

Aus der
Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie
Tübingen
Allgemeine Psychiatrie und Psychotherapie mit Poliklinik

**Veränderungen der zerebralen funktionellen
Ruhekonnektivität im Zusammenhang mit sozialer
Phobie und frühkindlichen Belastungen**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen**

vorgelegt von

Leyboldt, Melina

2026

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Professor Dr. B. Kreifelts

2. Berichterstatter: Professor Dr. M. Wilke

3. Berichterstatter: Professor Dr. T. Kircher

Tag der Disputation: 17.12.2025

Für meine Familie

Inhaltsverzeichnis

TABELLENVERZEICHNIS	I
ABBILDUNGSVERZEICHNIS	II
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	III
1. EINFÜHRUNG	1
1.1 VORBEMERKUNG	1
1.2 SOZIALE PHOBIE	1
1.2.1 <i>Grundlagen</i>	1
1.2.2 <i>Epidemiologie</i>	2
1.2.3 <i>Ätiologie</i>	2
1.2.4 <i>Symptome und Diagnostik</i>	3
1.2.5 <i>Therapie</i>	4
1.3 FRÜHKINDLICHE BELASTUNGEN	5
1.3.1 <i>Definition</i>	5
1.3.2 <i>Epidemiologie</i>	6
1.3.3 <i>Diagnostik</i>	7
1.4 MESSVERFAHREN FUNKTIONELLE MAGNETRESONANZTOMOGRAPHIE	7
1.4.1 <i>Magnetresonanztomographie</i>	7
1.4.2 <i>Funktionelle Magnetresonanztomographie</i>	10
1.4.3 <i>fMRT im Ruhezustand und funktionelle Konnektivität</i>	11
1.5 STAND DER BILDGEBENDEN FORSCHUNG	13
1.5.1 <i>Stand der bildgebenden Forschung zu sozialer Phobie</i>	13
1.5.2 <i>Stand der bildgebenden Forschung zu frühkindlichen Belastungen</i>	15
1.5.3 <i>Stand der bildgebenden Forschung zur Interaktion von sozialer Phobie und frühkindlichen Belastungen</i>	17
1.6 FRAGESTELLUNG UND HYPOTHESEN	18
2. MATERIAL UND METHODEN	20
2.1 UNTERSUCHUNGSSETTING UND ABLAUF	20
2.1.1 <i>Probanden</i>	20
2.1.2 <i>MRT-Aufnahme</i>	23
2.1.3 <i>Studienablauf</i>	23
2.2 DATENVORVERARBEITUNG	24
2.2.1 <i>Theorie</i>	24
2.2.2 <i>Parameter der Vorverarbeitung</i>	28
2.2.3 <i>Denoising</i>	28
2.3 ANALYSE	30
2.3.1 <i>Demographische Datenanalyse</i>	30
2.3.2 <i>Theorie der Analysemethoden der fMRT-Datensätze</i>	30
2.3.3 <i>Auswahl der ROIs</i>	32
2.3.4 <i>Analyse auf erster Ebene</i>	36
2.3.5 <i>Analyse auf zweiter Ebene</i>	37
3. ERGEBNISSE	42
3.1 DEMOGRAPHISCHE DATENANALYSE	43

3.2	ROI-ZU-ROI-ANALYSE	44
3.3	SAATPUNKTBASIERTE KORRELATIONSANALYSE	44
3.4	MULTI-VOXEL-PATTERN-ANALYSE	47
3.5	POST HOC SAATPUNKTBASIERTE KORRELATIONSANALYSE	48
3.6	KONJUNKTIONSANALYSE	53
3.7	DARSTELLUNG EINES NETZWERKES FUNKTIONELLER KONNEKTIVITÄT	56
3.8	POST HOC ANALYSEN	58
	3.8.1 <i>Kategoriale Interaktion zwischen sozialer Phobie und frühkindlichen Belastungen (T-Tests)</i>	58
	3.8.2 <i>Multiple lineare Regressionsanalyse</i>	63
	3.8.3 <i>Parametrische Interaktion zwischen sozialer Phobie und dem Schweregrad der frühkindlichen Belastungen (CTQ)</i>	63
3.9	CLUSTER DLPFC	65
	3.9.1 <i>Konjunktionsanalyse</i>	65
	3.9.2 <i>Post hoc Analysen</i>	67
4.	DISKUSSION	70
4.1	INTERPRETATION DES NETZWERKS	71
	4.1.1 <i>Interpretation des Netzwerks im Gruppenvergleich</i>	71
	4.1.2 <i>Interpretation des Netzwerks – einzelne Konnektivitätszustände</i> ... 77	
4.2	INTERAKTION VON FKB UND SP: MÖGLICHE QUELLEN UND FORSCHUNGSPERSPEKTIVEN	80
4.3	INTERAKTION VON SP UND FKB: PARAMETRISCHER EINFLUSS DER BELASTUNGSINTENSITÄT UND UNTERSCHIEDE VERSCHIEDENER BELASTUNGSASPEKTE	82
4.4	METHODIK	83
	4.4.1 <i>fMRT</i>	83
	4.4.2 <i>Analysen: ROI-zu-ROI-Analyse, SCA, MVPA, Konjunktionen</i>	84
4.5	LIMITATIONEN	86
5.	ZUSAMMENFASSUNG	89
6.	LITERATURVERZEICHNIS	91
7.	ANHANG	106
8.	ERKLÄRUNG ZUM EIGENANTEIL	114
9.	VERÖFFENTLICHUNGEN	115
10.	DANKSAGUNG	116

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Beschreibung der Gruppen der Stichprobe, die sich aus den Faktoren frühkindliche Belastungen und soziale Phobie ergeben.	22
Tabelle 2: Klinische und demographische Merkmale der Stichprobe.	43
Tabelle 3: ROI-zu-ROI-Analyse.	44
Tabelle 4: Ruhekonnektivität des linken dIPFC [103]: Interaktion von sozialer Phobie und frühkindlichen Belastungen.	45
Tabelle 5: Interaktion von sozialer Phobie und frühkindlichen Belastungen in Bezug auf die zerebrale Ruhekonnektivität: multivariate Repräsentation in der Multi-Voxel-Pattern-Analyse (MVPA).	48
Tabelle 6: Ruhekonnektivität des linken Sulcus calcarinus/Praecuneus (CAL): Interaktion von sozialer Phobie und frühkindlichen Belastungen.	48
Tabelle 7: Ruhekonnektivität des subgenualen anterioren cingulären Kortex (sACC): Interaktion von sozialer Phobie und frühkindlichen Belastungen.	50
Tabelle 8: Ruhekonnektivität des linken mittleren frontalen Gyri (MFG): Interaktion von sozialer Phobie und frühkindlichen Belastungen.	52
Tabelle 9: Interaktion von sozialer Phobie und frühkindlichen Belastungen: Räumliche Konvergenz der Ruhekonnektivitätsmuster von Sulcus calcarinus/ Praecuneus, mittlerem frontalem Gyri und subgenualen anterioren cingulären Kortex.	54
Tabelle 10: Interaktion von sozialer Phobie und frühkindlichen Belastungen: Räumliche Konvergenz der Ruhekonnektivitätsmuster von dIPFC [103] und MFG (MVPA, aktuelle Studie).	67
Tabelle 11: Zusammenhang der funktionellen Konnektivität der Saatregion dIPFC [103] mit der Schwere frühkindliche Belastungen für Gesunde und Individuen mit sozialer Phobie.	69
Tabelle A 1: Post hoc Vergleich der funktionellen Konnektivität zwischen gesunden Kontrollen und Individuen mit sozialer Phobie unter der Bedingung niedrige bzw. ausgeprägte frühkindliche Belastungen.	106
Tabelle A 2: Post hoc Vergleich der funktionellen Konnektivität - absolute funktionelle Konnektivität für Individuen mit bzw. ohne soziale Phobie unter der Bedingung niedrige bzw. ausgeprägte frühkindliche Belastungen	108
Tabelle A 3: Zusammenhang der funktionellen Konnektivität mit der Schwere frühkindlicher Belastungen für Gesunde und Individuen mit sozialer Phobie.	111
Tabelle A 4: Post hoc Vergleich der funktionellen Konnektivität zwischen gesunden Kontrollen und Individuen mit sozialer Phobie unter der Bedingung niedrige bzw. ausgeprägte frühkindliche Belastungen ausgehend vom Cluster dIPFC [103].	113

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Häufigkeitsbalkendiagramm für die Auswahl der Regionen von Interesse.	34
Abbildung 2: Ruhekonnektivität des linken dIPFC [103]: Interaktion von sozialer Phobie und frühkindlichen Belastungen.	46
Abbildung 3: Interaktion von sozialer Phobie und frühkindlichen Belastungen in Bezug auf die zerebrale Ruhekonnektivität: multivariate Repräsentation in der Multi-Voxel-Pattern-Analyse (MVPA).	47
Abbildung 4: Ruhekonnektivität des linken Sulcus calcarinus/Praecuneus (CAL): Interaktion von sozialer Phobie und frühkindlichen Belastungen.	49
Abbildung 5: Ruhekonnektivität des subgenualen anterioren cingulären Kortex (sACC): Interaktion von sozialer Phobie und frühkindlichen Belastungen.	51
Abbildung 6: Ruhekonnektivität des linken mittleren frontalen Gyrus (MFG): Interaktion von sozialer Phobie und frühkindlichen Belastungen.	52
Abbildung 7: Interaktion von sozialer Phobie und frühkindlichen Belastungen: Räumliche Konvergenz der Ruhekonnektivitätsmuster von Sulcus calcarinus/ Praecuneus, mittlerem frontalen Gyrus und subgenualem anterioren cingulärem Kortex.	55
Abbildung 8: Zerebrale Repräsentation der Interaktion von sozialer Phobie und frühkindlichen Belastungen im Ruhezustand in Form eines Netzwerks funktioneller Konnektivität.	57
Abbildung 9: Zerebrale Repräsentation der Interaktion von sozialer Phobie und frühkindlichen Belastungen in Ruhe: prädominante Interaktionstypen im funktionellen Netzwerk.	60
Abbildung 10: Zerebrale Repräsentation der Interaktion von sozialer Phobie und frühkindlichen Belastungen in Ruhe: Konnektivitätszustände des funktionellen Netzwerks für die einzelnen Probandengruppen.	62
Abbildung 11: Zusammenhang der funktionellen Konnektivität mit der Schwere frühkindlicher Belastungen für Gesunde und Individuen mit sozialer Phobie. ...	64
Abbildung 12: Räumliche Konvergenz der zerebralen Repräsentation der Interaktion von sozialer Phobie und frühkindlichen Belastungen in den Ruhekonnektivitätsmustern des dIPFC [103] und MFG (MVPA, aktuelle Studie).	66
Abbildung 13: Hypothetische Quelle der Interaktion sozialer Phobie und frühkindlichen Belastungen.	81

Abkürzungsverzeichnis

ALM	Allgemeines Lineares Modell
ANOVA	Univariate Varianzanalyse
AAL3-Atlas	automated anatomical labelling Atlas
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V.
BDI II	Beck Depressions-Inventar
BOLD	blood-oxygen-level dependent
CTQ	Childhood Trauma Questionnaire
DMN	Default Mode Netzwerk
DSM-5	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition
DSM-IV	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition
EPI	Echoplanare Bildgebung (engl. echo-planar imaging)
FA	Anregungswinkel (engl. flip angle)
FDR	Falscherkennungsrate, (engl. False Discovery Rate)
FKB	Frühkindliche Belastungen
fMRT	Funktionelle Magnetresonanztomographie
FoV	Sichtfeld (engl. field of view)
Gb	Kontrollen mit geringen frühkindlichen Belastungen
GB	Kontrollen mit ausgeprägten frühkindlichen Belastungen
ICD-10	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision
LSAS	Liebowitz Soziale Angst-Skala
MDD	Schwere depressive Episode (engl.: major depressive disorder)
MeSH	Medical Subject Headings
MNI	Montreal Neurological Institute
MR	Magnetresonanz
MRT	Magnetresonanztomographie
MVPA	Multi-Voxel-Pattern-Analyse
MWT-B	Mehrfachwahlwortschatztest

