showed an emotional interference effect in the current trial in SAD. fMRI data showed a greater activation in the left amygdala, bilateral insula, medial prefrontal cortex (mPFC), dorsal anterior cingulate cortex (ACC), and left opercular part of the inferior frontal gyrus during emotional interference of the current trial in SAD patients. Furthermore, we found a positive correlation between patients' interference scores and activation in the mPFC, dorsal ACC and left angular/supramarginal gyrus. Results indicate a network of brain regions comprising amygdala, insula, mPFC, ACC, and areas strongly involved in language processing during the processing of task-unrelated threat in SAD. However, specifically the activation in mPFC, dorsal ACC, and left angular/supramarginal gyrus is associated with the amount of the interference effect, suggesting a cognitive network model of attentional bias in SAD.

**Keywords:** social anxiety disorder, emotional stroop, fMRI, amygdala, insula, mPFC



## 1 Introduction

Individuals suffering from social anxiety disorder (SAD) showed biased processing of disorder-related information (Heinrichs and Hofmann, 2001; Spokas *et al.*, 2007). In this context, several studies have shown that SAD patients exhibit strong sensitivity towards disorder-related cues, such as socially-threatening words or aversive facial expressions (Heinrichs and Hofmann, 2001; Hirsch *et al.*, 2006). Primarily, attentional bias – the capture of attention and interference by threat-related information – has been investigated in SAD patients (Heinrichs and Hofmann, 2001). This bias has been suggested to play a central role in the disorder's development and maintenance (Beck *et al.*, 1985; Clark and Wells, 1995).

The emotional stroop task is often used to quantify attentional bias. In this task, the emotional stroop interference manifests itself in longer reaction times in ink color naming of disorder-related in comparison to neutral words. Fast and automatic allocation of attention to and prioritized processing of disorder-related words has been suggested to interfere with the cognitive task and thus to cause increased reaction times (e.g., Phaf and Kan, 2007; Williams *et al.*, 1996). In general, patients with anxiety disorders show increased reaction times to disorder-related cues in emotional stroop tasks (see Williams *et al.*, 1996). Moreover, there is evidence for emotional stroop interference in SAD patients (e.g., Amir *et al.*, 2002; Becker *et al.*, 2001; Gerlach *et al.*, 2006; Hope *et al.*, 1990; Mattia *et al.*, 1993; but see also Amir *et al.*, 1996; Andersson *et al.*, 2006; Kindt *et al.*, 2003). However, during the processing of generally threatening in comparison to neutral words also subjects without an anxiety disorder show an interference effect, that seems to be at least partly related to carry-over effects (e.g., Waters *et al.*, 2005) or slow emotional stroop effects, respectively (e.g., Frings *et al.*, 2010; McKenna and Sharma, 2004). Such slow effects are evident in those trials that follow threat-related trials. The relevance of fast and slow emotional interference effects in patients with anxiety disorders is completely unknown.

Furthermore, there is a lack of studies on the neural correlates of emotional interference in SAD. Generally, the amygdala, the insula, the anterior cingulate cortex (ACC), and other frontal brain areas were shown to be activated during the processing of threat-related information in patients with SAD (e.g., Etkin and Wager, 2007; Phan *et al.*, 2005; Schmidt *et al.*, 2010; Straube *et al.*, 2004a; Straube *et al.*, 2005). Subcortical areas, such as the amygdala, have been proposed to mediate automatic, bottom-up processing of emotional, and especially of threatening stimuli (Öhman, 2005). With its interconnections to various cortical areas as well as the brain stem and the hypothalamus, the amygdala plays a central role in alerting responses, the regulation of the autonomic nervous system, and the modulation of the perceptual and emotional processing of threatening and fearful stimuli (LeDoux, 2000; Lipka *et al.*, 2011; Tamietto and de Gelder, 2010).

Furthermore, activation of the amygdala seems to modulate selective perceptual processing via back-projections to sensory cortices (Amaral *et al.*, 2003; Freese and Amaral, 2005; Vuilleumier *et al.*, 2002). Areas that are involved in the representation of bodily states such as the insula have been shown to be more related to explicit processing of threat and a person's own bodily states (e.g., Critchley *et al.*, 2004; Paulus and Stein, 2006; Schmidt *et al.*, 2010; Straube *et al.*, 2004a; Straube *et al.*, 2006; Straube and Miltner, 2006; Straube and Miltner, 2011).

Medial areas of the prefrontal cortex, including the ACC have been suggested to be involved in cognitive-emotional interactions (e.g., Pessoa, 2008). These areas were considered to be relevant for higher cognitive appraisal processes, including the experience but also the control and regulation of emotional responses. Previous studies in healthy subjects showed that rostral and dorsal parts of the ACC were activated during emotional interference tasks (Bishop *et al.*, 2004; Blair *et al.*, 2007; Davis *et al.*, 2005; Etkin *et al.*, 2006; Haas *et al.*, 2006; Mitchell *et al.*, 2007; Mohanty *et al.*, 2007; Mohanty *et al.*, 2005; Shin *et al.*, 2001; Vuilleumier *et al.*, 2001; Whalen *et al.*, 1998). This was suggested to reflect demands in cognitive control and emotion regulation (Ray and Zald, 2012). In patients with anxiety disorders, difficulties in controlling emotional distraction or conflict have been proposed, which might be related to insufficient down-regulation of amygdala hyperactivation (Chechko *et al.*, 2009; Etkin *et al.*, 2010; Hariri *et al.*, 2003).

Emotional interference in distraction tasks in individuals with anxiety disorders should be mainly caused by the fact that task-unrelated disorder-relevant information capture attention and processing resources, which interfere with the main task (e.g. Eysenck *et al.*, 2007). In the case of the emotional stroop paradigm, the task-unrelated presence of threat words should be associated with increased emotional, perceptual and semantic processing of this disorder-related information and, therefore, with increased responses in amygdala, insula and medial prefrontal areas (e.g. Citron, 2012; Schmidt *et al.*, 2010; Straube *et al.*, 2004b; Straube *et al.*, 2011b) as well as language areas that are implemented in word-processing. Emotional words have been shown to increase activation in several left hemispheric word-processing areas, including the operular part of the inferior frontal gyrus (IFG) which includes Broca's area (Kuchinke *et al.*, 2005), fusiform gyrus (FG, Dehaene and Cohen, 2011; Luo *et al.*, 2004), angular, and supramarginal gyrus which include Wernicke's area and adjacent brain regions (Hsu *et al.*, 2012).

The present study investigated the neural correlates of emotional interference during an event-related emotional stroop task in patients with SAD and healthy subjects. The current paradigm allowed the investigation of fast and slow interference effects, i.e. of the current trial as well as the potential carry over effect to the succeeding trial. In particular, the present study aimed to answer three main questions: 1) What is the time course of emotional interference in patients

with SAD?, 2) Which brain areas are involved in the processing of threat during the emotional stroop paradigm in SAD?, and 3) Which brain areas are specifically associated with the interference effects?

## 2 Materials and Methods

### 2.1 Subjects

Seventeen patients with SAD and 16 healthy control subjects (HC) participated in the study. Due to exceeding head movements (> 3 mm) in the scanner, one SAD patient had to be excluded from analyses. Therefore, final samples under study consist of 16 SAD and 16 HC subjects. All were right-handed with normal or corrected-to-normal vision. They were recruited via public announcement. All participants provided written informed consent to participate in the study. The study was approved by the ethics committee of the University of Jena. SAD diagnoses were confirmed by Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I and II disorders (SCID I and II, Fydrich *et al.*, 1997; Wittchen *et al.*, 1997). Exclusion criteria were any of the following: 1) a diagnosis of obsessive-compulsive disorder, psychotic disorder or dementia, or current primary or secondary major depression; 2) a history of seizures or head injury with loss of consciousness; 3) a severe uncontrollable medical condition; or 4) the use of any psychotropic medication within the preceding six months. In the SAD sample, comorbidities were agoraphobia with panic disorder ( $n = 2$ ), affective disorder (major depressive disorder, in full remission;  $n = 10$ ), and bulimia nervosa ( $n = 1$ ). Three patients previously suffered from alcohol and/or substance abuse. Additionally, criteria of DSM-IV-TR axis II personality disorders were fulfilled by eight patients (six with avoidant and two with dependent personality disorder). HC subjects were free of any psychopathology. SAD and HC individuals were matched for age, education (see Tab. 1), and gender (SAD: 6 females; HC: 5 females;  $\chi^2[1] = .14; p > .05$ ). After scanning, participants completed the LSAS (Liebowitz Social Anxiety Scale, German version; Stangier and Heidenreich, 2005) and the BDI (Beck Depression Inventory, German version; Hautzinger *et al.*, 1995) questionnaires. SAD patients scored significantly higher on both, LSAS and BDI questionnaires, than HC subjects (Tab. 1).

### 2.2 Paradigm

Thirty-six disorder-related (e.g., “speech”, “to blush”) and 36 neutral words (e.g., “garage”, “to size”; a subset of words that were already used in one of our previous studies; see Schmidt *et al.*, 2010) matched with respect to the number of syllables and word frequency in German language

(COSMAS II; version 3.6.1, Institute for German language, Mannheim, Germany) were used. Two functional magnetic resonance imaging (fMRI) runs followed an anatomical scan. During the fMRI runs, all words were shown once and in a pseudo random order (no more than three words of the same category follow each other) on an overhead mirror for 1 s with an inter trial interval of 3.5 to 5.5 s in which a white fixation cross on a black background was presented. Words were printed in green, red, blue, or yellow ink color on a black background. Participants were requested to name the ink color of the words as fast as possible by pressing one of four buttons with either the index or middle finger of the right or left hand. Subjects' response speed was measured with an optic response box. The order of the two runs, the four ink colors, and the assignment of the response buttons to the four fingers were counterbalanced across individuals. The pseudo randomization of stimulus order was used to secure an equal number of stimulus pairs (neutral words with a preceding neutral word [NN]; neutral words with a preceding social word [SN]; social words with a preceding neutral word [NS]; and social words with a preceding social word [SS]). This special randomization allowed analyses of the effect of the actual trial - without confound by the preceding word (NS vs. NN) - and the effect of the preceding trial (SN vs. NN) separately. Only correct trials were included in the analysis. There were no effects of Condition or Group on accuracy (all main effects and interactions:  $p > .05$ ; see Tab. 2 for descriptive scores).

After scanning, participants rated all words using a nine-point Likert scale (SAM, Self Assessment Manikin; Bradley and Lang, 1994) to assess valence (1 = very pleasant to 9 = very unpleasant, whereas 5 = neutral), arousal (1 = not arousing/sedate to 9 = very arousing), and threat (1 = not threatening to 9 = very threatening). Behavioral data were analyzed by repeated measures analysis of variance (ANOVA) and t-tests using the software SPSS (Version 18.0.2; SPSS, INC.). A probability level of  $p < .05$  was considered statistically significant.

### 2.3 FMRI

BOLD (blood oxygen-level-dependent) responses and structural brain information were recorded using a 3 Tesla magnetic resonance scanner ("Magnetom TIM TRIO", Siemens, Medical Solutions, Erlangen, Germany). After a T1-weighted anatomical scan, two runs of 135 volumes were conducted using a T2\*-weighted echo-planar sequence (TE = 30 ms, flip angle = 90°, matrix = 64 x 64, FOV = 192 mm, TR = 3 s). Each volume consisted of 40 axial slices (thickness = 3 mm, gap = 0 mm, in plane resolution = 3 x 3 mm, slice order = ascending). The first four volumes of each run were discarded from analysis to ensure that steady-state tissue magnetization was reached.

FMRI data analysis was realized by BrainVoyager QX software (Version 1.10.4; Brain Innovation, Maastricht, The Netherlands). To begin, all volumes were realigned to the first volume in order to minimize artifacts due to head movements. Then a slice time correction was conducted. Further data preprocessing comprised spatial (8 mm full-width half-maximum isotropic Gaussian kernel) as well as temporal smoothing (high pass filter: 5 cycles per run; low pass filter: 2.8 s; linear trend removal). The anatomical and functional images were co-registered and normalized to the Talairach space (Talairach and Tournoux, 1988).

Statistical analyses were performed by multiple linear regression of the signal time course at each voxel. The expected BOLD signal change for each event type (predictor) was modeled by a canonical hemodynamic response function. The four stimulus pairs NN, NS, SN, and SS were defined as events of interest and motion correction parameters as events of no interest. Statistical comparisons were conducted using a mixed effect analysis, which considers inter-subject variance and permits population-level inferences. Firstly, voxel-wise statistical maps were generated and the relevant, planned contrasts of predictor estimates (beta-weights) were computed for each individual. Secondly, a random effect group analysis of these individual contrasts was performed. Analyses were conducted for specific regions of interest (ROIs). Following the approach recommended by Eickhoff *et al.* 2006, we extracted the amygdala ROI consisting of three bilateral amygdala maximum probability maps (laterobasal, centromedial, and superficial; 9,077 mm<sup>3</sup> in total) of the anatomy toolbox (Eickhoff *et al.*, 2005). ROIs for the bilateral insula (32,822 mm<sup>3</sup>), ACC (60,595 mm<sup>3</sup>), left opercular IFG (9,585 mm<sup>3</sup>), left FG (21,038 mm<sup>3</sup>), left angular gyrus (10,406 mm<sup>3</sup>), and left supramarginal gyrus (11,383 mm<sup>3</sup>) were extracted from the AAL atlas included in WFU PickAtlas software (Maldjian *et al.*, 2004; Maldjian *et al.*, 2003; Tzourio-Mazoyer *et al.*, 2002). Using MATLAB (Version 7.8; The MathWorks, Inc) all maps were transformed into BV-compatible Talairach coordinates via ICBM2tal (Lancaster *et al.*, 2007). The ROI for mPFC (28,392 mm<sup>3</sup>) was designed by using the BrainVoyager software and creating a cube of 26 mm diameter around  $x = +/-5$ ;  $y = 46$ ;  $z = 18$  Talairach coordinates (see Amodio and Frith, 2006; Steele and Lawrie, 2004). Finally, correlation analyses were conducted between brain activation within the ROIs and patients' reaction time differences.

Statistical parametric maps resulting from voxel-wise analyses were considered statistically significant for clusters that survived a correction for multiple comparisons. For this purpose, we used the approach as implemented in BrainVoyager (see Goebel *et al.*, 2006; based on a 3D extension of the randomization procedure described by Forman *et al.*, 1995). First, the voxel-level threshold was set at  $p < .005$  (uncorrected). Threshold maps were then submitted to a ROI-based correction for multiple comparisons. The cluster threshold criterion was based on the estimate of

map's spatial smoothness (Forman *et al.*, 1995) and on an iterative procedure (Monte Carlo simulation). The Monte Carlo simulation used 1,000 iterations in order to estimate the minimum cluster size threshold that yielded a cluster-level false-positive rate of 5%. The cluster size thresholds were applied to the statistical maps.

### 3 Results

#### 3.1 Behavioral data

**Reaction times.** We analyzed reaction time differences in response to social vs. neutral stimuli, which were preceded by trials with neutral stimuli (NS – NN; interference effect of actual threat), and to neutral stimuli with preceding social vs. neutral words (SN – NN; carry-over effect of interference). A significant interference effect is given when the difference between trial types is significantly greater than 0. The only significant interference effect was found for patients with SAD in the actual threat condition ( $t[15] = 2.19, p < .05_{\text{corr. for multiple comparisons}}$  [stepwise Bonferroni correction; Benjamini and Hochberg, 1995]). This effect did not occur in HCs ( $t[15] = .76, p > .05_{\text{corr.}}$ ). Nor in the SAD neither in the HC group a carry-over effect was found (SAD:  $t[15] = 1.02, p > .05_{\text{corr.}}$ ; HC:  $t[15] = 1.23, p > .05_{\text{corr.}}$ ). The Group x Condition interaction, however, failed to reach statistical significance ( $F[1,30] = 1.88, p = .18$ ). It should be noted that with the typical sample size of behavioural emotional stroop experiments ( $n > 25$  per group), the obvious interaction would be statistically significant as revealed by power analysis. Fig. 1 indicates the pattern of results (for descriptive scores see Tab. 2).

**Rating data.** Analyses of post-scanning rating data showed that both, SAD patients and HC subjects, rated social in comparison to neutral words as more unpleasant ( $F[1,31] = 50.69, p < .05$ ), more arousing ( $F[1,31] = 73.65, p < .05$ ), and more threatening ( $F[1,31] = 65.19, p < .05$ ). There was also a significant Word category by Group interaction (unpleasantness:  $F[1,31] = 6.52, p < .05$ ; arousal:  $F[1,31] = 8.20, p < .05$ ; threatening sentiments:  $F[1,31] = 20.64, p < .05$ ). Subsequent t-tests showed that SAD patients rated social words as more unpleasant ( $t[15] = 3.68, p < .05$ ), more arousing ( $t[15] = 3.16, p < .05$ ), and more threatening ( $t[15] = 4.79, p < .05$ ) than HCs. Ratings of neutral words did not differ between the two groups (unpleasantness:  $t[15] = .19, p > .05$ ; arousal:  $t[15] = .09, p > .05$ ; threat:  $t[15] = .07, p > .05$ ). Tab. 3 summarizes these results.

#### 3.2 FMRI-data

**Effect of the actual trial.** Analyses of the fast stroop effect (NS – NN) revealed an increased activation in the left amygdala (peak voxel Talairach coordinates:  $x = -24$ ;  $y = -7$ ;  $z = -16$ ; size =  $174 \text{ mm}^3$ ;  $t[29] = 3.13$ ;  $p < .05_{\text{corr}}$ ; probability = ), the right and left insula (right: peak voxel Talairach coordinates:  $x = 43$ ;  $y = 8$ ;  $z = -5$ ; size =  $814 \text{ mm}^3$ ;  $t[29] = 3.71$ ,  $p < .05_{\text{corr}}$ ; left: peak voxel Talairach coordinates:  $x = -26$ ;  $y = 15$ ;  $z = -7$ ; size =  $273 \text{ mm}^3$ ;  $t[29] = 3.09$ ,  $p < .05_{\text{corr}}$ ), mPFC (peak voxel Talairach coordinates:  $x = -6$ ;  $y = 53$ ;  $z = 25$ ; size =  $369 \text{ mm}^3$ ;  $t[29] = 3.16$ ,  $p < .05_{\text{corr}}$ ) and the dorsal part of the ACC (peak voxel Talairach coordinates:  $x = -5$ ;  $y = 8$ ;  $z = 28$ ; size =  $834 \text{ mm}^3$ ;  $t[29] = 4.30$ ,  $p < .05_{\text{corr}}$ ) in SAD patients as compared to HC subjects. Furthermore, a cluster in the left opercular part of the IFG (peak voxel Talairach coordinates:  $x = -47$ ;  $y = 12$ ;  $z = 11$ ; size =  $1336 \text{ mm}^3$ ;  $t[29] = 3.79$ ,  $p < .05_{\text{corr}}$ ) was significantly stronger activated. There was also a cluster of activated voxels that spread into the left angular gyrus. But the number of activated voxels in the angular gyrus ( $29 \text{ mm}^3$ ) was smaller than the minimal cluster size for activations in the angular gyrus ( $86 \text{ mm}^3$ ) revealed by Monte Carlo simulation. The majority of activated voxels in this cluster was located inferior to angular gyrus. Fig. 2 demonstrates significant differences between SAD and HC subjects in response to the actual socially threatening vs. neutral stimuli.

**Effect of the preceding trial.** Similar to behavioral data, analysis of the effects on the preceding trial (SN – NN) revealed no significant activation difference between the two groups.

**Correlation analyses.** Correlation analyses of the fast stroop interference effect as measured by reaction time differences of NS – NN with BOLD activation showed a positive association of reaction time differences with activation in mPFC (peak voxel Talairach coordinates:  $x = 15$ ;  $y = 44$ ;  $z = 22$ ; size =  $1071 \text{ mm}^3$ ;  $r = .74$ ;  $p < .05_{\text{corr}}$ ; see Fig. 3a) and dorsal ACC (peak voxel Talairach coordinates:  $x = -6$ ;  $y = 9$ ;  $z = 41$ ; size =  $147 \text{ mm}^3$ ;  $r = .56$ ;  $p < .05_{\text{corr}}$ ; see Fig. 3b). There was also a cluster of correlated voxels which spread the border of left angular and supramarginal gyrus (total size =  $779 \text{ mm}^3$ ) with centre of gravity (size and peak voxel) in the left supramarginal gyrus (peak voxel Talairach coordinates:  $x = -56$ ;  $y = -54$ ;  $z = 26$ ; size =  $423 \text{ mm}^3$ ;  $r = .63$ ;  $p < .05_{\text{corr}}$ ; see Fig. 3c). These correlations did not reflect a correlation with reaction time difference regardless of the interference effect, since there was no significant association between differential reaction times and brain activation in HCs (same peak voxel Talairach coordinates as in SAD patients; mPFC:  $r = -.38$ ,  $p > .05$ ; dorsal ACC:  $r = -.08$ ,  $p > .05$ ; left angular/supramarginal gyrus:  $r = -.15$ ,  $p > .05$ ).

#### 4 Discussion

The present study investigated the time course of emotional interference and its neural correlates in patients suffering from SAD using a modified emotional stroop task. Behavioral data indicate

that SAD patients solely showed emotional stroop interference to current disorder-related words without transmission to the succeeding trial. fMRI analyses revealed a stronger activation of several emotion-associated brain regions, such as left amygdala, bilateral insula, mPFC, and dorsal ACC to current social vs. neutral words in SAD vs. HC subjects. Additionally, a brain region that is essentially involved in language processing, the operular IFG containing Broca's area, was also hyperactivated in SAD patients as compared to healthy subjects. Correlational analyses showed that the amount of the fast interference effect was positively associated with the activation in mPFC, dorsal ACC, and left angular gyrus in SAD patients.

Results from behavioral data are in accordance with previous studies that showed emotional stroop interference in SAD patients (e.g. Amir *et al.*, 2002; Gerlach *et al.*, 2006; Hope *et al.*, 1990; Lundh and Öst, 1996; McNeil *et al.*, 1995). Here, we provide evidence that the interference effect in a typical event-related experimental design occurs in the current trial only and that there is no significant carry over phenomenon or slow effect as it has been discussed for emotional stroop tasks (McKenna and Sharma, 2004; Waters *et al.*, 2005). The computational model of Wylie and colleagues (2008) proposes fast as well as slow stroop interference effects in anxious subjects. However, carry over effects are typically found in designs with very brief inter stimulus intervals. Furthermore, patients with SAD might do not display a slow effect because of avoiding (the emotional meaning of) disorder-related words after initial hypervigilance (e.g. Schulz *et al.*, 2013; Vassilopoulos, 2005).

fMRI data showed that the processing of threat-related words is associated with an increased activation in the left amygdala in individuals with SAD. Indeed, in SAD patients, an increased amygdala activation to threatening cues, especially to emotionally aversive facial expressions (Amir *et al.*, 2005; Campbell *et al.*, 2007; Cooney *et al.*, 2006; Phan *et al.*, 2006; Stein *et al.*, 2002; Straube *et al.*, 2004a; Straube *et al.*, 2005; Yoon *et al.*, 2007), but also to socially threatening words was found (Schmidt *et al.*, 2010). Furthermore, our finding is in accordance with the assumption of a threat processing system that directs attention automatically to information of potential harm (LeDoux, 2003; Öhman and Soares, 1993). This increased attention towards threatening stimuli has been proposed to lead to the observed extended reaction times in emotional stroop (for an overview see Williams *et al.*, 1996) and other interference tasks. However, we found no evidence for a direct connection between amygdala activation and the amount of emotional interference. Instead, for words, regions involved in semantic processing and executive areas seem to be associated with this effect, as discussed below.

Moreover, a cluster in the left and right insula was more activated during the color-naming of disorder-related vs. neutral words in SAD patients. The insular cortex was proposed to



be generally involved in anxiety disorders (Etkin and Wager, 2007; Paulus and Stein, 2006; Rauch *et al.*, 1997). Based on theories that proposed an insular involvement in the representation of visceral and autonomic responses to emotional stimuli (e.g. Critchley *et al.*, 2004; Damasio *et al.*, 2000), the increased activation might indicate an exaggerated processing of bodily sensations in patients with SAD (Clark and McManus, 2002; Clark and Wells, 1995), which is in accordance with previous studies that showed insula hyperactivation in SAD (Schmidt *et al.*, 2010; Straube *et al.*, 2004a; Straube *et al.*, 2005).

There was also a significant activation difference in the opercular part of the IFG including Broca's area which is an important anterior language area. This is in accordance with previous studies that showed opercular IFG hyperactivation to negative vs. neutral word processing (Elliott *et al.*, 2000; Maddock *et al.*, 2003; Straube *et al.*, 2004b). Furthermore, activation of the left angular/supramarginal gyrus was positively correlated with reaction time differences of fast stroop effect in SAD but not in HC subjects. This region was shown to be involved in semantic processing and reading comprehension of words (Binder *et al.*, 2009; Seghier and Price, 2013; Vigneau *et al.*, 2006) which suggests an enhanced semantic analysis of threat-related words (Hsu *et al.*, 2012) during enhanced emotional interference. Our results indicate that the semantic meaning of disorder-related words, although not to be attended to, seems to be processed in more detail by the SAD patients.

Prefrontal areas were also involved during the processing of threat words. SAD patients showed a hyperactivation of the dorsal ACC. Additionally, dorsal ACC activation was positively correlated with reaction time differences of emotional stroop interference in SAD patients. This region was suggested to be important in tasks that require selective attention (Pessoa, 2008; Weissman *et al.*, 2005). Dorsal ACC activation seems to reflect cognitive and executive demand (Botvinick *et al.*, 2001; Botvinick *et al.*, 2004; Haas *et al.*, 2006), but also general arousal regulation (Critchley *et al.*, 2001). As in previous studies with healthy participants (Blair *et al.*, 2007; Haas *et al.*, 2006; Mitchell *et al.*, 2007), interference was associated with activation in dorsal ACC, which may indicate heightened conflict monitoring (see Botvinick *et al.*, 2001; Botvinick *et al.*, 2004) and task effort (Mulert *et al.*, 2005) due to competing emotional distractors.

There was also a hyperactivation of the mPFC to disorder-related vs. neutral words in SAD as compared to HC subjects. Furthermore, mPFC activation was positively correlated with emotional stroop interference in SAD patients. This pregenual area of the mPFC is associated with self-referential (Amodio and Frith, 2006; Johnson *et al.*, 2002; Mitchell *et al.*, 2005; Northoff *et al.*, 2006) and higher evaluation processes but also attentional and emotional control functions (Bishop *et al.*, 2004; Blair *et al.*, 2007; Etkin *et al.*, 2011; Mechias *et al.*, 2010; Phan *et al.*, 2002;

Straube *et al.*, 2004a; Straube *et al.*, 2011a). The detected association of mPFC activation and reaction time differences suggest that the amount of evaluative and self-referential processes in response to threatening words in SAD patients predicts the amount of emotional interference on the color detection task. Thus, these outcomes do not support the hypothesis of a negative association between interference scores and brain responses in prefrontal cortex as proposed by theories suggesting decreased prefrontal control as a main source of emotional distractibility in anxiety (e.g., Bishop *et al.*, 2004; Etkin *et al.*, 2006; Etkin *et al.*, 2010). Results thus might depend strongly on the used paradigm. At least for the kind of emotional stroop paradigm with words used in the present study, interference effects might be associated with generally increased processing demand in several cortical as well as subcortical structures.

To conclude, the present findings show that threat-related words induce emotional interference in patients with SAD during the current but not the subsequent trial. The processing of disorder-related words was associated with activation in amygdala, insula, prefrontal areas, and brain regions that are essential in language processing. Results indicate that disorder-related information – although not task-relevant – receives extended processing resources in SAD patients. Specifically, activation in mPFC and left angular/supramarginal gyrus was correlated with the amount of emotional interference, which suggests a cognitive network involved in the interference effect.

## **Acknowledgements**

*Data Access and Responsibility.* All authors had full access to all of the data in the study and take responsibility for the integrity of the data and the accuracy of the data analysis.

*Conflict of Interest and Financial Disclosure.* None of the authors have biomedical financial interests or potential conflicts of interest relevant to the subject of this manuscript.

*Funding.* This work was partly supported by grants from the Deutsche Forschungsgemeinschaft (Project No. STR 987/3-2; SFB/ TRR 58: C06, C07).

## 5 References

- Amaral, D. G., Behniea, H. & Kelly, J. L. (2003) 'Topographic organization of projections from the amygdala to the visual cortex in the macaque monkey', *Neuroscience*, **118**(4), pp. 1099-1120.
- Amir, N., Freshman, M. & Foa, E. (2002) 'Enhanced Stroop interference for threat in social phobia', *Journal of Anxiety Disorders*, **16**(1), pp. 1-9.
- Amir, N., Klumpp, H., Elias, J., Bedwell, J. S., Yanasak, N. & Miller, L. S. (2005) 'Increased activation of the anterior cingulate cortex during processing of disgust faces in individuals with social phobia', *Biol Psychiatry*, **57**(9), pp. 975-981.
- Amir, N., McNally, R. J., Riemann, B. C., Burns, J., Lorenz, M. & Mullen, J. T. (1996) 'Suppression of the emotional Stroop effect by increased anxiety in patients with social phobia', *Behav Res Ther*, **34**(11-12), pp. 945-948.
- Amodio, D. M. & Frith, C. D. (2006) 'Meeting of minds: the medial frontal cortex and social cognition', *Nat Rev Neurosci*, **7**(4), pp. 268-277.
- Andersson, G., Westöö, J., Johansson, L. & Carlbring, P. (2006) 'Cognitive Bias Via the Internet: A Comparison of Web-Based and Standard Emotional Stroop Tasks in Social Phobia', *Cognitive Behaviour Therapy*, **35**(1), pp. 55-62.
- Beck, A. T., Emery, G. & Greenberg, R. L. (1985) *Anxiety Disorders and Phobias: A Cognitive Perspective*, New York, Basic Books.
- Becker, E. S., Rinck, M., Margraf, J. & Roth, W. T. (2001) 'The emotional Stroop effect in anxiety disorders: General emotionality or disorder specificity?', *Journal of Anxiety Disorders*, **15**(3), pp. 147-159.
- Benjamini, Y. & Hochberg, Y. (1995) *Controlling the false discovery rate: a practical and powerful approach to multiple testing*, London, ROYAUME-UNI, Royal Statistical Society.
- Binder, J. R., Desai, R. H., Graves, W. W. & Conant, L. L. (2009) 'Where Is the Semantic System? A Critical Review and Meta-Analysis of 120 Functional Neuroimaging Studies', *Cerebral Cortex*, **19**(12), pp. 2767-2796.
- Bishop, S., Duncan, J., Brett, M. & Lawrence, A. D. (2004) 'Prefrontal cortical function and anxiety: controlling attention to threat-related stimuli', *Nat Neurosci*, **7**(2), pp. 184-188.
- Blair, K. S., Smith, B. W., Mitchell, D. G. V., Morton, J., Vythilingam, M., Pessoa, L., Fridberg, D., Zametkin, A., Nelson, E. E., Drevets, W. C., Pine, D. S., Martin, A. & Blair, R. J. R. (2007) 'Modulation of emotion by cognition and cognition by emotion', *Neuroimage*, **35**(1), pp. 430-440.
- Botvinick, M. M., Braver, T. S., Barch, D. M., Carter, C. S. & Cohen, J. D. (2001) 'Conflict monitoring and cognitive control', *Psychological Review*, **108**(3), pp. 624-652.
- Botvinick, M. M., Cohen, J. D. & Carter, C. S. (2004) 'Conflict monitoring and anterior cingulate cortex: an update', *Trends in Cognitive Sciences*, **8**(12), pp. 539-546.
- Bradley, M. M. & Lang, P. J. (1994) 'Measuring emotion: the Self-Assessment Manikin and the Semantic Differential', *J Behav Ther Exp Psychiatry*, **25**(1), pp. 49-59.

- Campbell, D. W., Sareen, J., Paulus, M. P., Goldin, P. R., Stein, M. B. & Reiss, J. P. (2007) 'Time-varying amygdala response to emotional faces in generalized social phobia', *Biol Psychiatry*, **62**(5), pp. 455-463.
- Chechko, N., Wehrle, R., Erhardt, A., Holsboer, F., Czisch, M. & Sämann, P. G. (2009) 'Unstable Prefrontal Response to Emotional Conflict and Activation of Lower Limbic Structures and Brainstem in Remitted Panic Disorder', *PLoS ONE*, **4**(5), p. e5537.
- Citron, F. M. M. (2012) 'Neural correlates of written emotion word processing: A review of recent electrophysiological and hemodynamic neuroimaging studies', *Brain and Language*, **122**(3), pp. 211-226.
- Clark, D. M. & McManus, F. (2002) 'Information processing in social phobia', *Biological Psychiatry*, **51**(1), pp. 92-100.
- Clark, D. M. & Wells, A. (1995) 'A cognitive model of social phobia', in R. G. Heimberg, M. R. Liebowitz, D. A. Hope & F. R. Schneier (eds), *Social Phobia: Diagnosis, Assessment, and Treatment*, New York, Guilford Press.
- Cooney, R. E., Atlas, L. Y., Joormann, J., Eugene, F. & Gotlib, I. H. (2006) 'Amygdala activation in the processing of neutral faces in social anxiety disorder: is neutral really neutral?', *Psychiatry Res*, **148**(1), pp. 55-59.
- Critchley, H. D., Mathias, C. J. & Dolan, R. J. (2001) 'Neural activity in the human brain relating to uncertainty and arousal during anticipation', *Neuron*, **29**(2), pp. 537-545.
- Critchley, H. D., Wiens, S., Rotshtein, P., Ohman, A. & Dolan, R. J. (2004) 'Neural systems supporting interoceptive awareness', *Nat Neurosci*, **7**(2), pp. 189-195.
- Damasio, A. R., Grabowski, T. J., Bechara, A., Damasio, H., Ponto, L. L., Parvizi, J. & Hichwa, R. D. (2000) 'Subcortical and cortical brain activity during the feeling of self-generated emotions', *Nat Neurosci*, **3**(10), pp. 1049-1056.
- Davis, K. D., Taylor, K. S., Hutchison, W. D., Dostrovsky, J. O., McAndrews, M. P., Richter, E. O. & Lozano, A. M. (2005) 'Human Anterior Cingulate Cortex Neurons Encode Cognitive and Emotional Demands', *The Journal of Neuroscience*, **25**(37), pp. 8402-8406.
- Dehaene, S. & Cohen, L. (2011) 'The unique role of the visual word form area in reading', *Trends in Cognitive Sciences*, **15**(6), pp. 254-262.
- Eickhoff, S. B., Heim, S., Zilles, K. & Amunts, K. (2006) 'Testing anatomically specified hypotheses in functional imaging using cytoarchitectonic maps', *Neuroimage*, **32**(2), pp. 570-582.
- Eickhoff, S. B., Stephan, K. E., Mohlberg, H., Grefkes, C., Fink, G. R., Amunts, K. & Zilles, K. (2005) 'A new SPM toolbox for combining probabilistic cytoarchitectonic maps and functional imaging data', *Neuroimage*, **25**(4), pp. 1325-1335.
- Elliott, R., Rubinsztein, J. S., Sahakian, B. J. & Dolan, R. J. (2000) 'Selective attention to emotional stimuli in a verbal go/no-go task: an fMRI study', *Neuroreport*, **11**(8), pp. 1739-1744.
- Etkin, A., Egner, T. & Kalisch, R. (2011) 'Emotional processing in anterior cingulate and medial prefrontal cortex', *Trends in Cognitive Sciences*, **15**(2), pp. 85-93.