PCA	Hauptkomponentenanalyse (engl. Principal Component Analysis)
PTBS	Posttraumatische Belastungsstörung
ROI	Interessensregion (engl. region of interest)
rsfMRT	Funktionelle Magnetresonanztomographie im Ruhezustand
Sb	Individuen mit sozialer Phobie mit geringen frühkindlichen Belastungen
SB	Individuen mit sozialer Phobie mit ausgeprägten frühkindlichen Belastungen
SCA	Saatpunktbasierte Korrelationsanalyse
SKID	Strukturiertes klinisches Interview für DSM-5
SNRI	Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahme-Inhibitoren
SP	Soziale Phobie
SPM	statistical parametric mapping
SSRI	Selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren
TE	Echozeit (engl. echo time)
TR	Repetitionszeit (engl. repetition time)

Abkürzungen der anatomischen Strukturen

CAL	Sulcus calcarinus/ Praecuneus
dIPFC	linker mittlerer frontaler Gyrus
ICAU 1	linker Nucleus caudatus
ICAU 2	linker Nucleus caudatus
IHIP	linker Hippokampus
IORB	linker mittlerer frontaler Gyrus, orbitaler Anteil
IPCL	linker Lobulus paracentralis
IPoCG, IIPL 1	linker Gyrus postcentralis, linker inferiorer parietaler Gyrus
IPoCG, IIPL 2	linker Gyrus postcentralis, linker inferiorer parietaler Gyrus
IPoCG, IPreCG	linker Gyrus postcentralis, linker Gyrus praecentralis
IPreCG	linker Gyrus praecentralis
IROL	linkes Rolandisches Operkulum

ISFG	linker superiorer frontaler Gyrus
ISTG, IMTG	linker superiorer temporaler Gyrus, linker mittlerer temporaler Gyrus
ISTG, IMTG, ISMG	linker superiorer temporaler Gyrus, linker mittlerer temporaler Gyrus, linker Gyrus supramarginalis
ITHA	linker Thalamus
MFG	mittlerer frontaler Gyrus
rCAU 1	rechter Nucleus caudatus
rCAU 2	rechter Nucleus caudatus
rLOG	rechter inferiorer okzipitaler Gyrus
rIPL	rechter inferiorer parietaler Gyrus
rITG	rechter inferiorer temporaler Gyrus
rLING	rechter Gyrus lingualis
rMFG	rechter mittlerer frontaler Gyrus
rMTG	rechter mittlerer temporaler Gyrus
rPCG	rechter posteriorer Gyrus cinguli
rPreCG	rechter Gyrus praecentralis
rROL	rechtes Rolandisches Operkulum
rSOG	rechter superiorer okzipitaler Gyrus
sACC	subgenualer anteriorer cingulärer Kortex

1. Einführung

1.1 Vorbemerkung

Zentrale Ergebnisse und Aspekte dieser Arbeit wurden bereits in Translational Psychiatry von Leyboldt et al. [1] veröffentlicht und werden im Rahmen dieser Dissertation in erweiterter und vertiefter Form dargestellt mit Genehmigung von Springer Nature. Für eine ausführliche Beschreibung siehe Abschnitt 8 Erklärung zum Eigenanteil.

Da der Großteil der Fachliteratur zur funktionellen magnetresonanztomografischen Forschung in englischer Sprache verfasst ist und um Missverständnisse, sowie Übersetzungsfehler zu vermeiden, werden manche Fachtermini im Folgenden in englischer Sprache verwendet. Zudem handelt sich dabei um gängige Begriffe, die auch in der deutschsprachigen Literatur meist so verwendet werden.

1.2 Soziale Phobie

Im Folgenden soll auf die Epidemiologie und Ätiologie, sowie die Symptome, Diagnostik und Therapie der sozialen Phobie (Abk.: SP) eingegangen werden.

1.2.1 Grundlagen

Die SP gehört zu den Angststörungen und wird als Furcht vor sozialen und leistungsbezogenen Situationen beschrieben, welche entweder vermieden oder nur mit enormem Unwohlsein ertragen werden [2].

Die Angst ist eine Basisemotion [3] und bildet sich auf verschiedenen Ebenen aus. Zum Mehrkomponentenmodell der Angst gehören die körperliche Ebene, die emotionale und kognitive, sowie die verhaltensbezogene Ebene [4]. Auf körperlicher Ebene ist die Angst zunächst eine normale physiologische Reaktion des Körpers auf eine wahrgenommene Bedrohung, die den Sympathikus aktiviert und so den Körper in Reaktionsbereitschaft versetzt. Er wird durch verschiedene physiologische Prozesse auf den Angriff oder die Flucht vorbereitet (engl.: „Fight

or flight reaction“ [5]). Durch die Ausschüttung von Hormonen wie Adrenalin kommt es zu einer Reihe von körperlichen Reaktionen: unter anderem steigen der Blutdruck, die Muskelspannung und der Blutzucker, sowie die Herz- und Atemfrequenz [6]. Bei Menschen, die an SP oder anderen Angststörungen leiden, können solche typischen sympathikusvermittelten Angstreaktionen in Situationen des alltäglichen Lebens auftreten, wobei die Angst nicht im Verhältnis zur Bedrohung steht [7]. Aus kognitiver und emotionaler Sicht betrachtet, äußert sich die Angst in angstbezogenen Gedanken und dem Gefühl der Angst und auf Verhaltensebene dominieren Flucht- bzw. Vermeidungsverhalten als Reaktion auf den auslösenden Stimulus [4].

1.2.2 Epidemiologie

Die SP ist eine sehr häufige psychiatrische Erkrankung [8]. Die Lebenszeitprävalenzen von Angststörungen im Allgemeinen unterscheiden sich in den internationalen Studien stark. Aus den Daten einer Metaanalyse von Studien über die Prävalenz von Angsterkrankungen geht eine Schwankungsbreite der Lebenszeitprävalenz zwischen 9,2% und 28,7% für alle Angsterkrankungen hervor [9]. In einer repräsentativen Studie für Deutschland von Jacobi et al. aus dem Jahr 2014 ergab sich eine 12-Monats-Prävalenz von 15,3% für alle Angststörungen, und von 2,7% für die SP, welche bei den 18- bis 34-Jährigen am höchsten ist und eine unterschiedliche Geschlechtsverteilung aufweist: Frauen sind fast doppelt so häufig betroffen wie Männer [10].

Angststörungen weisen ein erhöhtes Risiko für psychische Komorbidität auf, so weisen an SP Erkrankte in 88% andere psychiatrische Störungen auf, davon machen depressive Störungen den Hauptteil aus [11].

1.2.3 Ätiologie

Multiple Faktoren spielen eine Rolle bei der Entstehung von Angststörungen. Für die Entstehung der SP gibt es verschiedenen Erklärungsansätze, u.a. geht man vom Vulnerabilitäts-Stress-Modell aus, welches das Zusammenwirken von Umweltfaktoren und genetischer Prädisposition beschreibt [12]. Die SP tritt

innerhalb von Familien gehäuft auf, was hereditäre und umweltbedingte Faktoren nahelegt [13]. Einer der Auslöser für die Entwicklung einer SP können negative Erfahrungen in sozialen Situationen bzw. negative Ereignisse in der Lebensgeschichte sein [14], wie bspw. sexueller Missbrauch oder Kindheitstraumata [15]. Zu Kindheitstraumata bzw. frühkindlichen Belastungen gehören vor allem die übermäßige und inadäquat vorgetragene Kritik in sozialen Situationen i.S. eines emotionalen Missbrauchs und auch das Fehlen positiver Rückmeldungen zu in sozialem Kontext gezeigtem Verhalten i.S. einer emotionalen Vernachlässigung. Beide Aspekte sind wichtige Faktoren für die Entwicklung einer SP und spielen bezüglich ihrer Häufigkeit eine größere Rolle als „harte“ Traumata wie sexueller oder physischer Missbrauch [16]. Nach der Zwei-Faktoren-Theorie von Mowrer können diese Erfahrungen für die Entstehung einer SP verantwortlich sein, welche dann durch operante Konditionierungsprozesse aufrechterhalten werden kann [17]. Die Reaktion infolge der Angst ist das Vermeiden von sozialen Situationen. Welches als negativer Verstärker fungieren kann, welcher die Angst aufrechterhält [17].

1.2.4 Symptome und Diagnostik

Die Diagnose der SP wird klinisch gestellt, hierfür müssen bestimmte Kriterien nach einem der gängigen Klassifikationssysteme psychischer Erkrankungen (z.B. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, aktuell fünfte Edition, (Abk.: DSM-5) [18] oder der von der Weltgesundheitsorganisation herausgegebenen Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision (Abk.: ICD-10)) erfüllt sein. Die soziale Phobie (ICD-10 F40.1 oder DSM-5 300.23) ist eine situationsbezogene Phobie. Sie tritt auf in Situationen, in denen sich Betroffene beobachtet fühlen oder durch andere Menschen kritisch betrachtet werden können, beispielsweise wenn Betroffene Vorträge vor Publikum halten müssen, aber auch beim Essen oder Trinken in der Öffentlichkeit. Bis zu einem gewissen Grad sind Befürchtungen davor, Leistungen nicht gerecht zu werden normal. Bei Personen mit SP steigern sich die Befürchtungen zu ausgeprägter Angst, worunter erheblich die Lebensqualität leiden kann [19].

Symptome sind unter anderem intensive Angst vor unangenehmes Auffallen, häufig verspüren Patienten auch Schamgefühle. Der Körper zeigt die oben genannten typischen sympathikusvermittelten vegetativen Reaktionen. Äußerlich zeigen sich diese durch Erröten des Gesichtes, Händezittern, Übelkeit oder gesteigerter Harndrang. Häufig empfinden die Patienten diese vegetativen Reaktionen als das Primärproblem. Die Symptome können verschiedene Ausmaße erreichen und sich bis zu Panikattacken steigern [20].

Eine Reaktion auf die Angstsymptomatik ist das Vermeidungsverhalten von auslösenden Situationen: es kommt zu verschiedenen Ausprägungen des sozialen Rückzuges. Teilweise können Betroffene aus Angst ihren Beruf nicht mehr nachgehen oder Beziehungen pflegen [21].

Das „strukturierte klinische Interview für DSM-5“ (Abk.: SKID) wird bei Erwachsenen ab 18 Jahren eingesetzt und dient der Diagnostik von psychischen Störungen nach DSM-5, unter anderem der SP [22]. Die Liebowitz Soziale Angst-Skala (Abk.: LSAS) ist ein Fragebogen, welcher den Schweregrad einer SP beurteilt [23].

1.2.5 Therapie

Die SP ist eine chronische Erkrankung. Behandelt wird sie laut S3-Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (Abk.: AWMF) mittels der Kognitiven Verhaltenstherapie, der psychodynamischen Psychotherapie und der Pharmakotherapie [12].

Laut AWMF besitzt die Kognitive Verhaltenstherapie den höchsten Evidenzgrad. Hier werden verzerrte Denkmuster aufgedeckt und die Patienten lernen diese zu kontrollieren. Dabei kann der Patient systematisch der angstausslösenden Situation ausgesetzt werden mit dem Ziel der Bewältigung/ des Verlernens der ausgelösten Angst. Nach S3-Leitlinie soll jedem Patienten, der unter einer SP leidet, eine Kognitive Verhaltenstherapie angeboten werden, wobei eine Einzeltherapie wirksamer zu sein scheint als eine Gruppentherapie. Des Weiteren soll eine Pharmakotherapie angeboten werden: selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren (Abk.: SSRI) wie beispielsweise Paroxetin, Sertralin und Escitalopram oder Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (Abk.:

SNRI) wie Venlafaxin gehören laut S3-Leitlinie zur Empfehlungskategorie A. Benzodiazepine sollen dagegen aufgrund des hohen Suchtpotenzials nicht für eine Dauerbehandlung verabreicht werden. Nach Empfehlung der AWMF sollte den Patienten eine psychodynamische Psychotherapie angeboten werden, falls die Kognitive Verhaltenstherapie nicht wirksam ist [12].