- Etkin, A., Egner, T., Peraza, D. M., Kandel, E. R. & Hirsch, J. (2006) 'Resolving emotional conflict: a role for the rostral anterior cingulate cortex in modulating activity in the amygdala', *Neuron*, **51**(6), pp. 871-882.
- Etkin, A., Prater, K. E., Hoeft, F., Menon, V. & Schatzberg, A. F. (2010) 'Failure of anterior cingulate activation and connectivity with the amygdala during implicit regulation of emotional processing in generalized anxiety disorder', *The American journal of psychiatry*, **167**(5), pp. 545-554.
- Etkin, A. & Wager, T. D. (2007) 'Functional neuroimaging of anxiety: A meta-analysis of emotional processing in PTSD, social anxiety disorder, and specific phobia', *The American journal of psychiatry*, **164**(10), pp. 1476-1488.
- Eysenck, M. W., Derakshan, N., Santos, R. & Calvo, M. G. (2007) 'Anxiety and cognitive performance: Attentional control theory', *Emotion*, **7**(2), pp. 336-353.
- Forman, S. D., Cohen, J. D., Fitzgerald, M., Eddy, W. F., Mintun, M. A. & Noll, D. C. (1995) 'Improved assessment of significant activation in functional magnetic resonance imaging (fMRI): use of a cluster-size threshold', *Magn Reson Med*, **33**(5), pp. 636-647.
- Freese, J. L. & Amaral, D. G. (2005) 'The organization of projections from the amygdala to visual cortical areas TE and V1 in the macaque monkey', *The Journal of Comparative Neurology*, **486**(4), pp. 295-317.
- Frings, C., Englert, J., Wentura, D. & Bermeitinger, C. (2010) 'Decomposing the emotional Stroop effect', *Quarterly Journal of Experimental Psychology*, **63**(1), pp. 42-49.
- Fydrich, T., Renneberg, B., Schmitz, B. & Wittchen, H. U. (1997) *Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV, Achse II (Persönlichkeitsstörungen)*, Göttingen, Hogrefe.
- Gerlach, A. L., Schiller, A., Wild, C. & Rist, F. (2006) 'Effects of alcohol on the processing of social threat-related stimuli in socially phobic women', *British Journal of Clinical Psychology*, **45**(3), pp. 279-295.
- Goebel, R., Esposito, F. & Formisano, E. (2006) 'Analysis of functional image analysis contest (FIAC) data with brainvoyager QX: From single-subject to cortically aligned group general linear model analysis and self-organizing group independent component analysis', *Hum Brain Mapp*, **27**(5), pp. 392-401.
- Haas, B., Omura, K., Constable, R. T. & Canli, T. (2006) 'Interference produced by emotional conflict associated with anterior cingulate activation', *Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience*, **6**(2), pp. 152-156.
- Hariri, A. R., Mattay, V. S., Tessitore, A., Fera, F. & Weinberger, D. R. (2003) 'Neocortical modulation of the amygdala response to fearful stimuli', *Biol Psychiatry*, **53**(6), pp. 494-501.
- Hautzinger, M., Bailer, M., Worall, H. & Keller, F. (1995) *Beck-Depressions-Inventar (BDI). Testhandbuch der deutschen Ausgabe*, Bern, Huber.
- Heinrichs, N. & Hofmann, S. G. (2001) 'Information processing in social phobia: a critical review', *Clinical Psychology Review*, **21**(5), pp. 751-770.
- Hirsch, C. R., Clark, D. M. & Mathews, A. (2006) 'Imagery and Interpretations in Social Phobia: Support for the Combined Cognitive Biases Hypothesis', *Behavior Therapy*, **37**(3), pp. 223-236.

- Hope, D. A., Rapee, R. M., Heimberg, R. G. & Dombeck, M. J. (1990) 'Representations of the self in social phobia: Vulnerability to social threat', *Cognitive Therapy and Research*, **14**(2), pp. 177-189.
- Hsu, D. T., Mickey, B. J., Langenecker, S. A., Heitzeg, M. M., Love, T. M., Wang, H., Kennedy, S. E., Peciña, M., Shafir, T., Hodgkinson, C. A., Enoch, M.-A., Goldman, D. & Zubieta, J.-K. (2012) 'Variation in the Corticotropin-Releasing Hormone Receptor 1 (CRHR1) Gene Influences fMRI Signal Responses during Emotional Stimulus Processing', *The Journal of Neuroscience*, **32**(9), pp. 3253-3260.
- Johnson, S. C., Baxter, L. C., Wilder, L. S., Pipe, J. G., Heiserman, J. E. & Prigatano, G. P. (2002) 'Neural correlates of self-reflection', *Brain*, **125**(8), pp. 1808-1814.
- Kindt, M., Bogels, S. & Morren, M. (2003) 'Processing bias in children with separation anxiety disorder, social phobia and generalised anxiety disorder', *Behaviour Change*, **20**, pp. 143 - 150.
- Kuchinke, L., Jacobs, A. M., Grubich, C., Vö, M. L. H., Conrad, M. & Herrmann, M. (2005) 'Incidental effects of emotional valence in single word processing: An fMRI study', *Neuroimage*, **28**(4), pp. 1022-1032.
- Lancaster, J. L., Tordesillas-Gutiérrez, D., Martínez, M., Salinas, F., Evans, A., Zilles, K., Mazziotta, J. C. & Fox, P. T. (2007) 'Bias between MNI and Talairach coordinates analyzed using the ICBM-152 brain template', *Human Brain Mapping*, **28**(11), pp. 1194-1205.
- LeDoux, J. (2000) 'Emotion circuits in the brain', *Annu Rev Neurosci*, **23**, pp. 155 - 184.
- LeDoux, J. (2003) 'The emotional brain, fear, and the amygdala', *Cellular and Molecular Neurobiology*, **23**(4-5), pp. 727-738.
- Lipka, J., Miltner, W. & Straube, T. (2011) 'Vigilance for threat interacts with amygdala responses to subliminal threat cues in specific phobia', *Biological Psychiatry* 2011, **70**, pp. 472 - 478.
- Lundh, L.-G. & Öst, L.-G. (1996) 'Stroop interference, self-focus and perfectionism in social phobics', *Personality and Individual Differences*, **20**(6), pp. 725-731.
- Luo, Q., Peng, D., Jin, Z., Xu, D., Xiao, L. & Ding, G. (2004) 'Emotional valence of words modulates the subliminal repetition priming effect in the left fusiform gyrus: an event-related fMRI study', *Neuroimage*, **21**(1), pp. 414-421.
- Maddock, R. J., Garrett, A. S. & Buonocore, M. H. (2003) 'Posterior cingulate cortex activation by emotional words: fMRI evidence from a valence decision task', *Human Brain Mapping*, **18**(1), pp. 30-41.
- Maldjian, J. A., Laurienti, P. J. & Burdette, J. H. (2004) 'Precentral gyrus discrepancy in electronic versions of the Talairach atlas', *Neuroimage*, **21**(1), pp. 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), pp. 1233-1239.
- Mattia, J. I., Heimberg, R. G. & Hope, D. A. (1993) 'The revised Stroop color-naming task in social phobics', *Behav Res Ther*, **31**(3), pp. 305-313.

- McKenna, F. P. & Sharma, D. (2004) 'Reversing the emotional Stroop effect reveals that it is not what it seems: the role of fast and slow components', *J Exp Psychol Learn Mem Cogn*, **30**(2), pp. 382-392.
- McNeil, D. W., Ries, B. J., Taylor, L. J., Boone, M. L., Carter, L. E., Turk, C. L. & Lewin, M. R. (1995) 'Comparison of social phobia subtypes using Stroop tests', *Journal of Anxiety Disorders*, **9**(1), pp. 47-57.
- Mechias, M.-L., Etkin, A. & Kalisch, R. (2010) 'A meta-analysis of instructed fear studies: Implications for conscious appraisal of threat', *Neuroimage*, **49**(2), pp. 1760-1768.
- Mitchell, D. G. V., Nakic, M., Fridberg, D., Kamel, N., Pine, D. S. & Blair, R. J. R. (2007) 'The impact of processing load on emotion', *Neuroimage*, **34**(3), pp. 1299-1309.
- Mitchell, J. P., Banaji, M. R. & Macrae, C. N. (2005) 'The Link between Social Cognition and Self-referential Thought in the Medial Prefrontal Cortex', *Journal of Cognitive Neuroscience*, **17**(8), pp. 1306-1315.
- Mohanty, A., Engels, A. S., Herrington, J. D., Heller, W., Ringo Ho, M.-H., Banich, M. T., Webb, A. G., Warren, S. L. & Miller, G. A. (2007) 'Differential engagement of anterior cingulate cortex subdivisions for cognitive and emotional function', *Psychophysiology*, **44**(3), pp. 343-351.
- Mohanty, A., Herrington, J. D., Koven, N. S., Fisher, J. E., Wenzel, E. A., Webb, A. G., Heller, W., Banich, M. T. & Miller, G. A. (2005) 'Neural Mechanisms of Affective Interference in Schizotypy', *Journal of Abnormal Psychology*, **114**(1), pp. 16-27.
- Mulert, C., Menzinger, E., Leicht, G., Pogarell, O. & Hegerl, U. (2005) 'Evidence for a close relationship between conscious effort and anterior cingulate cortex activity', *International Journal of Psychophysiology*, **56**(1), pp. 65-80.
- Northoff, G., Heinzl, 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), pp. 440-457.
- Öhman, A. (2005) 'The role of the amygdala in human fear: Automatic detection of threat', *Psychoneuroendocrinology*, **30**(10), pp. 953-958.
- Öhman, A. & Soares, J. (1993) 'On the automatic nature of phobic fear: conditioned electrodermal responses to masked fear-relevant stimuli', *J Abnorm Psychol*, **102**, pp. 121 - 132.
- Paulus, M. P. & Stein, M. B. (2006) 'An insular view of anxiety', *Biol Psychiatry*, **60**(4), pp. 383-387.
- Pessoa, L. (2008) 'On the relationship between emotion and cognition', *Nat Rev Neurosci*, **9**(2), pp. 148-158.
- Phaf, R. H. & Kan, K. J. (2007) 'The automaticity of emotional Stroop: a meta-analysis', *J Behav Ther Exp Psychiatry*, **38**(2), pp. 184-199.
- Phan, K. L., Fitzgerald, D. A., Cortese, B. M., Seraji-Bozorgzad, N., Tancer, M. E. & Moore, G. J. (2005) 'Anterior cingulate neurochemistry in social anxiety disorder: 1H-MRS at 4 Tesla', *Neuroreport*, **16**(2), pp. 183-186.
- Phan, K. L., Fitzgerald, D. A., Nathan, P. J. & Tancer, M. E. (2006) 'Association between Amygdala Hyperactivity to Harsh Faces and Severity of Social Anxiety in Generalized Social Phobia', *Biological Psychiatry*, **59**(5), pp. 424-429.



- Phan, K. L., Wager, T., Taylor, S. F. & Liberzon, I. (2002) 'Functional neuroanatomy of emotion: a meta-analysis of emotion activation studies in PET and fMRI', *Neuroimage*, **16**(2), pp. 331-348.
- Rauch, S. L., Savage, C. R., Alpert, N. M., Fischman, A. J. & Jenike, M. A. (1997) 'The functional neuroanatomy of anxiety: a study of three disorders using positron emission tomography and symptom provocation', *Biol Psychiatry*, **42**(6), pp. 446-452.
- Ray, R. D. & Zald, D. H. (2012) 'Anatomical insights into the interaction of emotion and cognition in the prefrontal cortex', *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, **36**(1), pp. 479-501.
- Schmidt, S., Mohr, A., Miltner, W. H. R. & Straube, T. (2010) 'Task-dependent neural correlates of the processing of verbal threat-related stimuli in social phobia', *Biological Psychology*, **84**(2), pp. 304-312.
- Schulz, C., Mothes-Lasch, M. & Straube, T. (2013) 'Automatic neural processing of disorder-related stimuli in Social Anxiety Disorder (SAD): Faces and more', *Frontiers in Psychology*, **4**.
- Seghier, M. L. & Price, C. J. (2013) 'Dissociating frontal regions that co-lateralize with different ventral occipitotemporal regions during word processing', *Brain and Language*, **126**(2), pp. 133-140.
- Shin, L. M., Whalen, P. J., Pitman, R. K., Bush, G., Macklin, M. L., Lasko, N. B., Orr, S. P., McInerney, S. C. & Rauch, S. L. (2001) 'An fMRI study of anterior cingulate function in posttraumatic stress disorder', *Biological Psychiatry*, **50**(12), pp. 932-942.
- Spokas, M. E., Rodebaugh, T. L. & Heimberg, R. G. (2007) 'Cognitive biases in social phobia', *Psychiatry*, **6**(5), pp. 204-210.
- Stangier, U. & Heidenreich, T. (2005) 'Liebowitz Social Anxiety Scale', in C. I. P. Scahill (ed), *Internationale Skalen für Psychiatrie (International Scales for Psychiatry)*, Weinheim, Beltz.
- Steele, J. D. & Lawrie, S. M. (2004) 'Segregation of cognitive and emotional function in the prefrontal cortex: a stereotactic meta-analysis', *Neuroimage*, **21**(3), pp. 868-875.
- Stein, M., Goldin, P., Sareen, J., Zorrilla, L. & Brown, G. (2002) 'Increased amygdala activation to angry and contemptuous faces in generalized social phobia', *Arch Gen Psychiatry*, **59**, pp. 1027 - 1034.
- Straube, T., Kolassa, I., Glauer, M., Mentzel, H. & Miltner, W. (2004a) 'Effect of task conditions on brain responses to threatening faces in social phobics: an event-related functional magnetic resonance imaging study', *Biol Psychiatry*, **56**, pp. 921 - 930.
- Straube, T., Lipka, J., Sauer, A., Mothes-Lasch, M. & Miltner, W. (2011a) 'Amygdala activation to threat under attentional load in individuals with anxiety disorder', *Biology of Mood & Anxiety Disorders*, **1**(1), p. 12.
- Straube, T., Mentzel, H. & Miltner, W. (2005) 'Common and distinct brain activation to threat and safety signals in social phobia', *Neuropsychobiology*, **52**, pp. 163 - 168.
- Straube, T., Mentzel, H. & Miltner, W. (2006) 'Neural mechanisms of automatic and direct processing of phobogenic stimuli in specific phobia', *Biol Psychiatry*, **59**, pp. 162 - 170.
- Straube, T., Mentzel, H. J., Glauer, M. & Miltner, W. H. R. (2004b) 'Brain activation to phobia-related words in phobic subjects', *Neuroscience Letters*, **372**(3), pp. 204-208.

- Straube, T. & Miltner, W. H. R. (2006) 'Zentralnervöse Korrelate der Verarbeitung bedrohungsrelevanter Reize bei Phobikern und Gesunden', *Psychologische Rundschau*, **57**(3), pp. 176–186.
- Straube, T. & Miltner, W. H. R. (2011) 'Attention to aversive emotion and specific activation of the right insula and right somatosensory cortex', *Neuroimage*, **54**(3), pp. 2534-2538.
- Straube, T., Sauer, A. & Miltner, W. H. R. (2011b) 'Brain activation during direct and indirect processing of positive and negative words', *Behavioural Brain Research*, **222**(1), pp. 66-72.
- Talairach, J. & Tournoux, P. (1988) *Co-Planar Stereotaxic Atlas of the Human Brain. 3-Dimensional Proportional System: An Approach to Cerebral Imaging*, Stuttgart, Thieme.
- Tamietto, M. & de Gelder, B. (2010) 'Neural bases of the non-conscious perception of emotional signals', *Nat Rev Neurosci*, **11**(10), pp. 697-709.
- 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), pp. 273-289.
- Vassilopoulos, S. P. (2005) 'Social Anxiety and the Vigilance-Avoidance Pattern of Attentional Processing', *Behavioural and Cognitive Psychotherapy*, **33**(01), pp. 13-24.
- Vigneau, M., Beaucousin, V., Hervé, P. Y., Duffau, H., Crivello, F., Houdé, O., Mazoyer, B. & Tzourio-Mazoyer, N. (2006) 'Meta-analyzing left hemisphere language areas: Phonology, semantics, and sentence processing', *Neuroimage*, **30**(4), pp. 1414-1432.
- Vuilleumier, P., Armony, J., Driver, J. & Dolan, R. (2001) 'Effects of attention and emotion on face processing in the human brain: an event-related fMRI study', *Neuron*, **30**, pp. 829 - 841.
- Vuilleumier, P., Armony, J. L., Clarke, K., Husain, M., Driver, J. & Dolan, R. J. (2002) 'Neural response to emotional faces with and without awareness: event-related fMRI in a parietal patient with visual extinction and spatial neglect', *Neuropsychologia*, **40**(12), pp. 2156-2166.
- Waters, A. J., Sayette, M. A., Franken, I. H. & Schwartz, J. E. (2005) 'Generalizability of carry-over effects in the emotional Stroop task', *Behav Res Ther*, **43**(6), pp. 715-732.
- Weissman, D. H., Gopalakrishnan, A., Hazlett, C. J. & Woldorff, M. G. (2005) 'Dorsal Anterior Cingulate Cortex Resolves Conflict from Distracting Stimuli by Boosting Attention toward Relevant Events', *Cerebral Cortex*, **15**(2), pp. 229-237.
- Whalen, P. J., Bush, G., McNally, R. J., Wilhelm, S., McInerney, S. C., Jenike, M. A. & Rauch, S. L. (1998) 'The emotional counting stroop paradigm: a functional magnetic resonance imaging probe of the anterior cingulate affective division', *Biological Psychiatry*, **44**(12), pp. 1219-1228.
- Williams, J. M., Mathews, A. & MacLeod, C. (1996) 'The emotional Stroop task and psychopathology', *Psychological bulletin*, **120**(1), pp. 3-24.
- Wittchen, H.-U., Wunderlich, U., Gruschwitz, S. & Zaudig, M. (1997) *Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV, Achse-I (SKID-I)*, Göttingen, Hogrefe.
- Wyle, B., Sharma, D. & Bowman, H. (2008) 'Strategic regulation of cognitive control by emotional salience: A neural network model', *Cognition & Emotion*, **22**(6), pp. 1019 - 1051.

Yoon, K. L., Fitzgerald, D. A., Angstadt, M., McCarron, R. A. & Phan, K. L. (2007) 'Amygdala reactivity to emotional faces at high and low intensity in generalized social phobia: a 4-Tesla functional MRI study', *Psychiatry Res*, **154**(1), pp. 93-98.

## 6 Tables

*Table 1*

Demographic and questionnaire characteristics for patients with social anxiety disorder (SAD) and healthy control subjects (HC) concerning age, education, symptom severity (LSAS), and depression (BDI).

	SAD	HC	<i>t</i> -value
	M ± SD (range)	M ± SD (range)	
age	29.06 ± 9.84 (19 - 54)	30.81 ± 8.83 (19 - 47)	0.53
education (in years)	11.25 ± 1.00 (10 - 12)	11.33 ± .98 (10 - 12)	0.24
LSAS	83.69 ± 19.73 (59 - 118)	19.38 ± 9.59 (3 - 35)	11.73*
BDI	10.28 ± 5.45 (2 - 18)	4.50 ± 4.26 (0 - 16)	3.35*

\*  $p < .05$ ; M = Mean; SD = standard deviation; range displayed in parentheses

*Table 2*

Reaction times (in ms) and accuracy (in %) scores of the four stimulus pairs (NN: neutral – neutral; NS: neutral – social; SN: social – neutral; SS: social – social) in patients with social anxiety disorder (SAD) and healthy control (HC) subjects (standard deviation are displayed in parentheses).

	SAD				HC			
	NN	NS	SN	SS	NN	NS	SN	SS
reaction times	862.96 (181.03)	905.44 (225.86)	882.15 (239.13)	874.22 (178.34)	741.59 (133.95)	749.84 (146.35)	760.73 (179.72)	754.11 (168.77)
accuracy	97.71 (3.71)	95.94 (3.85)	97.88 (3.51)	95.77 (4.23)	98.60 (1.77)	97.54 (3.38)	97.19 (3.56)	98.06 (2.66)

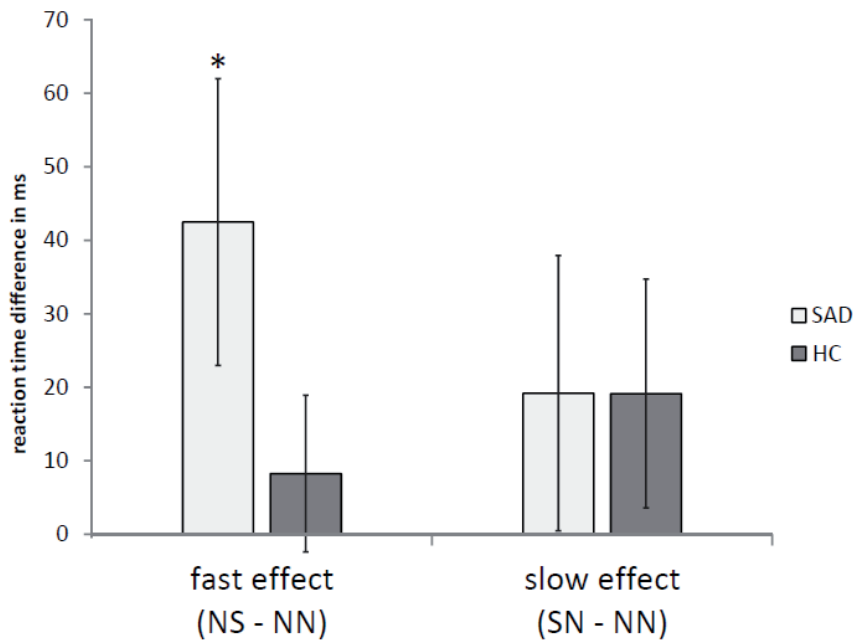
Table 3

Post scanning rating data of unpleasantness, arousal, and threat to neutral and social words by patients with social anxiety disorder (SAD) and healthy control (HC) subjects (standard deviation are displayed in parentheses).

rating of	SAD		HC	
	neutral	social	neutral	social
<i>unpleasantness</i>	3.90 (1.36)	6.73 (1.20)	4.00 (1.51)	5.33 (0.94)
<i>arousal</i>	1.88 (0.93)	5.88 (1.88)	1.85 (1.20)	3.85 (1.75)
<i>threat</i>	1.70 (0.83)	5.84 (1.99)	1.68 (1.21)	2.83 (1.53)

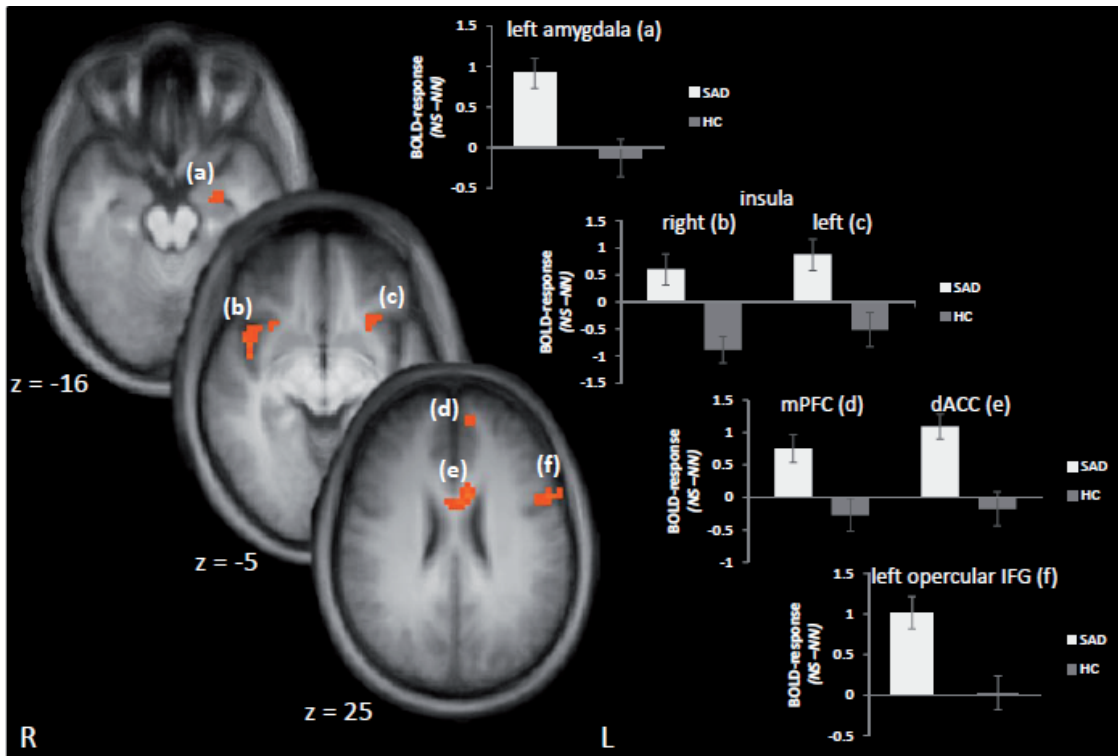
7 Figure Legends

Figure 1



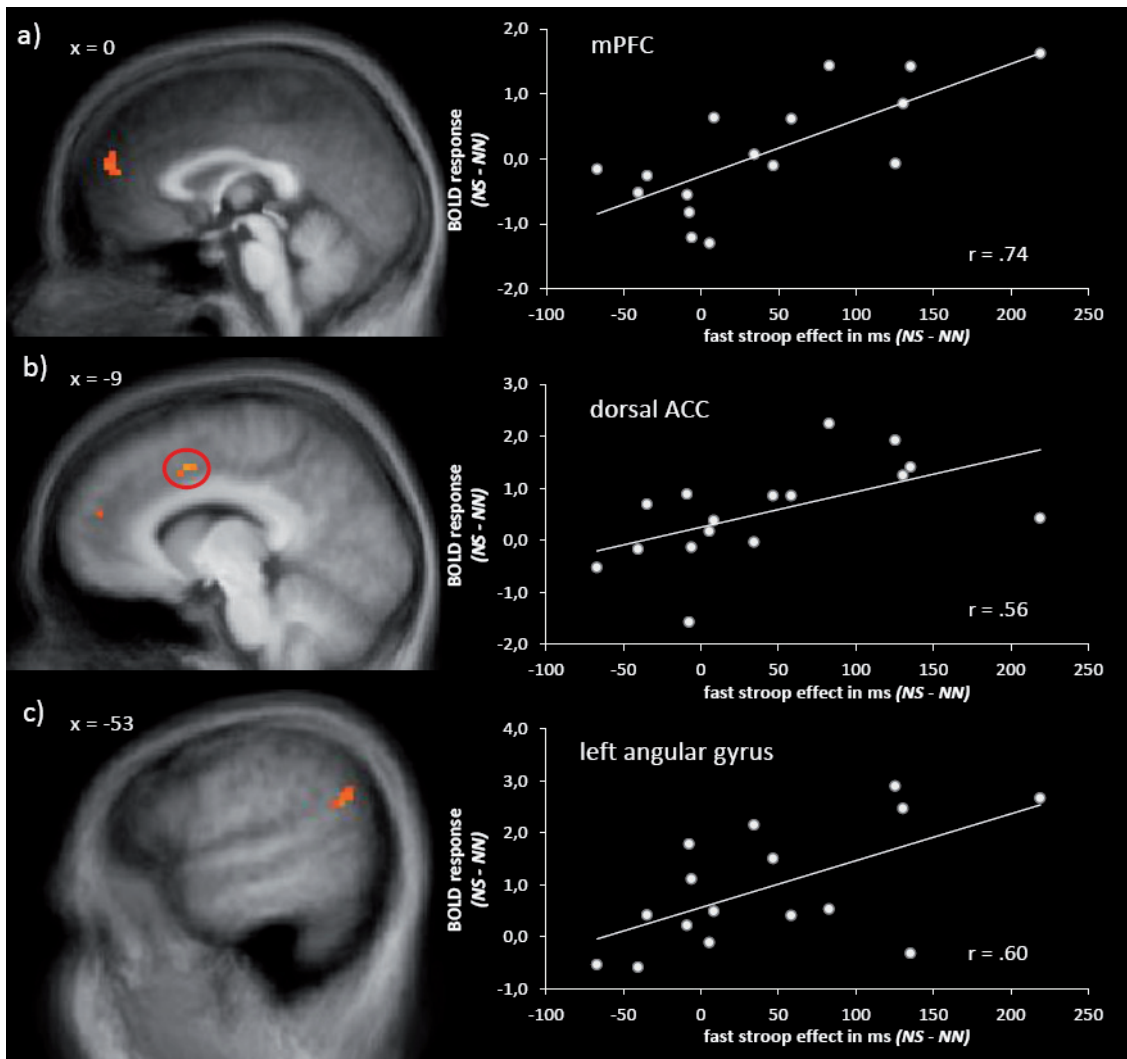
Reaction time differences for fast (NS – NN) and slow stroop effect (SN – NN) in patients with social anxiety disorder (SAD) and healthy control subject (HC). \* indicates significant differences.

Figure 02



Effect of the actual trial (NS > NN). Patients with social anxiety disorder (SAD) display an enhanced activation in the left amygdala (a), right (b) and left insula (c), medial prefrontal cortex [mPFC; (d)], dorsal anterior cingulate cortex [ACC; (e)], and left opercular inferior frontal gyrus [IFG; (f)] as compared to healthy control subjects (HC). Statistical parametric maps are overlaid on an averaged T1 scan (radiological convention: left = right). The plots at the right side display contrasts of parameter estimates (mean ± standard error for maximally activated voxel).

Figure 03



The amount of fast stroop effect as measured by reaction time difference (NS – NN) was positively correlated with brain activation in (a) medial prefrontal cortex (mPFC), (b) dorsal anterior cingulate cortex (ACC), and (c) left angular/supramarginal gyrus in patients with social anxiety disorder. Statistical parametric maps are overlaid on an averaged T1 scan. The scatter plots at the right side display the relationship between contrasts of parameter estimates (NS – NN) and means of reaction time differences (NS – NN).

# Brain activation during anticipatory anxiety in social anxiety disorder

Stephanie Boehme,<sup>1</sup> Viktoria Ritter,<sup>2</sup> Susan Tefikow,<sup>3</sup> Ulrich Stangier,<sup>2</sup> Bernhard Strauss,<sup>3</sup> Wolfgang H. R. Miltner,<sup>1</sup> and Thomas Straube<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Department of Biological and Clinical Psychology, Friedrich Schiller University Jena, Am Steiger 3/1, D-07743 Jena, Germany, <sup>2</sup>Department of Clinical Psychology and Psychotherapy, Goethe-University Frankfurt, Varrentrappstr. 40-42, D-60486 Frankfurt am Main, Germany, <sup>3</sup>Institute of Psychosocial Medicine and Psychotherapy, Jena University Hospital—Friedrich Schiller University, Stoyst. 3, D-07740 Jena, Germany, and <sup>4</sup>Institute of Medical Psychology and Systems Neuroscience, University of Muenster, Von-Esmarch-Str. 52, D-48149 Muenster, Germany

**Exaggerated anticipatory anxiety during expectation of performance-related situations is an important feature of the psychopathology of social anxiety disorder (SAD). The neural basis of anticipatory anxiety in SAD has not been investigated in controlled studies. The current study used functional magnetic resonance imaging (fMRI) to investigate the neural correlates during the anticipation of public and evaluated speaking vs a control condition in 17 SAD patients and 17 healthy control subjects. fMRI results show increased activation of the insula and decreased activation of the ventral striatum in SAD patients, compared to control subjects during anticipation of a speech vs the control condition. In addition, an activation of the amygdala in SAD patients during the first half of the anticipation phase in the speech condition was observed. Finally, the amount of anticipatory anxiety of SAD patients was negatively correlated to the activation of the ventral striatum. This suggests an association between incentive function, motivation and anticipatory anxiety when SAD patients expect a performance situation.**

**Keywords:** social phobia; anticipatory anxiety; fMRI; ventral striatum; insula; amygdala

## INTRODUCTION

Individuals suffering from social anxiety disorder (SAD), classified as 'social phobia' in DSM-IV-TR show exaggerated fear responses when confronted with social situations, especially concerning performance situations such as giving a speech. Even when such social situations are anticipated, pronounced anxiety symptoms emerge.

In search of the neural basis of SAD, brain circuits have been identified that are involved in the pathophysiology of this disorder. By means of functional brain imaging, increased amygdala activation was shown in response to disorder-related stimuli as well as during symptom provocation (for an overview, see Miskovic and Schmidt, 2012). These findings support influential models suggesting a significant role of the amygdala in the processing of threat-related stimuli, especially in the rapid detection of threat and the initiation of defense behaviors (LeDoux, 1998; Öhman and Mineka, 2001). An involvement of other brain areas such as the insula (e.g. Straube *et al.*, 2004; Yoon *et al.*, 2007) and medial prefrontal cortex (mPFC; e.g. Stein *et al.*, 2002; Blair *et al.*, 2011) has also been reported in SAD. For example, activation of the insula, a brain region strongly involved in interoception and representation of bodily states, might support aversive feelings by the perception of bodily states of arousal (e.g. Straube *et al.*, 2004), whereas activation of the mPFC was suggested to reflect changed self-referential attention in SAD (e.g. Blair *et al.*, 2011).

Furthermore, several studies reported decreased responses of the striatum during a cognitive task and a reduced function of the meso-limbic dopamine system in general in SAD patients (e.g. Tiihonen *et al.*, 1997; Sareen *et al.*, 2007; Schneier *et al.*, 2009). It has been proposed that dysfunctions of the striatum, especially of the ventral section, are associated with avoidance behaviors and impaired motivation. Thus, this dysfunction might impair successful coping with threat of potential negative evaluation (Schneier *et al.*, 2009).

However, the role of the striatum in SAD patients has not been investigated in the context of symptom provocation or during the processing of disorder-related stimuli.

In contrast to several studies on brain activation during the presence of disorder-related stimuli and performance situations, there are no sufficiently controlled functional imaging studies examining anticipatory anxiety in SAD. A positron emission tomography study by Tillfors *et al.* (2002) reported increased amygdala activation in SAD patients during private speaking when it was known that public speaking followed, as compared to private speaking that followed after public speaking. This differential amygdala response was interpreted to be related to the anticipatory component. However, the absence of a control group, the small sample size ( $n=9$ ), the unbalanced order of experimental conditions and the presence of actual speech during anticipation of public speaking all might affect the findings of this study. Lorberbaum *et al.* (2004) compared neural correlates of anticipating a public speech vs a rest condition in SAD patients during functional magnetic resonance imaging (fMRI). Findings showed increased activation in temporal lobe and limbic regions, including amygdala and insula, and decreased activation in prefrontal areas in SAD patients as compared to healthy controls (HC). However, a small sample size ( $n=8$ ) and the absence of an appropriate control condition limit the conclusions which can be drawn from this study.

Several studies in healthy subjects and individuals with other anxiety disorders have investigated the functional neuroanatomy of anticipatory anxiety to specific threat stimuli (e.g. Boshuisen *et al.*, 2002; Nitschke *et al.*, 2006; Simmons *et al.*, 2006; Straube *et al.*, 2007, 2008, 2009; Somerville *et al.*, 2010; Carlson *et al.*, 2011). These studies reported, for example, activation in the insula (Boshuisen *et al.*, 2002; Nitschke *et al.*, 2006; Simmons *et al.*, 2006; Straube *et al.*, 2007, 2008; Carlson *et al.*, 2011) and the bed nucleus of the stria terminalis (BNST; Straube *et al.*, 2007; Somerville *et al.*, 2010), which belongs to the so-called extended amygdala and has been proposed to be involved in sustained and unpredictable threat (Davis *et al.*, 2009). Furthermore, depending on several factors, activations and deactivations in different prefrontal areas (Boshuisen *et al.*, 2002; Ploghaus *et al.*, 2003; Kalisch

Received 10 February 2013; Accepted 7 August 2013

Correspondence should be addressed to Stephanie Boehme, Department of Biological and Clinical Psychology, Friedrich Schiller University Jena, Am Steiger 3/1, D-07743 Jena, Germany. E-mail: stephanie.boehme@uni-jena.de



et al., 2006; Nitschke et al., 2006; Simmons et al., 2006; Straube et al., 2007, 2008, 2009) have been reported during anticipatory anxiety.

The neural basis of anticipatory anxiety in SAD patients remains to be investigated with appropriate paradigms. In the present study, we used fMRI to examine brain activation in the amygdala, insula, mPFC, BNST, dorsal and ventral striatum during the anticipation of public speaking vs the anticipation of a control condition in both SAD patients and HC subjects. In addition to the factorial approach, we also investigated the association between the magnitude of experienced anticipatory anxiety and brain activation.