Trotz der hohen Lebenszeitprävalenz von SP werden viele Patienten nicht korrekt diagnostiziert und adäquat therapiert [24].

1.3 Frühkindliche Belastungen

Im Folgenden werden die Definition, sowie die Epidemiologie und Diagnostik der frühkindlichen Belastungen (Abk.: FKB) näher erläutert.

1.3.1 Definition

Derzeitige Schätzungen der Prävalenz von FKB sind je nach Land und Untersuchungsmethode sehr unterschiedlich. Mit ein Grund dafür, ist die schwierige Definition von FKB [25]: In Forschungsarbeiten herrscht Uneinheitlichkeit in Bezug auf die Definition und Messung des Konstrukts FKB [26]. Leeb et al. definieren FKB als jede Handlung oder Unterlassung eines Elternteils oder einer anderen Betreuungsperson, die zu einem Schaden, einer möglichen Schädigung oder einer drohenden Schädigung eines Kindes führt [27]. FKB setzen sich aus mehreren Dimensionen der Erfahrung zusammen und können physischen, sexuellen oder emotionalen Missbrauch, und physische oder emotionale Vernachlässigung umfassen [27]. Laut McLaughlin et al. geht der Term FKB weit über den Begriff Kindesmisshandlung hinaus, sie definieren die FKB als Exposition gegenüber Umweltbedingungen während der Kindheit oder Adoleszenz, die eine signifikante psychologische, verhaltensbezogene oder neurobiologische Anpassung eines durchschnittlichen Kindes erfordern und eine Abweichung von den erwarteten Umweltbedingungen darstellen [26]. Eine Vielzahl an frühkindliche Erfahrungen treffen auf diese Definition zu. In diversen Studien werden unter anderem zwischenmenschliche Verluste (Tod der Eltern, Scheidung der Eltern, sonstige Trennung von Eltern oder Betreuungspersonen), elterliche Fehlanpassung (psychische Erkrankung, Drogenmissbrauch,

Kriminalität, Gewalt), Misshandlung (körperlicher Missbrauch, sexueller Missbrauch, Vernachlässigung), lebensbedrohliche Krankheit im Kindesalter und extreme familiäre Armut dazu gezählt [28–30].

1.3.2 Epidemiologie

Kindesmisshandlung hat sich heutzutage zu einem großen Problem des öffentlichen Gesundheitswesens in einkommensstarken Ländern weltweit entwickelt [31]. Aufgrund eingeschränkter Vergleichbarkeit von Studienergebnissen ist eine präzise Angabe zu den Häufigkeiten nur schwer möglich. Die geschätzte globale Gesamtprävalenz für die verschiedenen Subtypen der FKB reichen von 12,7% für sexuellen Missbrauch, 16,3% für körperliche Vernachlässigung, 18,4% für emotionale Vernachlässigung, 22,6% für körperlichen Missbrauch, bis 36,3% für emotionalen Missbrauch [32]. In China sind 26,6% der Kinder unter 18 Jahren von physischer Misshandlung und 19,6% von emotionaler Misshandlung betroffen [33]. In epidemiologischen Erhebungen wird die Prävalenz von FKB in der US-Bevölkerung auf etwa 50% geschätzt [29,30]. In Deutschland steigen die Fälle von sexuellem Missbrauch an Kindern, als eine der extremen Formen der FKB seit 2017 stetig an: Im Jahr 2021 wurden 16921 Fälle gemeldet, wobei der Anteil an Straftaten, die polizeilich nicht gemeldet werden, um einiges größer sein dürfte [34].

Klinisch sind FKB mit einer höheren Inzidenz psychischer Störungen verbunden und tragen zu 29% aller Gesundheitsstörungen weltweit bei [35]. FKB sind ein häufiger Kontextfaktor vieler psychischer Erkrankungen, wie Angststörungen [29], schwere depressive Episode (Abk.: MDD) [36,37] und Posttraumatische Belastungsstörung (Abk.: PTBS) [38]. FKB in der Vorgeschichte beeinflussen sämtliche klinische Aspekte internalisierender psychischer Störungen, wie eine längere Krankheitsdauer, ein höheres Risiko eines Wiederauftretens nach einer Remissionsphase, ein höheres Maß an Komorbiditäten und ein höheres Risiko für schlechte Behandlungsergebnisse, sowohl nach Psychotherapie, als auch Pharmakotherapie [39–41]. Außerdem sind FKB mit dem Auftreten von Angststörungen und depressiven Störungen in einem früheren Alter assoziiert

[39,42] und werden im Zusammenhang mit einer stärkeren Ausprägung von Symptomen der SP [16,43] und der MDD diskutiert [39].

1.3.3 Diagnostik

Für die Erfassung früher belastender Erlebnisse ist das Childhood Trauma Questionnaire (Abk.: CTQ) [44] eines der international am Häufigsten eingesetzten Instrumente. Dieser Fragebogen erfasst die fünf Aspekte emotionale Misshandlung, körperliche Misshandlung, sexueller Missbrauch, emotionale Vernachlässigung und körperliche Vernachlässigung. In dieser Studie wurde der CTQ als Maß für die FKB verwendet, daher sind im Kontext dieser Studie die FKB konzeptuell deutlich verwandt mit dem Begriff Kindesmisshandlung zu sehen.

1.4 Messverfahren funktionelle Magnetresonanztomographie

Im Folgenden sollen die Grundlagen der funktionellen Magnetresonanztomographie im Ruhezustand, sowie der funktionellen Konnektivität dargestellt werden.

1.4.1 Magnetresonanztomographie

Die Magnetresonanztomographie (Abk.: MRT) ist ein gängiges und weit verbreitetes Messverfahren, welches es ermöglicht, nicht invasiv Schnittbilder des Körpers zu erstellen. Unabhängig voneinander wurde sie von Lauterbur und Mansfield im Jahr 1973 entwickelt [45,46]. Die MRT, welche es ermöglicht die unterschiedlichen Gewebe des Körpers gut darzustellen, gehört mittlerweile zur klinischen Routine.

Auf die physikalischen Grundlagen soll hier nur kurz eingegangen werden. Die MRT basiert auf dem physikalischen Phänomen der Kernspinresonanz. Atomkerne, welche sich in einem äußeren Magnetfeld befinden, sind in der Lage, die von elektromagnetischen Wellen ausgehende Energie zu absorbieren und wieder zu emittieren. Alle Atome mit einer ungeraden Anzahl an Protonen sind magnetisierbar. Die Protonen besitzen einen Eigendrehimpuls bzw. Spin,

welcher aufgrund von bewegter Ladung ein magnetisches Feld erzeugt. Die Stärke wird über das magnetische Moment definiert [47]. Der Wasserstoffatomkern besitzt das größte magnetische Moment [48].

Außerhalb eines Magnetfeldes, also in einem feldfreien Raum befinden sich die magnetischen Momente in einem ungeordneten Zustand, das heißt die Orientierungen der Spins ist zufällig verteilt, sodass sich die Magnetischen Momente gegenseitig aufheben. Werden sie nun in das Magnetfeld des Magnetresonanztomographen gebracht, so präzedieren sie um dessen Achse, die Präzessionsfrequenz wird auch als Larmor-Frequenz bezeichnet [47].

Zudem Ordnen sich die magnetischen Momente, das bedeutet sie richten sich parallel bzw. antiparallel zur Achse des äußeren Magnetfeldes aus. Der parallele Zustand ist energieärmer und wird deshalb von mehr Wasserstoffprotonen besetzt als der energetisch reichere Zustand, somit bildet sich ein makroskopisch messbarer Längsvektor in die parallele Richtung aus. Wird ein hochfrequentes, elektromagnetisches Wechselfeld senkrecht zum äußeren Magnetfeld eingestrahlt, verteilen sich die Wasserstoffatome wieder gleichmäßig, sodass es keinen messbaren Längsvektor in paralleler Richtung mehr gibt. Zudem präzedieren die Protonen nun nicht mehr parallel, sondern senkrecht zum angelegten Magnetfeld, sodass ein Quervektor entsteht [48].

Bei der MR-Untersuchung wird dieses hochfrequente elektromagnetische Wechselfeld nur für wenige Millisekunden eingestrahlt, nach Abschalten dieses Hochfrequenzpulses kehren die Kerne wieder in ihre ursprüngliche Ordnung zurück, was auch als Relaxation bezeichnet wird [48].

Bei Rückkehr der Wasserstoffatomkerne in den geordneten Zustand emittieren die Protonen eine elektromagnetische Hochfrequenzstrahlung, welche mittels einer Spule gemessen werden kann. Dieses Echo sinkt mit der Zeit exponentiell ab [47].

Es gibt zwei Relaxationszeiten: Die T1-Zeit wird auch als longitudinale Relaxationszeit bezeichnet. Sie gibt die Zeit nach einem elektromagnetischer Anregungspuls an, nach dem sich 63% der Längsmagnetisierung wieder ausgebildet hat. Gleichzeitig wird auch Energie an das Molekülgitter in der Umgebung abgegeben (Spin-Gitter-Relaxation). Die T2-Zeit wird auch als

transversale Relaxationszeit oder Spin-Spin- Relaxation bezeichnet, da die magnetischen Momente sich auch untereinander abstoßen, was ebenfalls die Rückkehr der Wasserstoffatomkerne in den geordneten Zustand beeinflusst. Die T2-Zeit gibt die Zeit nach einem elektromagnetischer Anregungspuls an, nach dem die Quermagnetisierung auf 37 % ihres Ausgangswertes zurückgegangen ist [47].

In physiologischem Gewebe finden sich häufig an Gewebegrenzen lokale Inhomogenitäten des magnetischen Feldes, welche zu einer kürzeren T2-Zeit führen, die als T2* bezeichnet wird [48]. Inhomogenitäten des magnetischen Feldes werden insbesondere auch durch die lokale Durchblutung beeinflusst, dies macht man sich bei der funktionellen MRT (s.u.) zunutze.

Zur Bildakquisition sind mehrere elektromagnetische Hochfrequenzpulse notwendig. Ein erneuter Puls kann erst nach vollständiger T1-Relaxierung wieder zu einer vollen Magnetisierung in transversaler Richtung führen. Die Zeit zwischen 2 Pulsen wird als Repetitionszeit (Abk.: TR) bezeichnet. Ist diese zu klein, wird nur ein kleiner Teil der Wasserstoffatome gleichmäßig ausgerichtet, sodass sich die Längsmagnetisierung nur teilweise ausbildet, was eine Signalabschwächung zur Folge hat.

Durch Überlagerung von örtlich variierenden Zusatzfeldern (magnetische Gradientenfelder) entlang der 3 Raumrichtungen wird das Signal ortsabhängig, sodass durch eine Frequenzzersetzung (Fourier-Transformation) des gemessenen Signals, ein dreidimensionales Bild rekonstruiert werden kann [47]. Das Bild ergibt sich Schicht für Schicht, dabei setzen sich die Schichten aus mehreren kleinen Quadern, sogenannten Voxeln (Voxel = Volumen x Element) zusammen. Die Voxel entsprechen einem definierten Volumenbereich, analog zum zweidimensionalen Pixel und können Millionen von Neuronen enthalten. Für jedes Voxel wird das MR-Signal gemessen und ein Grauwert zugeordnet.

Die Signalintensität der MRT hängt vom Dichtegrad der Wassermoleküle, der T1- und T2-Relaxationszeit ab und kann durch unterschiedliche Einstellung der Messparameter variiert werden. Diese qualitative Wichtung sorgt für einen besseren Gewebekontrast [48]. Bei der T1 Sättigung ist die Repetitionszeit so kurz, dass keine vollständige Relaxation stattgefunden hat, sodass das

generierte MR- Signal schwächer ist. In T1-gewichteten Aufnahmen erscheint Fettgewebe hell und Flüssigkeit dunkel, wohingegen in T2- gewichteten Aufnahmen die Repetitionszeit länger ist und Flüssigkeit hell erscheint. Gerade bei strukturellen Aufnahmen des Gehirns ist die T1 Sequenz von Bedeutung, da die graue von der weißen Hirnsubstanz gut kontrastiert werden kann.