## MATERIALS AND METHODS

### Subjects

Seventeen patients with a primary diagnose of SAD and 17 HC subjects participated in the study. All participants were right-handed, with normal or corrected-to-normal vision. They were recruited via public announcement. All participants provided written, informed consent for the study. The study was approved by the ethics committee of the University of Jena. Diagnoses were confirmed by clinical psychologists administering the Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I and II disorders (SCID I and II; Fydrich et al., 1997; Wittchen et al., 1997). Exclusion criteria were any of the following: (i) a diagnosis of obsessive-compulsive disorder, current alcohol or substance abuse, any psychotic disorder or dementia and current primary or secondary major depression; (ii) a history of seizures or head injury with loss of consciousness; (iii) a severe uncontrollable medical condition; or (iv) the use of any psychotropic medication within the preceding 6 months. HC were free of any psychopathology. In the SAD sample under study, two patients met the criteria of another anxiety disorder (generalized anxiety disorder and agoraphobia with history of panic disorder), nine patients were diagnosed with affective disorder in their past (dysthymia or past major depressive disorder, recurrent, in full remission), and 10 patients fit criteria of an Axis II personality disorder [anxious (avoidant) personality disorder, obsessive-compulsive personality disorder, dependent personality disorder, paranoid personality disorder]. SAD and HC subjects were matched for age, education (Table 1) and gender (SAD: seven females; HC: six females;  $\chi^2[1] = 0.13$ ;  $P > 0.05$ ). Before scanning, all participants completed the LSAS (Liebowitz Social Anxiety Scale, German version; Stangier and Heidenreich, 2005) and BDI (Beck Depression Inventory, German version; Hautzinger et al., 1995) questionnaire. SAD patients scored significantly higher on both LSAS and BDI questionnaires than the control subjects (Table 1).

### Paradigm

Subjects were told that the experiment consists of several speech and computer test blocks presented in random order. Furthermore, participants were advised that during the computer test blocks the complicated and interference prone equipment had to be tested by the experimenter to avoid problems during the experiment. Both anticipatory conditions started with a 20 s baseline fixation cross which was followed by a 3 s cue signaling either the speech (announced by the word 'speech') or the control condition ('computer test'). After this cue, a 40 s anticipatory phase started. During this phase, a fixation cross was shown. After the speech anticipatory phase, a very common topic (e.g. 'Tell me something about your favorite film' or 'Tell me something about your last vacation') was visually presented and a 2 min speech time followed. Task performance was analyzed by means of the number of words produced during the speech conditions. After the anticipatory phase in the control condition a word was displayed and subjects simply had to say the word aloud. The speech topic and the control word were presented for 3 s. A dummy video camera

**Table 1** Demographic and questionnaire characteristics for patients with SAD and HC concerning age, education, symptom severity (LSAS) and depression (BDI)

	SAD Mean (s.d.)	HC Mean (s.d.)	t-value
Age	31.12 (10.52)	30.82 (8.63)	0.09
Education (in years)	11.29 (0.99)	11.50 (0.89)	0.63
LSAS	75.06 (19.71)	19.65 (10.49)	10.23*
BDI	13.56 (9.08)	4.76 (4.09)	3.64*

\* $P < 0.05$ .

was attached to the MRI to heighten the social character of the situation. Subjects were told that their speeches, but not the reading of the test word, would be recorded by this camera. Subjects were also told that the tape will be evaluated by two independent experts concerning word fluency and eloquence. Participants were debriefed after the experiment.

During fMRI scanning, there were three speech and three control sessions presented in counterbalanced order across participants. Scanning did not include the speech or the reading of the test word. After MRI scanning, participants rated the unpleasantness, arousal and anxiety they felt during anticipatory phases in the speech as well as in the test condition using a nine-point Likert scale (unpleasantness: 1 = very pleasant to 9 = very unpleasant, whereas 5 = neutral; arousal: 1 = not arousing/sedate to 9 = very arousing; anxiety: 1 = not anxious, 9 = very anxious). Behavioral data were analyzed by repeated measures analyses of variance (ANOVA) and *t*-tests using the SPSS software (Version 19.0.0.1, SPSS, Inc.). For ANOVA, a probability level of  $P < 0.05$  was considered statistically significant.

### Functional MRI

The neural data were recorded in a 3 tesla magnetic resonance scanner ('Magnetom TIM TRIO', Siemens, Medical Solutions, Erlangen, Germany). After a T1-weighted anatomical scan, six runs with 26 volumes ( $3 \times$  speeches and  $3 \times$  control conditions) were conducted using a T2\*-weighted echo-planar sequence (echo time = 30 ms, flip angle =  $90^\circ$ , matrix =  $64 \times 64$ , field of view = 192 mm, repetition time = 3 s). Each volume consisted of 40 axial slices (thickness = 3 mm, gap = 0 mm, in plane resolution =  $3 \times 3$  mm). The first four volumes of each run were discarded from analysis to ensure that steady-state tissue magnetization was reached.

fMRI data preprocessing and analyzing were conducted by using the BrainVoyager QX software package (Version 1.10.4; Brain Innovation, Maastricht, The Netherlands). To begin, all volumes were realigned to the first volume in order to minimize artifacts due to head movements. Data were controlled for movement artifacts ( $>3$  mm in any direction). No participant showed movement artifacts and thus no participant had to be excluded from analysis. Further data preprocessing comprised spatial (8 mm full-width half-maximum isotropic Gaussian kernel) and temporal smoothing (low pass filter: 2.8 s). The anatomical and functional images were co-registered and normalized to the Talairach space (Talairach and Tournoux, 1988).

Statistical analyses were performed by multiple linear regression of the signal time course at each voxel. The expected blood oxygen-level-dependent (BOLD) signal change for each event type (predictor) was modeled by a canonical hemodynamic response function. The anticipatory phases of speech and control test were defined as events of

interest. Statistical comparisons were conducted using a mixed effect analysis, which considers inter-subject variance and permits population-level inferences. First, voxel-wise statistical maps were generated and the relevant, planned contrasts of predictor estimates (beta-weights) were computed for each individual. Second, a random effect group analysis of these individual contrasts was performed.

Analyses were conducted for specific regions of interest (ROIs; defined by using the Talairach daemon software (<http://www.ric.uthscsa.edu/projects/talairachdaemon.html>), BrainMap (Fox and Lancaster, 2002); the ROI definition of the BNST based on the atlas of (Mai *et al.*, 1997) and our previous studies (e.g. Straube *et al.*, 2004; Straube *et al.*, 2007)). ROIs were the amygdala, insula, mPFC, BNST, dorsal and ventral striatum.

Statistical parametric maps resulting from voxel-wise analyses were considered statistically significant for clusters that survived a correction for multiple comparisons. For this purpose, we used the approach as implemented in Brain Voyager [based on a 3D extension of the randomization procedure described by Forman *et al.* (1995)]. First, voxel-level threshold was set at  $P < 0.005$  (uncorrected). Threshold maps were then submitted to a ROI-based correction for multiple comparisons. The correction is based on the estimation of the cluster threshold that is the minimal number of voxels, which is necessary to control for multiple comparisons. The cluster threshold criterion was based on the estimate of map's spatial smoothness (Forman *et al.*, 1995) and on an iterative procedure (Monte Carlo simulation). The Monte Carlo simulation used 1000 iterations in order to estimate the minimum cluster size threshold that yielded a cluster-level false-positive rate of 5%. This cluster size threshold was applied to the statistical maps. Our search space comprised all ROIs. The cluster threshold for the comparison of SAD vs HC subjects and speech > control anticipation was  $120 \text{ mm}^3$  in this combined ROI map. Finally, correlation analyses were conducted between brain activation within the ROIs and anxiety ratings in SAD patients. Clusters of voxels with  $P < 0.005$  (uncorrected) were considered as significant when size  $> 134 \text{ mm}^3$  (estimated via Monte Carlo simulation, see above).

## RESULTS

### Behavioral data

#### Ratings

Analyzing rating data revealed that both SAD and HC subjects rated speech anticipation, in comparison to the control condition, as more negative ( $F[1, 32] = 55.48$ ,  $P < 0.05$ ), more arousing ( $F[1, 32] = 94.26$ ,  $P < 0.05$ ) and more anxiety-inducing ( $F[1, 32] = 83.93$ ,  $P < 0.05$ ). There was also a Group  $\times$  Anticipatory condition effect (unpleasantness:  $F[1, 32] = 12.86$ ,  $P < 0.05$ ; arousal:  $F[1, 32] = 9.28$ ,  $P < 0.05$ ; anxiety:  $F[1, 32] = 28.37$ ,  $P < 0.05$ ) based on increased ratings in SAD patients as compared to HC subjects in the speech vs the control condition. Figure 1 summarizes results of the rating data.

#### Task performance

Analyses of produced number of words during the speech condition revealed that SAD patients spoke significantly fewer words than HC subjects (SAD: 96.68 words; HC: 153.14 words;  $t[32] = -3.52$ ,  $P < 0.05$ ).

### FMRI data

#### Interaction group by anticipatory condition

Increased brain activation in SAD patients compared to HC subjects in response to the speech vs control anticipation was found in the right insula (peak voxel Talairach coordinates:  $x = 47$ ;  $y = -3$ ;  $z = 5$ ; size =  $1328 \text{ mm}^3$ ;  $t$ -value = 4.20; Figure 2). HC subjects showed

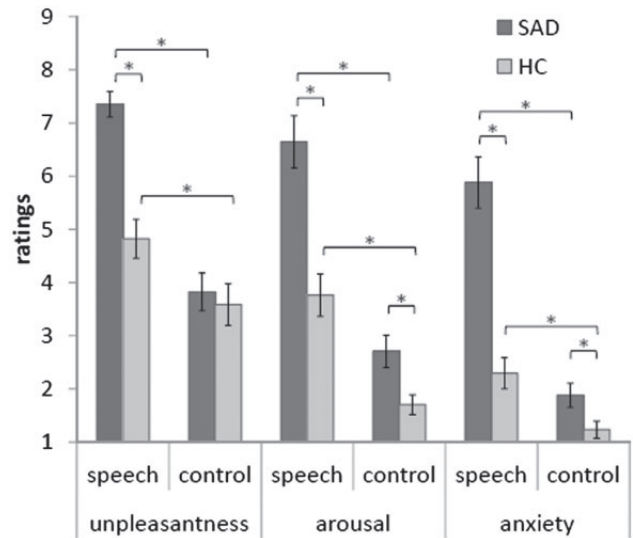


Fig. 1 Unpleasantness, arousal and anxiety ratings for the speech and control anticipatory phases in patients with SAD and HC. Asterisks mark significant differences.

stronger activation than SAD patients in the ventral striatum in response to the speech vs control anticipation (peak voxel Talairach coordinates:  $x = -4$ ;  $y = 10$ ;  $z = 6$ ; size =  $243 \text{ mm}^3$ ;  $t$ -value = 3.18). The bar chart in Figure 3 indicates that this effect is mainly due to a relative deactivation in SAD patients in response to the speech vs the control condition. Plotted against baseline (Figure 3), this effect seems to be due to the speech condition, even though effects against the fixation baseline are only interpretable with great caution. There were no significant effects in the other ROIs.

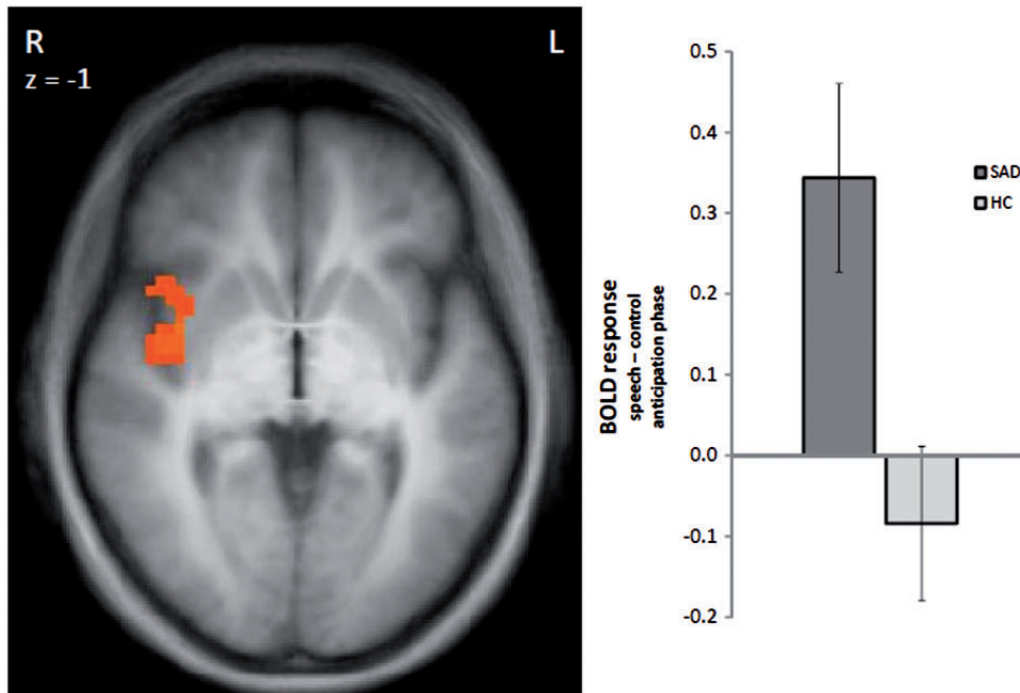
In the amygdala, we found a cluster of increased brain activation in SAD patients compared to HC subjects in response to the speech vs control anticipation that did not exceed the required cluster size of activated voxels (sub-threshold cluster size:  $65 \text{ mm}^3$ ). As initial amygdala responses to threat conditions have been suggested (e.g. LeDoux, 1998; Öhman and Mineka, 2001; Wright *et al.*, 2001; Straube *et al.*, 2007; Wendt *et al.*, 2008), we analyzed the time course specifically of the amygdala response in more detail by dividing the 40 s anticipatory phase into two 20 s sections (the new required cluster size is  $81 \text{ mm}^3$ ; estimation via Monte Carlo simulation; see Materials and Methods section). The analysis showed a significant differential activation in the right amygdala (peak voxel Talairach coordinates:  $x = 26$ ;  $y = -2$ ;  $z = -8$ ; size =  $83 \text{ mm}^3$ ;  $t$ -value = 3.14) in speech vs control anticipation, in SAD patients vs HC subjects, in the first 20 s but not in the last 20 s of the anticipatory phase (Figure 4).

#### Correlation analysis

Correlation of anxiety ratings and brain activation in SAD patients revealed a negative correlation between perceived anxiety during the anticipatory phases and the activation in the ventral striatum (right: peak voxel Talairach coordinates:  $x = 8$ ;  $y = 7$ ;  $z = 0$ ; size =  $212 \text{ mm}^3$ ;  $r$ -value = 0.72; left: peak voxel Talairach coordinates:  $x = -7$ ;  $y = 6$ ;  $z = 2$ ; size =  $387 \text{ mm}^3$ ;  $r$ -value = 0.82; Figure 3). There were no significant correlations in the other ROIs.

## DISCUSSION

The study's objective was to investigate the neural correlates of anticipatory anxiety in patients with SAD. Results show a hyperactivation of the insula in SAD patients during speech anticipation. Furthermore, the amygdala was significantly activated at the beginning of the speech



**Fig. 2** Differential brain activation during speech vs control anticipation. Patients with SAD display an enhanced activation in the right insula as compared to HC subjects (speech > control anticipatory phase). Statistical parametric maps are overlaid on a T1 scan (radiological convention: left = right). The plots on the bottom display contrasts of parameter estimates (speech > control anticipatory phase; mean  $\pm$  s.e. for maximally activated voxel).

anticipatory phase. The ventral striatum was deactivated in SAD patients during the speech anticipation. Moreover, this deactivation was greater in patients who rated the speech anticipation more anxiety-inducing.

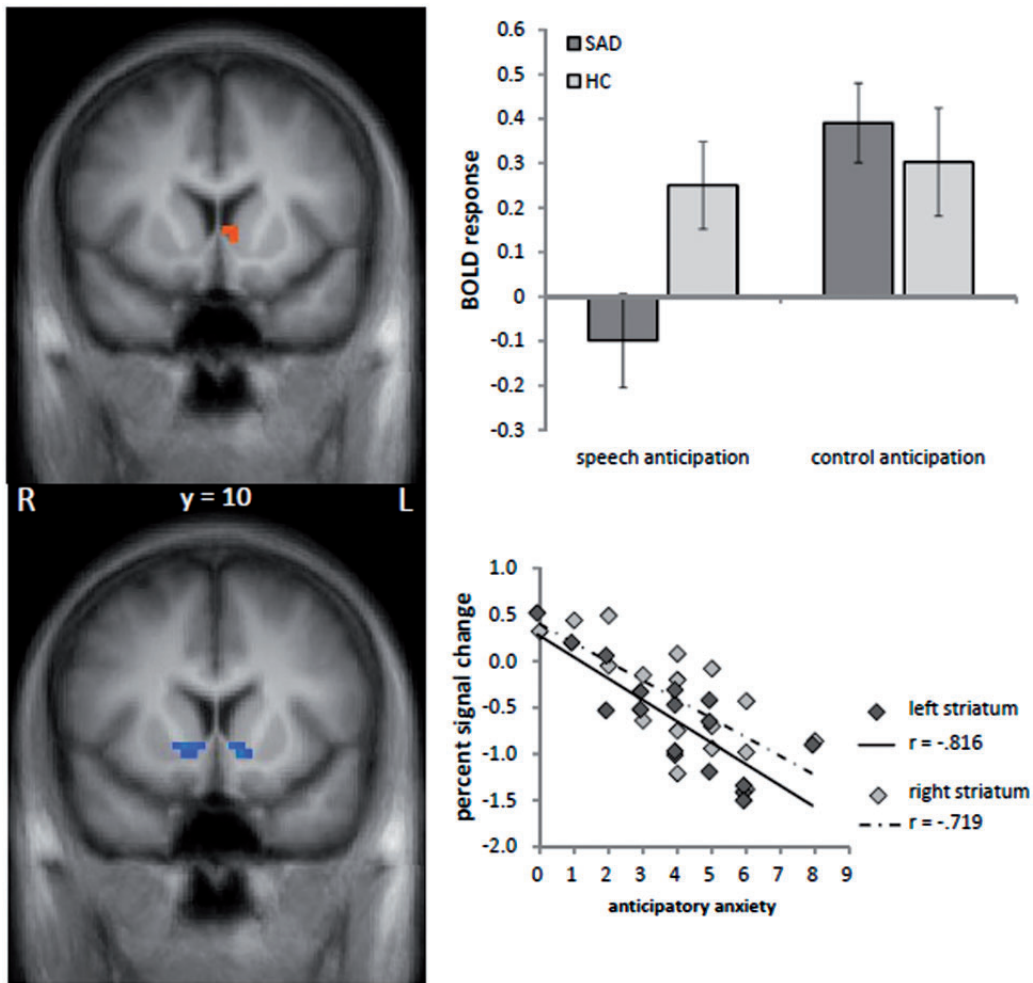
Several studies have shown an insular involvement in the processing of aversive emotional cues in SAD patients (e.g. Lorberbaum et al., 2004; Straube et al., 2004; Yoon et al., 2007; but see Tillfors et al., 2001; Stein et al., 2002), and in patients with anxiety disorder, in general (e.g. Etkin and Wager, 2007). The insular region was shown to play an important role in the representation of visceral and autonomic responses to emotional stimuli (e.g. Damasio et al., 2000; Critchley, 2004) and the integration of perceived feelings and other conditions of the specific situation (Craig, 2009). The right anterior insula might be particularly involved in the re-representation of sympathetic activity (Critchley, 2004). Therefore, the present insular hyperactivation may indicate an increased processing of (negative) bodily sensations in SAD patients even when a threatening event is merely anticipated. Given that, it seems that anticipation of an anxiety-provoking event is accompanied by an attentional shift toward detailed monitoring of internal information (anxious feelings and physical fear responses). Such processes were proposed to lead to a vicious circle of amplifying anxiety reactions and to contribute to the maintenance of social anxiety (Clark and Wells, 1995).

The amygdala hyperactivation during anticipatory anxiety in SAD was restricted to the first part of the anticipatory phase. This suggests a temporally restricted role of the amygdala in anticipatory anxiety and is in accordance with findings in specific phobia (Straube et al., 2007) or anticipatory anxiety in healthy subjects (Straube et al., 2009). The initial stronger amygdala response concurs with theoretic assumptions (LeDoux, 1998; Whalen, 1998; Öhman and Mineka, 2001) and allocates the amygdala a central role within a transient threat detection system. This is also in accord with previous results that showed an involvement of the amygdala in threat processing in SAD patients

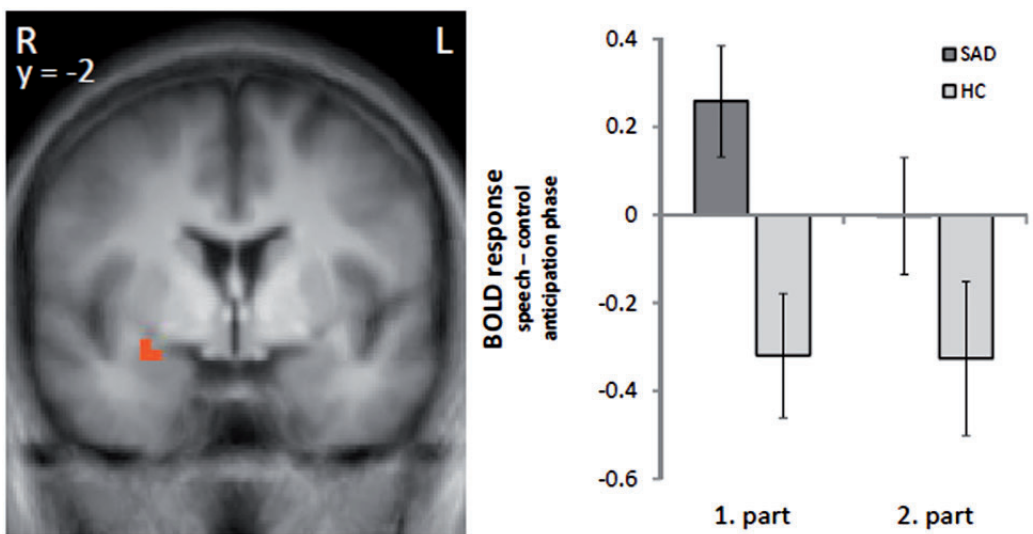
(e.g. Stein et al., 2002; Tillfors et al., 2002; Lorberbaum et al., 2004; Straube et al., 2004; Phan et al., 2006; Yoon et al., 2007; Schmidt et al., 2010).

The most important finding of our study relates to the differential activation in the ventral striatum between SAD and HC subjects. During speech vs control anticipation, patients with SAD as compared to HC subjects showed a deactivation. Furthermore, the activation in this area was negatively associated with the perceived anticipatory anxiety in SAD patients, suggesting a link between incentive function, motivation and anticipatory anxiety when SAD patients expect performance situations. This could be related to increased aversion of expected rejection (Tom et al., 2007) or an increased fear of negative evaluation by others that is often accompanied by avoidance behaviors. The striatal pattern might also reflect differences in reward anticipation. SAD participants may consider the control condition while not being evaluated, as rewarding in comparison to the evaluated speech condition. A lack of motivation to face the threat due to the overestimation of negative consequences (Clark and Ehlers, 2002) may also be related to the described activation patterns in the striatum. All this can trigger safety behaviors that was identified as an important maintenance factor of social anxiety, especially when avoidance behaviors take place merely in anticipation of socially threatening situations (Clark and Wells, 1995; Clark and Ehlers, 2002). Task performance data indicated that SAD patients produced less words than HC subjects during the speech condition, which might be at least partly also a consequence of reduced striatum activity during the anticipation period. However, due to the correlational nature of our study, this possible link remains speculative.

Future studies should also investigate anticipatory anxiety during variable anticipatory intervals and different kinds of anticipated threat to clarify the role of other brain areas. It has been suggested that the BNST is associated with anxiety during unpredictable threat and sustained anxiety periods in anxiety disorders (e.g. Straube et al.,



**Fig. 3** Upper column: Differential brain activation during speech vs control anticipation. Patients with SAD display a decreased activation in the left ventral striatum as compared to HC subjects (speech > control anticipatory phase). Bottom column: Brain activation in the left and right ventral striatum correlated significantly to anticipatory anxiety (self rated via nine-point Likert scale) in patients with SAD. The scatter plot on the right side displays the relationship between contrasts of parameter estimates (speech–control anticipatory phase) and means anticipatory anxiety in SAD patients. Statistical parametric maps are overlaid on a T1 scan (radiological convention: left = right).



**Fig. 4** Differential brain activation during speech vs control anticipation in either the first or second part of the anticipatory phase (each 20 s). Patients with SAD, as compared to HC, display an enhanced activation in the right amygdala in the first half of the anticipatory phase (speech > control anticipatory phase). Statistical parametric maps are overlaid on a T1 scan (radiological convention: left = right). The plots on right side display contrasts of parameter estimates (speech – control anticipatory phase; mean ± s.e. for maximally activated voxel).

2007; Davis et al., 2009). The current study found no effect in the BNST. However, the BNST might be more relevant for vigilant anxiety states associated with unpredictably occurring external threat signals (Straube et al., 2007; Somerville et al., 2010). In our paradigm, there was rather a predictable threat situation and SAD patients seem to be strongly engaged in monitoring internal states. Future paradigms might investigate anticipatory anxiety during unpredictable and suddenly occurring external threat in SAD. Furthermore, PFC activation seems to be related to different cognitive strategies (e.g. Miller and Cohen, 2001; Ochsner and Gross, 2005) and an involvement of this region might occur when measures of coping behavior during the anticipatory phase will be included.

In summary, the present study revealed neural correlates of anticipatory anxiety in patients with SAD. The hyperactivated right insula suggests a link between bodily responses and anticipatory anxiety in SAD. The initial amygdala response revealed a time-restricted role in anticipatory anxiety in SAD patients. Furthermore, decreased activation of the ventral striatum suggests an association between incentive function, motivation and anticipatory anxiety when expecting performance situations in SAD individuals. This hypothesis is also supported by the negative correlation between activation in the ventral striatum and perceived anticipatory anxiety in patients suffering from SAD.

## REFERENCES

- Blair, K.S., Geraci, M., Otero, M., et al. (2011). Atypical modulation of medial prefrontal cortex to self-referential comments in generalized social phobia. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 193(1), 38–45.
- Boshuisen, M.L., Ter Horst, G.J., Paans, A.M.J., Reinders, A.A.T.S., den Boer, J.A. (2002). rCBF differences between panic disorder patients and control subjects during anticipatory anxiety and rest. *Biological Psychiatry*, 52(2), 126–35.
- Carlson, J.M., Greenberg, T., Rubin, D., Mujica-Parodi, L.R. (2011). Feeling anxious: anticipatory amygdalo-insular response predicts the feeling of anxious anticipation. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, 6(1), 74–81.
- Clark, D.M., Ehlers, A. (2002). Soziale Phobie: Eine kognitive Perspektive. In: Stangier, U., Fydrich, T., editors. *Soziale Phobie und soziale Angststörung: Psychologische Grundlagen - Diagnostik - Therapie*. Göttingen: Hogrefe pp. 157–80.
- Clark, D.M., Wells, A. (1995). A cognitive model of social phobia. In: Heimberg, R.G., Liebowitz, M.R., Hope, D.A., Schneier, F.R., editors. *Social Phobia: Diagnosis, Assessment, and Treatment*. New York: Guilford Press.
- Craig, A.D. (2009). How do you feel—now? The anterior insula and human awareness. *Nature Reviews Neuroscience*, 10(1), 59–70.
- Critchley, H.D. (2004). The human cortex responds to an interoceptive challenge. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 101(17), 6333–4.
- Damasio, A.R., Grabowski, T.J., Bechara, A., et al. (2000). Subcortical and cortical brain activity during the feeling of self-generated emotions. *Nature Neuroscience*, 3(10), 1049–56.
- Davis, M., Walker, D.L., Miles, L., Grillon, C. (2009). Phasic vs sustained fear in rats and humans: role of the extended amygdala in fear vs anxiety. *Neuropsychopharmacology*, 35(1), 105–35.
- Etkin, A., Wager, T.D. (2007). Functional neuroimaging of anxiety: a meta-analysis of emotional processing in PTSD, social anxiety disorder, and specific phobia. *The American Journal of Psychiatry*, 164(10), 1476–88.
- Forman, S.D., Cohen, J.D., Fitzgerald, M., Eddy, W.F., Mintun, M.A., Noll, D.C. (1995). Improved assessment of significant activation in functional magnetic resonance imaging (fMRI): use of a cluster-size threshold. *Magnetic Resonance in Medicine*, 33(5), 636–47.
- Fox, P.T., Lancaster, J.L. (2002). Mapping context and content: the BrainMap model. *Nature Reviews Neuroscience*, 3(4), 319–21.
- Fydrich, T., Renneberg, B., Schmitz, B., Wittchen, H.U. (1997). *Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV, Achse II (Persönlichkeitsstörungen)*. Göttingen: Hogrefe.
- Hautzinger, M., Bailer, M., Worall, H., Keller, F. (1995). *Beck-Depressions-Inventar (BDI). Testhandbuch der deutschen Ausgabe*. Bern: Huber.
- Kalisch, R., Wiech, K., Critchley, H.D., Dolan, R.J. (2006). Levels of appraisal: a medial prefrontal role in high-level appraisal of emotional material. *Neuroimage*, 30(4), 1458–66.
- LeDoux, J. (1998). Fear and the brain: where have we been, and where are we going? *Biological Psychiatry*, 44(12), 1229–38.
- Lorberbaum, J.P., Kose, S., Johnson, M.R., et al. (2004). Neural correlates of speech anticipatory anxiety in generalized social phobia. *Neuroreport*, 15(18), 2701–5.
- Mai, J., Assheuer, J., Paxinos, G. (1997). *Atlas of the Human Brain*. San Diego: Academic Press.
- Miller, E.K., Cohen, J.D. (2001). An integrative theory of prefrontal cortex function. *Annual Review of Neuroscience*, 24(1), 167–202.
- Miskovic, V., Schmidt, L.A. (2012). Social fearfulness in the human brain. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 36(1), 459–78.
- Nitschke, J.B., Sarinopoulos, I., Mackiewicz, K.L., Schaefer, H.S., Davidson, R.J. (2006). Functional neuroanatomy of aversion and its anticipation. *Neuroimage*, 29(1), 106–16.
- Ochsner, K.N., Gross, J.J. (2005). The cognitive control of emotion. *Trends in Cognitive Sciences*, 9(5), 242–9.
- Öhman, A., Mineka, S. (2001). Fears, phobias, and preparedness: toward an evolved module of fear and fear learning. *Psychological Review*, 108(3), 483–522.
- Phan, K.L., Fitzgerald, D.A., Nathan, P.J., Tancer, M.E. (2006). Association between amygdala hyperactivity to harsh faces and severity of social anxiety in generalized social phobia. *Biological Psychiatry*, 59(5), 424–9.
- Ploghaus, A., Becerra, L., Borras, C., Borsook, D. (2003). Neural circuitry underlying pain modulation: expectation, hypnosis, placebo. *Trends in Cognitive Science*, 7(5), 197–200.
- Saren, J., Campbell, D.W., Leslie, W.D., et al. (2007). Striatal function in generalized social phobia: a functional magnetic resonance imaging study. *Biological Psychiatry*, 61(3), 396–404.
- Schmidt, S., Mohr, A., Miltner, W.H.R., Straube, T. (2010). Task-dependent neural correlates of the processing of verbal threat-related stimuli in social phobia. *Biological Psychology*, 84(2), 304–12.
- Schneier, F.R., Abi-Dargham, A., Martinez, D., et al. (2009). Dopamine transporters, D2 receptors, and dopamine release in generalized social anxiety disorder. *Depression and Anxiety*, 26(5), 411–8.
- Simmons, A., Strigo, I., Matthews, S.C., Paulus, M.P., Stein, M.B. (2006). Anticipation of aversive visual stimuli is associated with increased insula activation in anxiety-prone subjects. *Biological Psychiatry*, 60(4), 402–9.
- Somerville, L.H., Whalen, P.J., Kelley, W.M. (2010). Human bed nucleus of the stria terminalis indexes hypervigilant threat monitoring. *Biological Psychiatry*, 68, 416–24.
- Stangier, U., Heidenreich, T. (2005). Liebowitz Social Anxiety Scale. In: Scalarum, C.I.P., editor. *Internationale Skalen für Psychiatrie (Internationale Scales for Psychiatry)*. Weinheim: Beltz, pp. 299–306.
- Stein, M., Goldin, P., Saren, J., Zorrilla, L., Brown, G. (2002). Increased amygdala activation to angry and contemptuous faces in generalized social phobia. *Archives General Psychiatry*, 59, 1027–34.
- Straube, T., Kolassa, I.T., Glauer, M., Mentzel, H., Miltner, W. (2004). Effect of task conditions on brain responses to threatening faces in social phobics: an event-related functional magnetic resonance imaging study. *Biological Psychiatry*, 56(12), 921–30.
- Straube, T., Mentzel, H., Miltner, W. (2007). Waiting for spiders: brain activation during anticipatory anxiety in spider phobics. *Neuroimage*, 37, 1427–36.
- Straube, T., Schmidt, S., Weiss, T., Mentzel, H.J., Miltner, W.H. (2008). Sex differences in brain activation to anticipated and experienced pain in the medial prefrontal cortex. *Human Brain Mapping*, 30(2), 689–98.
- Straube, T., Schmidt, S., Weiss, T., Mentzel, H.-J., Miltner, W.H.R. (2009). Dynamic activation of the anterior cingulate cortex during anticipatory anxiety. *Neuroimage*, 44(3), 975–81.
- Talairach, J., Tournoux, P. (1988). *Co-Planar Stereotaxic Atlas of the Human Brain. 3-Dimensional Proportional System: An Approach to Cerebral Imaging*. Stuttgart: Thieme.
- Tiihonen, J., Kuikka, J., Bergström, K., Lepola, U., Koponen, H., Leinonen, E. (1997). Dopamine reuptake site densities in patients with social phobia. *American Journal of Psychiatry*, 154(2), 239–42.
- Tillfors, M., Furmark, T., Marteinsdottir, I., et al. (2001). Cerebral blood flow in subjects with social phobia during stressful speaking tasks: a PET study. *American Journal of Psychiatry*, 158(8), 1220–6.
- Tillfors, M., Furmark, T., Marteinsdottir, I., Fredrikson, M. (2002). Cerebral blood flow during anticipation of public speaking in social phobia: a PET study. *Biological Psychiatry*, 52(11), 1113–9.
- Tom, S.M., Fox, C.R., Trepel, C., Poldrack, R.A. (2007). The neural basis of loss aversion in decision-making under risk. *Science*, 315(5811), 515–8.
- Wendt, J., Lotze, M., Weike, A., Hosten, N., Hamm, A. (2008). Brain activation and defensive response mobilization during sustained exposure to phobia-related and other affective pictures in spider phobia. *Psychophysiology*, 45(2), 205–15.
- Whalen, P.J. (1998). Fear, vigilance, and ambiguity: initial neuroimaging studies of the human amygdala. *Current Directions in Psychological Science*, 7(6), 177–88.
- Wittchen, H.-U., Wunderlich, U., Gruschwitz, S., Zaudig, M. (1997). *Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV, Achse-I (SKID-I)*. Göttingen: Hogrefe.
- Wright, C.I., Fischer, H., Whalen, P.J., McInerney, S.C., Shin, L.M., Rauch, S.L. (2001). Differential prefrontal cortex and amygdala habituation to repeatedly presented emotional stimuli. *Neuroreport*, 12(2), 379–83.
- Yoon, K.L., Fitzgerald, D.A., Angstadt, M., McCarron, R.A., Phan, K.L. (2007). Amygdala reactivity to emotional faces at high and low intensity in generalized social phobia: a 4-tesla functional MRI study. *Psychiatry Research*, 154(1), 93–8.

RESEARCH

Open Access

# Area-dependent time courses of brain activation during video-induced symptom provocation in social anxiety disorder

Stephanie Boehme<sup>1\*</sup>, Alexander Mohr<sup>1</sup>, Michael PI Becker<sup>2</sup>, Wolfgang HR Miltner<sup>1</sup> and Thomas Straube<sup>2\*</sup>

## Abstract

**Background:** Previous functional imaging studies using symptom provocation in patients with social anxiety disorder (SAD) reported inconsistent findings, which might be at least partially related to different time-dependent activation profiles in different brain areas. In the present functional magnetic resonance imaging study, we used a novel video-based symptom provocation design in order to investigate the magnitude and time course of activation in different brain areas in 20 SAD patients and 20 healthy controls.

**Results:** The disorder-related videos induced increased anxiety in patients with SAD as compared to healthy controls. Analyses of brain activation to disorder-related *versus* neutral video clips revealed amygdala activation during the first but not during the second half of the clips in patients as compared to controls. In contrast, the activation in the insula showed a reversed pattern with increased activation during the second but not during the first half of the video clips. Furthermore, a cluster in the anterior dorsal anterior cingulate cortex showed a sustained response for the entire duration of the videos.

**Conclusions:** The present findings suggest that different regions of the fear network show differential temporal response patterns during video-induced symptom provocation in SAD. While the amygdala is involved during initial threat processing, the insula seems to be more involved during subsequent anxiety responses. In accordance with cognitive models of SAD, a medial prefrontal region engaged in emotional-cognitive interactions is generally hyperactivated.

**Keywords:** Social anxiety disorder, Symptom provocation, Functional magnetic resonance imaging (fMRI), Amygdala, Insula, Medial prefrontal cortex

## Background

Individuals suffering from social anxiety disorder (SAD), classified as 'social phobia' in DSM-IV-TR [1], show exaggerated fear responses in social or performance situations. In particular, patients are excessively concerned about being evaluated negatively by others. In search of the neural basis of SAD, different brain areas have been identified that seem to be involved in SAD. By means of functional brain imaging, heightened activation of the amygdala has been found during the processing of disorder-related

stimuli (for example, [2-9]) as well as during symptom provocation in SAD patients (for example, [10-14]), supporting the assumed role of the amygdala in threat processing [15,16]. Furthermore, several other regions have been associated with increased activation in SAD, including medial prefrontal areas, for example, dorsal anterior cingulate cortex (ACC) and dorsomedial prefrontal cortex (dmPFC), and the insular cortex (for example, [3,5,8,10,17-20]). Medial prefrontal cortex areas have been proposed to be linked to explicit emotional evaluation, emotional-cognitive interactions, self-referential processing, and emotion-regulation [21-26]. The insula seems to be involved in interoception and representation of bodily states [27-29] and might support aversive feelings by evaluating arousal responses [28,30,31].

\* Correspondence: stephanie.boehme@uni-jena.de;  
thomas.straube@uni-muenster.de

<sup>1</sup>Department of Biological and Clinical Psychology, Friedrich Schiller University Jena, Am Steiger 3 // 1, Jena D-07743, Germany

<sup>2</sup>Institute of Medical Psychology and Systems Neuroscience, University of Muenster, Von-Esmarch-Str. 52, Muenster D-48149, Germany

However, although these areas have been repeatedly shown to be associated with the processing of disorder-relevant stimuli in SAD and other anxiety disorders [32], reported brain activation patterns are rather inconsistent across studies with most studies describing different areas to be involved. Furthermore, there are only few symptom provocation studies as compared to the large number of studies that investigated the neural correlates during the processing of social stimuli such as facial expressions in SAD patients. Remarkably, even though disorder-related stimuli such as emotional faces do not induce reliable anxiety symptoms in patients, they seem to activate parts of an emotional network. However, findings are variable and strongly depend on task conditions [8,9] and time course parameters [18,33].

Reliable anxiety responses are induced by symptom provocation designs such as actual or anticipated public performance. Furthermore, findings from anxiety symptom provocation studies should provide stronger evidence which regions are involved in anxiety symptoms in SAD. While some symptom provocation studies reported increased amygdala activation during public speaking in patients with SAD [11-14,34], studies using other symptom provocation tasks did not [35-37]. Similarly, there are also inconsistencies regarding the involvement of the insula (see [10,12,13,35-38]) and prefrontal regions in SAD [12-14,34,36,37].

Obviously, threat-related brain activation in SAD depends on various factors, which are not well understood yet. For example, some symptom provocation tasks such as overt speaking tasks are associated with active performance but are also inherently susceptible to brain imaging-relevant artefacts such as head movements and performance differences between patients and controls. Moreover, in different tasks, different functions of the threat-processing network might be involved. Furthermore and most importantly, brain activation was shown to vary over time in response to anticipatory anxiety in social anxiety (see [10]) and some variability in previous findings may be due to different time courses of brain activation. Accordingly, there is general evidence that indicates different time courses of several brain areas within the defense cascade (for example, [39,40]). Thus, while the amygdala has been suggested to be primarily relevant during the initial period of threat processing in healthy participants and patients with phobias (for example, [39-42]), the insula and prefrontal areas were shown to be associated with explicit and more sustained fear responses [39,40,42-44]. In SAD, the time course of activation in different brain areas during symptom provocation is largely unknown. A recent study found increased amygdala activation only during the first half of an anticipatory threat interval in SAD [10].

In the present study, we used a novel symptom provocation design in SAD by presenting disorder-related and

neutral video clips. We developed a new set of video stimuli for symptom provocation in SAD, based on evidence that the use of short film clips represents one of the most effective and reliable methods to induce emotions in laboratory settings [45-47]. The study aimed to investigate increased brain activation in several areas that have been identified to be important in SAD during symptom provocation (amygdala, insula, ACC, and dmPFC). Activation was modelled to account (a) for the full time course of the video clips, and (b) specifically, for the first and (c) second half of the clips. If the amygdala bears specific relevance for initial threat processing, effects should be most pronounced during the first half of the video clips. In contrast, responses in other areas should also be manifest during the second half of the video clips or may occur specifically during the second half of the clips.

## Methods

### Participants

Twenty-one patients with a primary diagnosis of SAD of the generalized subtype and 20 healthy control participants (HC) took part in the study. Due to strong head movement (>3 mm) one patient had to be excluded from analyses. Therefore, the final sample comprised 20 SAD and 20 HC participants. All were right-handed with normal or corrected-to-normal vision. They were recruited via public announcement and provided written informed consent for participation. The study was approved by the ethics committee of the University of Jena. Diagnoses were confirmed by clinical psychologists administering the Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I and II disorders (SCID I and II [48,49]). Exclusion criteria were any of the following: (1) A diagnosis of panic disorder and/or agoraphobia, current alcohol/substance abuse, psychotic disorder, dementia, primary or secondary major depression; (2) a history of seizures or head injury with loss of consciousness; (3) a severe uncontrollable medical condition; and (4) the use of any psychotropic medication within the preceding 6 months. HC were free of any psychopathology and medication. In the SAD sample, co-morbidities were specific phobia ( $n = 3$ ), obsessive-compulsive disorder ( $n = 1$ ), bulimia nervosa (recurrent in full remission;  $n = 1$ ), and depressive episodes in the past ( $n = 5$ ). Six patients also met the criteria of an Axis II personality disorder (anxious (avoidant) personality disorder, dependent personality disorder). Patients with SAD and HC participants were matched for age (SAD: 23.85 years, HC: 24.20 years,  $t[38] = 0.45$ ,  $P > 0.05$ ), gender (SAD: 10 women, HC: 10 women,  $\chi^2[1] = 0.00$ ,  $P > 0.05$ ) and education (all participants had high school graduation with a minimum school period of 12 years). Before scanning, all participants completed the LSAS (Liebowitz Social Anxiety Scale, German version, [50]) and the BDI (Beck

Depression Inventory, German version, [51]) questionnaire. SAD patients scored significantly higher on both LSAS (SAD: LSAS = 71.95, HC: LSAS = 10.65,  $t[38] = 18.23$ ,  $P < 0.05$ ) and BDI (SAD: BDI = 11.90, HC: BDI = 3.05,  $t[38] = 8.33$ ,  $P < 0.05$ ) questionnaires than HC participants.

### Paradigm

Stimuli consisted of disorder-related (social) and disorder-unrelated (neutral) video clips that lasted 24 s each. The clips were developed by our group and filmed with the help of experienced actors who belonged to student or layman theater groups. The clips showed a man or woman (counter-balanced) acting either in a social (social activity) or in a corresponding neutral situation (same environment but actor is alone and engaged in a non-social activity). Prototypically feared situations for the generalized subtype of SAD were subsumed in four broad categories: (1) formal interaction situations (for example, oral examinations); (2) informal interaction situations (for example, asking someone for directions); (3) situations that require self-assurance (for example, complaints about goods); and (4) situations where the actor's behavior is observed by others (for example, during social eating; see Additional file 1: Table S1: Description of the used video clips). Eighteen disorder-related and 18 neutral video clips were chosen from an initial pool of 36 social and 36 neutral clips by five leading German experts on SAD with extensive experience in diagnosis and therapy of SAD (see Acknowledgments) who judged the anxiety-inducing potential and social phobia-relevance of the clips on nine-point Likert scales. Based on these ratings, a final set of maximally anxiety-inducing and SAD-related videos was chosen which comprised five videos for the categories (1) and (4) and four videos for the categories (2) and (3), respectively. All disorder-related videos had to exceed a rating cutoff score of  $\kappa_s = 5$  and neutral videos had to fall below  $\kappa_s$ . On average, phobia-relevance of disorder-related videos used in the present study was rated  $M = 7.10$  ( $SD = \pm 0.52$ ), and anxiety-inducing potential was rated  $M = 7.03$  ( $SD = \pm 0.81$ ), while neutral videos were rated only minimally anxiety-inducing ( $M = 2.10$  ( $SD = \pm 0.54$ )) and phobia-relevant ( $M = 2.04$  ( $SD = \pm 0.52$ )). The order of clips was pseudo-randomized with no more than two clips of the same category (social or neutral) succeeding each other. Inter-stimulus interval (white fixation cross in front of a black screen) was set to 16 s. Participants were asked to focus on the main actor of the scene, to take his/her perspective and to empathize as much as possible with her/his behavior.

After magnetic resonance imaging (MRI), participants were re-exposed to the clips and were asked to rate valence, arousal, and anxiety which were induced by each clip on a nine-point Likert scale (valence: 1 = very

pleasant to 9 = very unpleasant, whereas 5 = neutral; arousal: 1 = not arousing to 9 = very arousing; anxiety: 1 = not anxious to 9 = very anxious). Behavioral data were analyzed by repeated measures analyses of variance (ANOVA) and subsequent t-tests using SPSS software (Version 19.0.0.1, SPSS, Inc.). For ANOVAs and t-tests a probability level of  $P < 0.05$  was considered statistically significant.

### Functional magnetic resonance imaging

Scanning was performed in a 1.5 Tesla magnetic resonance scanner ('Magnetom VISION Plus', Siemens, Medical Solutions, Erlangen, Germany). After a T1-weighted anatomical scan, two runs with 184 volumes (each video clip appeared once in a run) were conducted using a T2\*-weighted echo-planar sequence (TE, 50 ms; flip angle, 90°; matrix, 64 × 64; field of view, 192 mm; TR, 3.9 s). Each volume consisted of 40 axial slices (thickness, 3 mm; gap, 0 mm; in plane resolution, 3 × 3 mm). The first four volumes were discarded from analysis to ensure steady-state tissue magnetization.

Functional magnetic resonance imaging (fMRI) data preprocessing and analyses were realized by BrainVoyager QX software (Version 1.10.4; Brain Innovation BV). As a first step of preprocessing, all volumes were realigned to the first volume in order to minimize artifacts due to head movements. Afterwards, spatial (8 mm full-width half-maximum isotropic Gaussian kernel) and temporal filter were applied (high pass filter: 3 cycles per run; low pass filter: 2.8 s; linear trend removal). Then, the anatomical and functional images were co-registered and normalized to the Talairach space [52].

Statistical analyses of blood oxygen-level-dependent (BOLD) data were performed by multiple linear regression of its signal time course at each voxel. The expected signal change of BOLD response for each event type (predictor) was modeled by a canonical hemodynamic response function. First, the whole duration intervals of the video clips were defined as predictors. Second, for investigating the time course of activation, the period of brain activation to social and neutral video clips was divided into two succeeding parts of 12 s each and a new general linear model (GLM) was computed. Both GLMs comprised motion correction parameters as events of no interest. Statistical comparisons were realized using a mixed effect analysis, which considers inter-subject variance and permits population-level inferences. Then, voxel-wise statistical maps were generated and the relevant, planned contrasts of predictor estimates (beta-weights) were computed for each individual. After that, a random effects group analysis of these individual contrasts was performed.

First, analyses were conducted for specific regions of interest (ROIs). Following the approach recommended



by Eickhoff et al. [53], we extracted the amygdala ROI consisting of three bilateral amygdala maximum probability maps (laterobasal, centromedial, and superficial; 9,077 mm<sup>3</sup> in total) of the anatomy toolbox [54]. ROIs for the bilateral insula (32,822 mm<sup>3</sup>), ACC (23,963 mm<sup>3</sup>), and dmPFC (medial division of the superior frontal cortex; 44,945 mm<sup>3</sup>) were extracted from the AAL atlas included in WFU PickAtlas software [55-57]. Using MATLAB (Version 7.8; The MathWorks, Inc) all maps were transformed into BrainVoyager-compatible Talairach coordinates via ICBM2tal [58]. Second, whole brain analyses were conducted.

Statistical parametric maps resulting from voxel-wise analyses were considered statistically significant for clusters that survived a correction for multiple comparisons. For this purpose, we used the approach as implemented in BrainVoyager (based on a 3D extension of the randomization procedure described by Forman et al. [59]). First, voxel-level threshold was set to  $P < 0.005$  (uncorrected) for the ROI-based and to  $P < 0.001$  (uncorrected) for the whole brain analyses. Then, threshold maps were submitted to a correction for multiple comparisons that was firstly calculated for each ROI and secondly for the whole brain. The correction is based on the estimation of the cluster threshold that is the minimal number of voxels necessary to control for multiple comparisons. The cluster threshold criterion was based on an estimate of each map's spatial smoothness [59] and on an iterative procedure (Monte Carlo simulation). The Monte-Carlo simulation used 1,000 iterations in order to estimate the minimum cluster size threshold that yielded a cluster-level false-positive rate of 5%. The cluster size thresholds (full length: amygdala, 88 mm<sup>3</sup>; insula, 180 mm<sup>3</sup>; ACC, 142 mm<sup>3</sup>; dmPFC, 167; first and second half: amygdala, 79 mm<sup>3</sup>; insula, 162 mm<sup>3</sup>; ACC, 108 mm<sup>3</sup>; dmPFC, 156 mm<sup>3</sup>) were applied to the statistical maps. Finally, activation of peak voxels in the ROIs was correlated with symptom severity as measured by LSAS. For this purpose SPSS was used.

## Results

### Rating data

Analyses of post scanning stimulus ratings showed that both SAD patients and HC participants rated social video clips as more negative ( $F[1,38] = 170.61, P < 0.05$ ), more arousing ( $F[1,38] = 222.71, P < 0.05$ ), and more anxiety-inducing ( $F[1,38] = 185.69, P < 0.05$ ) than neutral video clips. Additionally, SAD patients as compared to controls rated all video clips as more unpleasant ( $F[1,38] = 24.23, P < 0.05$ ), more arousing ( $F[1,38] = 24.68, P < 0.05$ ), and anxiety inducing ( $F[1,38] = 32.97, P < 0.05$ ). Furthermore, there was a significant group by condition interaction (valence:  $F[1,38] = 37.65, P < 0.05$ ; arousal:  $F[1,38] = 11.16, P < 0.05$ ; anxiety:  $F[1,38] = 76.46, P < 0.05$ ) with

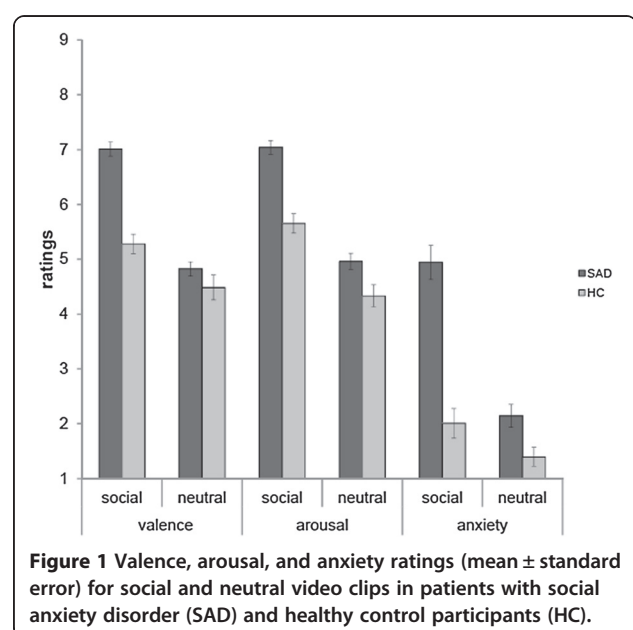
increased ratings for social *versus* neutral video clips in SAD patients as compared to HC participants. Figure 1 shows rating data for SAD and HC participants.

### fMRI data

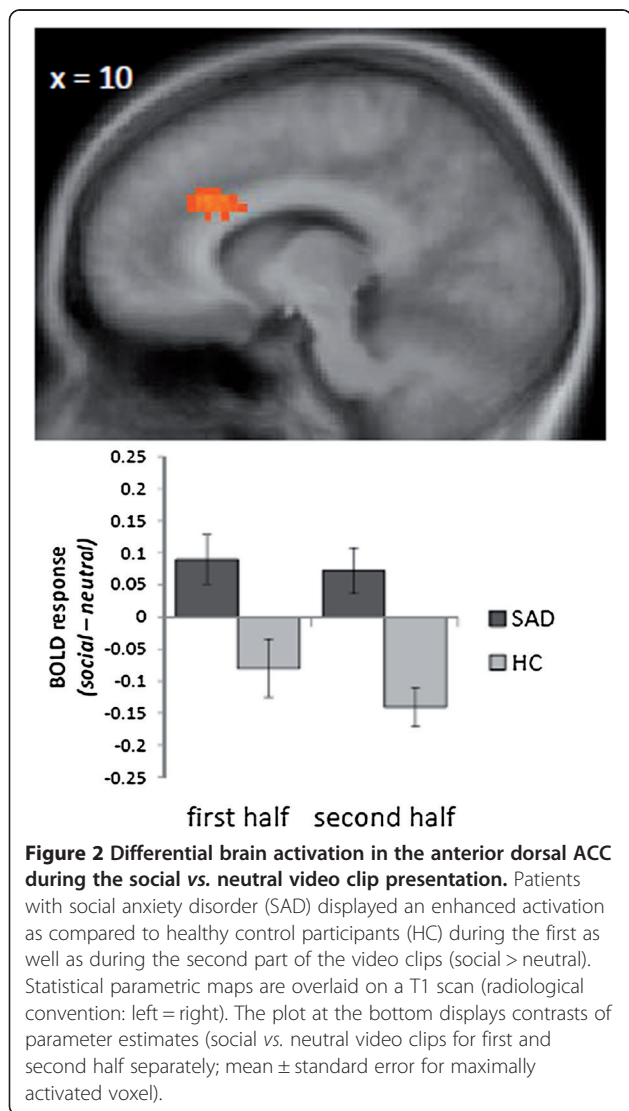
#### Interaction group by video valence

We investigated BOLD activation during the full length of video clips and during the first and second period of clip presentation. When analyzing the full length of the social *versus* neutral video clips in SAD as compared to HC participants, we only detected significant activation differences in the prefrontal cortex. There was a cluster of activated voxels in the right anterior dorsal ACC (peak voxel Talairach coordinates:  $x = 14; y = 20; z = 28$ ; size = 1,026 mm<sup>3</sup>;  $t[38] = 4.45$ ; see Figure 2).

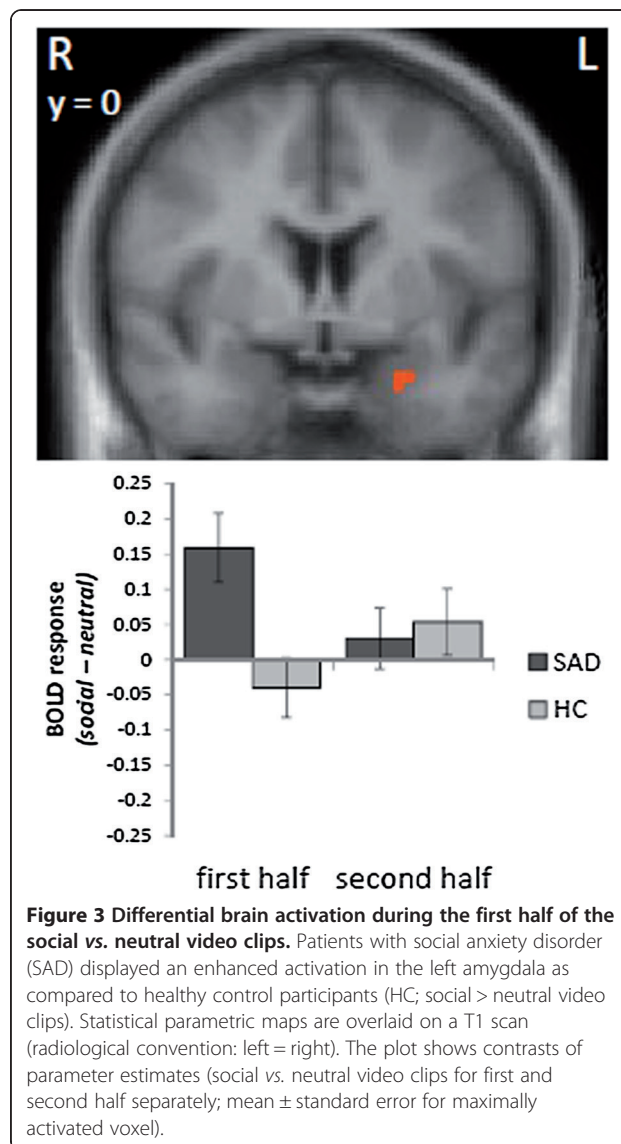
However, when analyzing BOLD activation during the first and second half of the video clips separately, we observed a hyperactivation of the left amygdala in response to social *versus* neutral video clips during the first half of the video clips in SAD patients as compared to HC participants (peak voxel Talairach coordinates:  $x = -23; y = 0; z = -19$ ; size = 81 mm<sup>3</sup>;  $t[38] = 2.93$ ; probability = 50%; see Figure 3). In contrast, activation in the left insula differed significantly during the second half of the social *versus* neutral video clips in SAD as compared to HC participants. There were two clusters of hyperactivated voxels in the left (anterior cluster: peak voxel Talairach coordinates:  $x = -24; y = 23; z = 13$ ; size = 756 mm<sup>3</sup>;  $t[38] = 3.61$ ; mid-insula cluster: peak voxel Talairach coordinates:  $x = -36; y = 5; z = 16$ ; size = 648 mm<sup>3</sup>;  $t[38] = 4.31$ ; see Figure 4) and in the right insula (anterior cluster: peak voxel Talairach coordinates:  $x = 36; y = 20; z = 13$ ; size = 999 mm<sup>3</sup>;  $t[38] = 4.11$ ; mid-insula cluster: peak



**Figure 1** Valence, arousal, and anxiety ratings (mean  $\pm$  standard error) for social and neutral video clips in patients with social anxiety disorder (SAD) and healthy control participants (HC).



**Figure 2 Differential brain activation in the anterior dorsal ACC during the social vs. neutral video clip presentation.** Patients with social anxiety disorder (SAD) displayed an enhanced activation as compared to healthy control participants (HC) during the first as well as during the second part of the video clips (social > neutral). Statistical parametric maps are overlaid on a T1 scan (radiological convention: left = right). The plot at the bottom displays contrasts of parameter estimates (social vs. neutral video clips for first and second half separately; mean ± standard error for maximally activated voxel).



**Figure 3 Differential brain activation during the first half of the social vs. neutral video clips.** Patients with social anxiety disorder (SAD) displayed an enhanced activation in the left amygdala as compared to healthy control participants (HC; social > neutral video clips). Statistical parametric maps are overlaid on a T1 scan (radiological convention: left = right). The plot shows contrasts of parameter estimates (social vs. neutral video clips for first and second half separately; mean ± standard error for maximally activated voxel).

voxel Talairach coordinates:  $x = 42$ ;  $y = -1$ ;  $z = 13$ ; size =  $324 \text{ mm}^3$ ;  $t[38] = 3.83$ ; see Figure 4) for social versus neutral video clips during the second half in SAD versus HC subjects.

Furthermore, a cluster in the anterior dorsal ACC was found to be stronger activated in SAD versus HC participants during both halves of the social versus neutral video clips. The clusters were almost at the same location with similar peak voxels (first half: peak voxel Talairach coordinates:  $x = 14$ ;  $y = 21$ ;  $z = 29$ ; size =  $108 \text{ mm}^3$ ;  $t[38] = 3.22$ ; second half: peak voxel Talairach coordinates:  $x = 9$ ;  $y = 27$ ;  $z = 29$ ; size =  $1,431 \text{ mm}^3$ ;  $t[38] = 4.44$ ). Within the ROIs, there were no clusters of greater activation during neutral > social video clips in SAD versus HC subjects. For the sake of completeness, results of the whole brain analysis are shown in Table 1, indicating primarily additional increased activations in

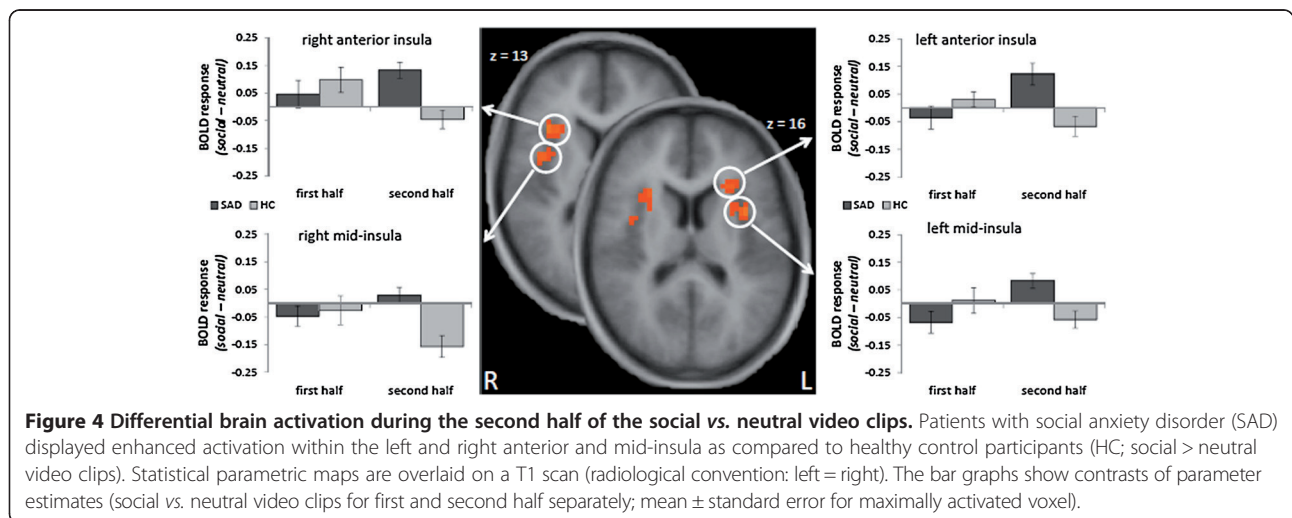
SAD patients in (pre)frontal cortex during both halves of the videos.

#### Correlational analysis

Finally, correlations between activation of significant peak voxels within the ROIs and symptom severity in SAD as measured by LSAS was investigated. This revealed no significant correlation in SAD patients (for all analyses  $P > 0.05$ ).

#### Discussion

The present study investigated brain activation in response to disorder-related and anxiety-provoking video clips versus neutral video clips in patients with SAD and healthy controls. Results showed that brain activation varies over time during symptom provocation in SAD as compared to HC subjects. The left amygdala was



hyperactivated in SAD patients compared to controls specifically during the first part of the disorder-related video clips. Specifically during the second part of the video clips, SAD patients showed stronger insula activation than controls in response to social *versus* neutral video clips. Finally, increased activation of the anterior dorsal ACC to social *versus* neutral video clips was found during the whole time course of video presentation in patients with SAD compared to HC participants.

The hyperactivation of the amygdala during disorder-related video clips in SAD is in accordance with previous studies that reported increased amygdala responses during threat processing in SAD patients (for example, [3-8,60-65]; but see [20,35-37,66,67]). The amygdala, due to its interconnections to various cortical regions and to the brain stem and the hypothalamus additionally, is

suggested to be of essential relevance for mediation of automatic, bottom-up processing of emotional, and particularly threatening stimuli [15,68-70]. Furthermore, the present amygdala hyperactivation in SAD patients was found during the first half of the video presentation only. This implies a temporally restricted role of the amygdala at least during some forms of symptom provocation in SAD. The current finding is in accordance with a recent study on anticipatory anxiety in social anxiety [10] and allocates the amygdala a central role within a transient threat detection system [71,72], which affects both regulation of the autonomic nervous system as well as modulation of perceptual and emotional processing of relevant stimuli [9,68-70,73].

Repeatedly, the insula was shown to be involved in the processing of aversive emotional cues in SAD and other

**Table 1** Whole brain analysis of group differences in activation between social and neutral videos (SAD > HC)

	Hemisphere	Social > neutral				Neutral > social					
		Talairach			t-value	Size (mm <sup>3</sup> )	Talairach			t-value	Size (mm <sup>3</sup> )
		x	y	z			x	y	z		
<i>Whole video</i>											
Superior frontal gyrus (BA 10)	R	23	62	27	4.54	621					
<i>First half</i>											
Globus pallidus	R						15	-1	6	4.49	216
<i>Second half</i>											
Middle frontal gyrus (BA 46)	L	-50	24	19	3.66	297					
Inferior frontal gyrus (BA 44)	R	57	11	10	4.52	1350					
Superior frontal gyrus (BA 8)	L	-15	50	39	4.18	513					
Superior frontal gyrus (BA 9)	R	19	60	24	4.54	1215					
Inferior parietal gyrus (BA 40)	R						55	-48	42	3.64	162
Inferior temporal gyrus (BA 20)	R						46	-7	-34	3.77	567

Peak coordinates obtained at a threshold of  $P < 0.001$  and cluster size  $\geq 143$  mm<sup>3</sup> voxels. BA: Brodmann Area.

anxiety disorders [32]. Especially the anterior insula has been shown to play an important role in the processing of visceral and autonomic responses to emotional stimuli (for example, [30,74]) and the integration of affective arousal responses with the perception of current physiological states [75]. Although several studies found a differential activation between SAD patients and controls in the insula (for example, [5,8,10,63,66]) others did not (for example, [3,6,13,60,61]). The delayed emergence of insula hyperactivation in SAD patients in the present study might indicate an increased monitoring of bodily states that follows after an initial phase of arousal and hypervigilance during the confrontation with disorder-related video clips. Bodily responses might in turn be monitored in more detail and assessed as well as integrated into cached models of physiological response patterns and stimulus related autobiographic and declarative information about the particular threat. These processes were proposed to contribute to the maintenance of social anxiety [76].

The response pattern of anterior dorsal ACC supports previous findings of increased activation in medial prefrontal cortex areas in response to threatening stimuli or situations in patients with anxiety disorders [32], including SAD patients (for example, [6,8,66], but see [19,37,62]). Our results suggest a time-independent, constant affective-cognitive processing of threat in SAD due to the assumed role of midline regions of prefrontal cortex. This may reflect the special characteristics of the video stimuli used in the present study, but it might in part also indicate greater self-referential and self-regulative processes [23-25] in SAD patients. Generally, individuals suffering from SAD are excessively self-focused [76], which may strongly rely on prefrontal functions [21,77-79]. Heightened self-focused attention seems to cause exaggerated negative self-evaluation, anxiety and arousal, and even social withdrawal [80] and is therefore a potentially relevant mediator for the development and maintenance of SAD.

We would like to note several limitations of our study. We decided to analyze the video-related time courses based on a split-half method and refrained from using finer-grained time scale resolutions for the sake of parsimony. Further studies should investigate the time course of different brain areas with higher temporal resolutions. Furthermore, additional analyses did not reveal significant correlations between enhanced brain activation in the ROIs and symptom severity in SAD patients, suggesting limited clinical relevance of the present findings. The lack of significant correlations might be due to BOLD ceiling effects in SAD during processing of social video clips or varying effectiveness of different categories of video clips for different patients. These points should be investigated with increased sample sizes. Finally, we investigated only one method of symptom provocation.

Our findings might be restricted to the stimuli used here. Future studies should compare different methods of symptom provocation in order to investigate whether similar effects are also present with other designs. Nevertheless, our results suggest that responses in the amygdala, the insula, and other areas might be associated with a specific time course during symptom provocation.

## Conclusions

In summary, using a newly developed symptom provocation design, we found different phases of brain activation in SAD patients as compared to controls when exposed to disorder-related and anxiety-provoking *versus* neutral video clips. We found increased amygdala activation during the first half of the video clips and increased insula activation during the second half in SAD patients compared to controls. Activation in medial prefrontal areas was significantly enhanced during the whole exposure period. Our findings support the prominent role of the amygdala in a transient threat detection system and the importance of the insula for prolonged and sustained processing of threat, while the time invariant hyperactivation pattern of anterior dorsal ACC is in accordance with current cognitive models of SAD.

## Additional file

**Additional file 1: Table S1.** Description of the used video clips.

## Abbreviations

ANOVA: Analysis of variance; BDI: Beck depression inventory; BOLD: Blood oxygen-level-dependent; ACC: Anterior cingulate cortex; dmPFC: Dorsomedial prefrontal cortex; DSM-IV-TR: Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4. Ed., text revision; fMRI: Functional magnetic resonance imaging; GLM: General linear model; HC: Healthy control; LSAS: Liebowitz social anxiety scale; ROI: Region of interest; SAD: Social anxiety disorder; SCID: Structured clinical interview for DSM-IV; TE: Echo time; TR: Repetition time.

## Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

## Authors' contributions

SB participated in data collection, data preprocessing, performed the statistical analysis, and drafted the manuscript. AM participated in the design of the study, conducted the study, and was involved in data preprocessing and analysis. MPIB helped in the analysis of the data and to draft the manuscript. WHRM participated in the design of the study and helped to draft the manuscript. TS participated in the design and analysis of the study and drafted the manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

## Acknowledgments

We are grateful to the actors and the German experts in Clinical Psychology that helped to create the used set of video stimuli (Prof. Ulrich Stangier, Prof. Alexander Gerlach, Prof. Nina Heinrichs, Prof. Thomas Heidenreich, and Prof. Ulrike Willutzki), and to all participants of the study. This work was partly supported by grants from the Deutsche Forschungsgemeinschaft (Project No. STR 987/3-2; SFB/ TRR 58: C06, C07).