Die Dauer der Akquisition eines dreidimensionalen Bildes in der MRT liegt häufig im Bereich einiger Minuten. Eine zeitsparende Methode ist die echoplanare Bildgebung (Abk.: EPI, engl.: „echo planar imaging“), welche eine zeitliche Auflösung in einem Bereich von unter 100 ms ermöglicht [49]. Hierbei kann nach einer einzigen Hochfrequenzanregung mittels sehr schnell geschalteter Gradienten das Bild konstruiert werden. Dieses Verfahren führt aufgrund der kurzen Dauer zu einer Verminderung der räumlichen Auflösung. Deshalb werden zusätzlich zu diesen EPI-Sequenzen auch hochauflösende MR-Aufnahmen der anatomischen Struktur aufgenommen. Diese können dann bei der Vorverarbeitung der Daten miteinander räumlich abgeglichen werden, somit verfügt man über die genaue anatomische Lokalisation bei der Interpretation von Signalveränderungen. Dies ist besonders für die funktionelle MRT (s.u.) von Bedeutung, da sich die Auflösung der Hirnaktivität dadurch zeitlich und örtlich wesentlich verbessert.

1.4.2 Funktionelle Magnetresonanztomographie

Bei der funktionellen Magnetresonanztomographie (Abk.: fMRT) kann mittels MRT mittelbar die neuronale Aktivität des Gehirns dargestellt werden.

Die fMRT ist ein nicht-invasives Verfahren, welches die Messung eines Signals ermöglicht, das vom Sauerstoffgehalt des Blutes abhängt. Das Signal wird als BOLD-Signal bezeichnet, welches sich von „blood oxygen level dependent“ ableitet. Das BOLD-fMRT misst also nicht direkt die neuronale Aktivität, sondern die Folgen des Stoffwechsels aktiver Neuronen auf die Durchblutung der entsprechenden Teile des Gehirns. Ogawa war einer der ersten, der diesen Effekt beschrieb [50].

Sauerstoff ist essenziell für sämtliche metabolische Vorgänge in der Zelle. Aktivierte Neurone haben einen erhöhten Energiebedarf, dadurch kommt es zunächst zu einer regionalen Sauerstoffabnahme im Blut. Durch die reflektorische Gefäßdilatation führt die Hirnaktivität zu einem Anstieg des lokalen zerebralen Blutflusses [51], hierbei ist die Sauerstoffzufuhr größer als der Sauerstoffverbrauch der Neurone, was in einer veränderten Blutoxygenierung resultiert, welche gemessen werden kann [52]. Der Sauerstofftransport erfolgt über das eisenhaltige Hämoglobinmolekül. Ein hoher Anteil an desoxygeniertem Blut führt zu einer Signalminderung, während vermehrt oxygeniertes Blut zu einem Anstieg des Messsignals führt. Die hämodynamische Antwort auf eine neuronale Aktivität erfolgt mit einer zeitlichen Latenz von ca. 4 Sekunden [47]. Funktionelle Messungen, d. h. mittelbare Messungen der neuronalen Aktivität, sind im Grunde Aktivitätsmessungen, welche auf Basis dieser physikalischen und physiologischen Zusammenhänge ermöglicht werden.

Der Kopf des Probanden wird in eine Kopfspule gelegt, welche die elektromagnetischen Hochfrequenzpulse aussendet und das Echo empfängt.

In der fMRT sind die messbaren Signalunterschiede sehr klein. Da die Signalintensität wesentlich von der magnetischen Feldstärke abhängt, werden hier häufig größere Feldstärken (z.B. 3 Tesla) gewählt als in der klinischen MRT üblich [47].

1.4.3 fMRT im Ruhezustand und funktionelle Konnektivität

Auch in Abwesenheit von sensorischen oder motorischen Stimuli können scheinbar spontane Aktivitätsschwankungen des Gehirns gemessen werden. Diese Messung wird als funktionelle MRT während des Ruhezustandes des Gehirns bezeichnet (Abk.: rsfMRT, engl.: resting state fMRI). Bei der rsfMRT sollen die Probanden ruhig und entspannt im Scanner liegen und an nichts Besonderes denken, es werden keine Stimuli appliziert oder explizite Aufgaben mit den Probanden während des Scans durchgeführt.

Das Gehirn besteht aus multiplen neuronalen Untereinheiten, die zeitlich und räumlich miteinander interagieren. Mentale Prozesse resultieren nicht nur aus der Aktivität einzelner Hirnregionen, sondern aus dem Zusammenspiel von

räumlich distinkten Hirnregionen. Mithilfe des Ruhezustands-fMRT kann man die Korrelation zwischen der BOLD-Zeitreihe eines Hirnareals mit dem Signal in Voxeln anderer Regionen erfassen.

Die funktionelle Konnektivität beschreibt den zeitlichen Zusammenhang zwischen räumlich getrennten neurophysiologischen Prozessen im Gehirn [53]. Es wird davon ausgegangen, dass die gleichzeitige Aktivität zweier Hirnregionen, für eine Beteiligung am gleichen funktionellen Prozess spricht und somit ein Maß für die funktionelle Organisation des Gehirns ist [54]. Eine starke Korrelation entspricht einem hohen Maß an funktioneller Konnektivität. Diese ist allerdings ungerichtet, d. h. es kann keine Aussage über eine Direktionalität bzw. eine Kausalität im Zusammenhang der Aktivierungsmuster zwischen diesen Regionen getroffen werden. Die effektive Konnektivität beschreibt dagegen den gerichteten Einfluss einer neuronalen Population auf eine andere [53].

Der überwiegende Anteil der fMRT-Studien zur SP basiert auf der Auswertung zerebraler Aktivierungen in Folge der Darbietung von furchtrelevanten Stimuli. Bei solchen aufgabenbasierten Studien bekommen Probanden z. B emotionale Gesichtsausdrücke zu sehen [55] oder hören Worte mit Bezug zu SP [56]. Es konnte gezeigt werden, dass bestimmte Regionen des Gehirns eher aktiv sind, während andere ihre Aktivität verringern.

Biswal war der erste Forscher, der funktionelle Konnektivität auch im Ruhezustand nachweisen konnte: Im Jahr 1995 konnte er feststellen, dass die BOLD-Zeitreihe des linken motorischen Kortex im Ruhezustand eine hohe Korrelation mit dem motorischen Kortex der rechten Hemisphäre aufweist [57]. Obwohl diese beiden Regionen räumlich voneinander getrennt sind, weisen sie ähnliche Aktivitätsmuster auf. Biswal nutzte in seinen Analysen den linken motorischen Kortex als Saatregion, welche in Bezug zu allen anderen Voxeln des Gehirns gesetzt wurde [57]. Ein klarer Vorteil dieser Messung im Ruhezustand ist die relative Unabhängigkeit von einem spezifischen experimentellen aufgabenbezogenen Paradigma, welche eine bessere Vergleichbarkeit zwischen unterschiedlichen Kollektiven bzw. Studien ermöglicht. Seit dieser grundlegenden Arbeit nimmt die Anzahl der Studien zur funktionellen Konnektivität im Ruhezustand immer weiter zu. Diverse Arbeiten belegen bereits,

dass Gehirnregionen, welche während der Applikation externer Stimuli ein Koaktivierungsmuster aufweisen, auch im Ruhezustand miteinander korreliert sind [58].

Die Forschung zu funktioneller Konnektivität im Ruhezustand ermöglicht es herauszufinden, ob die funktionelle Organisation des Gehirns bei psychischen Störungen verändert ist. Studien konnten zeigen, dass bei bestimmten neurodegenerativen Erkrankungen, wie beispielsweise der Demenz, Veränderungen in Ruhenetzwerken nachweisbar sind [59]. Auch bei anderen psychischen Störungen wie Schizophrenie [60,61], MDD [62] und Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung [63] konnten bereits Erkenntnisse durch rsfMRT-Studien gewonnen werden.

Veränderungen des Aktivitätsmusters von Neuronen können als mögliche Ursache psychiatrischer Symptome in Betracht gezogen werden. Letztendlich könnte die individuelle Beurteilung der Patienten auf neurobiologischer Ebene zu einer sensitiveren Diagnostik und durch neue neurobiologische Ansatzpunkte zu gezielteren Therapien beitragen.

1.5 Stand der bildgebenden Forschung

1.5.1 Stand der bildgebenden Forschung zu sozialer Phobie

Entsprechend der hohen Prävalenz und klinischen Relevanz von SP gibt es bereits einige bildgebende Studien, um die zugrunde liegenden neuronalen Mechanismen von SP zu untersuchen. Der aktuelle Stand der Forschung soll im Folgenden wiedergegeben werden.

Viele Studien untersuchten bereits, was bei Patienten mit SP auf zerebraler Ebene bei der Verarbeitung angstassoziierter Stimuli geschieht. Eine Metaanalyse von Etkin et al. aus dem Jahr 2007 über verschiedene bildgebende Studien bei SP berichtet von einer erhöhten Aktivität der Amygdala und Insel, sowie des Gyrus fusiformis und Teilen des temporalen und frontalen Kortex im Vergleich zu gesunden Probanden [64]. Die Aktivierung der Amygdala konnte auch bei gesunden Probanden bei der Angstkonditionierung nachgewiesen werden, deshalb gehen die Autoren davon aus, dass es bei SP zu einer

verstärkten Aktivierung von Angstschaltkreisen kommt, was zu den entsprechenden Symptomen führt [64]. Unter anderem konnten folgende Kernkomponenten des Angstnetzwerks im menschlichen Gehirn identifiziert werden: Amygdala, Nucleus accumbens, Hippocampus, Hypothalamus, Insel, und präfrontale Regionen [65]. Eine neuere Metaanalyse aus dem Jahr 2014 von Brühl et al. bestätigt diese Ergebnisse und beschreibt zu dem eine erhöhte Aktivität des anterioren Cingulums, des medialen und ventrolateralen präfrontalen Kortex, des Hippokampus und Regionen des parietalen und okzipito-temporalen Kortex [66].

Bei Angststörungen wird angenommen, dass das Gleichgewicht der Aktivität der Amygdala und des präfrontalen Kortex verändert ist. Dieser Schaltkreis spielt eine wichtige Rolle bei der Aufmerksamkeitskontrolle für furchtbezogene Reize und der Emotionsregulation. Bei einer gestörten Top-down-Kontrolle kann der präfrontale Kortex die Amygdala-Reaktion nicht ausreichend hemmen. Dies zusammen mit einer verstärkten Aktivität der Amygdala führt laut Bishop et al. dazu, dass potenziell Angst auslösende Stimuli missinterpretiert werden können [67].

Neben dieser Konvergenz der Befunde der beiden Metaanalysen von Etkin et al. und Brühl et al. finden sich auch divergente Studienergebnisse in der Literatur. Besonders der präfrontale Kortex (dorsolateral und medial) ist eine Region, welche bei der Konfrontation mit furchtrelevanten Reizen in unterschiedlichen Studien sowohl verstärkte als auch verringerte Aktivierung zeigte [68–72].

Etkin et al. und Brühl et al. konzentrierten sich in erster Linie auf Forschungsergebnisse, welche die Aktivierung verschiedener Hirnregionen als Reaktion auf die Darbietung von furchtrelevanten Stimuli repräsentieren. Ein neuerer Ansatz ist es, die bildgebende Untersuchung im Ruhezustand durchzuführen.