Received: 5 December 2013 Accepted: 11 April 2014  
Published: 28 April 2014

## References

- American Psychiatric Association: *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-IV-TR)*. Washington, DC: APA; 2000.
- Gentili C, Ricciardi E, Gobbi M, Santarelli MF, Haxby JV, Pietrini P, Guazzelli M: **Beyond amygdala: default mode network activity differs between patients with social phobia and healthy controls.** *Brain Res Bull* 2009, **79**:409–413.
- Yoon KL, Fitzgerald DA, Angstadt M, McCarron RA, Phan KL: **Amygdala reactivity to emotional faces at high and low intensity in generalized social phobia: a 4-Tesla functional MRI study.** *Psychiatry Res* 2007, **154**:93–98.
- Blair K, Geraci M, Devido J, McCaffrey D, Chen G, Vythilingam M, Ng P, Hollon N, Jones M, Blair RJ, Pine DS: **Neural response to self- and other referential praise and criticism in generalized social phobia.** *Arch Gen Psychiatry* 2008, **65**:1176–1184.
- Straube T, Mentzel H, Miltner W: **Common and distinct brain activation to threat and safety signals in social phobia.** *Neuropsychobiology* 2005, **52**:163–168.
- Phan KL, Fitzgerald DA, Nathan PJ, Tancer ME: **Association between amygdala hyperactivity to harsh faces and severity of social anxiety in generalized social phobia.** *Biol Psychiatry* 2006, **59**:424–429.
- Schmidt S, Mohr A, Miltner WHR, Straube T: **Task-dependent neural correlates of the processing of verbal threat-related stimuli in social phobia.** *Biol Psychol* 2010, **84**:304–312.
- Straube T, Kolassa IT, Glauer M, Mentzel H, Miltner W: **Effect of task conditions on brain responses to threatening faces in social phobias: an event-related functional magnetic resonance imaging study.** *Biol Psychiatry* 2004, **56**:921–930.
- Schulz C, Mothes-Lasch M, Straube T: **Automatic neural processing of disorder-related stimuli in social anxiety disorder (SAD): faces and more.** *Front Psychol* 2013, **4**:282.
- Boehme S, Ritter V, Tefikow S, Stangier U, Strauss B, Miltner WHR, Straube T: **Brain activation during anticipatory anxiety in social anxiety disorder.** *Soc Cogn Affect Neurosci* 2013, [Epub ahead of print].
- Furmark T, Appel L, Henningsson S, Åhs F, Faria V, Linnman C, Pissiota A, Frans Ö, Bani M, Bettica P, Pich EM, Jacobsson E, Wahlstedt K, Orelund L, Langstrom B, Eriksson E, Fredrikson M: **A link between serotonin-related gene polymorphisms, amygdala activity, and placebo-induced relief from social anxiety.** *J Neurosci* 2008, **28**:13066–13074.
- Furmark T, Appel L, Michelgard A, Wahlstedt K, Åhs F, Zancan S, Jacobsson E, Flyckt K, Groh M, Bergstrom M, Pich EM, Nilsson LG, Bani M, Langstrom B, Fredrikson M: **Cerebral blood flow changes after treatment of social phobia with the neurokinin-1 antagonist GR205171, citalopram, or placebo.** *Biol Psychiatry* 2005, **58**:132–142.
- Tillfors M, Furmark T, Marteinsdottir I, Fischer H, Pissiota A, Langstrom B, Fredrikson M: **Cerebral blood flow in subjects with social phobia during stressful speaking tasks: a PET study.** *Am J Psychiatry* 2001, **158**:1220–1226.
- Furmark T, Tillfors M, Marteinsdottir I, Fischer H, Pissiota A, Langstrom B, Fredrikson M: **Common changes in cerebral blood flow in patients with social phobia treated with citalopram or cognitive-behavioral therapy.** *Arch Gen Psychiatry* 2002, **59**:425–433.
- Öhman A: **The role of the amygdala in human fear: automatic detection of threat.** *Psychoneuroendocrinology* 2005, **30**:953–958.
- LeDoux J: **The emotional brain, fear, and the amygdala.** *Cell Mol Neurobiol* 2003, **23**:727–738.
- Phan KL, Fitzgerald DA, Cortese BM, Seraji-Bozorgzad N, Tancer ME, Moore GJ: **Anterior cingulate neurochemistry in social anxiety disorder: 1H-MRS at 4 Tesla.** *Neuroreport* 2005, **16**:183–186.
- Campbell DW, Sareen J, Paulus MP, Goldin PR, Stein MB, Reiss JP: **Time-varying amygdala response to emotional faces in generalized social phobia.** *Biol Psychiatry* 2007, **62**:455–463.
- Blair KS, Geraci M, Smith BW, Hollon N, DeVido J, Otero M, Blair JR, Pine DS: **Reduced dorsal anterior cingulate cortical activity during emotional regulation and top-down attentional control in generalized social phobia, generalized anxiety disorder, and comorbid generalized social phobia/generalized anxiety disorder.** *Biol Psychiatry* 2012, **72**:476–482.
- Goldin PR, Manber T, Hakimi S, Canli T, Gross JJ: **Neural bases of social anxiety disorder: emotional reactivity and cognitive regulation during social and physical threat.** *Arch Gen Psychiatry* 2009, **66**:170–180.
- Pessoa L: **On the relationship between emotion and cognition.** *Nat Rev Neurosci* 2008, **9**:148–158.
- Etkin A, Egner T, Peraza DM, Kandel ER, Hirsch J: **Resolving emotional conflict: a role for the rostral anterior cingulate cortex in modulating activity in the amygdala.** *Neuron* 2006, **51**:871–882.
- Kalisch R, Wiech K, Critchley HD, Dolan RJ: **Levels of appraisal: a medial prefrontal role in high-level appraisal of emotional material.** *Neuroimage* 2006, **30**:1458–1466.
- Phan KL, Wager T, Taylor SF, Liberzon I: **Functional neuroanatomy of emotion: a meta-analysis of emotion activation studies in PET and fMRI.** *Neuroimage* 2002, **16**:331–348.
- Ochsner KN, Beer JS, Robertson ER, Cooper JC, Gabrieli JDE, Kihlstrom JF, D'Esposito M: **The neural correlates of direct and reflected self-knowledge.** *NeuroImage* 2005, **28**:797–814.
- Northoff G, Heinzel A, de Greck M, Birmohl F, Döbrowolny H, Panksepp J: **Self-referential processing in our brain—a meta-analysis of imaging studies on the self.** *NeuroImage* 2006, **31**:440–457.
- Craig AD: **How do you feel? Interoception: the sense of the physiological condition of the body.** *Nat Rev Neurosci* 2002, **3**:655–666.
- Critchley HD, Mathias CJ, Josephs O, O'Doherty J, Zanini S, Dewar BK, Cipolotti L, Shallice T, Dolan RJ: **Human cingulate cortex and autonomic control: converging neuroimaging and clinical evidence.** *Brain* 2003, **126**:2139–2152.
- Critchley HD, Wiens S, Rotshtein P, Ohman A, Dolan RJ: **Neural systems supporting interoceptive awareness.** *Nat Neurosci* 2004, **7**:189–195.
- Critchley HD: **The human cortex responds to an interoceptive challenge.** *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004, **101**:6333–6334.
- Straube T, Miltner WHR: **Attention to aversive emotion and specific activation of the right insula and right somatosensory cortex.** *NeuroImage* 2011, **54**:2534–2538.
- Etkin A, Wager TD: **Functional neuroimaging of anxiety: a meta-analysis of emotional processing in PTSD, social anxiety disorder, and specific phobia.** *Am J Psychiatry* 2007, **164**:1476–1488.
- Sladky R, Höflich A, Atanelov J, Kraus C, Baldinger P, Moser E, Lanzenberger R, Windischberger C: **Increased neural habituation in the amygdala and orbitofrontal cortex in social anxiety disorder revealed by fMRI.** *PLoS One* 2012, **7**:e50050.
- Åhs F, Furmark T, Michelgård Å, Långström B, Appel L, Wolf OT, Kirschbaum C, Fredrikson M: **Hypothalamic blood flow correlates positively with stress-induced cortisol levels in subjects with social anxiety disorder.** *Psychosom Med* 2006, **68**:859–862.
- Ziv M, Goldin P, Jazaieri H, Hahn K, Gross J: **Is there less to social anxiety than meets the eye? behavioral and neural responses to three socio-emotional tasks.** *Biol Mood Anxiety Disord* 2013, **3**:5.
- Kilts CD, Kelsey JE, Knight B, Ely TD, Bowman FD, Gross RE, Selvig A, Gordon A, Newport DJ, Nemeroff CB: **The neural correlates of social anxiety disorder and response to pharmacotherapy.** *Neuropsychopharmacology* 2006, **31**:2243–2253.
- Van Ameringen M, Mancini C, Szechtman H, Nahmias C, Oakman JM, Hall GBC, Pipe B, Farvolden P: **A PET provocation study of generalized social phobia.** *Psychiatry Res Neuroimaging* 2004, **132**:13–18.
- Furmark T: **Social phobia: overview of community surveys.** *Acta Psychiatr Scand* 2002, **105**:84–93.
- Wendt J, Lotze M, Weike A, Hosten N, Hamm A: **Brain activation and defensive response mobilization during sustained exposure to phobia-related and other affective pictures in spider phobia.** *Psychophysiology* 2008, **45**:205–215.
- Wendt J, Schmidt LE, Lotze M, Hamm AO: **Mechanisms of change: effects of repetitive exposure to feared stimuli on the brain's fear network.** *Psychophysiology* 2012, **49**:1319–1329.
- Wright CI, Fischer H, Whalen PJ, McInerney SC, Shin LM, Rauch SL: **Differential prefrontal cortex and amygdala habituation to repeatedly presented emotional stimuli.** *NeuroReport* 2001, **12**:379–383.
- Straube T, Mentzel H, Miltner W: **Neural mechanisms of automatic and direct processing of phobogenic stimuli in specific phobia.** *Biol Psychiatry* 2006, **59**:162–170.
- Stein MB, Simmons AN, Feinstein JS, Paulus MP: **Increased amygdala and insula activation during emotion processing in anxiety-prone subjects.** *Am J Psychiatry* 2007, **164**:318–327.
- Rauch SL, Savage CR, Alpert NM, Fischman AJ, Jenike MA: **The functional neuroanatomy of anxiety: a study of three disorders using positron emission tomography and symptom provocation.** *Biol Psychiatry* 1997, **42**:446–452.

45. Feinstein JS, Adolphs R, Damasio A, Tranel D: **The human amygdala and the induction and experience of fear.** *Curr Biol* 2011, **21**:34–38.
46. Rottenberg J, Ray RD, Gross JJ: **Emotion elicitation using films.** In *Handbook of emotion elicitation and assessment*. Edited by Coan JA, Allen JJB. New York: Oxford University Press; 2007:9–28.
47. Gerrards-Hesse A, Spies K, Hesse FW: **Experimental inductions of emotional states and their effectiveness: a review.** *Br J Psychol* 1994, **85**:55–78.
48. Fydrich T, Renneberg B, Schmitz B, Wittchen HU: *Strukturiertes klinisches interview für DSM-IV, Achse II (Persönlichkeitsstörungen)*. Göttingen: Hogrefe; 1997.
49. Wittchen H-U, Wunderlich U, Gruschwitz S, Zaudig M: *Strukturiertes klinisches interview für DSM-IV, Achse-I (SKID-I)*. Göttingen: Hogrefe; 1997.
50. Stangier U, Heidenreich T: **Liebowitz social anxiety scale.** In *Internationale Skalen für psychiatrie (International scales for psychiatry)*. Edited by Scalarum CIP. Weinheim: Beltz; 2005:299–306.
51. Hautzinger M, Bailer M, Worall H, Keller F: *Beck-depressions-inventar (BDI). Testhandbuch der deutschen Ausgabe*. Bern: Huber; 1995.
52. Talairach J, Tournoux P: *Co-planar stereotaxic atlas of the human brain: 3-dimensional proportional system: an approach to cerebral imaging*. Stuttgart: Thieme; 1988.
53. Eickhoff SB, Heim S, Zilles K, Amunts K: **Testing anatomically specified hypotheses in functional imaging using cytoarchitectonic maps.** *NeuroImage* 2006, **32**:570–582.
54. Eickhoff SB, Stephan KE, Mohlberg H, Grefkes C, Fink GR, Amunts K, Zilles K: **A new SPM toolbox for combining probabilistic cytoarchitectonic maps and functional imaging data.** *NeuroImage* 2005, **25**:1325–1335.
55. Maldjian JA, Laurienti PJ, Burdette JH: **Precentral gyrus discrepancy in electronic versions of the Talairach atlas.** *NeuroImage* 2004, **21**:450–455.
56. Maldjian JA, Laurienti PJ, Kraft RA, Burdette JH: **An automated method for neuroanatomic and cytoarchitectonic atlas-based interrogation of fMRI data sets.** *NeuroImage* 2003, **19**:1233–1239.
57. Tzourio-Mazoyer N, Landeau B, Papathanassiou D, Crivello F, Etard O, Delcroix N, Mazoyer B, Joliot M: **Automated anatomical labeling of activations in SPM using a macroscopic anatomical parcellation of the MNI MRI single-subject brain.** *NeuroImage* 2002, **15**:273–289.
58. Lancaster JL, Tordesillas-Gutiérrez D, Martínez M, Salinas F, Evans A, Zilles K, Mazziotta JC, Fox PT: **Bias between MNI and Talairach coordinates analyzed using the ICBM-152 brain template.** *Hum Brain Mapp* 2007, **28**:1194–1205.
59. Forman SD, Cohen JD, Fitzgerald M, Eddy WF, Mintun MA, Noll DC: **Improved assessment of significant activation in functional magnetic resonance imaging (fMRI): use of a cluster-size threshold.** *Magn Reson Med* 1995, **33**:636–647.
60. Cooney RE, Atlas LY, Joormann J, Eugene F, Gotlib IH: **Amygdala activation in the processing of neutral faces in social anxiety disorder: is neutral really neutral?** *Psychiatry Res* 2006, **148**:55–59.
61. Stein M, Goldin P, Sareen J, Zorrilla L, Brown G: **Increased amygdala activation to angry and contemptuous faces in generalized social phobia.** *Arch Gen Psychiatry* 2002, **59**:1027–1034.
62. Gentili C, Gobbi MI, Ricciardi E, Vanello N, Pietrini P, Haxby JV, Guazzelli M: **Differential modulation of neural activity throughout the distributed neural system for face perception in patients with social phobia and healthy subjects.** *Brain Res Bull* 2008, **77**:286–292.
63. Shah SG, Klumpp H, Angstadt M, Nathan PJ, Luan Phan K: *Amygdala and insula response to emotional images in patients with generalized social anxiety disorder*. Ottawa, ON: Canadian Medical Association; 2009.
64. Blair KS, Geraci M, Otero M, Majestic C, Odenheimer S, Jacobs M, Blair RJR, Pine DS: **Atypical modulation of medial prefrontal cortex to self-referential comments in generalized social phobia.** *Psychiatry Res Neuroimaging* 2011, **193**:38–45.
65. Klumpp H, Angstadt M, Phan KL: **Insula reactivity and connectivity to anterior cingulate cortex when processing threat in generalized social anxiety disorder.** *Biol Psychol* 2012, **89**:273–276.
66. Amir N, Klumpp H, Elias J, Bedwell JS, Yanasak N, Miller LS: **Increased activation of the anterior cingulate cortex during processing of disgust faces in individuals with social phobia.** *Biol Psychiatry* 2005, **57**:975–981.
67. Quadflieg S, Mohr A, Mentzel H, Miltner W, Straube T: **Modulation of the neural network involved in the processing of anger prosody: the role of task-relevance and social phobia.** *Biol Psychol* 2008, **78**:129–137.
68. Tamietto M, de Gelder B: **Neural bases of the non-conscious perception of emotional signals.** *Nat Rev Neurosci* 2010, **11**:697–709.
69. LeDoux J: **Emotion circuits in the brain.** *Annu Rev Neurosci* 2000, **23**:155–184.
70. Pessoa L, Adolphs R: **Emotion processing and the amygdala: from a 'low road' to 'many roads' of evaluating biological significance.** *Nat Rev Neurosci* 2010, **11**:773–783.
71. LeDoux J: **Fear and the brain: where have we been, and where are we going?** *Biol Psychiatry* 1998, **44**:1229–1238.
72. Öhman A, Mineka S: **Fears, phobias, and preparedness: toward an evolved module of fear and fear learning.** *Psychol Rev* 2001, **108**:483–522.
73. Lipka J, Miltner W, Straube T: **Vigilance for threat interacts with amygdala responses to subliminal threat cues in specific phobia.** *Biological Psychiatry* 2011, **70**:472–478.
74. Damasio AR, Grabowski TJ, Bechara A, Damasio H, Ponto LL, Parvizi J, Hichwa RD: **Subcortical and cortical brain activity during the feeling of self-generated emotions.** *Nat Neurosci* 2000, **3**:1049–1056.
75. Craig AD: **How do you feel – now? The anterior insula and human awareness.** *Nat Rev Neurosci* 2009, **10**:59–70.
76. Clark DM, Wells A: **A cognitive model of social phobia.** In *Social phobia: diagnosis, assessment, and treatment*. Edited by Heimberg RG, Liebowitz MR, Hope DA, Schneier FR. New York: Guilford Press; 1995:69–93.
77. Northoff G, Bermpohl F: **Cortical midline structures and the self.** *Trends Cogn Sci* 2004, **8**:102–107.
78. van der Meer L, Costafreda S, Aleman A, David AS: **Self-reflection and the brain: a theoretical review and meta-analysis of neuroimaging studies with implications for schizophrenia.** *Neurosci Biobehav Rev* 2010, **34**:935–946.
79. Mitchell JP, Banaji MR, Macrae CN: **The link between social cognition and self-referential thought in the medial prefrontal cortex.** *J Cogn Neurosci* 2005, **17**:1306–1315.
80. Clark DM, McManus F: **Information processing in social phobia.** *Biol Psychiatry* 2002, **51**:92–100.

doi:10.1186/2045-5380-4-6

**Cite this article as:** Boehme et al.: Area-dependent time courses of brain activation during video-induced symptom provocation in social anxiety disorder. *Biology of Mood & Anxiety Disorders* 2014 **4**:6.

**Submit your next manuscript to BioMed Central and take full advantage of:**

- Convenient online submission
- Thorough peer review
- No space constraints or color figure charges
- Immediate publication on acceptance
- Inclusion in PubMed, CAS, Scopus and Google Scholar
- Research which is freely available for redistribution

Submit your manuscript at  
www.biomedcentral.com/submit



## 4 Ergebnisse und Diskussion der Studien

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden drei Studien durchgeführt, welche die neuronalen Korrelate der sozialen Angst mit drei unterschiedlichen Paradigmen untersuchten. Die Stichproben aller drei Studien setzten sich zum einen aus Personen mit einer sozialen Angststörung und zum anderen aus gesunden Vergleichspersonen ohne soziale Ängste zusammen. In *Studie 1* standen die neuronalen Korrelate der Verarbeitung distinkter störungsrelevanter Reize und deren Einfluss auf kognitive Kontrollfunktionen im Fokus (emotionale Interferenz). Laut Kenntnisstand der Autorin der vorliegenden Arbeit ist dies die erste Studie, welche die neuronalen Korrelate der emotionalen Stroop-Interferenz bei Personen mit einer sozialen Angststörung untersuchte. Wie bereits weiter oben erwähnt, ist die Zahl der Symptomprovokations- und Antizipationsstudien, die die neuronalen Korrelate bei sozialängstlichen Personen untersuchen, begrenzt und die Ergebnisse aufgrund der gewählten Studiendesigns oftmals wenig valide. Insbesondere Studien, welche die Hirnaktivierungsmuster bei Personen mit vs. ohne eine soziale Angststörung untersuchten, während diese eine Rede hielten, sind aufgrund der Bewegungsartefakte durch das Sprechen problematisch. Hinzu kommt ein konfundierender Einfluss aufgrund der zu erwartenden Unterschiede bzgl. der Redeleistung zwischen Personen mit vs. ohne soziale Angst. Es ist zu erwarten, dass Personen mit einer sozialen Angststörung ihre Rede schneller beenden, ein geringeres Sprechtempo zeigen bzw. längere Pausen einlegen. Dies bestätigte sich u. a. in den Analysen der ‚Redeleistung‘ (siehe *Studie 2*). Aufgrund der gewählten Designs liefern *Studie 2* und *Studie 3* erstmals valide Ergebnisse bzgl. der hirnhysiologischen Grundlagen der Antizipation einer ‚öffentlichen‘ Redesituation bzw. Konfrontation mit störungsrelevanten Videos. In allen drei Studien standen Hirnregionen im Fokus, bei denen mehrfach eine Dysfunktion im Zusammenhang mit pathologischen sozialen Ängsten nachgewiesen wurde sowie Hirnregionen, bei denen eine abnorme Aktivierung aufgrund spezifischer Charakteristika des genutzten Stimulusmaterials oder des speziellen Studiendesigns vermutet wurde.

In *Studie 1* zeigten sich typische Reaktionsmuster bzgl. der störungsrelevanten Wörter. Personen mit sozialer Angst benötigten signifikant mehr Zeit für die Benennung der Schriftfarbe von störungsassozierten vs. neutralen Wörtern des aktuellen Trials (*fast stroop effect*; siehe McKenna & Sharma, 2004). Allerdings war der Gruppenvergleich lediglich marginal signifikant. Dies könnte in der Größe der untersuchten Stichproben begründet sein, die relativ klein ist im Vergleich zu den Stichprobengrößen in vergleichbaren Verhaltensstudien (siehe z. B. Becker et al., 2001; Mattia et al., 1993). Damit übereinstimmend ergab eine G\*Power-Analyse (<http://www.gpower.hhu.de>; Faul et al., 2007), dass die Stichprobengröße, gegeben der gefundenen Effektgröße, mindestens N = 25 je Gruppe betragen sollte. Der fehlende signifikante Gruppenunterschied könnte demnach

ein Power-Problem sein. Des Weiteren betonten Bar-Haim und Kollegen (2007) in ihrem Review, dass signifikante Reaktionszeitunterschieden zwischen ängstlichen Personen und einer Vergleichsstichprobe v. a. dann berichtet werden, wenn Extremgruppen verglichen wurden. Die Autoren weisen damit auf ein Problem bei Studien hin, welche die Probanden der Vergleichsstichprobe dahingehend auswählten, dass diese auf den verwendeten Fragebögen extrem niedrige Werte aufwiesen und somit die ‚Normal‘-Population schlecht repräsentieren. Die untersuchten Kontrollprobanden in *Studie 1* (sowie in *Studie 2* und *Studie 3*) wurden nicht dahingehend ausgewählt, dass sie den Gegenpol zur untersuchten Experimentalgruppe auf der Dimension soziale Angst darstellten, sondern das betreffende Einschlusskriterium für alle drei *Studien* der vorliegenden Arbeit besagte lediglich, dass die Diagnosekriterien einer sozialen Angststörung *nicht* erfüllt sein durften. Das Fehlen eines signifikanten Gruppenunterschiedes bzgl. der emotionalen Stroop-Interferenz könnte daher auch dem Umstand geschuldet sein, dass hier keine Extremgruppen verglichen wurden, sondern versucht wurde, mit der Vergleichsstichprobe die ‚Normal‘-Population zu repräsentieren.

Weder die behavioralen noch die fMRT-Daten der *Studie 1* weisen auf die Existenz von Übertragungseffekten bei sozialängstlichen Personen hin, welche die Verarbeitung der nachfolgenden Stimuli beeinflussen. Dies würde den Vorhersagen entsprechen, die Wyble et al. (2008) anhand ihres *computational* Modells treffen. Wyble und Kollegen (2008) vermuten bei Personen mit erhöhter *Trait*-Angst eine vermehrte Interferenz durch aktuelle und weniger durch vorangegangene emotionale Stimuli. Die Ergebnisse der *Studie 1* der vorliegenden Arbeit lassen also auf eine größere Bedeutung schneller bzw. hypervigilanter Prozesse bei Personen mit sozialer Angst schließen, wenn diese mit distinkten sozial bedrohlichen Reizen konfrontiert sind. An dieser Stelle sei aber darauf hingewiesen, dass das Ausbleiben von Übertragungseffekten ebenso auf die Größe des gewählten zeitlichen Abstands zwischen den einzelnen Wörtern zurückgeführt werden kann. Bisherige Studien, die Übertragungseffekte nachweisen konnten, nutzten kürzere Intertrialintervalle (z. B. 32 ms in der Studie von McKenna & Sharma, 2004 oder 1 s in der Studie von Waters et al., 2005). Allerdings ist die zeitliche Auflösung der fMRT nicht groß genug bzw. die damit untersuchten physiologischen Veränderungen zu träge, um neuronale Reaktionen auf Reize, die derart schnell aufeinander folgen, in ausreichendem Maße zu trennen (Bandettini & Cox, 2000). Daher kann die Frage bzgl. des Vorhandenseins von Übertragungseffekten bei Personen mit einer sozialen Angststörung anhand der Ergebnisse aus *Studie 1* nicht endgültig geklärt werden und bedarf weiterer Forschung.

In *Studie 1* zeigte sich eine erhöhte Aktivität der Amygdala bei Personen mit sozialer Angst in Reaktion auf sozial bedrohliche Wörter. Diese Hyperaktivität war begrenzt auf den aktuellen Trial



und im nachfolgenden Trial nicht mehr zu detektieren (so auch bei den anderen untersuchten Regionen). Ebenso zeigte sich eine gesteigerte Amygdalaaktivierung während der videoinduzierten Symptomprovokation (*Studie 2*) sowie während der Antizipation einer bevorstehenden öffentlichen Rede (*Studie 3*) bei den Personen mit einer sozialen Angststörung. Hier war die Hyperaktivierung der Amygdala auf die Anfangsphase der Symptomprovokation bzw. der Antizipation der bedrohlichen Redesituation begrenzt. Die Ergebnisse aller drei Studien lassen also auf eine initiale Hyperaktivierung der Amygdala bei Personen mit klinisch relevanter sozialer Angst schließen, die nicht nur bei dieser Patientengruppe, sondern generell bei Personen mit pathologischen Ängsten und auch bei nichtängstlichen Personen in Reaktion auf bedrohliche Reize vermutet wird (LeDoux, 2000; Öhman & Mineka, 2001). In der Literatur wird davon ausgegangen, dass die Angstreaktion bzgl. bedrohlicher Reize und Situationen nicht homogen ist, sondern hauptsächlich aus zwei Phasen besteht (*Hypervigilance-Avoidance-Hypothese*). In diesen Phasen werden auch Aktivierungsunterschiede in unterschiedlichen Hirnregionen vermutet. Am häufigsten konnte bis jetzt eine zeitlich variable Aktivierung der Amygdala gezeigt werden (z. B. Schulz et al., 2013; Weierich et al., 2010). Aber auch bei anderen Hirnregionen wurden Hinweise für zeitlich differenzielle Aktivierungen gefunden (z. B. Sladky et al., 2012; Wendt et al., 2008; Wendt et al., 2012; Wright et al., 2001).

Die Amygdala unterhält zahlreiche Verbindungen zum Hirnstamm und Hypothalamus. Nicht zuletzt prädisponiert diese Konnektivität die Amygdala als zentrale Schaltstelle in einem Frühwarnsystem vor bedrohlichen Reizen und Situationen und befähigt die Amygdala zur Regulation autonomer Angstreaktionen und allem Anschein nach auch zur Modulation der perzeptuellen Verarbeitung emotional salienter Reize (siehe Hofmann et al., 2012; LeDoux, 2000; Pessoa & Adolphs, 2010; Schulz et al., 2013; Tamietto & de Gelder, 2010). Damit im Zusammenhang steht die Annahme, dass die Aktivierung der Amygdala die selektive Informationsverarbeitung in sensorischen Kortexarealen über direkte Projektionen (Amaral et al., 2003; Freese & Amaral, 2005; Vuilleumier et al., 2002) oder neuromodulatorisch (z. B. Briand et al., 2007) beeinflusst. Bisherige Studien, welche die Aktivierungsunterschiede in sensorischen Kortexarealen bei Personen mit vs. ohne eine soziale Angststörung untersuchten, nutzten emotionale Gesichtsausdrücke und zeigten eine Hyperaktivierung visueller Areale während der Verarbeitung negativer emotionaler Gesichter (Mueller et al., 2009; Straube et al., 2005; Wieser et al., 2011, 2012) und dies v. a. während einer impliziten Aufgabenstellung (Straube et al., 2004). Diese Aktivierungsmuster wurden als Ursache für die oft berichteten Beeinträchtigungen der Reaktionszeiten in Distraktionsaufgaben interpretiert (z. B. Vuilleumier & Pourtois, 2007). Ängstliche Personen scheinen durch die Präsentation von störungsrelevanten Informationen abgelenkt zu sein (Schulz et al., 2013), obwohl diese nicht beachtet werden sollen. Analog dazu lassen sich die Ergebnisse der *Studie 1* interpretieren. Wäh-

rend der emotionalen Stroop-Aufgabe war bei Personen mit sozialer Angst der operculare Teil des linken inferioren frontalen Gyrus (IFG) stärker aktiviert. In dieser Region ist das Broca'sche Areal lokalisiert, welches eine bedeutende Funktion innerhalb der semantischen Verarbeitung von Wörtern einnimmt (z. B. Kuchinke et al., 2005; Vigneau et al., 2006). Zudem war die Aktivierung eines weiteren wichtigen posterior gelegenen Sprachareals mit dem Ausmaß der emotionalen Stroop-Interferenz korreliert. Je langsamer die Reaktion auf die störungsassoziierten vs. neutralen Wörter, umso größer war der Aktivierungsunterschied zwischen störungsassoziierten und neutralen Wörtern im linken angulären/supramarginalen Gyrus bei den sozialängstlichen Personen. Dies lässt auf eine gesteigerte sensorische Verarbeitung störungsrelevanter Wörter bei Personen mit sozialer Angst schließen, obwohl der Wortinhalt während der Benennung der Schriftfarbe ignoriert werden sollte. Sowohl die Hyperaktivierung im linken operculären IFG als auch die Korrelation der Reaktionszeiten mit der Aktivierung im angulären/supramarginalen Gyrus beschränken sich auf den aktuellen Trial (*fast stroop effect*) und waren im darauffolgenden Trial (*slow stroop effect*) nicht mehr zu detektieren. Dies steht im Einklang mit den Ergebnissen von Mueller et al. (2009), die zeigen konnten, dass die Aktivierung des fusiformen Gyrus während der Verarbeitung emotionaler Gesichter eher mit hypervigilanten Prozessen bei sozialängstlichen Personen assoziiert war. Während späterer Verarbeitungsschritte deuteten die Daten in der Studie von Mueller und Kollegen (2009) eher auf eine verringerte Beteiligung visueller Kortexareale bei emotional salienten Informationen hin, was die Autoren mit vermeidenden Prozessen der Aufmerksamkeitslenkung in Verbindung brachten.

Ebenso wie die Amygdala war auch der insuläre Kortex bei Personen mit sozialer Angst in allen drei Studien hyperaktiviert. Trotz der augenscheinlichen Ko-Aktivierung beider Strukturen gibt es wichtige Unterschiede zwischen den Aktivierungsmustern dieser beiden Areale. Die Amygdala reagiert eher mit einer initialen Hyperaktivierung auf störungsrelevante Reize und Informationen, welche sich dann relativ schnell wieder zurückbildet. Eine Habituation der insulären Hyperaktivierung bleibt jedoch, im Gegensatz zum Aktivierungsmuster der Amygdala, aus. Die übersteigerte Aktivierung des insulären Kortex ist bei Personen mit einer sozialen Angststörung über die gesamte Länge der Antizipationsphase zu beobachten (*Studie 2*). Ein etwas anderes Muster zeigte sich in *Studie 3*. Während der videoinduzierten Symptomprovokation ist der insuläre Kortex bei den sozialängstlichen Personen erst in der zweiten Hälfte der störungsrelevanten Videos bei den sozialängstlichen vs. gesunden Personen stärker aktiviert. Der insuläre Kortex wird mit einer gesteigerten Interozeption bei der Verarbeitung emotional bedeutsamer Stimuli assoziiert (z. B. Augustine, 1996; Craig, 2008) und eine Dysfunktion dieser Kortexregion wird innerhalb unterschiedlicher Angststörungen diskutiert (z. B. Etkin & Wager, 2007; Rauch et al., 1997; Shin & Liberzon, 2009). Der insuläre Kortex erhält Input von den Rezeptoren der Haut sowie den inneren Organen (Craig,

2002). Zudem bestehen Verbindungen mit Arealen, die für die Verarbeitung emotionaler Reize wichtig sind, z. B. zur Amygdala und zu präfrontalen Hirnstrukturen (Augustine, 1996). Nicht zuletzt aufgrund dieser Konnektivitäten wird der insuläre Kortex als wichtiges Bindeglied zwischen sensorischen und emotionalen Informationen angesehen (Augustine, 1996; Craig, 2008). Dabei scheint die Region v. a. an der Bewertung und dem Ausdruck intern erzeugter Emotionen beteiligt zu sein (Phan et al., 2002), wobei insbesondere der rechte anteriore Teil mit der Integration und dem Bewusstwerden internaler Informationen assoziiert wird (Craig, 2002, 2009). In allen drei Studien der vorliegenden Arbeit ist bei sozialängstlichen Personen der anteriore Teil des rechten insulären Kortex hyperaktiviert (während antizipatorischer Angst (*Studie 2*) und den störungsrelevanten Videos (*Studie 3*) war zudem ein anteriores Cluster im linken insulären Kortex bei den sozialängstlichen Personen hyperaktiviert). Dies weist darauf hin, dass Personen mit sozialer Angst zu einer vermehrten Fokussierung internaler Vorgänge neigen, wenn sie mit sozial bedrohlichen Informationen konfrontiert werden (*Studie 3*), selbst wenn diese noch in der Zukunft liegen (*Studie 2*) oder wenn der bedrohliche Informationsgehalt der dargebotenen Stimuli ignoriert werden soll (*Studie 1*). Aktivierungsunterschiede im insulären Kortex zwischen Personen mit einer sozialen Angststörung und gesunden Kontrollpersonen zeigen sich in *Studie 3* eher in der zweiten Hälfte der videoinduzierten Symptomprovokation. Dies könnte ein Hinweis darauf sein, dass eine abnorme Aktivierung des insulären Kortex und damit assoziierte Dysfunktionen bzgl. der Wahrnehmung internaler Vorgänge eher im späteren Verlauf der Angstreaktion nach einer initialen Phase der Hypervigilanz bei Personen mit sozialer Angst einsetzen. Ähnlich zählen auch andere Autoren eine vermehrte Interozeption eher zu den nachgeschalteten, vermeidenden und weniger zu den initialen Prozessen, wenn ängstliche Personen mit bedrohlichen Informationen konfrontiert werden (siehe z. B. Hofmann et al., 2012; Pineles & Mineka, 2005). Dabei ist v. a. eine gesteigerte Interozeption während sozial bedrohlicher Situationen bei sozialängstlichen Personen problematisch. Zum einen behindert die übermäßige Beachtung internaler Vorgänge eine adäquate Verarbeitung der externen situativen Gegebenheiten und verhindert damit eine adäquate soziale Reaktion und kann postsituativen Verzerrungen in der Verarbeitung des Erlebten nach sich ziehen (für einen Überblick siehe Heinrichs & Hofmann, 2001; Hirsch & Clark, 2004; Hofmann, 2007). Zum anderen führt eine erhöhte Interozeption bei Personen mit sozialer Angst zu einer gesteigerten Wahrnehmung von Angstsymptomen, was wiederum den Teufelskreis der Angst antreibt (z. B. Bögels et al., 1996; Wells & Papageorgiou, 1998; Woody, 1996; Woody & Rodriguez, 2000). Eine übermäßige Interozeption während sozial bedrohlicher Situationen ist daher allem Anschein nach ein wichtiger Faktor, der zur Aufrechterhaltung der Störung beiträgt.

Des Weiteren zeigte sich in *Studie 1* der vorliegenden Arbeit eine Hyperaktivierung des mPFC in Reaktion auf störungsrelevante vs. neutrale Wörter bei Personen mit sozialer Angst im Vergleich

zu den gesunden Kontrollpersonen. Zudem war das Ausmaß der emotionalen Interferenz (Reaktionszeitunterschiede) positiv mit der Aktivierung im mPFC korreliert. Ein derartiger Zusammenhang zeigte sich nur bei sozialängstlichen Personen, nicht aber bei den Kontrollprobanden. Eine gesteigerte Aktivierung im mPFC wird u. a. mit einer gesteigerten Selbstfokussierung der Aufmerksamkeit in Zusammenhang gebracht (Johnson et al., 2002; Mitchell et al., 2005; Ochsner et al., 2004). Speziell das gefundene Cluster aktivierter Voxel liegt in einer Hirnregion, die mit selbst-referentiellen Prozessen assoziiert wird (Amodio & Frith, 2006; Steele & Lawrie, 2004). Clark und Wells (1995) schreiben der vermehrten Selbstfokussierung der Aufmerksamkeit und den nachgeschalteten selbst-referentiellen Informationsverarbeitungsprozessen eine zentrale Rolle innerhalb der Aufrechterhaltung der sozialen Angststörung zu. Damit im Einklang stehen Ergebnisse, die zeigen, dass Personen mit einer sozialen Angststörung während der Konfrontation mit sozial evaluativen Informationen eine erhöhte Aktivierung des mPFC aufweisen (z. B. Blair et al., 2008a; Blair et al., 2010; Blair et al., 2011). Die Ergebnisse der *Studie 1* könnten somit einen Hinweis darauf geben, dass auch während der Verarbeitung störungsrelevanter Wörter vermehrt selbst-referentielle Prozesse bei Personen mit sozialer Angst ablaufen, insbesondere da die präsentierten störungsassoziierten Wörter auch Angstreaktionen wie Erröten oder Schwitzen thematisierten. Eine vermehrte Beschäftigung mit selbst-referentiellen Informationen während sozialer Bedrohung könnte dazu führen, dass weniger kognitive Ressourcen für die Bearbeitung der störungsrelevanten Wörter zur Verfügung stehen und somit die Farbbenennung dieser Wörter mehr Zeit in Anspruch nimmt. Nach Clark und Wells (1995) werden die selbst-referentiellen Informationen genutzt, um mentale Vorstellungen von sich selbst bzw. davon zu konstruieren, wie andere die betreffende Person wahrnehmen. Diese Vorstellungen sind entsprechend den negativen Erwartungen oder Erfahrungen verzerrt. Die mentalen Repräsentationen des Selbst führen dazu, dass die Betroffenen soziale Situationen als bedrohlich und gefährlich einschätzen und tragen so zu einer Reihe von verstärkenden Prozessen bei. In *Studie 2* und *Studie 3* ließ sich allerdings keine Hyperaktivierung des mPFC nachweisen. In der Tat wurden bisherige Hyperaktivierungen des mPFC v. a. während der Verarbeitung distinkter, störungsrelevanter Reize gefunden (z. B. Blair et al., 2008a; Blair et al., 2010; Blair et al., 2011; Labuschagne et al., 2012; Stein et al., 2002b). Während länger andauernder Symptomprovokation bzw. Antizipation sozial bedrohlicher Situationen scheinen eher andere Prozesse in den Vordergrund zu treten (z. B. interozeptive oder emotionsregulatorische Prozesse). Für weiterführende Interpretationen bedarf es allerdings weiterführende Untersuchungen.

Während der gesamten Länge der störungsassoziierten Videos zeigte sich eine gesteigerte Aktivierung eines Clusters im dorsalen ACC bei den sozialängstlichen Personen (*Studie 3*). Auch in *Studie 1* der vorliegenden Arbeit war der dorsalen ACC bei Personen mit einer sozialen Angststörung

hyperaktiviert. Allgemein wird dem ACC eine wichtige Rolle bei der Überwachung (*monitoring*) emotionaler Konflikte und innerhalb regulatorischer Einflüsse auf andere Strukturen, bspw. auf die Amygdala, über *top-down*-Mechanismen zugeschrieben (siehe z. B. Egner et al., 2008; Etkin et al., 2006). Eine Aktivierung in dieser Region könnte also eine regulierende Wirkung auf amygdaläre Hyperreaktionen während der Verarbeitung bedrohlicher Informationen widerspiegeln. Ähnlich konnten Mohanty et al. (2007) zeigen, dass sowohl der dorsale als auch der rostrale ACC die Aktivierung in der Amygdala vorhersagen (anscheinend mediiert über den dlPFC). Daher werden diverse präfrontale Regionen dahingehend diskutiert, dass sie die amygdaläre Hyperaktivierung herunterregulieren (Delgado et al., 2008; Hofmann et al., 2012). Dies könnten bspw. Problemlösestrategien oder Mechanismen der Affektregulation betreffen (Browning et al., 2010; Hofmann et al., 2012) und die gefundene Habituation der Amygdalahyperaktivierung erklären. Allerdings sind die genutzten Paradigmen sowie die zeitliche Auflösung der genutzten fMRT-Sequenzen für weiterführende Analysen und Interpretationen nicht geeignet. Zukünftige Studien sollten auch strukturelle sowie funktionelle Konnektivitätsanalysen mit einschließen.

In keiner der drei durchgeführten Studien zeigte sich eine differenzielle Aktivierung des OFC auf störungsrelevante Informationen bei den sozialängstlichen vs. gesunden Personen. Dem OFC werden zusammen mit anderen präfrontalen Kortexregionen (ACC, aber auch dmPFC und dlPFC) emotionsregulatorische Prozesse zugeschrieben (siehe Davidson et al., 2000; Kringelbach & Rolls, 2004; Ochsner et al., 2002; Ochsner & Gross, 2005; Rempel-Clower, 2007; Rolls & Grabenhorst, 2008). Damit im Einklang stehen Studien, die Aktivitätsveränderungen in diesen Hirnregionen bei Patienten mit Angststörungen v. a. nach therapeutischen Interventionen beschrieben (für einen Überblick siehe Hofmann et al., 2012; Rempel-Clower, 2007). In diesem Zusammenhang werden v. a. defizitäre *Reappraisal*-Techniken bei Personen mit Angststörungen diskutiert. Auch bei Personen mit einer sozialen Angststörung wurden bereits abnorme Aktivierungen im OFC berichtet (z. B. Quadflieg et al., 2008; Schmidt et al., 2010), allerdings scheinen die Ergebnisse bzgl. Aktivierungsunterschiede in dieser Region eher heterogen (Etkin & Wager, 2007; Freitas-Ferrari et al., 2010). Abnorme Aktivierungen dieser Hirnregion scheinen zudem nicht spezifisch für die soziale Angststörung zu sein (siehe Rempel-Clower, 2007). Welche Faktoren eine veränderte OFC-Aktivierung bei Personen mit einer (sozialen) Angststörung bedingen, ist noch unklar und bedarf weiterführender Untersuchungen. Die Studien der vorliegenden Arbeit weisen darauf hin, dass andere Prozesse, wie eine vermehrte Selbstfokussierung der Aufmerksamkeit bzw. selbstreferentielle Prozesse, bei sozialängstliche Personen im Vordergrund stehen, wenn sie sozial bedrohlichen Situationen antizipieren (*Studie 2*) bzw. direkt mit sozial bedrohlichen Situationen konfrontiert werden (*Studie 3*).

Beim Vergleich der Studien fällt auf, dass alle drei Paradigmen ähnliche Hirnstrukturen aktivieren. Allerdings scheinen bei der Antizipation einer sozial bedrohlichen Situation präfrontale Areale bei sozialängstlichen Personen eine geringere Rolle zu spielen. Aktivierungsunterschiede in präfrontalen Arealen bei Personen mit vs. ohne soziale Angststörung sind in *Studie 2* nicht zu finden. Die Aussagen bisheriger Studien zu den neuronalen Korrelaten der antizipatorischen sozialen Angst sind aus diversen Gründen (siehe Kap. 1.3.5) wenig valide. Die Ergebnisse der *Studie 2* und *Studie 3* weisen darauf hin, dass sozialängstliche Personen mit einer Phase initialer Hyperreaktion der Amygdala reagieren, unabhängig davon, ob es sich um eine antizipierte oder reale sozial bedrohliche Situation handelt. Allerdings scheinen während der anschließenden *Avoidance*-Phase unterschiedliche Mechanismen bei antizipierter vs. realer sozialer Bedrohung zum Tragen zu kommen. Während interozeptive Prozesse, welche vermutlich über eine gesteigerte Aktivierung im insulären Kortex vermittelt werden, sowohl bei antizipierter als auch bei realer sozialer Bedrohung eine Rolle zu spielen scheinen, bleiben Aktivierungsunterschiede in präfrontalen Arealen während antizipatorischer Angst aus. Dies könnte ein erster (valider) Hinweis darauf sein, dass emotionsregulatorische Prozesse während der Antizipation einer sozialen Situation bei sozialängstlichen Personen eher hintergründig sind, was dazu führt, dass sich die Angst bei Personen mit einer sozialen Angststörung vor einer sozial bedrohlichen Situation ‚aufschaukelt‘. Dies könnte bedeuten, dass die Betroffenen bereits mit einem hohen Angstlevel in die Situation gehen, bzw. sog. Sicherheits- oder Vermeidungsverhalten bereits durch die Antizipation einer sozial bedrohlichen Situation getriggert wird.

Ein weiterer Unterschied zwischen der antizipierten vs. realen Konfrontation mit sozial bedrohlichen Reizen bzw. Situationen ist das Aktivierungsmuster im ventralen Striatum. Eine abnorme Aktivierung in dieser Region bei Personen mit vs. ohne soziale Angst zeigte sich ausschließlich während der Antizipation sozial bedrohlicher Situationen (*Studie 2*) und korrelierte bei Personen mit einer sozialen Angststörung zudem mit der Höhe der angegebenen Angst vor der bevorstehenden Redesituation. Die verringerte Aktivierung des ventralen Striatums bei sozialängstlichen Personen wird mit einer geringeren Aktivität des dopaminergen Neurotransmittersystems in Verbindung gebracht (Sareen et al., 2007; Schneier et al., 2000; Tiihonen et al., 1997), was möglicherweise eine verminderte Anreizmotivation zur Folge hat (Schneier et al., 2000). Nach Wickelgren (1997) spielt das mesolimbische dopaminerge System eine wichtige Rolle bei zielgerichteten Reaktionen auf Reize, die eine positive Verstärkung versprechen. Daraus wurde geschlossen, dass eine geringere Aktivität des dopaminergen Systems bei Personen mit einer sozialen Angststörung dazu führt, dass soziale Reize eher mit drohender Ablehnung, Kritik oder Abwertung assoziiert sind und nicht mehr als Hinweisreize für eine verstärkende Erfahrung wahrgenommen werden (Hermann, 2002). Damit im Einklang stehen Befunde, die zeigen, dass sozial-

ängstliche Personen eine geringe Aktivierung des Nucleus accumbens aufweisen, wenn diese eine soziale Belohnung antizipierten (z. B. Richey et al., 2012). Die Ergebnisse der *Studie 2* der vorliegenden Arbeit weisen darauf hin, dass Personen mit sozialer Angst nicht nur bei der Antizipation eines *positiven* sozialen Feedbacks eine verringerte Aktivität des ventralen Striatums aufweisen, sondern auch während der Antizipation einer öffentlichen Redesituation, die mit sozialem Feedback assoziiert wurde (durch die Versuchsleiterin angekündigte Evaluation der Rede durch zwei andere Mitarbeiter). Dies könnte für das Vorhandensein dysfunktionaler Erwartungshaltungen bei den Personen mit einer sozialen Angststörung sprechen. Diese ungünstigen Erwartungshaltungen könnten dazu beitragen, dass sich sozialängstliche Personen in den gefürchteten Situationen eher misserfolgsorientiert verhalten (siehe auch Arbeiten zur Wahrnehmung der eigenen sozialen Kompetenz und von sozialem Feedback; z. B. Hoffmann, 2002; Wallace & Alden, 1995), was sich wiederum ungünstig in dem Gefüge verstärkender Prozesse innerhalb der sozialen Angstreaktion auswirkt und zur Aufrechterhaltung der Störung beiträgt (Hoffmann, 2002).

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass die Ergebnisse der drei *Studien* der vorliegenden Arbeit erstmals valide Rückschlüsse bzgl. der neuronalen Korrelate während der Konfrontation mit sozial bedrohlichen Reizen unter einer Ablenkungsbedingung sowie vor und während dem Durchleben einer sozial bedrohlichen Situation bei Patienten mit einer sozialen Angststörung zulassen. Die drei *Studien* der vorliegenden Arbeit können somit zu einem besseren und ganzheitlichen Verständnis abnormer Hirnaktivierungsmuster bei Personen mit klinisch relevanten sozialen Ängsten beitragen.

## 5 Zusammenfassung und Ausblick

Personen mit einer sozialen Angststörung durchleben in einer Vielzahl sozialer Situationen (z. B. eine Rede vor Publikum halten, in der Öffentlichkeit essen oder trinken) extreme Angstzustände (APA, 2013). Dem liegt eine pathologische Angst zugrunde, durch andere Personen negativ bewertet zu werden. Während der Verarbeitung bedrohungsassoziierter Informationen scheinen bei den Betroffenen eine Reihe abnormer Informationsverarbeitungsprozesse abzulaufen (für einen Überblick siehe Heinrichs & Hofmann, 2001). Dabei konnte wiederholt eine Aufmerksamkeitsverzerrung (*attentional bias*) bei Patienten mit einer sozialen Angststörung, aber auch bei Personen mit anderen Angststörungen sowie bei Personen mit subklinischen Ängsten nachgewiesen werden (Baert et al., 2011; Heinrichs & Hofmann, 2001; Hirsch & Clark, 2004; Williams et al., 1996). Die zugrundeliegenden neuronalen Korrelate des *attentional bias*, und insbesondere der emotionalen Interferenz, bei Patienten mit sozialer Angst sind bislang jedoch wenig erforscht. Auch die Hirnaktivierungsmuster während einer Symptomprovokation oder Antizipation einer sozial bedrohlichen Situation bei Personen mit einer sozialen Angststörung wurden bisher nur unzureichend untersucht. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden drei Studien durchgeführt, welche die neuronalen Korrelate der sozialen Angst anhand drei unterschiedlicher Paradigmen untersuchen. In der Literatur gibt es zunehmend Hinweise darauf, dass die Angstreaktion aus einer ersten hypervigilanten und einer daran anschließenden vermeidenden Phase besteht. In diesem Zusammenhang fokussieren neuere Untersuchungen auch zeitliche Aspekte der Hirnaktivierung (siehe z. B. Del Casale et al., 2012; Wendt et al., 2012). Allerdings sind die Befunde bzgl. der zweiten vermeidenden Phase bei Personen mit einer sozialen Angststörung eher inkonsistent (siehe Amir et al., 2003). Daher wurden in allen drei Studien der vorliegenden Arbeit auch zeitliche Veränderungen der Gehirnaktivierung während drei unterschiedlicher Paradigmen bei Personen mit einer sozialen Angststörung untersucht.

*Studie 1* untersucht erstmalig die neuronalen Korrelate der emotionalen Stroop-Interferenz bei Personen mit sozialer Angst. Die Ergebnisse zeigen, dass die emotionale Interferenz bei sozial-ängstlichen Personen mit abnormen Aktivierungsmustern in der Amygdala, im insulären Kortex und in frontalen Arealen sowie in einem anterior gelegenen Areal, das bei der Verarbeitung semantischer Informationen eine wichtige Rolle spielt, einhergeht. Darüber hinaus ist die Aktivierung eines posterioren Sprachareals, des ACC und des mPFC mit dem Ausmaß der emotionalen Stroop-Interferenz assoziiert, was für eine automatisch ablaufende Verarbeitung der semantischen Informationen spricht, welche in emotionalen Stroop-Aufgaben ignoriert werden sollen. Diese gesteigerte Verarbeitung des bedrohlichen Wortinhalts und nachfolgende regulatorische Mechanismen sind anscheinend ursächlich für die verlangsamte Reaktion bzgl. störungsassoziier-



ter Wörter. Die Ergebnisse weisen nicht darauf hin, dass der störungsassoziierte Wortinhalt auch die Verarbeitung des nachfolgenden Trials beeinflusst, obwohl sog. Übertragungseffekte bereits bei gesunden Personen nachgewiesen werden konnten. Dies könnte darauf hindeuten, dass sich die pathologische von der nicht pathologischen Angstreaktion (sowohl auf der Verhaltensebene als auch auf neuronaler Ebene) unterscheidet. Inwieweit sich die Angstreaktion bei Patienten mit einer sozialen Angststörung von der Angstreaktion bei Patienten mit anderen Angststörungen unterscheidet, kann aufgrund der wenigen replizierten Studien in diesem Bereich nicht geschlussfolgert werden.

*Studie 2* untersucht die Gehirnaktivierung bei sozialängstlichen Personen, während diese eine sozial bedrohliche Situation (öffentlichen Redesituation) antizipierten. Clark und Wells (1995) postulieren in ihrem kognitiven Informationsverarbeitungsmodell, dass bereits vor einer sozial bedrohlichen Situation eine Kaskade verschiedenster angstassoziiierter Prozesse angestoßen wird. Aufgrund der bisherigen Befundlage wurde eine Beteiligung der Amygdala, des insulären Kortex sowie frontaler Hirnareale bei Personen mit einer sozialen Angststörung während antizipatorischer Angst vorhergesagt (Etkin & Wager, 2007; Lorberbaum et al., 2004; Tillfors et al., 2002). Zudem wurden typische motivationale Defizite in Erwartung sozialer Situationen postuliert, was die Beteiligung striataler Regionen nach sich ziehen sollte (Jensen et al., 2003; Tom et al., 2007). Dementsprechend zeigen die Ergebnisse von *Studie 2* eine Dysfunktionalität der Amygdala und des insulären Kortex bei den sozialängstlichen Personen, wobei die Hyperaktivierung der Amygdala schnell zu habituieren scheint. Zudem konnte ein Aktivierungsunterschied im ventralen Striatum beobachtet werden, der mit dem Ausmaß der antizipatorischen Angst assoziiert war. Die *Studie 2* der vorliegenden Arbeit versucht den methodischen bzw. paradigmabezogenen Problemen bisheriger Antizipationsdesigns aus dem Weg zu gehen und kann damit erste valide Rückschlüsse auf die neuronalen Korrelate der antizipatorischen Angst bei Personen mit einer sozialen Angststörung liefern.

*Studie 3* der vorliegenden Arbeit untersucht die Gehirnaktivierungsmuster während einer videoinduzierten Symptomprovokation bei Patienten mit einer sozialen Angststörung. Es zeigte sich, dass die Amygdala v. a. in der ersten Hälfte der sozial bedrohlichen Videos in der Patientengruppe hyperaktiviert war, während die Aktivierung im insulären Kortex eher in der zweiten Hälfte ihr Maximum erreichte. Die Aktivierung frontaler Areale hingegen war zeitlich stabil. Bisherige Symptomprovokationsstudien bei Personen mit einer sozialen Angststörung nutzen v. a. eine Redesituation als symptomprovozierende Situation, was allerdings vielfältige, nicht zu vernachlässigende Probleme mit sich führt. Die Ergebnisse der wenigen Studien, welche andere Methoden zur Symptomprovokation nutzen, sind eher inkonsistent. Die Ergebnisse der *Studie 3* der vorliegenden Ar-

beit können daher entscheidend dazu beitragen, die ablaufenden Prozesse während der Konfrontation mit einer realistischen bedrohlichen Situation und die zugrunde liegenden neuronalen Korrelate bei Patienten mit einer sozialen Angststörung näher zu beleuchten, wobei konfundierende Effekte der Bedingungen weitestgehend ausgeschlossen werden können.

Fasst man die Ergebnisse der drei *Studien* der vorliegenden Arbeit zusammen, zeigt sich eine paradigmenergreifende abnorme Aktivierung der Amygdala und des insulären Kortex bei Personen mit einer sozialen Angststörung, was im Einklang mit bisherigen Befunden steht (für einen Überblick siehe Etkin & Wager, 2007). Zudem scheint die Hyperaktivierung der Amygdala zeitlich begrenzt zu sein. Das zeitliche Aktivierungsmuster der Amygdala in allen drei Studien der vorliegenden Arbeit spricht für die Annahme, dass die Amygdala bei der schnellen Detektion von Gefahren und damit innerhalb hypervigilanter Prozesse eine zentrale Rolle spielt (siehe LeDoux, 2003; Öhman & Mineka, 2001; Straube et al., 2010b; Whalen, 1998). Infolge der schnellen Gefahrendetektion wird vermehrt Aufmerksamkeit auf die bedrohlichen Informationen gelenkt (Cisler & Koster, 2010). Es existieren Hinweise darauf, dass die Amygdala im weiteren Verlauf der Angstreaktion an der Zuweisung von Verarbeitungsressourcen beteiligt ist (z. B. Pessoa & Adolphs, 2010) und über die weitreichenden Verbindungen zu sensorischen Kortexarealen die anschließende sensorische Verarbeitung der bedrohlichen Reize beeinflusst. Dafür spricht die in *Studie 1* gefundene Hyperaktivität des opercularen Teils des linken IFG bzw. der gefundene korrelative Zusammenhang zwischen der emotionalen Stroop-Interferenz und der Aktivierung im linken angularen/supramarginalen Gyrus bei den sozialängstlichen Personen. Diese Regionen scheinen entscheidend an der semantischen Verarbeitung beteiligt zu sein (z. B. Alexander et al., 1989; Carlson, 2004; Vigneau et al., 2006). Hervorzuheben ist, dass diese Hirnareale bei Patienten mit einer sozialen Angststörung hyperaktiviert sind, obwohl der Wortinhalt ignoriert werden sollte. Dies weist darauf hin, dass die störungsrelevanten im Vergleich zu den neutralen Wörtern von Personen mit einer sozialen Angststörung vermehrt semantisch verarbeitet werden. Der insuläre Kortex wird während der Verarbeitung salienter Informationen mit einer vermehrten Wahrnehmung internaler Vorgänge assoziiert (Craig, 2002; Critchley et al., 2003; Critchley et al., 2004) und daher insbesondere als neuronales Korrelat der sozialen Angst diskutiert. Das gefundene Aktivierungsmuster dieser Region weist darauf hin, dass Dysfunktionen, die mit einer Hyperaktivierung in dieser Region assoziiert sind, eher der *Avoidance*-Phase zugeschrieben werden können. Ähnlich zählen einige Autoren die vermehrte Neigung der Interozeption bei Personen mit Angststörungen eher zum Vermeidungsverhalten (z. B. Clark & Wells, 1995; Hofmann et al., 2012), wodurch die Aufmerksamkeit von den äußeren situativen Gegebenheiten weg auf internale körperliche Vorgänge gelenkt wird. Dabei ist die Aufmerksamkeitslenkung auf die eigenen physischen Angstreaktionen bei sozialängstlichen Personen in besonderem Maße problematisch, da ein Kern der Symp-

tomatik der sozialen Angststörung das Verbergen der eigenen Unsicherheit und eigener Angstsymptome ist. Die vermehrte Aufmerksamkeit und Wahrnehmung von internalen Vorgängen und körperlichen Angstreaktionen schürt wiederum die Ängstlichkeit (Bögels et al., 1996; Wells & Papageorgiou, 1998; Woody, 1996; Woody & Rodriguez, 2000) und wird daher als ein bedeutender aufrechterhaltender Faktor dieses Störungsbildes diskutiert. Ebenso sind dysfunktionale kognitive und über die Maßen selbst-referentielle Prozesse charakteristisch für Personen mit einer sozialen Angststörung (Clark & McManus, 2002; Clark & Wells, 1995; Heimberg et al., 1995). Diese Prozesse sowie eine ineffektive Regulation angstbezogener Symptome werden insbesondere frontalen Arealen zugeschrieben (Etkin et al., 2006; Johnson et al., 2002; Mitchell et al., 2005; Northoff et al., 2006; Ochsner & Gross, 2005). Entsprechend konnte eine abnorme Funktionalität frontaler Areale bei sozialängstlichen Personen während sozialer Bedrohung gefunden werden (z. B. Blair et al., 2008a; Blair et al., 2010; Goldin & Gross, 2010; Labuschagne et al., 2012; Phan et al., 2013; Pujol et al., 2013; Quadflieg et al., 2008; Schmidt et al., 2010). Die Ergebnisse der drei *Studien* der vorliegenden Arbeit deuten darauf hin, dass Aktivierungsunterschiede in frontalen Arealen auf die Konfrontation mit realen Reizen bzw. Situationen beschränkt sind und weniger bei der Antizipation sozial bedrohlicher Situationen eine Rolle zu spielen scheinen. Die Ergebnisse legen nahe, dass die antizipatorische Angst bei Personen mit einer sozialen Angststörung zumindest teilweise die gleichen automatischen Prozesse hervorruft wie die Angst während einer aktuellen sozial bedrohlichen Situation. Allerdings scheinen kognitive Kontrollfunktionen und regulatorische Mechanismen im Vorfeld einer sozialen Situation bei sozialängstlichen Personen eher in den Hintergrund zu treten. Während der Antizipation sozial bedrohlicher Situationen wurden allerdings auch abnorme Aktivierungen in Hirnarealen gefunden, die mit Prozessen assoziiert werden, die eine angemessene Verarbeitung der sozialen Situation behindern und somit den Teufelskreis der Angst weiter antreiben. Die gefundenen striatalen Aktivierungsunterschiede lassen auf motivationale Defizite bzw. auf das Fehlen einer Belohnungserwartung schließen. Diese könnten zudem dazu beitragen, dass die gefürchteten Situationen nicht aufgesucht, sondern von den Betroffenen vermieden werden, bzw. dass erforderliche Verhaltensweisen nur unzureichend gezeigt werden.

Die Befunde der drei *Studien* der vorliegenden Arbeit deuten darauf hin, dass die Angstreaktion bei sozialängstlichen Personen aus mehr als nur einer Phase besteht. Die Ergebnisse lassen vermuten, dass zuerst eine hypervigilante Phase statt zu finden scheint, welche vermutlich automatisch und unbewusst Verarbeitungsprozesse bedrohlicher Informationen beinhaltet und zu einer bevorzugten und tieferen Verarbeitung störungsassoziierter Stimuli führt. Diese initiale Furchtreaktion bestimmt entscheidend die weiteren Verarbeitungsschritte und scheint an der Entstehung und Aufrechterhaltung der sozialen Angststörung maßgeblich beteiligt zu sein (Pejic et al., 2013).

Nach dieser hypervigilanten Phase folgt eine Phase der Vermeidung (*Avoidance*), welche mit abnormen Aktivierungen in anderen Hirnarealen assoziiert werden kann. Dabei ist v. a. der insuläre Kortex bei Personen mit einer sozialen Angststörung hyperaktiviert, was mit einer vermehrten Interozeption assoziiert wird. Diese Hyperaktivität tritt bereits auf, wenn eine sozial bedrohliche Situation antizipiert wird. Während der Konfrontation mit real bedrohlichen Situationen scheinen zudem präfrontale Areale v. a. innerhalb der zweiten vermeidenden Phase bei sozialängstlichen Personen eine Rolle zu spielen, was mit verstärkten selbst-referentiellen und emotionsregulatorischen Prozessen sowie Kontrollmechanismen, die der gesteigerten initialen Angstreaktion entgegen wirken sollen, in Verbindung gebracht wird. Hauptsächlich die interozeptiven und selbst-referentiellen Prozesse, die dazu führen, dass die bedrohlichen Informationen der äußeren Umwelt vermieden werden, wirken angststeigernd und führen häufig zu einem ‚Aufschaukeln‘ der Angst. Zukünftige Studien sollten diesen unterschiedlichen Phasen der pathologischen Angstreaktion mehr Beachtung schenken und insbesondere den Zeitverlauf der zugrunde liegenden neuronalen Aktivierungen näher untersuchen. Zudem ist es wichtig zu unterscheiden, ob eine soziale Bedrohung aktuell ist oder noch in der Zukunft liegt. In weiterführenden Studien sollten daher auch die neuronalen Korrelate der antizipatorischen sozialen Angst näher untersucht werden. Die ablaufenden Prozesse vor einer sozial bedrohlichen Situation scheinen hochgradig dysfunktional und mit defizitären emotionsregulatorischen Prozessen assoziiert zu sein. Dies führt mit hoher Wahrscheinlichkeit zur Aufrechterhaltung der Störung und spielt somit auch im therapeutischen Setting eine Rolle.

## 6 Summary

Individuals suffering from social anxiety disorder show exaggerated fear responses in social situations (e.g., speaking in front of an audience, eating or drinking in the presence of others; APA, 2013). This is due to a pathological fear of being negatively evaluated by other people. It has been shown that threat-indicating information causes a variety of information processing biases in individuals suffering from social anxiety (for an overview see Heinrichs & Hofmann, 2001). In particular, an attentional bias has been found repeatedly in patients with social anxiety disorder, but also in individuals with other anxiety disorders or subclinical anxiety (Baert et al., 2011; Heinrichs & Hofmann, 2001; Hirsch & Clark, 2004; Williams et al., 1996). However, the neural correlates of attentional bias or emotional interference have been poorly investigated in patients suffering from social anxiety. Similarly, brain activation in symptom-provoking situations or while anticipating a socially threatening situation has been insufficiently investigated in socially anxious individuals. The present thesis consists of three studies that investigated the neural correlates of social anxiety by using three different paradigms. There is a growing body of studies indicating that the anxiety response consists of at least two phases: a primary phase of hypervigilance and a subsequent avoidance phase. Accordingly, there is also a growing body of functional imaging studies that focus on the time course of brain activation during the processing of threatening information (e.g., Del Casale et al., 2012; Wendt et al., 2012). However, reported results concerning the avoidance phase in individuals with social anxiety disorder are inconsistent (see Amir et al., 2003). Hence, the three studies of the present thesis focused on the time course of brain activation in the three used paradigms in persons suffering from social anxiety disorder.

*Study 1* broke new ground by investigating for the first time the neural basis of the emotional Stroop interference in patients with social anxiety. The results showed that emotional interference in socially anxious individuals is associated with abnormal activation in the amygdala, insula, and frontal cortex areas, as well as in a brain region that seems to play an important role in semantic processing. Additionally, patients' brain activation in amongst others a posterior language area was correlated with the amount of emotional interference. This might indicate an extended processing of semantic information in socially anxious patients, which seemed to take place automatically, although in emotional Stroop tasks semantic information was to be ignored. This automatism in semantic information processing, combined with subsequent emotion-regulating mechanisms, may cause observed reaction time latencies in response to disorder-related words in patients with social anxiety. Results did not suggest that the disorder-related words also affect the processing of the subsequent trial, although so-called carry over effects have been shown in healthy individuals. This might indicate that pathological and non-pathological anxiety responses

## Summary

are different (at the behavioral as well as the neural level), at least concerning carry over effects. To what extent the social anxiety response differs from other clinically relevant anxiety responses cannot be deduced due to a lack of studies.

*Study 2* investigated brain activation in socially anxious individuals when social threat (public speaking task) was anticipated. According to their cognitive information processing model, Clark and Wells (1995) hypothesize that a variety of different processes associated with anxiety will take place even before a socially threatening situation is entered into. Previous investigations of anticipatory anxiety in patients with social anxiety disorder indicate an involvement of the amygdala, insula, and frontal brain areas (Etkin & Wager, 2007; Lorberbaum et al., 2004; Tillfors et al., 2002). Accordingly, the results in *study 2* indicate greater activation in the amygdala and insula in patients with social anxiety disorder, and amygdala hyperactivation seems to habituate relatively fast. In addition, motivational deficits were postulated when socially anxious patients anticipate social situations, which might be due to abnormal striatal activation (Jensen et al., 2003; Tom et al., 2007). Accordingly, in *study 2* a differential activation was found in ventral striatum and this was correlated with the amount of anticipatory anxiety. The results of existing studies that investigated neural correlates of anticipatory anxiety in socially anxious patients should be considered critically due to confounding effects. *Study 2* of this thesis tried to solve the problems associated with the methods and paradigms that have been used in previous studies and it can therefore serve as the first study to offer valid results concerning the neural correlates of anticipatory anxiety in patients suffering from social anxiety disorder.

*Study 3* of the thesis investigated brain activation during video-induced symptom provocation in patients with social anxiety disorder. Results showed that in patients suffering from social anxiety disorder, the amygdala was hyperactivated in the first half of a socially threatening video presentation and differential activation in the insula was greater in the second half. Frontal cortex hyperactivation was not restricted to either the first or second video phase but was present during the whole video presentation. Existing symptom provocation studies mainly used public speaking tasks to produce symptoms in patients suffering from social anxiety disorder, but this could involve a number of problems. The results of the few existing studies that used other methods for provoking symptoms are inconsistent. The newly created paradigm that was used in *study 3* tries to exclude these confounding effects. Therefore, the results presented here could enable a better understanding of the neural processes during the confrontation with a real socially threatening situation and should help in exploring the underlying neural correlates of social anxiety disorder.

In conclusion, the results of the three *studies* of this thesis indicate an abnormal amygdala and insula activation in patients with social anxiety disorder, which is in accordance with existing find-

## Summary

ings on social anxiety disorder (for an overview see Etkin & Wager, 2007). Additionally, amygdala hyperactivation seems to be temporally restricted. The time course of amygdala activation in all three *studies* points to the amygdala as being important in rapid threat detection and therefore essential during the first phase of hypervigilance (see LeDoux, 2003; Öhman & Mineka, 2001; Straube et al., 2010b; Whalen, 1998). The rapid threat detection might be the cause of more attention being drawn to the threatening information (Cisler & Koster, 2010). There is evidence that the amygdala is involved in directing processing resources (e. g., Pessoa & Adolphs, 2010) and can affect subsequent sensory processing of threatening stimuli via wide-ranging connections to sensory cortex areas. This is supported by findings in *study 1*, specifically hyperactivation of the left opercular IFG and the correlation between the amount of emotional stroop interference and activation in the left angular/supramarginal gyrus in socially anxious patients. These regions seem to be especially involved in semantic information processing (e. g., Alexander et al., 1989; Carlson, 2004; Vigneau et al., 2006). It needs to be emphasized that these regions are involved to an abnormal extent in patients with social anxiety disorder, although the meaning of the words had to be ignored. This indicates that in socially anxious patients the processing of disorder-relevant information is prioritized in comparison to the processing of neutral information. The insula might be associated with greater perception of internal states when salient information is presented (Craig, 2002; Critchley et al., 2003; Critchley et al., 2004) and therefore the insula should be particularly involved in social anxiety. The pattern of activation found in this region indicates that dysfunctions which are associated with heightened activation in the insula should rather be ascribed to the avoidance phase of the anxiety response. Similarly, some authors define as avoidance behavior the tendency toward heightened interoception in patients with anxiety disorders, where attention is directed away from the external environment and toward internal bodily states (e. g., Clark & Wells, 1995; Hofmann et al., 2012). In this context, increased attention to physical states seems to be particularly problematic in social anxiety disorder, because affected individuals try to hide any outer signal of insecurity or anxiety. However, it is known that heightened perception of, and attention to, physical reactions of anxiety will cause increased anxiety (Bögels et al., 1996; Wells & Papageorgiou, 1998; Woody, 1996; Woody & Rodriguez, 2000) and therefore seem to be a significant factor in maintaining the disorder. Similarly, dysfunctional cognitions and excessive self-referential processes are characteristic of patients with social anxiety disorder (Clark & McManus, 2002; Clark & Wells, 1995; Heimberg et al., 1995). These processes, as well as an augmented need to regulate anxiety symptoms, have been ascribed to functional abnormalities in frontal brain areas (Etkin et al., 2006; Johnson et al., 2002; Mitchell et al., 2005; Northoff et al., 2006; Ochsner & Gross, 2005). Accordingly, activation differences in these brain regions are found in patients with social anxiety disorder (e. g., Blair et al., 2008a; Blair et al., 2010; Goldin & Gross,

## Summary

2010; Labuschagne et al., 2012; Phan et al., 2013; Pujol et al., 2013; Quadflieg et al., 2008; Schmidt et al., 2010). Results of the three *studies* of the present thesis indicate that the abnormal activation in frontal brain areas might be of special relevance during an actual confrontation with threatening stimuli or situations and less relevant during the anticipation of such stimuli or situations. Results indicate that anticipatory anxiety in patients suffering from social anxiety disorder is to some extent comparable to real anxiety in actual socially threatening situations, with the exception of frontal brain activation that might be implicated in cognitive control and emotion regulation. However, during anticipation of socially threatening situations, other brain areas showed abnormal activation patterns that were associated with processes that might impede adequate processing of the situational information and therefore perpetuate a vicious circle of anxiety. The striatal activation differences found might indicate insufficient motivation and deficient reward anticipation. This might contribute toward the phenomenon that socially anxious individuals tend to avoid socially threatening situations or insufficiently demonstrate adequate social behavior.

In summary, results from the three *studies* indicate that anxiety reaction consists of more than one phase. The results imply that there is first a hypervigilant phase, which might include automatic and unconscious processing of threatening information and which seems to lead to a prioritized processing of disorder-relevant information. Of special relevance seems to be an amygdala hyperactivation within this first phase of anxiety reaction. The initial phase substantially affects subsequent information processing and appears to contribute to the development and maintenance of the disorder (Pejic et al., 2013). After this hypervigilant phase comes an avoidance phase which might be associated with functional abnormalities in different brain areas. In social anxiety disorder, heightened activation in the insula seems to play an important role and might be associated with heightened interoception. Insula hyperactivation is found even when the socially threatening situation is anticipated. During real threatening situations, activation differences in prefrontal areas, especially in the second avoidance phase, occur in patients with social anxiety disorder – differences which might be associated with heightened self-referential and emotion-regulating processes, and controlling mechanisms, which should be antagonistic to the initial anxiety phase. The interoceptive and self-referential processes in particular, which cause avoidance of threatening information from the external environment, are anxiety-inducing and lead to an amplification of anxiety. Future studies should pay more attention to these different phases of the anxiety response and investigate the time course of the underlying brain activation. Additionally, it is important to differentiate between actual and future social threat. Further studies therefore need to investigate more closely neural correlates of anticipatory social anxiety. The processes that take place before a person enters into a socially threatening situation seem to be highly dysfunctional and deficient in emotion regulation. This very probably leads to maintenance of the



## Summary

disorder and might therefore be important in relation to the therapeutic treatment of the disorder.