Mizzi et al. zeigen in einer Metaanalyse von bildgebenden Studien im Ruhezustand der Jahre 2008 bis 2020 mit Probanden mit SP, dass diese sowohl eine verstärkte als auch verminderte Konnektivität zwischen frontalen Regionen und der Amygdala aufweisen [73]. Es wird von erhöhter und verminderter

Konnektivität zwischen der Amygdala und dem dorsolateralen präfrontalen Kortex [74,75], dem anterioren Cingulum [75–77] und dem Praecuneus [74,78] berichtet. Zudem zeigen Mizzi et al., dass der Faktor SP in Studien zu verstärkter und verminderter Konnektivität zwischen frontalen und parietalen Regionen führt, insbesondere der posteriore Gyrus cinguli und der Praecuneus spielen hier eine zentrale Rolle [73]. Beide Regionen sind wichtige Knotenpunkte des Default-Mode-Networks (Abk.: DMN) [79], ein Ruhezustandsnetzwerk, erstmals von Raichle et al. beschrieben, welches eine Gruppe von Regionen umfasst, die in Ruhe aktiver sind als in Anwesenheit von Stimuli oder Aufgaben, welche die Aufmerksamkeit der Probanden erfordern [80]. Das DMN ist an der nach Innen gerichteten Aufmerksamkeit und Selbstreflexion beteiligt sowie bei der Reflexion und Bewertung erlebter Situationen aktiv [81]. Eine verminderte funktionelle Konnektivität in diesen Regionen kann mit einer Beeinträchtigung dieser Prozesse einhergehen [73]. Weiter scheinen die Konnektivitätsveränderungen zwischen frontalen und okzipitalen Regionen inkonsistent zu sein: es wird von erhöhter [77] und verminderter Konnektivität [82] berichtet.

1.5.2 Stand der bildgebenden Forschung zu frühkindlichen Belastungen

Obwohl FKB häufig im Säuglings- und/oder Kindesalter auftreten, können diese gravierende Auswirkungen im Erwachsenenalter haben, lange nach Beendigung der Misshandlung oder Vernachlässigung. Im Kindes- und Jugendalter befinden sich das Gehirn und seine neuronalen Schaltkreise noch in Entwicklung. Es wird angenommen, dass früher Missbrauch und Vernachlässigung diese Entwicklung aus dem Gleichgewicht bringen können und zu funktionellen Veränderungen und späteren Problemen bei der Emotionsverarbeitung führen [83], so reagieren Betroffene verstärkt auf Bedrohungen [84]. Negative Erfahrungen können langfristig zur Entwicklung von Verhaltensproblemen führen [85], wie beispielsweise zu einem verstärkten Angstepfinden [86]. FKB werden zudem auf Verhaltensebene mit Veränderungen der Aufmerksamkeitskontrolle assoziiert [83]. Des Weiteren stören FKB die Reifung von Hirnnetzwerken und beeinflussen kognitive Prozesse: In bestimmten Hirnregionen können sie zur

Freisetzung verschiedener Stressmediatoren und Neurotransmitter führen, welche mit den sich entwickelnden Neuronen interagieren und langfristig Gehirnstruktur und -funktion beeinflussen [87]. So z.B. konnten Störungen in der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse beobachtet werden [88,89].

Auf neuronaler Basis konnte eine Überaktivierung im ventromedialen präfrontalen Kortex und anteriorem Gyrus cinguli gemessen werden [86]. Beide Regionen sind beteiligt an der Angstverarbeitung und Bewertung negativer Emotionen [90]. Begleitend zeigt sich, dass Individuen mit FKB eine verstärkte Angstwahrnehmung haben, sowohl auf Verhaltensebene als auch auf Ebene neuronaler Aktivierung [86]. Weiterhin wurde eine gesteigerte Aktivität des Praecuneus während des Grübelns beobachtet, was darauf hindeutet, dass Grübeln mit der Aktivierung von Schlüsselregionen des DMN assoziiert ist [91]. Auch ist eine Überaktivierung der Amygdala [92,93] und eine veränderte funktionelle Konnektivität der Amygdala mit präfrontalen Regionen beschrieben, die Richtung der Veränderungen variiert zwischen verschiedenen Studien [94]. Diese Erkenntnisse basieren auf aufgabenbasierten Studien, bei denen die Probanden u. a. Gesichter mit verschiedenen Emotionen gezeigt bekommen. Die Anzahl der Studien, welche die funktionelle Konnektivität im Ruhezustand bei FKB untersuchen, ist bislang gering. Dennoch deuten die bisherigen Forschungsergebnisse darauf hin, dass FKB auch mit veränderter funktioneller Ruhekonnektivität innerhalb und zwischen neuronalen Netzen assoziiert sind [95,96].

In verschiedenen Studien wird über divergente Ergebnisse der funktionellen Konnektivität zwischen der Amygdala und dem medialen präfrontalen Kortex berichtet: FKB gehen sowohl mit einer verminderten [94,97] als auch einer Zunahme der Konnektivität im Ruhezustand einher [98]. Diese Veränderungen der Konnektivität können eine gestörte Modulation der Amygdala-Aktivität widerspiegeln [98]. Weiterhin wird eine geringere Konnektivität zwischen Amygdala und anteriorem Gyrus cinguli [97] und Praecuneus [99] gemessen. Der Praecuneus ist wie bereits beschrieben Teil des DMN und die Funde deuten auf

eine Beeinträchtigung der Selbstreflexion hin. Auch eine verminderte Konnektivität zwischen dem posterioren Gyrus cinguli und dem medialen präfrontalen Kortex, beides ebenfalls Teile des DMN [100], konnte bei Probanden mit FKB festgestellt werden [98].

Des Weiteren werden FKB mit einer verringerten Konnektivität des anterioren Gyrus cinguli mit dem Praecuneus und frontalen Regionen, wie dem medialen und dorsolateralen präfrontalen Kortex [99,101], sowie des Praecuneus mit dem ventromedialen präfrontalen Kortex und dem orbitofrontalen Kortex assoziiert [102].

Zusammengenommen deuten diese Ergebnisse daraufhin, dass es einen Zusammenhang zwischen FKB und funktionellen Veränderungen des Gehirns im Ruhezustand gibt, wobei die Befunde zum Teil noch widersprüchlich erscheinen und in unterschiedlichem Maße durch Verhaltensbeobachtungen gestützt werden. Die berichteten Hirnregionen mit veränderter funktioneller Konnektivität in Bildgebungsstudien zu FKB sind räumlich ähnlich zu denen der SP.

1.5.3 Stand der bildgebenden Forschung zur Interaktion von sozialer Phobie und frühkindlichen Belastungen

Eine erste funktionelle bildgebende Studie von Wiegand et al. mit einer Teilstichprobe dieser Arbeit, untersuchte die Interaktion zwischen FKB und SP im zerebralen System der Aufmerksamkeitskontrolle bei der Verarbeitung furchtrelevanter Stimuli [103]. Bei dieser aufgabenbasierten fMRT-Studie wurden den Probanden Worte aus vier Kategorien (soziale Phobie-bezogen, neutral, allgemein angstbezogen und emotional negativ) präsentiert. Wiegand et al. identifizierten zwei Hirnregionen mit einer signifikanten Wechselwirkung zwischen SP und FKB: Im linken dorsolateralen präfrontalen Kortex (mittlerer frontaler Gyrus) und im medialen Anteil des linken superioren frontalen Gyrus konnte bei Teilnehmenden mit SP und geringen FKB eine erhöhte Aktivierung auf soziale Phobie-bezogene Stimuli gezeigt werden. Im Gegensatz dazu konnte eine geringere Aktivierung bei Teilnehmenden mit SP und hohen FKB festgestellt werden [103]. Diese Ergebnisse liefern erste Hinweise darauf, dass der zerebrale Phänotyp der SP abhängig davon ist, ob man FKB im früheren Leben erfahren

hat. Funktionell bildgebende Studien zu Wechselwirkungen von SP und FKB in Bezug auf die funktionelle zerebrale Konnektivität im Ruhezustand konnten bislang nicht identifiziert werden. Studien über die Interaktion von FKB und anderen internalisierenden Störungen auf die funktionelle Konnektivität im Ruhezustand berichten von veränderter Konnektivität in ähnlichen Hirnregionen, wie bei separater Betrachtung von FKB und SP: Bei MDD konnten moderierende Effekte von FKB im okzipitalen Kortex [104–106], dem Praecuneus [107] und präfrontalen Regionen [106–110] gezeigt werden. Bei der Panikstörung konnte ebenfalls von einer Interaktion in okzipitalen Regionen und im anterioren Cingulum berichtet werden [111].

1.6 Fragestellung und Hypothesen

Der aktuelle Stand der bisherigen Forschungsergebnisse zur funktionellen Ruhekonnektivität bei SP deutet auf divergierende Ergebnisse hin. Vor allem im präfrontalen Kortex und Praecuneus sind die berichteten Konnektivitätsveränderungen inkonsistent. Dies legt die Vermutung nahe, dass FKB, welche bereits eine Rolle als klinischer Moderator spielen [16,40,42,43], auch in vielen bildgebenden Studien von psychiatrischen Erkrankungen eine mögliche unerkannte Moderatorvariable für den zerebralen Phänotyp der SP darstellen [92] und somit eine mögliche Erklärung für inkonsistente Ergebnisse früherer Studien sein können.

FKB sind Kontextfaktor der SP und anderer psychischer Erkrankungen und stellen einen Risikofaktor für deren Entwicklung dar [30]. Dies ließ sich in Studien zu Kindesmissbrauch und/oder Vernachlässigung empirisch stützen [112–114] insbesondere auch im Hinblick auf die Entwicklung von Angststörungen [115–118]. Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass FKB unabhängig von der Entwicklung einer psychischen Störung im fMRT nachweisbare neuronale Korrelate haben. Die Forschungsergebnisse zu funktioneller Konnektivität im Ruhezustand bei SP und FKB weisen auf räumlich überlappende Konnektivitätsveränderungen hin. Auch diese Tatsache könnte darauf hinweisen, dass es sich bei FKB um einen potenziellen Moderator der neuronalen Korrelate

psychischer Erkrankungen und damit mögliche konfundierende Variable in diesbezüglichen Studien handelt.

Die Ergebnisse der Studie bei der Verarbeitung furchtrelevanter Stimuli von Wiegand et al. über die Interaktion zwischen FKB und SP deuten darauf hin, dass die Neurobiologie der SP von der Erfahrung FKB abhängig sein könnte [103]. Unklar blieb bisher, ob und inwieweit eine Vergangenheit mit FKB die neurobiologischen Korrelate der SP auch im Ruhezustand, d.h. in Abwesenheit furchtrelevanter Stimuli, beeinflusst. Studien zu diesem Thema auf dem Gebiet der SP wurden nach dem aktuellen Stand der Literatur bisher nicht durchgeführt. Daher soll in der aktuellen Untersuchung explizit untersucht werden, ob und ggf. in welcher Form sich Interaktionen zwischen SP und FKB auf Ebene der zerebralen funktionellen Konnektivität im Ruhezustand ergeben. Unserem Wissen nach ist dies die erste kontrollierte funktionell bildgebende Studie, die FKB als klaren experimentellen Faktor einführt, um die funktionelle Konnektivität im Ruhezustand bei Patienten mit SP zu untersuchen.

Interaktionen zwischen SP und FKB wurden im Rahmen dieser Arbeit in vier separaten Analysen untersucht:

- (1.) Es wurde eine Interaktion in Bezug auf die Ruhekonnektivität zwischen den Regionen erwartet, welche sowohl bei SP als auch bei FKB in Vorstudien mit einer veränderten Konnektivität assoziiert sind. Daher wurde im Rahmen der vorliegenden Arbeit eine ROI-zu-ROI-Untersuchung auf Basis einer strukturierten Literaturrecherche durchgeführt.
- (2) Da Interaktionen auch außerhalb dieses durch die a priori festgelegten Regionen von Interesse definierten Netzwerks auftreten können, wurde eine saarpunkt-basierte Korrelationsanalyse basierend auf den Regionen von Interesse der Literaturrecherche und den in der Studie von Wiegand et al. [103] beschriebenen Regionen durchgeführt.
- (3) Weiterhin wurde in der vorliegenden Arbeit ein hypothesenfreier explorativer Ansatz mittels Multi-Voxel-Pattern-Analyse gewählt.
- (4) Ergänzend wurde untersucht, ob die Ausprägung einer Interaktion zwischen SP und FKB linear mit der Schwere der FKB zusammenhängt.

2. Material und Methoden

Im folgenden Kapitel soll ein Überblick über die verwendeten Materialien und Messverfahren, sowie über die Vorverarbeitung und Analyse der Datensätze gegeben werden.

2.1 Untersuchungssetting und Ablauf

In diesem Abschnitt werden die Ein – und Ausschlusskriterien der Studienteilnehmenden, sowie die Messparameter und der Untersuchungsablauf der fMR-Messung beschrieben.