## Abbildungsverzeichnis

(ohne die Abbildungen der bereits veröffentlichten *Manuskripte 2 und 3*)

<i>Abbildung 1</i> .....	13
Das kognitive Informationsverarbeitungsmodell nach Clark & Wells (1995); modifiziert nach Stangier et al. (2009)	
<i>Abbildung 2</i> .....	62
Reaction time differences for fast (NS – NN) and slow stroop effect (SN – NN) in patients with social anxiety disorder (SAD) and healthy control subject (HC). * indicates significant differences	
<i>Abbildung 3</i> .....	62
Effect of the actual trial (NS > NN). Patients with social anxiety disorder (SAD) display an enhanced activation in the left amygdala (a), right (b) and left insula (c), medial prefrontal cortex [mPFC; (d)], dorsal anterior cingulate cortex [ACC; (e)], and left opercular inferior frontal gyrus [IFG; (f)] as compared to healthy control subjects (HC). Statistical parametric maps are overlaid on an averaged T1 scan (radiological convention: left = right). The plots at the right side display contrasts of parameter estimates (mean $\pm$ standard error for maximally activated voxel)	
<i>Abbildung 4</i> .....	63
The amount of fast stroop effect as measured by reaction time difference (NS – NN) was positively correlated with brain activation in (a) medial prefrontal cortex (mPFC), (b) dorsal anterior cingulate cortex (ACC), and (c) left angular/supramarginal gyrus in patients with social anxiety disorder. Statistical parametric maps are overlaid on an averaged T1 scan. The scatter plots at the right side display the relationship between contrasts of parameter estimates (NS – NN) and means of reaction time differences (NS – NN)	

## Tabellenverzeichnis

(ohne die Tabellen der bereits veröffentlichten *Manuskripte 2 und 3*)

<i>Table 1</i> .....	60
Demographic and questionnaire characteristics for patients with social anxiety disorder (SAD) and healthy control subjects (HC) concerning age, education, symptom severity (LSAS), and depression (BDI)	
<i>Table 2</i> .....	60
Reaction times (in ms) and accuracy (in %) scores of the four stimulus pairs (NN: neutral – neutral; NS: neutral – social; SN: social – neutral; SS: social – social) in patients with social anxiety disorder (SAD) and healthy control (HC) subjects (standard deviation are displayed in parentheses)	
<i>Table 3</i> .....	61
Post scanning rating data of unpleasantness, arousal, and threat to neutral and social words by patients with social anxiety disorder (SAD) and healthy control (HC) subjects (standard deviation are displayed in parentheses)	

## Literaturverzeichnis

- Adolphs, R. (2003). Is the Human Amygdala Specialized for Processing Social Information? *Annals of the New York Academy of Sciences*, 985(1), 326-340.
- Adolphs, R. (2007). Looking at other people: mechanisms for social perception revealed in subjects with focal amygdala damage. *Novartis Found Symp*, 278, 146-159; discussion 160-144, 216-121.
- Adolphs, R. (2010). What does the amygdala contribute to social cognition? *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1191(1), 42-61.
- Adolphs, R., & Spezio, M. (2006). Role of the amygdala in processing visual social stimuli. In G. E. M. J. J. K. S. Anders & D. Wildgruber (Eds.), *Progress in Brain Research* (Vol. Volume 156, pp. 363-378): Elsevier.
- Adolphs, R., Tranel, D., Hamann, S., Young, A.W., Calder, A.J., Phelps, E.A., . . . Damasio, A.R. (1999). Recognition of facial emotion in nine individuals with bilateral amygdala damage. *Neuropsychologia*, 37(10), 1111-1117.
- Åhs, F., Furmark, T., Michelgård, Å., Långström, B., Appel, L., Wolf, O.T., . . . Fredrikson, M. (2006). Hypothalamic Blood Flow Correlates Positively With Stress-Induced Cortisol Levels in Subjects With Social Anxiety Disorder. *Psychosomatic Medicine*, 68(6), 859-862.
- Alden, L.E., Teschuk, M., & Tee, K. (1992). Public self-awareness and withdrawal from social interactions *Cognitive Therapy and Research*, 16(3), 249-267.
- Alexander, M., Hiltbrunner, B., & Fischer, R.S. (1989). Distributed anatomy of transcortical sensory aphasia. *Archives of Neurology*, 46(8), 885-892.
- Algom, D., Chajut, E., & Lev, S. (2004). A rational look at the emotional stroop phenomenon: a generic slowdown, not a stroop effect. *J Exp Psychol Gen*, 133(3), 323-338.
- Almeida, I., van Asselen, M., & Castelo-Branco, M. (2013). The role of the amygdala and the basal ganglia in visual processing of central vs. peripheral emotional content. *Neuropsychologia*(0).
- Amaral, D.G., Behniea, H., & Kelly, J.L. (2003). Topographic organization of projections from the amygdala to the visual cortex in the macaque monkey. *Neuroscience*, 118(4), 1099-1120.
- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders - DSM-5* (5 ed.). Arlington: American Psychiatric Association.
- Amir, N., Foa, E.B., & Coles, M.E. (1998). Automatic activation and strategic avoidance of threat-relevant information in social phobia. *J Abnorm Psychol*, 107(2), 285-290.
- Amir, N., Klumpp, H., Elias, J., Bedwell, J.S., Yanasak, N., & Miller, L.S. (2005). Increased activation of the anterior cingulate cortex during processing of disgust faces in individuals with social phobia. *Biol Psychiatry*, 57(9), 975-981.
- Amir, N., Klumpp, J.E.H., & Przeworski, A. (2003). Attentional bias to threat in social phobia: facilitated processing of threat or difficulty disengaging attention from threat? *Behaviour Research and Therapy*, 41(11), 1325-1335.
- Amir, N., McNally, R.J., Riemann, B.C., Burns, J., Lorenz, M., & Mullen, J.T. (1996). Suppression of the emotional Stroop effect by increased anxiety in patients with social phobia. *Behav Res Ther*, 34(11-12), 945-948.
- Amodio, D.M., & Frith, C.D. (2006). Meeting of minds: the medial frontal cortex and social cognition. *Nat Rev Neurosci*, 7(4), 268-277.
- Anderson, E.R., & Hope, D.A. (2009). The relationship among social phobia, objective and perceived physiological reactivity, and anxiety sensitivity in an adolescent population. *Journal of Anxiety Disorders*, 23(1), 18-26.
- Armony, J.L., Corbo, V., Clement, M.H., & Brunet, A. (2005). Amygdala response in patients with acute PTSD to masked and unmasked emotional facial expressions. *Am J Psychiatry*, 162(10), 1961-1963.
- Arnsten, A.F.T. (2009). Stress signalling pathways that impair prefrontal cortex structure and function. *Nat Rev Neurosci*, 10(6), 410-422.

- Asmundson, G.J.G., & Stein, M.B. (1994). Selective processing of social threat in patients with generalized social phobia: Evaluation using a dot-probe paradigm. *Journal of Anxiety Disorders*, 8(2), 107-117.
- Association, A.P. (2000). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders - Text revision - DSM-IV-TR* (4 ed.). Washington, DC: American Psychiatric Association.
- Augustine, J.R. (1996). Circuitry and functional aspects of the insular lobe in primates including humans. *Brain Res Brain Res Rev*, 22(3), 229-244.
- Baert, S., Koster, E.H.W., & De Raedt, R. (2011). Modification of Information-Processing Biases in Emotional Disorders: Clinically Relevant Developments in Experimental Psychopathology. *International Journal of Cognitive Therapy*, 4(2), 208–222.
- Bandettini, P.A., & Cox, R.W. (2000). Event-related fMRI contrast when using constant interstimulus interval: Theory and experiment. *Magnetic Resonance in Medicine*, 43(4), 540-548.
- Banzett, R.B., Mulnier, H.E., Murphy, K., Rosen, S.D., S. Wise, R.J., & Adams, L. (2000). Breathlessness in humans activates insular cortex. *Neuroreport*, 11(10), 2117-2120.
- Bar-Haim, Y., Lamy, D., Pergamin, L., Bakermans-Kranenburg, M.J., & van IJzendoorn, M.H. (2007). Threat-Related Attentional Bias in Anxious and Nonanxious Individuals: A Meta-Analytic Study. *Psychological Bulletin*, 133(1), 1-24.
- Barlow, D.H. (2002). *Anxiety and its disorders: The nature and treatment of anxiety and panic*. New York: Guilford Press.
- Beck, A.T. (1976). *Cognitive therapy and the emotional disorders*. New York: International University Press.
- Beck, A.T., Emery, G., & Greenberg, R.L. (1985). *Anxiety Disorders and Phobias: A Cognitive Perspective*. New York: Basic Books.
- Becker, E.S., Rinck, M., Margraf, J., & Roth, W.T. (2001). The emotional Stroop effect in anxiety disorders: General emotionality or disorder specificity? *Journal of Anxiety Disorders*, 15(3), 147-159.
- Beidel, D.C., Turner, S.M., & Dancu, C.V. (1985). Physiological, cognitive and behavioral aspects of social anxiety. *Behaviour Research and Therapy*, 23(2), 109-117.
- Berlin, H.A., Rolls, E.T., & Iversen, S.D. (2005). Borderline personality disorder, impulsivity, and the orbitofrontal cortex. *Am J Psychiatry*, 162(12), 2360-2373.
- Birbaumer, N., Grodd, W., Diedrich, O., Klose, U., Erb, M., Lotze, M., . . . Flor, H. (1998). fMRI reveals amygdala activation to human faces in social phobics. *Neuroreport*, 9(6), 1223-1226.
- Birbaumer, N., Veit, R., Lotze, M., Erb, M., Hermann, C., Grodd, W., & Flor, H. (2005). Deficient fear conditioning in psychopathy: a functional magnetic resonance imaging study. *Arch Gen Psychiatry*, 62(7), 799-805.
- Bishop, S., Duncan, J., Brett, M., & Lawrence, A.D. (2004). Prefrontal cortical function and anxiety: controlling attention to threat-related stimuli. *Nat Neurosci*, 7(2), 184-188.
- Bishop, S., Jenkins, R., & Lawrence, A. (2007). Neural processing of fearful faces: effects of anxiety are gated by perceptual capacity limitations. *Cereb Cortex*, 17, 1595 - 1603.
- Blackford, J.U., Buckholz, J.W., Avery, S.N., & Zald, D.H. (2010). A unique role for the human amygdala in novelty detection. *NeuroImage*, 50(3), 1188-1193.
- Blair, K., Geraci, M., Devido, J., McCaffrey, D., Chen, G., Vythilingam, M., . . . Pine, D.S. (2008a). Neural response to self- and other referential praise and criticism in generalized social phobia. *Arch Gen Psychiatry*, 65(10), 1176-1184.
- Blair, K., Shaywitz, J., Smith, B.W., Rhodes, R., Geraci, M., Jones, M., . . . Pine, D.S. (2008b). Response to emotional expressions in generalized social phobia and generalized anxiety disorder: evidence for separate disorders. *Am J Psychiatry*, 165(9), 1193-1202.
- Blair, K.S., Geraci, M., Hollon, N., Otero, M., DeVido, J., Majestic, C., . . . Pine, D.S. (2010). Social norm processing in adult social phobia: atypically increased ventromedial frontal cortex responsiveness to unintentional (embarrassing) transgressions. *Am J Psychiatry*, 167(12), 1526-1532.

- Blair, K.S., Geraci, M., Otero, M., Majestic, C., Odenheimer, S., Jacobs, M., . . . Pine, D.S. (2011). Atypical modulation of medial prefrontal cortex to self-referential comments in generalized social phobia. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, *193*(1), 38-45.
- Blair, K.S., Smith, B.W., Mitchell, D.G.V., Morton, J., Vythilingam, M., Pessoa, L., . . . Blair, R.J.R. (2007). Modulation of emotion by cognition and cognition by emotion. *NeuroImage*, *35*(1), 430-440.
- Bögels, S.M., Alberts, M., & de Jong, P.J. (1996). Self-consciousness, self-focused attention, blushing propensity and fear of blushing. *Personality and Individual Differences*, *21*(4), 573-581.
- Bögels, S.M., & Mansell, W. (2004). Attention processes in the maintenance and treatment of social phobia: hypervigilance, avoidance and self-focused attention. *Clinical Psychology Review*, *24*(7), 827-856.
- Borkovec, T.D., Alcaine, O., & Behar, E. (2004). Avoidance theory of worry and generalized anxiety disorder. In R. G. Heimberg, C. L. Turk & D. S. Mennin (Eds.), *Generalized anxiety disorder: Advances in research and practice* (pp. 77-108). New York: Guilford Press.
- Botvinick, M.M., Braver, T.S., Barch, D.M., Carter, C.S., & Cohen, J.D. (2001). Conflict monitoring and cognitive control. *Psychological Review*, *108*(3), 624-652.
- Bower, G.H. (1981). Mood and memory. *Am Psychol*, *36*(2), 129-148.
- Brannan, S., Liotti, M., Egan, G., Shade, R., Madden, L., Robillard, R., . . . Fox, P.T. (2001). Neuroimaging of cerebral activations and deactivations associated with hypercapnia and hunger for air. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *98*(4), 2029-2034.
- Breiter, H., Etcoff, N., Whalen, P., Kennedy, W., Rauch, S., Buckner, R., . . . Rosen, B. (1996). Response and habituation of the human amygdala during visual processing of facial expression. *Neuron*, *17*, 875 - 887.
- Briand, L.A., Gritton, H., Howe, W.H., Young, D.A., & Sarter, M. (2007). Modulators in concert for cognition: Modulator interactions in the prefrontal cortex. *Progress in Neurobiology*, *83*(2), 69-91.
- Browning, M., Holmes, E.A., Murphy, S.E., Goodwin, G.M., & Harmer, C.J. (2010). Lateral prefrontal cortex mediates the cognitive modification of attentional bias. *Biol Psychiatry*, *67*(10), 919-925.
- Brühl, A.B., Herwig, U., Delsignore, A., Jäncke, L., & Rufer, M. (2013). General emotion processing in social anxiety disorder: Neural issues of cognitive control. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, *212*(2), 108-115.
- Bush, G., Luu, P., & Posner, M.I. (2000). Cognitive and emotional influences in anterior cingulate cortex. *Trends Cogn Sci*, *4*(6), 215-222.
- Campbell, D.W., Sareen, J., Paulus, M.P., Goldin, P.R., Stein, M.B., & Reiss, J.P. (2007). Time-varying amygdala response to emotional faces in generalized social phobia. *Biol Psychiatry*, *62*(5), 455-463.
- Canli, T., Zhao, Z., Brewer, J., Gabrieli, J.D., & Cahill, L. (2000). Event-related activation in the human amygdala associates with later memory for individual emotional experience. *J Neurosci*, *20*(19), RC99.
- Carlson, N.R. (2004). *Physiologische Psychologie*. München: Pearson Studium.
- Carré, A., Gierski, F., Lemogne, C., Tran, E., Raucher-Chéné, D., Béra-Potelle, C., . . . Limosin, F. (2013). Linear association between social anxiety symptoms and neural activations to angry faces: from subclinical to clinical levels. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*.
- Checkko, N., Kellermann, T., Zvyagintsev, M., Augustin, M., Schneider, F., & Habel, U. (2012). Brain Circuitries Involved in Semantic Interference by Demands of Emotional and Non-Emotional Distractors. *PLoS ONE*, *7*(5), 1-9.
- Cisler, J.M., & Koster, E.H.W. (2010). Mechanisms of attentional biases towards threat in anxiety disorders: An integrative review. *Clinical Psychology Review*, *30*(2), 203-216.
- Clark, D.M., & Ehlers, A. (2002). Soziale Phobie: Eine kognitive Perspektive. In U. Stangier & T. Fydrich (Eds.), *Soziale Phobie und soziale Angststörung* (pp. 3-35). Hogrefe: Göttingen.

- Clark, D.M., & McManus, F. (2002). Information processing in social phobia. *Biological Psychiatry*, 51(1), 92-100.
- Clark, D.M., & Wells, A. (1995). A cognitive model of social phobia. In R. G. Heimberg, M. R. Liebowitz, D. A. Hope & F. R. Schneier (Eds.), *Social Phobia: Diagnosis, Assessment, and Treatment* (pp. 69–93). New York: Guilford Press.
- Cohen, J.D., Dunbar, K., & McClelland, J.L. (1990). On the control of automatic processes: a parallel distributed processing account of the Stroop effect. *Psychol Rev*, 97(3), 332-361.
- Compton, R., Banich, M., Mohanty, A., Milham, M., Herrington, J., Miller, G., . . . Heller, W. (2003). Paying attention to emotion: An fMRI investigation of cognitive and emotional Stroop tasks. *Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience*, 3(2), 81-96.
- Cooney, R.E., Atlas, L.Y., Joormann, J., Eugene, F., & Gotlib, I.H. (2006). Amygdala activation in the processing of neutral faces in social anxiety disorder: is neutral really neutral? *Psychiatry Res*, 148(1), 55-59.
- Craig, A.D. (2002). How do you feel? Interoception: the sense of the physiological condition of the body. *Nat Rev Neurosci*, 3(8), 655-666.
- Craig, A.D. (2008). Interoception and emotion: a neuroanatomical perspective. In M. Lewis, J. M. Haviland-Jones & L. F. Barrett (Eds.), *Handbook of emotions* (3 ed., pp. 272-288). New York: Guilford Press.
- Craig, A.D. (2009). How do you feel — now? The anterior insula and human awareness. *Nature Reviews Neuroscience*, 10(1), 59-70.
- Critchley, H.D. (2004). The human cortex responds to an interoceptive challenge. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 101(17), 6333-6334.
- Critchley, H.D., Mathias, C.J., Josephs, O., O’Doherty, J., Zanini, S., Dewar, B.K., . . . Dolan, R.J. (2003). Human cingulate cortex and autonomic control: converging neuroimaging and clinical evidence. *Brain*, 126(10), 2139-2152.
- Critchley, H.D., Wiens, S., Rotshtein, P., Ohman, A., & Dolan, R.J. (2004). Neural systems supporting interoceptive awareness. *Nat Neurosci*, 7(2), 189-195.
- Dalgleish, T. (2005). Putting some feeling into it--the conceptual and empirical relationships between the classic and emotional Stroop tasks: comment on Algom, Chajut, and Lev (2004). *J Exp Psychol Gen*, 134(4), 585-591; discussion 592-585.
- Damasio, A.R. (1999). *The Feeling of What Happens: Body and Emotion in the Making of Consciousness*. New York: Harcourt
- Brace.
- Davidson, R.J., Putnam, K.M., & Larson, C.L. (2000). Dysfunction in the neural circuitry of emotion regulation--a possible prelude to violence. *Science*, 289(5479), 591-594.
- Davis, K.D., Taylor, K.S., Hutchison, W.D., Dostrovsky, J.O., McAndrews, M.P., Richter, E.O., & Lozano, A.M. (2005). Human Anterior Cingulate Cortex Neurons Encode Cognitive and Emotional Demands. *The Journal of Neuroscience*, 25(37), 8402-8406.
- Dawkins, K., & Furnham, A. (1989). The colour naming of emotional words. *British Journal of Psychology*, 80(3), 383-389.
- de Ruiter, C., & Brosschot, J.F. (1994). The emotional Stroop interference effect in anxiety: attentional bias or cognitive avoidance? *Behav Res Ther*, 32(3), 315-319.
- Del Casale, A., Ferracuti, S., Rapinesi, C., Serata, D., Piccirilli, M., Savoia, V., . . . Girardi, P. (2012). Functional neuroimaging in specific phobia. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 202(3), 181-197.
- 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.
- Dimberg, U., & Öhman, A. (1996). Behold the wrath: Psychophysiological responses to facial stimuli. *Motivation and Emotion*, 20(2), 149-182.
- Eckman, P.S., & Shean, G.D. (1997). Habituation of cognitive and physiological arousal and social anxiety. *Behaviour Research and Therapy*, 35(12), 1113-1121.

- Edelmann, R.J., & Baker, S.R. (2002). Self-reported and actual physiological responses in social phobia. *British Journal of Clinical Psychology, 41*(1), 1-14.
- Egner, T., Etkin, A., Gale, S., & Hirsch, J. (2008). Dissociable Neural Systems Resolve Conflict from Emotional versus Nonemotional Distracters. *Cerebral Cortex, 18*(6), 1475-1484.
- Etkin, A., Egner, T., Peraza, D.M., Kandel, E.R., & Hirsch, J. (2006). Resolving emotional conflict: a role for the rostral anterior cingulate cortex in modulating activity in the amygdala. *Neuron, 51*(6), 871-882.
- Etkin, A., Klemenhagen, K.C., Dudman, J.T., Rogan, M.T., Hen, R., Kandel, E.R., & Hirsch, J. (2004). Individual Differences in Trait Anxiety Predict the Response of the Basolateral Amygdala to Unconsciously Processed Fearful Faces. *Neuron, 44*(6), 1043-1055.
- Etkin, A., Prater, K.E., Hoeft, F., Menon, V., & Schatzberg, A.F. (2010). Failure of anterior cingulate activation and connectivity with the amygdala during implicit regulation of emotional processing in generalized anxiety disorder. *The American journal of psychiatry, 167*(5), 545-554.
- Etkin, A., & Wager, T.D. (2007). Functional neuroimaging of anxiety: A meta-analysis of emotional processing in PTSD, social anxiety disorder, and specific phobia. *The American Journal of Psychiatry, 164*(10), 1476-1488.
- Evans, K.C., Wright, C.I., Wedig, M.M., Gold, A.L., Pollack, M.H., & Rauch, S.L. (2008). A functional MRI study of amygdala responses to angry schematic faces in social anxiety disorder. *Depression and Anxiety, 25*(6), 496-505.
- Eysenck, M.W. (1992). *Anxiety: the cognitive perspective*. Hove: Erlbaum.
- Eysenck, M.W., Derakshan, N., Santos, R., & Calvo, M.G. (2007). Anxiety and cognitive performance: Attentional control theory. *Emotion, 7*(2), 336-353.
- Faul, F., Erdfelder, E., Lang, A.G., & Buchner, A. (2007). G\*Power 3: a flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. *Behav Res Methods, 39*(2), 175-191.
- Feldman, S., & Weidenfeld, J. (1998). The Excitatory Effects of the Amygdala on Hypothalamo-Pituitary-Adrenocortical Responses Are Mediated by Hypothalamic Norepinephrine, Serotonin, and CRF-41. *Brain Research Bulletin, 45*(4), 389-393.
- Fischer, H., Wright, C.I., Whalen, P.J., McClerney, S.C., Shin, L.M., & Rauch, S.L. (2003). Brain habituation during repeated exposure to fearful and neutral faces: A functional MRI study. *Brain Research Bulletin, 59*(5), 387-392.
- Foa, E.B., & Kozak, M.J. (1986). Emotional processing of fear: exposure to corrective information. *Psychol Bull, 99*(1), 20-35.
- Fredrikson, M., & Furmark, T. (2003). Amygdaloid regional cerebral blood flow and subjective fear during symptom provocation in anxiety disorders. *Ann N Y Acad Sci, 985*, 341-347.
- Freese, J.L., & Amaral, D.G. (2005). The organization of projections from the amygdala to visual cortical areas TE and V1 in the macaque monkey. *The Journal of Comparative Neurology, 486*(4), 295-317.
- Freitas-Ferrari, M.C., Hallak, J.C.A., Trzesniak, C., Filho, A.S., Machado-de-Sousa, J.P., Chagas, M.H.N., . . . Crippa, J.A.S. (2010). Neuroimaging in social anxiety disorder: A systematic review of the literature. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry, 34*(4), 565-580.
- Frings, C., Englert, J., Wentura, D., & Bermeitinger, C. (2010). Decomposing the emotional Stroop effect. *Quarterly Journal of Experimental Psychology, 63*(1), 42-49.
- Funahashi, S. (2001). Neuronal mechanisms of executive control by the prefrontal cortex. *Neuroscience Research, 39*(2), 147-165.
- Furmark, T. (2002). Social phobia: overview of community surveys. *Acta Psychiatr Scand, 105*(2), 84-93.
- Furmark, T., Appel, L., Henningson, S., Åhs, F., Faria, V., Linnman, C., . . . Fredrikson, M. (2008). A Link between Serotonin-Related Gene Polymorphisms, Amygdala Activity, and Placebo-Induced Relief from Social Anxiety. *The Journal of Neuroscience, 28*(49), 13066-13074.



- Furmark, T., Appel, L., Michelgard, A., Wahlstedt, K., Ahs, F., Zancan, S., . . . Fredrikson, M. (2005). Cerebral blood flow changes after treatment of social phobia with the neurokinin-1 antagonist GR205171, citalopram, or placebo. *Biol Psychiatry*, *58*(2), 132-142.
- Furmark, T., Tillfors, M., Marteinsdottir, I., Fischer, H., Pissioti, A., Langstrom, B., & Fredrikson, M. (2002). Common changes in cerebral blood flow in patients with social phobia treated with citalopram or cognitive-behavioral therapy. *Arch Gen Psychiatry*, *59*(5), 425-433.
- Gentili, C., Gobbin, M.I., Ricciardi, E., Vanello, N., Pietrini, P., Haxby, J.V., & Guazzelli, M. (2008). Differential modulation of neural activity throughout the distributed neural system for face perception in patients with Social Phobia and healthy subjects. *Brain Res Bull*.
- Gerlach, A. (2002). Psychophysiologie der Sozialen Phobie - Symptome oder Ursache? In U. Stangier & T. Fydrich (Eds.), *Soziale Phobie und Spziale Angststörung: Psychologischce grundlagen, Diagnostik und Therapie* (pp. 112-156). Göttingen: Hogrefe.
- Gläscher, J., & Adolphs, R. (2003). Processing of the Arousal of Subliminal and Supraliminal Emotional Stimuli by the Human Amygdala. *The Journal of Neuroscience*, *23*(32), 10274-10282.
- Goldin, P.R., & Gross, J.J. (2010). Effects of mindfulness-based stress reduction (MBSR) on emotion regulation in social anxiety disorder. *Emotion (Washington, D.C.)*, *10*(1), 83-91.
- Goldin, P.R., Manber-Ball, T., Werner, K., Heimberg, R., & Gross, J.J. (2009a). Neural Mechanisms of Cognitive Reappraisal of Negative Self-Beliefs in Social Anxiety Disorder. *Biological Psychiatry*, *66*(12), 1091-1099.
- Goldin, P.R., Manber, T., Hakimi, S., Canli, T., & Gross, J.J. (2009b). Neural bases of social anxiety disorder: Emotional reactivity and cognitive regulation during social and physical threat. *Archives of General Psychiatry*, *66*(2), 170-180.
- Gottfried, J.A., & Dolan, R.J. (2004). Human orbitofrontal cortex mediates extinction learning while accessing conditioned representations of value. *Nat Neurosci*, *7*(10), 1144-1152.
- Guyer, A.E., Lau, J.F., McClure-Tone, E.B., & et al. (2008). Amygdala and ventrolateral prefrontal cortex function during anticipated peer evaluation in pediatric social anxiety. *Archives of General Psychiatry*, *65*(11), 1303-1312.
- Haas, B., Omura, K., Constable, R.T., & Canli, T. (2006). Interference produced by emotional conflict associated with anterior cingulate activation. *Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience*, *6*(2), 152-156.
- Hackmann, A., Surawy, C., & Clark, D.M. (1998). Seeing yourself through other's eyes: A study of spontaneously occurring images in social phobia. *Behavioural and Cognitive Psychotherapy*, *26*(01), 3-12.
- Hattingh, C.J., Ipser, J., Tromp, S., Syal, S., Lochner, C., Brooks, S.J., & Stein, D.J. (2013). Functional magnetic resonance imaging during emotion recognition in social anxiety disorder: an activation likelihood meta-analysis. *Frontiers in Human Neuroscience*, *6*.
- Heimberg, R.G., Liebowitz, M.R., Hope, D.A., & Schneier, F.R. (1995). *Social Phobia - Diagnosis, Assessment, and Treatment*. New York: The Guilford Press.
- Heinrichs, N., & Hofmann, S.G. (2001). Information processing in social phobia: a critical review. *Clinical Psychology Review*, *21*(5), 751-770.
- Hermann, C. (2002). Neurobiologische Aspekte und lerntheoretische Grundlagen der Sozialen Phobie. In U. Stangier & T. Fydrich (Eds.), *Soziale Phobie und Spziale Angststörung: Psychologischce grundlagen, Diagnostik und Therapie* (pp. 112-156). Göttingen: Hogrefe.
- Herrington, J.D., Mohanty, A., Koven, N.S., Fisher, J.E., Stewart, J.L., Banich, M.T., . . . Heller, W. (2005). Emotion-Modulated Performance and Activity in Left Dorsolateral Prefrontal Cortex. *Emotion*, *5*(2), 200-207.
- Hettema, J.M., Neale, M.C., & Kendler, K.S. (2001). A review and meta-analysis of the genetic epidemiology of anxiety disorders. *Am J Psychiatry*, *158*(10), 1568-1578.
- Hinrichsen, H., & Clark, D.M. (2003). Anticipatory processing in social anxiety: two pilot studies. *Journal of Behavior Therapy and Experimental Psychiatry*, *34*(3-4), 205-218.
- Hirsch, C.R., & Clark, D.M. (2004). Information-processing bias in social phobia. *Clinical Psychology Review*, *24*(7), 799-825.

- Hirsch, C.R., Clark, D.M., Mathews, A., & Williams, R. (2003). Self-images play a causal role in social phobia. *Behav Res Ther*, *41*(8), 909-921.
- Hoffmann, S.O. (2002). Die Psychodynamik der Sozialen Phobien. Mit Anmerkungen zur psychoanalytisch orientierten Psychotherapie. In U. Stangier & T. Fydrich (Eds.), *Soziale Phobie und Spziale Angststörung: Psychologische Grundlagen, Diagnostik und Therapie* (pp. 204-224). Göttingen: Hogrefe.
- Hofmann, S.G. (2007). Cognitive Factors that Maintain Social Anxiety Disorder: a Comprehensive Model and its Treatment Implications. *Cognitive Behaviour Therapy*, *36*(4), 193-209.
- Hofmann, S.G., & DiBartolo, P.M. (2010). *Social Anxiety: Clinical, Developmental, and Social Perspectives* (2 ed.). San Diego: Academic Press.
- Hofmann, S.G., Ellard, K.K., & Siegle, G.J. (2012). Neurobiological correlates of cognitions in fear and anxiety: A cognitive–neurobiological information-processing model. *Cognition & Emotion*, *26*(2), 282-299.
- Hofmann, S.G., Newman, M.G., Ehlers, A., & Roth, W.T. (1995). Psychophysiological differences between subtypes of social phobia. *Journal of Abnormal Psychology*, *104*(2), 224–231.
- Holmes, D.S. (1974). Investigations of repression: Differential recall of material experimentally or naturally associated with ego threat. *Psychological Bulletin*, *81*(10), 632-653.
- Hope, D.A., Rapee, R.M., Heimberg, R.G., & Dombek, M.J. (1990). Representations of the self in social phobia: Vulnerability to social threat. *Cognitive Therapy and Research*, *14*(2), 177-189.
- Hopko, D.R., McNeil, D.W., Zvolensky, M.J., & Eifert, G.H. (2001). The relation between anxiety and skill in performance-based anxiety disorders: A behavioral formulation of social phobia. *Behavior Therapy*, *32*(1), 185-207.
- Horenstein, M., & Segui, J. (1997). Chronometrics of attentional processes in anxiety disorders. *Psychopathology*, *30*(1), 25-35.
- Isenberg, N., Silbersweig, D., Engelien, A., Emmerich, S., Malavade, K., Beattie, B., . . . Stern, E. (1999). Linguistic threat activates the human amygdala. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *96*(18), 10456-10459.
- Jacobs, R.H.A.H., Renken, R., Aleman, A., & Cornelissen, F.W. (2012). The amygdala, top-down effects, and selective attention to features. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *36*(9), 2069-2084.
- Jensen, J., McIntosh, A.R., Crawley, A.P., Mikulis, D.J., Remington, G., & Kapur, S. (2003). Direct Activation of the Ventral Striatum in Anticipation of Aversive Stimuli. *Neuron*, *40*(6), 1251-1257.
- John, O.P.G.J.J. (2004). Healthy and Unhealthy Emotion Regulation: Personality Processes, Individual Differences, and Life Span Development. *Journal of Personality*, *72*(6), 1301-1334.
- Johnson, S.C., Baxter, L.C., Wilder, L.S., Pipe, J.G., Heiserman, J.E., & Prigatano, G.P. (2002). Neural correlates of self-reflection. *Brain*, *125*(8), 1808-1814.
- Kessler, R.C. (2003). The impairments caused by social phobia in the general population: implications for intervention. *Acta Psychiatr Scand Suppl*(417), 19-27.
- Kessler, R.C., Stein, M.B., & Berglund, P. (1998). Social phobia subtypes in the National Comorbidity Survey. *Am J Psychiatry*, *155*(5), 613-619.
- Kilts, C.D., Kelsey, J.E., Knight, B., Ely, T.D., Bowman, F.D., Gross, R.E., . . . Nemeroff, C.B. (2006). The neural correlates of social anxiety disorder and response to pharmacotherapy. *Neuropsychopharmacology*, *31*(10), 2243-2253.
- Kim, M.J., Loucks, R.A., Palmer, A.L., Brown, A.C., Solomon, K.M., Marchante, A.N., & Whalen, P.J. (2011). The structural and functional connectivity of the amygdala: From normal emotion to pathological anxiety. *Behavioural Brain Research*, *2*(1), 403-410.
- Kimbrel, N.A. (2008). A model of the development and maintenance of generalized social phobia. *Clinical Psychology Review*, *28*(4), 592-612.
- Kindt, M., Bogels, S., & Morren, M. (2003). Processing bias in children with separation anxiety disorder, social phobia and generalised anxiety disorder. *Behaviour Change*, *20*, 143 - 150.

- Klumpp, H., Angstadt, M., & Phan, K.L. (2012). Insula reactivity and connectivity to anterior cingulate cortex when processing threat in generalized social anxiety disorder. *Biological Psychology*, *89*(1), 273-276.
- Knutson, B., Wolkowitz, O.M., Cole, S.W., Chan, T., Moore, E.A., Johnson, R.C., . . . Reus, V.I. (1998). Selective alteration of personality and social behavior by serotonergic intervention. *Am J Psychiatry*, *155*(3), 373-379.
- Kringelbach, M.L., & Rolls, E.T. (2004). The functional neuroanatomy of the human orbitofrontal cortex: evidence from neuroimaging and neuropsychology. *Prog Neurobiol*, *72*(5), 341-372.
- Kuchinke, L., Jacobs, A.M., Grubich, C., Võ, M.L.H., Conrad, M., & Herrmann, M. (2005). Incidental effects of emotional valence in single word processing: An fMRI study. *NeuroImage*, *28*(4), 1022-1032.
- LaBar, K.S., Gatenby, J.C., Gore, J.C., LeDoux, J.E., & Phelps, E.A. (1998). Human amygdala activation during conditioned fear acquisition and extinction: a mixed-trial fMRI study. *Neuron*, *20*(5), 937-945.
- Labuschagne, I., Phan, K.L., Wood, A., Angstadt, M., Chua, P., Heinrichs, M., . . . Nathan, P.J. (2012). Medial frontal hyperactivity to sad faces in generalized social anxiety disorder and modulation by oxytocin. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*, *15*(07), 883-896.
- Larson, C., Schaefer, H., Siegle, G., Jackson, C., Anderle, M., & Davidson, R. (2006). Fear is fast in phobic individuals: amygdala activation in response to fear-relevant stimuli. *Biol Psychiatry*, *60*, 410 - 417.
- Lavy, E., van Oppen, P., & van den Hout, M. (1994). Selective processing of emotional information in obsessive compulsive disorder. *Behav Res Ther*, *32*(2), 243-246.
- LeDoux, J. (1998). Fear and the brain: where have we been, and where are we going? *Biol Psychiatry*, *44*, 1229 - 1238.
- LeDoux, J. (2000). Emotion circuits in the brain. *Annu Rev Neurosci*, *23*, 155 - 184.
- LeDoux, J. (2003). The emotional brain, fear, and the amygdala. *Cellular and Molecular Neurobiology*, *23*(4-5), 727-738.
- LeDoux, J.E. (1996). *The Emotional Brain*. New York: Simon & Schuster.
- Levitan, M.N., & Nardi, A.E. (2009). Social skill deficits in socially anxious subjects. *The World Journal of Biological Psychiatry*, *10*(4\_3), 702-709.
- Lipka, J., Miltner, W., & Straube, T. (2011). Vigilance for threat interacts with amygdala responses to subliminal threat cues in specific phobia. *Biological Psychiatry* *2011*, *70*, 472 - 478.
- Lipsitz, J.D., & Schneier, F.R. (2000). Social Phobia: Epidemiology and Cost of Illness. *PharmacoEconomics*, *18*(1), 23-32.
- Lorberbaum, J.P., Kose, S., Johnson, M.R., Arana, G.W., Sullivan, L.K., Hamner, M.B., . . . George, M.S. (2004). Neural correlates of speech anticipatory anxiety in generalized social phobia. *NeuroReport*, *15*(18), 2701-2705.
- Lundh, L.-G., & Öst, L.-G. (1996). Stroop interference, self-focus and perfectionism in social phobics. *Personality and Individual Differences*, *20*(6), 725-731.
- MacLeod, C., & Rutherford, E.M. (1992). Anxiety and the selective processing of emotional information: mediating roles of awareness, trait and state variables, and personal relevance of stimulus materials. *Behav Res Ther*, *30*(5), 479-491.
- MacLeod, C.M. (1991). Half a century of research on the Stroop effect: an integrative review. *Psychol Bull*, *109*(2), 163-203.
- Magee, W.J., Eaton, W.W., Wittchen, H.U., McGonagle, K.A., & Kessler, R.C. (1996). Agoraphobia, simple phobia, and social phobia in the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry*, *53*(2), 159-168.
- Maidenberg, E., Chen, E., Craske, M., Bohn, P., & Bystritsky, A. (1996). Specificity of attentional bias in panic disorder and social phobia. *Journal of Anxiety Disorders*, *10*(6), 529-541.
- Mannuzza, S., Schneier, F.R., Chapman, T.F., Liebowitz, M.R., Klein, D.F., & Fyer, A.J. (1995). Generalized social phobia. Reliability and validity. *Arch Gen Psychiatry*, *52*(3), 230-237.

- Mansell, W., & Clark, D.M. (1999). How do I appear to others? Social anxiety and processing of the observable self. *Behaviour Research and Therapy*, 37(5), 419-434.
- Mansell, W., Clark, D.M., & Ehlers, A. (2003). Internal versus external attention in social anxiety: an investigation using a novel paradigm. *Behaviour Research and Therapy*, 41(5), 555-572.
- Mansell, W., Clark, D.M., Ehlers, A., & Chen, Y.-P. (1999). Social Anxiety and Attention away from Emotional Faces. *Cognition & Emotion*, 13(6), 673-690.
- Marteinsdottir, I., Furmark, T., Tillfors, M., Ågren, H., Hartvig, P., Fredrikson, M., . . . Hagberg, G. (2001). Presynaptic serotonin imaging in social phobia using [3-11C]-5-hydroxy-L-tryptophan and PET. *NeuroImage*, 13(6, Supplement), 1070.
- Mathews, A., & Klug, F. (1993). Emotionality and interference with color-naming in anxiety. *Behav Res Ther*, 31(1), 57-62.
- Mathews, A., & MacLeod, C. (1985). Selective processing of threat cues in anxiety states. *Behav Res Ther*, 23(5), 563-569.
- Mathews, A., & MacLeod, C. (1994). Cognitive approaches to emotion and emotional disorders. *Annu Rev Psychol*, 45, 25-50.
- Mattia, J.I., Heimberg, R.G., & Hope, D.A. (1993). The revised Stroop color-naming task in social phobics. *Behav Res Ther*, 31(3), 305-313.
- McKenna, F.P., & Sharma, D. (2004). Reversing the emotional Stroop effect reveals that it is not what it seems: the role of fast and slow components. *J Exp Psychol Learn Mem Cogn*, 30(2), 382-392.
- McNally, R.J., Amir, N., Louro, C.E., Lukach, B.M., Riemann, B.C., & Calamari, J.E. (1994). Cognitive processing of idiographic emotional information in panic disorder. *Behav Res Ther*, 32(1), 119-122.
- McNeil, D.W., Ries, B.J., Taylor, L.J., Boone, M.L., Carter, L.E., Turk, C.L., & Lewin, M.R. (1995). Comparison of social phobia subtypes using Stroop tests. *Journal of Anxiety Disorders*, 9(1), 47-57.
- Mellings, T.M., & Alden, L.E. (2000). Cognitive processes in social anxiety: the effects of self-focus, rumination and anticipatory processing. *Behav Res Ther*, 38(3), 243-257.
- Merikangas, K.R., & Angst, J. (1995). Comorbidity and social phobia: evidence from clinical, epidemiologic, and genetic studies. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 244(6), 297-303.
- Milad, M.R., & Rauch, S.L. (2007). The Role of the Orbitofrontal Cortex in Anxiety Disorders. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1121(1), 546-561.
- Mineka, S., & Zinbarg, R. (1995). Conditioning and ethological models of social anxiety disorder. In G. Heimberg, M. R. Liebowitz, D. A. Hope & F. R. Schneier (Eds.), *Social anxiety disorder: Diagnosis, assessment, and treatment* (pp. 134–162). New York: Guilford.
- Mitchell, D.G.V., Luo, Q., Mondillo, K., Vythilingam, M., Finger, E.C., & Blair, R.J.R. (2008). The interference of operant task performance by emotional distracters: An antagonistic relationship between the amygdala and frontoparietal cortices. *NeuroImage*, 40(2), 859-868.
- Mitchell, D.G.V., Nakic, M., Fridberg, D., Kamel, N., Pine, D.S., & Blair, R.J.R. (2007). The impact of processing load on emotion. *NeuroImage*, 34(3), 1299-1309.
- Mitchell, J.P., Banaji, M.R., & Macrae, C.N. (2005). The Link between Social Cognition and Self-referential Thought in the Medial Prefrontal Cortex. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 17(8), 1306-1315.
- Mogg, K., & Bradley, B.P. (1998). A cognitive-motivational analysis of anxiety. *Behav Res Ther*, 36(9), 809-848.
- Mogg, K., Bradley, B.P., de Bono, J., & Painter, M. (1997). Time course of attentional bias for threat information in non-clinical anxiety. *Behav Res Ther*, 35(4), 297-303.
- Mogg, K., & Marden, B. (1990). Processing of emotional information in anxious subjects. *British Journal of Clinical Psychology*, 29(2), 227-229.
- Mogg, K., Mathews, A., Bird, C., & Macgregor-Morris, R. (1990). Effects of stress and anxiety on the processing of threat stimuli. *J Pers Soc Psychol*, 59(6), 1230-1237.

- Mogg, K., Mathews, A., & Weinman, J. (1989). Selective processing of threat cues in anxiety states: a replication. *Behav Res Ther*, 27(4), 317-323.
- Mogg, K., Philippot, P., & Bradley, B.P. (2004). Selective Attention to Angry Faces in Clinical Social Phobia. 1. 113
- Mohanty, A., Engels, A.S., Herrington, J.D., Heller, W., Ringo Ho, M.-H., Banich, M.T., . . . Miller, G.A. (2007). Differential engagement of anterior cingulate cortex subdivisions for cognitive and emotional function. *Psychophysiology*, 44(3), 343-351.
- Mohanty, A., Herrington, J.D., Koven, N.S., Fisher, J.E., Wenzel, E.A., Webb, A.G., . . . Miller, G.A. (2005). Neural Mechanisms of Affective Interference in Schizotypy. *Journal of Abnormal Psychology*, 114(1), 16-27.
- Morey, R.A., Dolcos, F., Petty, C.M., Cooper, D.A., Hayes, J.P., LaBar, K.S., & McCarthy, G. (2009). The role of trauma-related distractors on neural systems for working memory and emotion processing in posttraumatic stress disorder. *Journal of Psychiatric Research*, 43(8), 809-817.
- Moscovitch, D.A. (2009). What Is the Core Fear in Social Phobia? A New Model to Facilitate Individualized Case Conceptualization and Treatment. *Cognitive and Behavioral Practice*, 16(2), 123-134.
- Moses, S.N., Houck, J.M., Martin, T., Hanlon, F.M., Ryan, J.D., Thoma, R.J., . . . Tesche, C.D. (2007). Dynamic neural activity recorded from human amygdala during fear conditioning using magnetoencephalography. *Brain Res Bull*, 71(5), 452-460.
- Mowrer, O.H. (1947). On the dual nature of learning—a re-interpretation of "conditioning" and "problem-solving". *Harvard Educational Review*, 17, 102-148.
- Mueller, E.M., Hofmann, S.G., Santesso, D.L., Meuret, A.E., Bitran, S., & Pizzagalli, D.A. (2009). Electrophysiological Evidence of Attentional Biases in Social Anxiety Disorder. *Psychological Medicine*, 39(7), 1141–1152.
- Mueller, S.C. (2011). The influence of emotion on cognitive control: relevance for development and adolescent psychopathology. *Frontiers in Psychology*, 2, 1-21.
- Nagai, M., Kishi, K., & Kato, S. (2007). Insular cortex and neuropsychiatric disorders: a review of recent literature. *Eur Psychiatry*, 22(6), 387-394.
- Northoff, G., Heinzel, A., de Greck, M., Birmaher, 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.
- Ochsner, K.N., Bunge, S.A., Gross, J.J., & Gabrieli, J.D.E. (2002). Rethinking Feelings: An fMRI Study of the Cognitive Regulation of Emotion. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 14(8), 1215-1229.
- Ochsner, K.N., & Gross, J.J. (2005). The cognitive control of emotion. *Trends in Cognitive Sciences*, 9(5), 242-249.
- Ochsner, K.N., & Gross, J.J. (2008). Cognitive Emotion Regulation: Insights From Social Cognitive and Affective Neuroscience. *Current Directions in Psychological Science*, 17(2), 153-158.
- Ochsner, K.N., Ray, R.D., Cooper, J.C., Robertson, E.R., Chopra, S., Gabrieli, J.D., & Gross, J.J. (2004). For better or for worse: neural systems supporting the cognitive down- and up-regulation of negative emotion. *Neuroimage*, 23(2), 483-499.
- Oei, N.Y.L., Veer, I.M., Wolf, O.T., Spinhoven, P., Rombouts, S.A.R.B., & Elzinga, B.M. (2012). Stress shifts brain activation towards ventral 'affective' areas during emotional distraction. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, 7(4), 403-412.
- Öhman, A., Dimberg, U., & Öst, L.-G. (1985). Animal and social phobias: Biological constraints on learned fear responses. In S. Reiss & R. R. Bootzin (Eds.), *Theoretical issues in behavior therapy* (pp. 123-173). New York: Academic Press.
- Öhman, A., Flykt, A., & Lundqvist, D. (2000). Unconscious emotion: Evolutionary perspectives, psychophysiological data and neuropsychological mechanisms. In R. D. Lane & L. Nadel (Eds.), *Cognitive neuroscience of emotion* (pp. 296-327). New York: Oxford University Press.
- Öhman, A., & Mineka, S. (2001). Fears, phobias, and preparedness: toward an evolved module of fear and fear learning. *Psychological Review*, 108(3), 483-522.

- Oppenheimer, S.M., Gelb, A., Girvin, J.P., & Hachinski, V.C. (1992). Cardiovascular effects of human insular cortex stimulation. *Neurology*, *42*(9), 1727.
- Oppenheimer, S.M., Wilson, J.X., Guiraudon, C., & Cechetto, D.F. (1991). Insular cortex stimulation produces lethal cardiac arrhythmias: a mechanism of sudden death? *Brain Research*, *550*(1), 115-121.
- Patel, A., Knapp, M., Henderson, J., & Baldwin, D. (2002). The economic consequences of social phobia. *J Affect Disord*, *68*(2-3), 221-233.
- Paulus, M.P., & Stein, M.B. (2006). An insular view of anxiety. *Biol Psychiatry*, *60*(4), 383-387.
- Pavlov, I. (1927). *Conditioned reflexes*. London: Oxford University Press.
- Pejic, T., Hermann, A., Vaitl, D., & Stark, R. (2013). Social anxiety modulates amygdala activation during social conditioning. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, *8*(3), 267-276.
- Pessoa, L. (2008). On the relationship between emotion and cognition. *Nat Rev Neurosci*, *9*(2), 148-158.
- Pessoa, L., & Adolphs, R. (2010). Emotion processing and the amygdala: from a 'low road' to 'many roads' of evaluating biological significance. *Nat Rev Neurosci*, *11*(11), 773-783.
- Phaf, R.H., & Kan, K.J. (2007). The automaticity of emotional Stroop: a meta-analysis. *J Behav Ther Exp Psychiatry*, *38*(2), 184-199.
- Phan, K.L., Coccaro, E.F., Angstadt, M., Kreger, K.J., Mayberg, H.S., Liberzon, I., & Stein, M.B. (2013). Corticolimbic Brain Reactivity to Social Signals of Threat Before and After Sertraline Treatment in Generalized Social Phobia. *Biological Psychiatry*, *73*(4), 329-336.
- Phan, K.L., Fitzgerald, D.A., Nathan, P.J., & Tancer, M.E. (2006). Association between Amygdala Hyperactivity to Harsh Faces and Severity of Social Anxiety in Generalized Social Phobia. *Biological Psychiatry*, *59*(5), 424-429.
- Phan, K.L., & Klumpp, H. (2010). Neuroendocrinology and Neuroimaging Studies of Social Anxiety Disorder. In S. G. Hofmann & P. M. DiBartolo (Eds.), *Social Anxiety - Clinical, Developmental, and Social Perspectives* (2 ed., pp. 273-312). New York: Academic Press.
- Phan, K.L., Wager, T., Taylor, S.F., & Liberzon, I. (2002). Functional neuroanatomy of emotion: a meta-analysis of emotion activation studies in PET and fMRI. *Neuroimage*, *16*(2), 331-348.
- Phelps, E.A., & LeDoux, J. (2005). Contributions of the Amygdala to Emotion Processing: From Animal Models to Human Behavior. *Neuron*, *48*(2), 175-187.
- Pineles, S.L., & Mineka, S. (2005). Attentional biases to internal and external sources of potential threat in social anxiety. *Journal of Abnormal Psychology*, *114*(2), 314-318.
- Pissioti, A., Frans, O., Fernandez, M., von Knorring, L., Fischer, H., & Fredrikson, M. (2002). Neurofunctional correlates of posttraumatic stress disorder: a PET symptom provocation study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, *252*(2), 68-75.
- Pittig, A., Arch, J.J., Lam, C.W.R., & Craske, M.G. (2013). Heart rate and heart rate variability in panic, social anxiety, obsessive-compulsive, and generalized anxiety disorders at baseline and in response to relaxation and hyperventilation. *International Journal of Psychophysiology*, *87*(1), 19-27.
- Pourtois, G., Dan, E.S., Grandjean, D., Sander, D., & Vuilleumier, P. (2005). Enhanced extrastriate visual response to bandpass spatial frequency filtered fearful faces: Time course and topographic evoked-potentials mapping. *Human Brain Mapping*, *26*(1), 65-79.
- Powers, M.B., Capozzoli, M., Handelsman, P., & Smits, J.A.J. (2010). Comparison between Psychosocial and Pharmacological Treatments. In G. H. Stefan & M. D. Patricia (Eds.), *Social Anxiety (Second Edition)* (pp. 555-575). San Diego: Academic Press.
- Protopopescu, X., Pan, H., Tuescher, O., Cloitre, M., Goldstein, M., Engelien, W., . . . Stern, E. (2005). Differential time courses and specificity of amygdala activity in posttraumatic stress disorder subjects and normal control subjects. *Biol Psychiatry*, *57*(5), 464-473.
- Pujol, J., Giménez, M., Ortiz, H., Soriano-Mas, C., López-Solà, M., Farré, M., . . . Martín-Santos, R. (2013). Neural response to the observable self in social anxiety disorder. *Psychological Medicine*, *43*(04), 721-731.

- Quadflieg, S., Mohr, A., Mentzel, H., Miltner, W., & Straube, T. (2008). Modulation of the neural network involved in the processing of anger prosody: the role of task-relevance and social phobia. *Biol Psychol*, *78*, 129 - 137.
- Rachman, S. (1976). The passing of the two-stage theory of fear and avoidance: Fresh possibilities. *Behaviour Research and Therapy*, *14*(2), 125-131.
- Rachman, S. (1991). Neo-conditioning and the classical theory of fear acquisition. *Clinical Psychology Review*, *11*(2), 155-173.
- Rapee, R.M., & Heimberg, R.G. (1997). A cognitive-behavioral model of anxiety in social phobia. *Behaviour Research and Therapy*, *35*(8), 741-756.
- Rauch, S.L., Savage, C.R., Alpert, N.M., Fischman, A.J., & Jenike, M.A. (1997). The functional neuroanatomy of anxiety: a study of three disorders using positron emission tomography and symptom provocation. *Biol Psychiatry*, *42*(6), 446-452.
- Rempel-Clower, N.L. (2007). Role of Orbitofrontal Cortex Connections in Emotion. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *1121*(1), 72-86.
- Richey, J.A., Rittenberg, A., Hughes, L., Damiano, C.R., Sabatino, A., Miller, S., . . . Dichter, G.S. (2012). Common and distinct neural features of social and non-social reward processing in autism and social anxiety disorder. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*.
- Riemann, B.C., & McNally, R.J. (1995). Cognitive processing of personally relevant information. *Cognition and Emotion*, *9*(4), 325-340.
- Rolls, E.T. (2007). *Emotion explained*. New York: Oxford University Press.
- Rolls, E.T., & Grabenhorst, F. (2008). The orbitofrontal cortex and beyond: from affect to decision-making. *Prog Neurobiol*, *86*(3), 216-244.
- Rolls, E.T., Hornak, J., Wade, D., & McGrath, J. (1994). Emotion-related learning in patients with social and emotional changes associated with frontal lobe damage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, *57*(12), 1518-1524.
- Rotshtein, P., Malach, R., Hadar, U., Graif, M., & Hendler, T. (2001). Feeling or features: different sensitivity to emotion in high-order visual cortex and amygdala. *Neuron*, *32*(4), 747-757.
- Salkovskis, P.M. (1991). The importance of behaviour in the maintenance of anxiety and panic: a cognitive account. *Behavioural Psychotherapy*, *19*, 6-19.
- Sareen, J., Campbell, D.W., Leslie, W.D., Malisza, K.L., Stein, M.B., Paulus, M.P., . . . Reiss, J.P. (2007). Striatal Function in Generalized Social Phobia: A Functional Magnetic Resonance Imaging Study. *Biological Psychiatry*, *61*(3), 396-404.
- Schmidt, S., Mohr, A., Miltner, W.H.R., & Straube, T. (2010). Task-dependent neural correlates of the processing of verbal threat-related stimuli in social phobia. *Biological Psychology*, *84*(2), 304-312.
- Schneider, F., Weiss, U., Kessler, C., Muller-Gartner, H.W., Posse, S., Salloum, J.B., . . . Birbaumer, N. (1999). Subcortical correlates of differential classical conditioning of aversive emotional reactions in social phobia. *Biol Psychiatry*, *45*(7), 863-871.
- Schneier, F.R., Abi-Dargham, A., Martinez, D., Slifstein, M., Hwang, D.-R., Liebowitz, M.R., & Laruelle, M. (2009). Dopamine transporters, D2 receptors, and dopamine release in generalized social anxiety disorder. *Depression and Anxiety*, *26*(5), 411-418.
- Schneier, F.R., Heckelman, L.R., Garfinkel, R., Campeas, R., Fallon, B.A., Gitow, A., . . . Liebowitz, M.R. (1994). Functional impairment in social phobia. *Journal of Clinical Psychiatry*, *55*(8), 322-331.
- Schulz, C., Mothes-Lasch, M., & Straube, T. (2013). Automatic neural processing of disorder-related stimuli in Social Anxiety Disorder (SAD): Faces and more. *Frontiers in Psychology*, *4*.
- Seligman, M.E.P. (1970). On the generality of the laws of learning. *Psychological Review*, *77*(5), 406-418.
- Seligman, M.E.P. (1971). Phobias and preparedness. *Behavior Therapy*, *2*(3), 307-320.
- Sergerie, K., Chochol, C., & Armony, J.L. (2008). The role of the amygdala in emotional processing: A quantitative meta-analysis of functional neuroimaging studies. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *32*(4), 811-830.

- Shah, S.G., Klumpp, H., Angstadt, M., Nathan, P.J., & Luan Phan, K. (2009). *Amygdala and insula response to emotional images in patients with generalized social anxiety disorder* (Vol. 34). Ottawa, ON, CANADA: Canadian Medical Association.
- Shin, L.M., & Liberzon, I. (2009). The Neurocircuitry of Fear, Stress, and Anxiety Disorders. *Neuropsychopharmacology*, *35*(1), 169-191.
- Shin, L.M., Rauch, S.L., Pitman, R.K., & Whalen, P.J. (2009). The human amygdala in anxiety disorders. In P. J. Whalen & E. A. Phelps (Eds.), *The human amygdala* (pp. 321-343). New York: Guilford Press.
- Shin, L.M., Whalen, P.J., Pitman, R.K., Bush, G., Macklin, M.L., Lasko, N.B., . . . Rauch, S.L. (2001). An fMRI study of anterior cingulate function in posttraumatic stress disorder. *Biological Psychiatry*, *50*(12), 932-942.
- Sladky, R., Höflich, A., Atanelov, J., Kraus, C., Baldinger, P., Moser, E., . . . Windischberger, C. (2012). Increased Neural Habituation in the Amygdala and Orbitofrontal Cortex in Social Anxiety Disorder Revealed by fMRI. *PLoS ONE*, *7*(11), e50050.
- Sposari, J., & Rapee, R. (2007). Attentional Bias Toward Facial Stimuli Under Conditions of Social Threat in Socially Phobic and Nonclinical Participants. *Cognitive Therapy and Research*, *31*(1), 23-37.
- Stangier, U., Heidenreich, T., & Peitz, M. (2009). *Soziale Phobien: Ein kognitiv verhaltenstherapeutisches Behandlungsmanual*. Beltz: Basel.
- Steele, J.D., & Lawrie, S.M. (2004). Segregation of cognitive and emotional function in the prefrontal cortex: a stereotactic meta-analysis. *NeuroImage*, *21*(3), 868-875.
- Stein, D.J., Westenberg, H.G.M., & Liebowitz, M.R. (2002a). Social anxiety disorder and generalized anxiety disorder: Serotonergic and dopaminergic neurocircuitry. *Journal of Clinical Psychiatry*, *63*(Suppl6), 12-19.
- Stein, M., Goldin, P., Sareen, J., Zorrilla, L., & Brown, G. (2002b). Increased amygdala activation to angry and contemptuous faces in generalized social phobia. *Arch Gen Psychiatry*, *59*, 1027 - 1034.
- Stein, M.B., Chartier, M.J., Hazen, A.L., Kozak, M.V., Tancer, M.E., Lander, S., . . . Walker, J.R. (1998). A direct-interview family study of generalized social phobia. *Am J Psychiatry*, *155*(1), 90-97.
- Stemberger, R.T., Turner, S.M., Beidel, D.C., & Calhoun, K.S. (1995). Social phobia: an analysis of possible developmental factors. *J Abnorm Psychol*, *104*(3), 526-531.
- Straube, T., Dietrich, C., Mothes-Lasch, M., Mentzel, H., & Miltner, W. (2010a). The volatility of the amygdala response to masked fearful eyes. *Hum Brain Mapp*, *31*, 1601 - 1608.
- Straube, T., Kolassa I, T., Glauer, M., Mentzel, H., & Miltner, W. (2004). Effect of task conditions on brain responses to threatening faces in social phobics: an event-related functional magnetic resonance imaging study. *Biol Psychiatry*, *56*, 921 - 930.
- Straube, T., Langohr, B., Schmidt, S., Mentzel, H.-J., & Miltner, W.H.R. (2010b). Increased amygdala activation to averted versus direct gaze in humans is independent of valence of facial expression. *NeuroImage*, *49*(3), 2680-2686.
- Straube, T., Mentzel, H., & Miltner, W. (2005). Common and distinct brain activation to threat and safety signals in social phobia. *Neuropsychobiology*, *52*, 163 - 168.
- Straube, T., Mentzel, H., & Miltner, W. (2007). Waiting for spiders: brain activation during anticipatory anxiety in spider phobics. *Neuroimage*, *37*, 1427 - 1436.
- Straube, T., & Miltner, W.H.R. (2006). Zentralnervöse Korrelate der Verarbeitung bedrohungsrelevanter Reize bei Phobikern und Gesunden. *Psychologische Rundschau*, *57*(3), 176-186.
- Straube, T., Mothes-Lasch, M., & Miltner, W.H.R. (2011). Neural mechanisms of the automatic processing of emotional information from faces and voices. *British Journal of Psychology*, *102*(4), 830-848.
- Stroop, J.R. (1935). Studies of interference in serial verbal reactions. *Journal of Experimental Psychology*, *18*(6), 643-662.



- Syal, S., & Stein, D.J. (2014). The Social Neuroscience of Social Anxiety Disorder *The Wiley Blackwell Handbook of Social Anxiety Disorder* (pp. 67-89): John Wiley & Sons, Ltd.
- Tamietto, M., & de Gelder, B. (2010). Neural bases of the non-conscious perception of emotional signals. *Nat Rev Neurosci*, *11*(10), 697-709.
- Tiihonen, J., Kuikka, J., Bergström, K., Lepola, U., Koponen, H., & Leinonen, E. (1997). Dopamine reuptake site densities in patients with social phobia. *American Journal of Psychiatry*, *154*(2), 239-242.
- Tillfors, M., Furmark, T., Marteinsdottir, I., Fischer, H., Pissiota, A., Langstrom, B., & Fredrikson, M. (2001). Cerebral blood flow in subjects with social phobia during stressful speaking tasks: a PET study. *Am J Psychiatry*, *158*(8), 1220-1226.
- Tillfors, M., Furmark, T., Marteinsdottir, I., & Fredrikson, M. (2002). Cerebral blood flow during anticipation of public speaking in social phobia: a PET study. *Biological Psychiatry*, *52*(11), 1113-1119.
- Tom, S.M., Fox, C.R., Trepel, C., & Poldrack, R.A. (2007). The Neural Basis of Loss Aversion in Decision-Making Under Risk. *Science*, *315*(5811), 515-518.
- Urry, H.L., van Reekum, C.M., Johnstone, T., Kalin, N.H., Thurow, M.E., Schaefer, H.S., . . . Davidson, R.J. (2006). Amygdala and Ventromedial Prefrontal Cortex Are Inversely Coupled during Regulation of Negative Affect and Predict the Diurnal Pattern of Cortisol Secretion among Older Adults. *The Journal of Neuroscience*, *26*(16), 4415-4425.
- Van Ameringen, M., Mancini, C., Szechtman, H., Nahmias, C., Oakman, J.M., Hall, G.B.C., . . . Farvolden, P. (2004). A PET provocation study of generalized social phobia. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, *132*(1), 13-18.
- van der Wee, N.J., van Veen, J.F., Stevens, H., van Vliet, I.M., van Rijk, P.P., & Westenberg, H.G. (2008). Increased Serotonin and Dopamine Transporter Binding in Psychotropic Medication-Naïve Patients with Generalized Social Anxiety Disorder Shown by 123I-β-(4-Iodophenyl)-Tropine SPECT. *Journal of Nuclear Medicine*, *49*(5), 757-763.
- van Marle, H.J.F., Hermans, E.J., Qin, S., & Fernández, G. (2009). From Specificity to Sensitivity: How Acute Stress Affects Amygdala Processing of Biologically Salient Stimuli. *Biological Psychiatry*, *66*(7), 649-655.
- van Niekerk, J.K., Moller, A.T., & Nortje, C. (1999). Self-schemas in social phobia and panic disorder. *Psychol Rep*, *84*(3 Pt 1), 843-854.
- van Veen, J.F., van Vliet, I.M., DeRijk, R.H., van Pelt, J., Mertens, B., & Zitman, F.G. (2008). Elevated alpha-amylase but not cortisol in generalized social anxiety disorder. *Psychoneuroendocrinology*, *33*(10), 1313-1321.
- Vassilopoulos, S.P. (2005). Social Anxiety and the Vigilance-Avoidance Pattern of Attentional Processing. *Behavioural and Cognitive Psychotherapy*, *33*(01), 13-24.
- Vigneau, M., Beaucois, V., Hervé, P.Y., Duffau, H., Crivello, F., Houdé, O., . . . Tzourio-Mazoyer, N. (2006). Meta-analyzing left hemisphere language areas: Phonology, semantics, and sentence processing. *NeuroImage*, *30*(4), 1414-1432.
- Vogt, B.A. (2005). Pain and emotion interactions in subregions of the cingulate gyrus. *Nat Rev Neurosci*, *6*(7), 533-544.
- Vogt, B.A. (2009). *Cingulate Neurobiology and Disease*. New York: Oxford University Press.
- Vuilleumier, P., Armony, J., Driver, J., & Dolan, R. (2001). Effects of attention and emotion on face processing in the human brain: an event-related fMRI study. *Neuron*, *30*, 829 - 841.
- Vuilleumier, P., Armony, J.L., Clarke, K., Husain, M., Driver, J., & Dolan, R.J. (2002). Neural response to emotional faces with and without awareness: event-related fMRI in a parietal patient with visual extinction and spatial neglect. *Neuropsychologia*, *40*(12), 2156-2166.
- Vuilleumier, P., & Pourtois, G. (2007). Distributed and interactive brain mechanisms during emotion face perception: Evidence from functional neuroimaging. *Neuropsychologia*, *45*(1), 174-194.
- Wallace, S.T., & Alden, L.E. (1995). Social Anxiety and Standard Setting Following Social Success or Failure. *Cognitive Therapy and Research*, *19*(6), 613-631.

- Waters, A.J., Sayette, M.A., Franken, I.H., & Schwartz, J.E. (2005). Generalizability of carry-over effects in the emotional Stroop task. *Behav Res Ther*, 43(6), 715-732.
- Weierich, M.R., Wright, C.I., Negreira, A., Dickerson, B.C., & Barrett, L.F. (2010). Novelty as a dimension in the affective brain. *Neuroimage*, 49(3), 2871-2878.
- Wells, A., Clark, D.M., & Ahmad, S. (1998). How do I look with my minds eye: perspective taking in social phobic imagery. *Behaviour Research and Therapy*, 36(6), 631-634.
- Wells, A., Clark, D.M., Salkovskis, P., Ludgate, J., Hackmann, A., & Gelder, M. (1995). Social phobia: The role of in-situation safety behaviors in maintaining anxiety and negative beliefs. *Behavior Therapy*, 26(1), 153-161.
- Wells, A., & Papageorgiou, C. (1998). Social phobia: Effects of external attention on anxiety, negative beliefs, and perspective taking. *Behavior Therapy*, 29(3), 357-370.
- Wendt, J., Lotze, M., Weike, A., Hosten, N., & Hamm, A. (2008). Brain activation and defensive response mobilization during sustained exposure to phobia-related and other affective pictures in spider phobia. *Psychophysiology*, 45, 205 - 215.
- Wendt, J., Schmidt, L.E., Lotze, M., & Hamm, A.O. (2012). Mechanisms of change: Effects of repetitive exposure to feared stimuli on the brain's fear network. *Psychophysiology*, 49(10), 1319-1329.
- Wenzel, A., & Finstrom, N. (2005). Cognitive biases associated with social interaction fears and anxiety. In P. L. Gower (Ed.), *New research on the psychology of fear* (pp. 1-24). New York: Nova Science Publishers, Inc.
- Whalen, P.J. (1998). Fear, Vigilance, and Ambiguity: Initial Neuroimaging Studies of the Human Amygdala. *Current Directions in Psychological Science*, 7(6), 177-188.
- Whalen, P.J., Bush, G., McNally, R.J., Wilhelm, S., McInerney, S.C., Jenike, M.A., & Rauch, S.L. (1998). The emotional counting stroop paradigm: a functional magnetic resonance imaging probe of the anterior cingulate affective division. *Biological Psychiatry*, 44(12), 1219-1228.
- Wickelgren, I. (1997). Getting the brain's attention. *Science*, 278(5335), 35-37.
- Wieser, M.J., McTeague, L.M., & Keil, A. (2011). Sustained Preferential Processing of Social Threat Cues: Bias without Competition? *Journal of Cognitive Neuroscience*, 23(8), 1973-1986.
- Wieser, M.J., McTeague, L.M., & Keil, A. (2012). Competition Effects of Threatening Faces in Social Anxiety. *Emotion*, 12(5), 1050-1060.
- Williams, J.M., Mathews, A., & MacLeod, C. (1996). The emotional Stroop task and psychopathology. *Psychological bulletin*, 120(1), 3-24.
- Williams, J.M.G. (1997). *Cognitive psychology and emotional disorders* (2 ed.). Chichester: John Wiley & Sons.
- Williams, J.M.G., Watts, F.N., MacLeod, C., & Mathews, A. (1988). *Cognitive psychology and emotional disorders*. Chichester, UK: Wiley.
- Winston, J.S., Strange, B.A., O'Doherty, J., & Dolan, R.J. (2002). Automatic and intentional brain responses during evaluation of trustworthiness of faces. *Nat Neurosci*, 5(3), 277-283.
- Wittchen, H.U., & Beloch, E. (1996). The impact of social phobia on quality of life. *Int Clin Psychopharmacol*, 11 Suppl 3, 15-23.
- Wittchen, H.U., & Fehm, L. (2003). Epidemiology and natural course of social fears and social phobia. *Acta Psychiatr Scand Suppl*(417), 4-18.
- Wittchen, H.U., Stein, M.B., & Kessler, R.C. (1999). Social fears and social phobia in a community sample of adolescents and young adults: prevalence, risk factors and co-morbidity. *Psychol Med*, 29(2), 309-323.
- Wolpe, J. (1958). *Psychotherapy by reciprocal inhibition*. Stanford: Stanford University Press.
- Wong, Q.J., & Moulds, M.L. (2011). Impact of anticipatory processing versus distraction on multiple indices of anxiety in socially anxious individuals. *Behav Res Ther*, 49(10), 700-706.
- Woody, S.R. (1996). Effects of focus of attention on anxiety levels and social performance of individuals with social phobia. *J Abnorm Psychol*, 105(1), 61-69.
- Woody, S.R., & Rodriguez, B.F. (2000). Self-Focused Attention and Social Anxiety in Social Phobics and Normal Controls. *Cognitive Therapy and Research*, 24(4), 473-488.

- Wright, C.I., Fischer, H., Whalen, P.J., McInerney, S.C., Shin, L.M., & Rauch, S.L. (2001). Differential prefrontal cortex and amygdala habituation to repeatedly presented emotional stimuli. *NeuroReport*, *12*(2), 379-383.
- Wright, P., & Liu, Y. (2006). Neutral faces activate the amygdala during identity matching. *NeuroImage*, *29*(2), 628-636.
- Wyble, B., Sharma, D., & Bowman, H. (2008). Strategic regulation of cognitive control by emotional salience: A neural network model. *Cognition & Emotion*, *22*(6), 1019 - 1051.
- Yoon, K.L., Fitzgerald, D.A., Angstadt, M., McCarron, R.A., & Phan, K.L. (2007). Amygdala reactivity to emotional faces at high and low intensity in generalized social phobia: a 4-Tesla functional MRI study. *Psychiatry Res*, *154*(1), 93-98.
- Zald, D.H. (2003). The human amygdala and the emotional evaluation of sensory stimuli. *Brain Res Brain Res Rev*, *41*(1), 88-123.
- Ziv, M., Goldin, P., Jazaieri, H., Hahn, K., & Gross, J. (2013). Is there less to social anxiety than meets the eye? Behavioral and neural responses to three socio-emotional tasks. *Biology of Mood & Anxiety Disorders*, *3*(1), 5.

## **Ehrenwörtliche Erklärung**

Ich erkläre hiermit ehrenwörtlich, dass mir die geltende Promotionsordnung der Fakultät für Sozial- und Verhaltenswissenschaften der Friedrich-Schiller-Universität Jena vom 21. Januar 2014 bekannt ist, dass ich die vorliegende Dissertation selbst angefertigt habe, keine Textabschnitte eines Dritten oder eigener Prüfungsarbeiten ohne Kennzeichnung übernommen habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönliche Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind. Bei der Erhebung und Aufbereitung der Daten wurde ich von studentischen Hilfskräften der Friedrich-Schiller-Universität Jena unterstützt. Unterstützende Beiträge darüber hinaus habe ich bei der Erstellung der Manuskripte unentgeltlich durch die unter Abschnitt 3.1 genannten Koautoren erfahren. Ferner habe ich die Hilfe eines Promotionsberaters *nicht* in Anspruch genommen und Dritte haben weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen.

Die Dissertation wurde noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht, noch ist eine gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung bei einer anderen Hochschule bzw. Fakultät als Dissertation eingereicht.

Stephanie Böhme

Nürnberg, 11. Februar 2015