2.1.1 Probanden

Die Studie wurde von der Ethikkommission der Universität Tübingen vorab genehmigt (Ethikvotum Nr. 015/2015BO1) und wurde im Einklang mit der Deklaration von Helsinki (1975) durchgeführt. Die Teilnehmenden wurden über den Studienablauf aufgeklärt und willigten schriftlich ein. Die vorliegende Arbeit ist Teil eines größeren DFG-Projektes (Projektnummer KR4398/5-1), in dem die Wechselwirkungen der SP und einer Vorgeschichte mit FKB auf mehreren (neuro-)biologischen Ebenen ((epi-)genetisch und zerebral (strukturell (graue und weiße Substanz) sowie funktionell während der Konfrontation mit furchtrelevanten Stimuli und in Ruhe)) untersucht werden.

Insgesamt wurden 151 Probanden im Alter zwischen 18 und 56 Jahren über den internen Emailverteiler der Universität Tübingen für das Projekt rekrutiert. Bei 15 Probanden wurden keine fMRT-Daten im Ruhezustand aufgenommen, weshalb diese in diesem Projekt nicht eingeschlossen werden konnten. Bei drei Probanden war die Qualität der Aufnahmen nicht ausreichend, aufgrund von Bewegungen und technischen Problemen mit dem Scanner. Somit verblieben 133 Teilnehmende mit verwertbaren rsfMRT-Daten.

Angststörungen weisen ein erhöhtes Risiko für psychische Komorbidität auf. Deshalb wurden Teilnehmende mit folgenden Erkrankungen nicht ausgeschlossen: Cluster C Persönlichkeitsstörung (DSM-IV 301.4/6/82), spezifische Phobien (DSM-IV: 300.29), Dysthymie (DSM-IV 300.4), leichte

Episoden einer depressiven Störung (DSM-IV 296.21/31). Die Krankheitsbilder Agoraphobie (DSM-IV 300.22), Generalisierte Angststörung (DSM-IV 300.02) und Panikstörung (DSM-IV 300.01) zählten nur bei den Kontrollprobanden zu den Ausschlussgründen. Patienten, welche SSRI sowie SNRI und trizyklische Antidepressiva einnahmen, wurden aus der Studie nicht ausgeschlossen. Die regelmäßige Einnahme anderer Psychopharmaka und andere psychiatrische Diagnosen zählten zu den Ausschlussgründen. Des Weiteren konnten Teilnehmende mit einem verbalen IQ < 85 (ermittelt durch den Mehrfachwahlwortschatztest [119], Abk.: MWT-B) nicht an der Studie teilnehmen. Aus diesen Gründen konnten weitere 13 Personen nicht an der Studie teilnehmen.

In diesem Projekt wurden 120 Probanden europäischer Abstammung im Alter zwischen 19 und 48 Jahren eingeschlossen. Die deutsche Version des strukturierten klinischen Interviews für DSM-IV [120] diente der Erfassung und Diagnostik der SP der Probanden.* Insgesamt hatten 49 Teilnehmende die Primärdiagnose einer SP. Der Schweregrad der SP der Teilnehmenden wurde mithilfe der Liebowitz Soziale Angst-Skala [121] beurteilt. Der Faktor FKB wurde mithilfe der deutschen Version des Childhood Trauma Questionnaire erfasst [122]. Dieser Fragebogen besteht aus den fünf Subskalen emotionale Misshandlung, körperliche Misshandlung, sexueller Missbrauch, emotionale Vernachlässigung und körperliche Vernachlässigung. Nach der von Bernstein und Fink vorgeschlagenen Einstufung [44] wurden Studienteilnehmende, die in mindestens einer der fünf Kategorien einen Wert ≥ 13 für emotionalen Missbrauch, ≥ 10 für physischen Missbrauch, ≥ 8 für sexuellen Missbrauch ≥ 15 für emotionale Vernachlässigung, ≥ 10 für physischen Vernachlässigung aufwiesen, als Teilnehmende mit ausgeprägten FKB eingestuft, wohingegen der Rest als Teilnehmende mit geringen bzw. ohne FKB kategorisiert wurde.

Allgemeine Angstsymptome und Ängstlichkeit wurden mittels des State-Trait Angstinventar [123] erfasst. Der State-Wert beschreibt die Angst als Reaktion auf eine Situation, während der Trait-Wert die Eigenschaft, sich täglich ängstlich oder

* In der vorliegenden Studie wurde ein SKID nach DSM-IV durchgeführt, da zum Zeitpunkt des Beginns der Datenaufnahme noch keine deutsche Übersetzung für das SKID nach DSM-5 zur Verfügung stand

besorgt zu fühlen, ausdrückt. Depressive Symptome wurden mit dem Beck Depressions-Inventar (Abk.: BDI II) [124] dokumentiert.

Durch die beiden Faktoren SP und FKB lassen sich die 120 Studienteilnehmenden in vier Gruppen aufteilen. Teilnehmende ohne SP mit geringen (n= 49) und ausgeprägten (n= 22) FKB, sowie Probanden mit SP und geringen (n= 30) und ausgeprägten (n= 19) FKB. Für eine detaillierte Beschreibung der Stichprobe siehe Tab. 1.

Table 1: Beschreibung der Gruppen der Stichprobe, die sich aus den Faktoren frühkindliche Belastungen und soziale Phobie ergeben.

	Gb	GB	Sb	SB
Gesamtzahl der Probanden	49	22	30	19
Diagnose				
aktuelle leichte Episode einer depressiven Störung	0	0	2	3
Dysthymie	0	0	2	4
Alkoholabusus	1	1	0	2*
Panikstörung	0	0	5	5
Agoraphobie	0	0	4	3
Spezifische Phobie	4	0	6	4
Zwangsstörung	0	0	0	2
Generalisierte Angststörung	0	0	3	2
Posttraumatische Belastungsstörung	0	0	0	0
Pharmakotherapie				
Benzodiazepine	0	0	2**	0
Antidepressiva	0	0	2***	3****

Gb= Kontrollen mit geringen frühkindlichen Belastungen; GB= Kontrollen mit ausgeprägten frühkindlichen Belastungen; Sb= Individuen mit sozialer Phobie mit geringen frühkindlichen Belastungen; SB= Individuen mit sozialer Phobie mit ausgeprägten frühkindlichen Belastungen

* in der Vergangenheit

** bei Bedarf

*** Escitalopram, Opipramol

**** Escitalopram, Citalopram, Fluoxetin

Tabelle publiziert [1], reproduziert in übersetzter Fassung mit Genehmigung von Springer Nature.

Von den 71 rekrutierten Kontrollprobanden haben vier Teilnehmende eine spezifische Phobie, weisen sonst jedoch keine weiteren psychiatrischen Erkrankungen auf und nahmen zum Zeitpunkt der Studie keine

psychopharmakologischen Medikamente ein. Die 49 Teilnehmende der Gruppe der an SP Erkrankten erfüllen die Kriterien für die folgenden aktuellen komorbiden Diagnosen: aktuelle milde Episode einer Major Depression (n= 5), Dysthymie (n= 6), Panikstörung (n= 10), Agoraphobie (n=7), spezifische Phobie (n=10), Zwangsstörung (n= 2) generalisierte Angststörung (n= 5). Vier Teilnehmende der Gruppe mit SP nahmen einen SSRI ein (zwei Patienten wurden mit Escitalopram, ein Patient mit Citalopram, sowie ein Patient mit Fluoxetin behandelt) und ein Teilnehmender wurde mit dem trizyklischen Antidepressivum Opipramol behandelt. Zwei Teilnehmende dieser Gruppe nahmen Benzodiazepine bei Bedarf ein.

2.1.2 MRT-Aufnahme

Die fMRT wurde mit einem 3 Tesla Scanner (PRISMA, Siemens, Erlangen, Deutschland) am Department für Radiologie, Abteilung Biomedizinische Magnetresonanz der Universitätsklinik Tübingen durchgeführt.

Die strukturellen T1-gewichteten Bilder wurden mit folgenden Parametern aufgenommen: 208 Schichten, Repetitionszeit (Abk.: TR) 2400 ms, Echozeit (Abk.: TE) 2,22 ms, Voxelgröße 0,8 × 0,8 × 0,8 mm³, Sichtfeld (engl.: field of view, Abk.: FoV) 256x 256 mm², Anregungswinkel (engl.: flip angle, Abk.: FA) 8°. Die funktionellen Bilder wurden mit einer Sequenz nach dem Echo-Planar Verfahren aufgenommen und es wurden folgende Parameter gewählt: 72 Schichten, 2 mm Dicke, TR= 1500 ms, TE = 34 ms, multiband acceleration factor: 3, Voxelgröße 2 x 2 x 2 mm³, FoV = 192 x 192 mm², FA 70°.

Für jeden Probanden wurden im Ruhezustand 405 funktionelle MRT-Bilder aufgenommen. Alle Aufnahmen bilden das gesamte Groß- und Kleinhirn ab. Die Messzeit dauerte 10 Minuten.

2.1.3 Studienablauf

Die Studienteilnehmenden erschienen zweimal innerhalb einer Woche. Bei der ersten Sitzung wurde das Vorhandensein von SP mittels der deutschen Version des strukturierten klinischen Interviews für DSM-IV [120] erfasst. Des Weiteren füllten die Probanden diverse Fragebögen aus (s. o.). Es wurden neben

demographischen Daten auch Angaben zu Depressionen, Angst- und Belastungsstörungen, Alkoholmissbrauch und Medikamenteneinnahme erhoben. Beim zweiten Termin nahmen die Probanden an der Aufnahme der funktionellen MR-Bilder teil. Die MRT-Scans sollen Hirnströme im Ruhezustand messen, hierfür wurden die Probanden gebeten die Augen geschlossen zu halten und still im Scanner zu liegen. Sie wurden angewiesen keine weiteren spezifischen Aufgaben zu erledigen. Da im Rahmen des übergeordneten DFG-Projektes auch die aufgabenbasierte zerebrale Aktivität untersucht wurde, wurden mehrere Messungen gemacht. Die Ruhezustands-Scans wurden gleich zu Beginn aufgenommen, wobei die Teilnehmenden davon ausgingen, es würde sich dabei um Kalibrierungsmessungen zu Beginn der eigentlichen Bildgebung handeln. Es wurden keine Stimuli appliziert.

2.2 Datenvorverarbeitung

Im Folgenden wird auf die Vorverarbeitung und Auswertung der fMRT-Datensätze näher eingegangen. Die Vorverarbeitung erfolgte mithilfe von SPM12 („Statistical Parametric Mapping“, Version 12; Wellcome Department of Cognitive Neurology, Institute of Neurology, University College London, UK; <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>), sowie der Conn-Toolbox Version 20b (<https://www.nitrc.org/projects/conn>), entwickelt von Whitfield-Gabrieli und Nieto-Castanon [125], welche in SPM12 ausgeführt wird.

2.2.1 Theorie

Wie bereits in 1.4.2 dargestellt misst man mit dem fMRT die hämodynamische Aktivität im Gehirn. Anhand der Differenz der Signale zwischen den unterschiedlichen Voxeln in der Bildgebung, können Rückschlüsse auf die Aktivität der Regionen im Gehirn gezogen werden.

Im Ruhezustand sind BOLD-Signale im niederfrequenten ($<0,1$ Hz) Bereich, also sehr klein [126]. Somit sind die fMRT-Datensätze störanfällig für kleinste Kopfbewegungen und physiologische Prozesse, wie die Atmung oder der Herzschlag [127–130]. Tatsächliche Signalanhebungen aufgrund von Aktivität

sind nur schwer von Artefakten zu unterscheiden, daher ist die Vorverarbeitung (engl.: Preprocessing) der Datensätze erforderlich. Hierbei wird das Rauschen verringert oder sogar entfernt. Es gibt verschiedene Vorverarbeitungsschritte. Die Theorie der in diesem Projekt verwendeten Schritte soll im Folgenden erklärt werden.

2.2.1.1 Bewegungskorrektur

Trotz der Bemühung der Probanden sich im Scanner nicht zu bewegen und der Fixierung in einer Kopfspule, treten über die mehrminütige Scandauer minimale Kopfbewegungen auf. Dies führt dazu, dass die einzelnen MR-Bilder gegeneinander verschoben sind. Ziel der Bewegungskorrektur (engl.: functional realignment) ist das Erfassen und Korrigieren von solchen Bewegungsartefakten, welche zu Signalanhebungen führen können, ohne dass eine Aktivität in diesem Voxel stattfindet [128]. Außerdem kann sich die Aktivierung eines Voxels in den einzelnen zeitlich hintereinander aufgenommenen Scans durch minimale Kopfbewegungen fälschlicherweise in anderen Voxeln abbilden, somit können Signalanhebungen fehlinterpretiert werden. Für jeden Proband wurden 405 Scans aufgenommen. Bei der Bewegungskorrektur wird das erste Bild als Referenzbild für die darauffolgenden 404 Scans gewählt. Die Bilder, die sich zum Referenzbild unterscheiden, werden durch Translation in den Richtungen x, y und z, sowie Rotation um die Achsen x, y und z neu ausgerichtet, bis die Voxel deckungsgleich mit den Voxeln des Referenzbildes sind. Für das Maß der Reorientierung der Aufnahmen werden analog sechs Bewegungsparameter erstellt [131].

In diesem Vorverarbeitungsschritt erfolgt auch das sogenannte „unwarping“, hierbei werden lokale geometrische Verzerrungen der MR-Bilder aufgrund von Magnetfeldinhomogenitäten innerhalb des Scanners korrigiert [132]. Das Magnetfeld ist homogen, wenn sich nichts im Scanner befindet, dies ändert sich, sobald sich darin ein Proband befindet. Für die Feldinhomogenitäten werden hauptsächlich Unterschiede in der magnetischen Empfindlichkeit der verschiedenen Gewebe verantwortlich gemacht. Verzerrungen treten i. d. R. dort

auf, wo verschiedenen Hirnentitäten aneinandergrenzen, beispielsweise am Übergang von Hirngewebe zu Luft gefüllten Räumen.

2.2.1.2 Artefakt-Korrektur

Basierend auf den im vorherigen Schritt erstellten Bewegungsparametern, können nun mithilfe der Artefakt-Korrektur in der Conn-Toolbox Scans identifiziert werden, welche zu viel Bewegung aufweisen [133]. Als sogenannte Ausreißer-Aufnahmen (engl.: outliers) werden MR-Bilder definiert, welche eine Verschiebung um 0,9 mm oder eine durchschnittliche BOLD-Signalveränderung von über 5 Standardabweichungen des globalen BOLD-Signals aufweisen [134,135]. Die Artefakt-Korrektur erfasst die Bewegungsartefakte und berechnet die Zahl der Outlier-Scans pro Probanden, welche als Kovariaten in den statistischen Analysen mitberücksichtigt werden. Durch Mittelung aller Scans ohne Outlier-Scans wird für jeden Probanden ein Referenzbild berechnet [136].

2.2.1.3 Koregistrierung

Da funktionelle Bilder eine schlechte Auflösung haben, werden sie zusammen mit den anatomischen T1-gewichtete Daten aufgezeichnet und es erfolgt die Koregistrierung funktioneller und struktureller Bilder. Das bedeutet, dass die Beziehung zwischen hochauflösenden strukturellen Bildern und niedrigauflösenden funktionellen Bildern berechnet wird, indem die EPI-Bilder und die T1-Aufnahmen desselben Probanden räumlich abgeglichen werden. Dies dient der genaueren anatomischen Lokalisation von Signalveränderungen und ist die Grundlage für die Normalisierung (s.u.).

2.2.1.4 Segmentierung

In diesem Teil der Vorverarbeitung wird das hochauflösende T1-Bild in die drei Kompartimente weiße und graue Substanz, sowie Liquor partitioniert [137].

2.2.1.5 Räumliche Normalisierung

Diese Funktion ermöglicht die Anpassung individueller MR-Bilder der einzelnen Probanden an Standardbilder. Da das menschliche Gehirn eine hohe morphologische Variabilität aufweist, haben die Datensätze der Probanden nicht alle die exakt selbe Anatomie. Um die MR-Bilder auf Gruppenebene voxelweise miteinander vergleichen zu können, ist es daher erforderlich die individuellen funktionellen Daten auf ein Standardhirn zu beziehen. Die Normierung der Bilder an das Referenzhirn erfolgt mittels räumlicher Transformation, wobei die Bilddaten durch Translation, Rotation, Scherung, Streckung und Stauchung an das anatomische Korrelat des Referenzhirns angepasst werden. Als Basis dient der Referenzraum des Montreal Neurological Institute (Abk.: MNI), welcher von SPM12 bereitgestellt wird. Dieses MNI-Standardhirn basiert auf dem Mittelwert von 152 Gehirnen von gesunden Erwachsenen [138].

2.2.1.6 Glättung

Die Datenglättung (engl.: smoothing) sorgt für ein verbessertes Signal-Rausch-Verhältnis. Einzelne Bildpunkte werden mit benachbarten Bildpunkten additiv, gewichtet verknüpft, sodass das Signal in alle Richtungen ausgeschmiert wird. Die Wichtung wird durch eine dreidimensionale Gauß-Verteilung (engl.: Kernel) festgelegt, das heißt periphere Voxel fallen weniger ins Gewicht als das zentrale Voxel. Dies führt zwar dazu, dass die räumliche Auflösung der funktionellen Daten verringert wird, jedoch verbessert sich durch die Datenglättung das Signal-Rausch-Verhältnis. Da das Rauschen nur über einzelnen Voxeln auftritt, können diese herausgemittelt und somit verringert werden, wohingegen das Aktivitätssignal von mehreren Voxeln verstärkt wird. Außerdem führt dies zu einem verminderten Einfluss der verbliebenen funktionellen anatomischen Variabilität zwischen den Probanden.

2.2.2 Parameter der Vorverarbeitung

Wie bereits beschrieben wurden die fMRT-Daten mithilfe von SPM12 und der darin befindlichen Conn-Toolbox Version 20b vorverarbeitet. Zuerst erfolgte die Nullpunktkorrektur. Die strukturellen und funktionellen fMRT- Bilder wurden reorientiert, indem der Ursprung auf die anteriore Kommissur gesetzt wurde. Die weitere Vorverarbeitung der Daten beinhaltete die Bewegungskorrektur der funktionellen Daten und das unwarping, beides erfolgte in SPM12. Mit den bewegungskorrigierten, funktionellen Daten wurde die Artefakt-Korrektur in der Conn-Toolbox durchgeführt. Dabei wurden über alle Probanden hinweg 63 Outlier-Scans detektiert, welche als Kovariaten in den statistischen Analysen auf Ebene der einzelnen Probanden mitberücksichtigt wurden. Anschließend wurden die funktionellen und strukturellen MR-Bilder in SPM12 koregistriert und räumlich zum MNI-Standardhirn normalisiert. Schließlich wurden die funktionellen MR-Bilder geglättet mit einem gaußschen Faltungskern, welcher eine Halbwertsbreite von 6 mm in allen drei Richtungen betrug.

2.2.3 Denoising

Wie bereits erwähnt sind rsfMRT-Daten sehr störanfällig, daher ist es bei diesen MR-Bildern wichtig für Artefakte zu korrigieren. Nach dem bereits beschriebenen ersten Vorverarbeiten der Daten, erfolgte das sogenannte „Denoising“ in der Conn-Toolbox. Dieses besteht aus der linearen Regression potenzieller störender Effekte im BOLD-Signal und der zeitliche Bandpassfilterung.

2.2.3.1 Lineare Regression:

Übrig gebliebene Faktoren, welche einen potenziell störenden Effekt auf das BOLD-Signal haben, werden für jeden Probanden separat identifiziert und mittels linearer Regression entfernt, um Einflüsse auf die Analyseergebnisse zu verringern. Regressoren oder Kovariaten sind Störvariablen, sie stellen ein Signal dar, welches nicht von Interesse ist. Daher werden sie als unabhängige

Variablen in das statistische Modell mit aufgenommen, um für deren Einfluss zu kontrollieren.

Mögliche Störfaktoren wurden durch ein anatomisches komponentenbasiertes Rausch-Korrekturverfahren (aCompCor) entfernt [139,140]. Dieses beinhaltet je 5 noise components [141] der weißen Substanz und des Liquor cerebrospinalis des Gehirns [140] welche das Signal in diesen Regionen am besten repräsentieren [139]. Bei diesem Korrekturverfahren erklärt die erste Komponente die meisten Signalschwankungen, die zweite enthält die nächstgrößte Varianz, und steht orthogonal zur ersten. Weitere Komponenten erklären weitere Anteile der Varianz. Da man annimmt, dass sich in der weißen Substanz und im Liquor cerebrospinalis kein Signal von Interesse befindet, wird mittels aCompCor jedes Signal, welches mit diesen Komponenten korreliert gesucht und vom BOLD -Signal entfernt. Weiterer Regressoren, die verwendet wurden, um unterschiedliche Rauschquellen zu berücksichtigen, sind die geschätzten sechs Bewegungsparameter [131], welche bei der Bewegungskorrektur in der Vorverarbeitung generiert wurden. Aus diesen wurden insgesamt 12 noise components als potenzielle Störeffekte definiert. Außerdem wurde auch der Einfluss, der während der Vorverarbeitung identifizierten Outlier-Scans, also der Einfluss der Bewegungsartefakte auf das BOLD-Signal, entfernt [134]. In diesem Projekt betrug die Anzahl an noise components für die Outlier-Scans 63. Als zusätzliche noise component wird der Einfluss des Ruhezustandes definiert: konstante BOLD-Signal Trends werden als zusätzliche noise components definiert [125].

2.2.3.2 Zeitliche Bandpassfilterung

BOLD-Signale befinden sich im niederfrequenten ($< 0,1$ Hz) Bereich [126]. Die Bandpassfilterung des BOLD-Signals [142] wurde zwischen 0,008 Hz und 0,09 Hz durchgeführt und dient dazu mögliche Störquellen zu beseitigen, indem Frequenzen unter 0,008 Hz oder über 0,09 Hz entfernt werden und nur Signale aus diesem definierten Frequenzspektrum den Filter passieren können. Dies hat den Effekt, dass langsame Frequenzschwankungen leichter zu detektieren sind

und der Einfluss physiologischer, Kopfbewegungen und anderer Rauschquellen reduziert wird [139].

2.3 Analyse

Die statistische Analyse der fMRT-Datensätze erfolgte auf zwei Ebenen. Die Analyse auf erster Ebene bezieht sich auf die Auswertung der Daten einer einzelnen Versuchsperson. Die Analyse auf zweiter Ebene bezieht sich auf die Prüfung der Signifikanz beobachteter Effekte auf Gruppenebene mittels t-Statistik. Im Folgenden sollen die verwendeten Analysemethoden näher beschrieben werden.

2.3.1 Demographische Datenanalyse

Die Analyse der demographischen und klinischen Daten der Studienteilnehmenden erfolgte mit SPSS Statistics (Version 28.0.1.0; IBM). Mittels einer univariaten Varianzanalyse (Abk.: ANOVA) analysierten wir die Zusammenhänge von SP, FKB und deren Interaktion mit Merkmalen wie Alter, Geschlecht und IQ (MWT-B) sowie mit den erhobenen parametrischen Maßen für soziale Angst (LSAS), FKB (CTQ), allgemeine Angst und Ängstlichkeit (Stait-Trait-Angstinventar) und depressive Symptome (BDI II).

2.3.2 Theorie der Analysemethoden der fMRT-Datensätze

Im Folgenden soll ein Überblick über die in dieser Studie verwendeten Analysen der fMR-Datensätze gegeben werden.

2.3.2.1 Saatpunktbasierte Korrelationsanalyse

Die erste Studie zu funktioneller Konnektivität im Ruhezustand, welche von Biswal et al. im Jahr 1995 publiziert wurde, nutze zur Analyse der Konnektivität im Gehirn einen Saat-basierten Ansatz [57]. Dabei wird eine bestimmte Gruppe von Voxeln oder eine bestimmte Atlasregion als Saatregion (engl.: seed) definiert, um die Korrelationen mit den mittleren BOLD-Zeitreihen aller anderen Voxel im Gehirn zu berechnen. Die Auswahl dieser Interessensregion (engl.:

region of interest, Abk.: ROI) basiert häufig auf bestehenden publizierten Studienergebnissen. Aus den fMRT-Daten der a priori gewählten ROI wird durch Mittelung aller Zeitreihen der in der ROI vorhandenen Voxel eine Referenzzeitreihe extrahiert. Diese kann mit den gemittelten BOLD-Zeitreihen aller anderen Voxel verglichen werden. Somit erhält man ein Netzwerk von Regionen, welches signifikant mit der ROI korreliert [143].

Die saatpunktbasierte Korrelationsanalyse (engl.: seed based correlation analysis, Abk.: SCA) ist eine sehr häufig verwendete Methode zur Untersuchung von funktioneller Konnektivität im Ruhezustand bei Patienten mit SP [73].

2.3.2.2 ROI-zu-ROI- Analyse

Eine weitere Analysemöglichkeit ist der ROI- Ansatz, bei dem sich die Analyse auf die Korrelation von a priori definierten ROIs untereinander beschränkt und nicht eine ROI mit allen Voxeln des Gehirns korreliert wird.

2.3.2.3 Multi-Voxel-Pattern-Analyse

Die Multi-Voxel-Pattern-Analyse (Abk.: MVPA) untersucht die funktionelle Konnektivität aller Voxel im Gehirn, unabhängig von a priori definierten Regionen. Die Methode wurde in mehreren aktuellen Studien verwendet [144–146]. Ziel dieser Methode ist es, aus den fMRT-Datensätzen geeignete Saatpunkte abzuleiten und mit diesen ROIs post hoc Korrelationsanalysen durchzuführen, um spezifische Konnektivitätsmuster zu ermitteln. Konventionelle univariate Methoden analysieren die Voxel einzeln oder mitteln das Signal innerhalb einer Region und haben somit den Nachteil, dass Informationen, welche in mehreren Voxeln zusammen enthalten sind, nicht genutzt werden. Beim multivariaten Ansatz werden die Information mehrerer Voxel kombiniert. Dies bedeutet es wird nicht nur ein Voxel über eine Zeitreihe untersucht, sondern alle Voxel gehen gleichzeitig in die Analyse mit ein, also ein Voxel wird mit allen anderen Voxeln im Gehirn in Bezug gesetzt. Erst durch diese kombinierte Analyse mehrerer Voxel können beteiligte Cortexareale sichtbar gemacht werden und somit scheint diese Analyse sensitiver zu sein [147]. Die MVPA ist in der Conn-Toolbox [125]

implementiert und führt separat für jedes Voxel eine Hauptkomponentenanalyse (engl.: Principal Component Analysis, Abk.: PCA) durch, diese charakterisiert die funktionelle Verbindung zwischen diesem Voxel und dem Rest des Gehirns. Die Hauptkomponentenanalyse wird zur Dimensionsreduktion in großen Datensätzen genutzt, hierbei werden viele Variablen, die miteinander korrelieren bzw. voneinander abhängen zu wenigen Hauptkomponenten zusammengefasst. Nur die Variablen, die einen Großteil der Varianz erklären werden im Datensatz belassen. Dies führt zu einer Reduzierung der Daten und ermöglicht es den Informationsgehalt der Variablen möglichst effizient zusammenzufassen. Die erste Hauptkomponente der PCA ist die lineare Kombination der einzelnen Variablen mit der größten Varianz des Datensatzes. Die zweite Komponente ist die lineare Kombination ihrer Ausgangsvariablen mit der nächstgrößten Varianz, die orthogonal zur ersten ist. Weitere Komponenten erklären den verbleibenden Anteil der Varianz und sind lineare Kombinationen welche orthogonal zu allen vorherigen sind [148]. Der große Vorteil dieser Analysemöglichkeit besteht darin, dass keine Einschränkung bezüglich der a priori zu bestimmenden Analyseregion erfolgt.

2.3.3 Auswahl der ROIs

Im Folgenden soll auf die Methodik der Auswahl, der in dieser Studie verwendeten ROIs, näher eingegangen werden.

Um die ROIs für die Konnektivitätsanalysen zu bestimmen, wurde zunächst eine Literaturrecherche mit einer einfachen Schlagwortsuche am 18.10.2021 in der Datenbank Pubmed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>) durchgeführt. Die folgenden Suchbegriffe wurden thematisch in drei Bereiche eingeteilt: Gruppe 1: resting state fMRI, resting state, resting state functional connectivity; Gruppe 2: social anxiety disorder, social phobia; Gruppe 3: early life adversity, early life stress, childhood trauma, childhood maltreatment. Zunächst wurde jeder der drei Begriffe aus Gruppe 1 mit jedem der beiden Begriffe aus Gruppe 2 kombiniert (sechs Suchanfragen zu SP-rsfMRT-Studien), anschließend wurde jeder der drei Begriffe aus Gruppe 1 mit jedem der vier Begriffe aus Gruppe 3 kombiniert (zwölf Suchanfragen zu FKB-rsfMRT Studien), sowie jede mögliche Zweierkombination

der Gruppen 1 und 2 mit jedem Begriff der Gruppe 3 (24 Suchanfragen zu SP-FKB-rsfMRT-Studien) kombiniert. Weiter erfolgte eine in Pubmed implementierte MeSH-Term-Suche (Abk. für Medical Subject Headings) am 19.10.2021. Es wurden keine Filter eingesetzt.

Für die Auswahl der ROIs wurden nur Literatureinträge verwendet, die die funktionelle Konnektivität des Gehirns in Ruhe bei Erwachsenen mit FKB oder bei Erwachsenen mit SP mittels fMRT beschreiben. Studien, welche sich anderer Messverfahren bedienen, wie z.B. Single-Photon-Emissionscomputertomographie und Positronen-Emissions-Tomographie, wurden nicht berücksichtigt. Des Weiteren wurden nur Studien einbezogen, welche zwei Gruppen miteinander vergleichen: Probanden mit der Diagnose SP bzw. hohen FKB und eine gesunde Kontrollgruppe bzw. Probanden mit geringen FKB. Studien mit Daten von Angstpatienten nach einer erfolgten Gruppentherapie oder Pharmakotherapie wurden für die Auswahl der ROIs nicht herangezogen. Ebenfalls wurden nur Ergebnisse von erwachsenen Teilnehmenden, nicht jedoch von Kindern einbezogen. Zudem konzentrierten wir uns vor allem auf saarpunktbasierte Analysemethoden wie der SCA oder dem ROI-zu-ROI Ansatz, nicht berücksichtigt wurden z.B. Analysen der regionalen Homogenität und Verfahren zur Analyse der effektiven Konnektivität, wie der Granger- Kausalitätsanalyse. Des Weiteren wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche durch eine Metanalyse von Mizzi et al. aus dem Jahr 2021 [73] ergänzt. Die in den Studien berichteten Hirnregionen wurden nur dann für die Auswahl weiterverwendet, wenn sie Koordinatenangaben aufwiesen. Mithilfe der Toolbox WFU-Pickatlas [149] in SPM12 konnten die Regionen einheitlich in AAL3-Strukturen übersetzt werden. Der AAL3 Atlas (Abk. für engl.: automated anatomical labelling Atlas) [150,151] ist ein Atlas, welcher automatisch bestimmten Hirnregionen eine bestimmte Bezeichnung zuweist und wird in bildgebenden Studien zu SP sehr häufig genutzt. Nach Übersetzung in AAL3-Strukturen wurden manche Regionen umkodiert, da teilweise die in den Studien angegebenen Koordinaten, laut Atlas, andere AAL3-Strukturen ergeben. Basierend auf den Konnektivitätspaaren wurde ein Häufigkeitsbalkendiagramm (siehe Abb. 1) erstellt und anhand dieses die ROIs definiert.

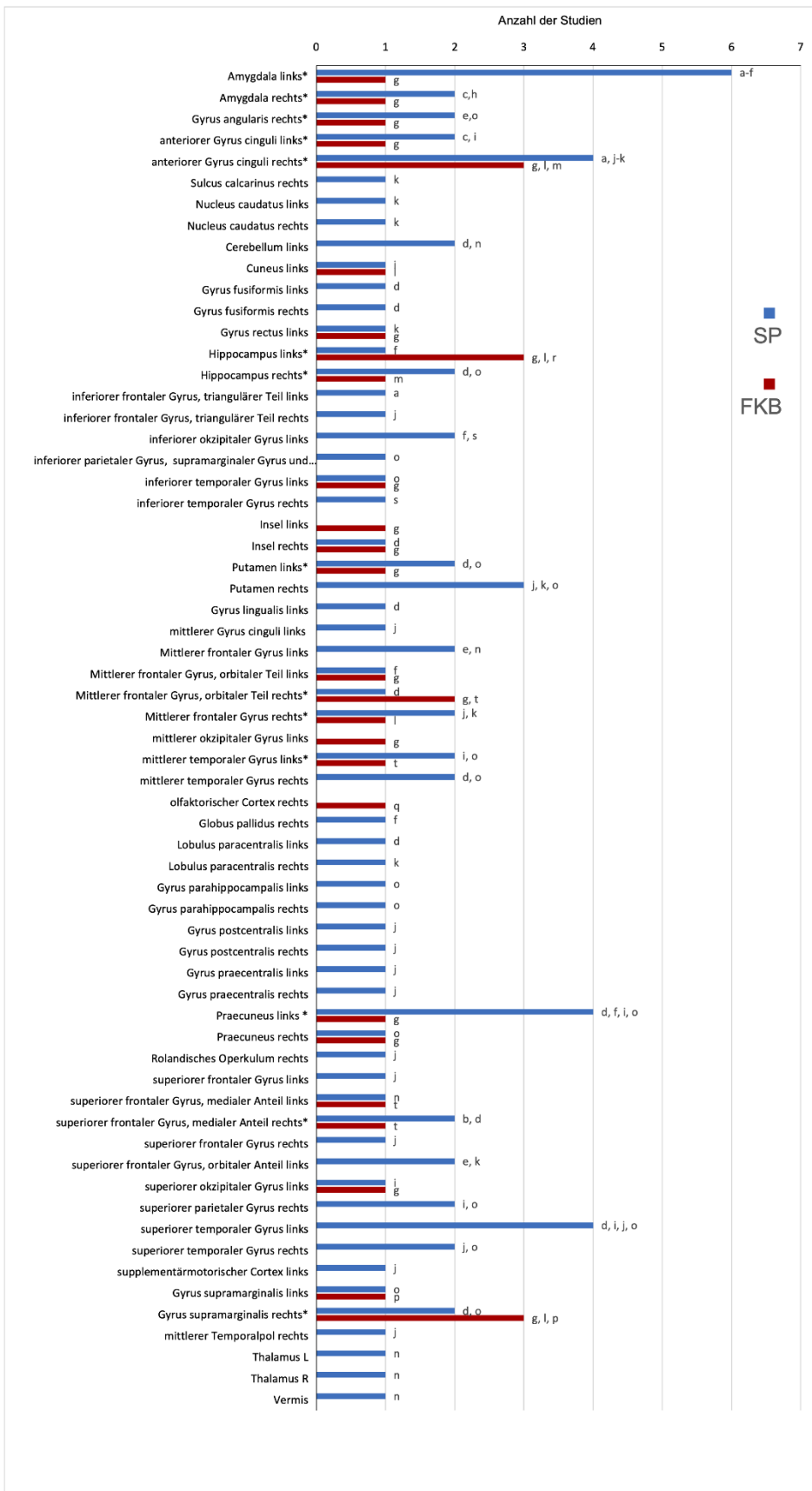


Abbildung 1: Häufigkeitsbalkendiagramm für die Auswahl der Regionen von Interesse.

Die Abbildung beschreibt auf der x-Achse die Anzahl der Studien der Literaturrecherche vom 18.10.2021 und 19.10.2021, in denen die Regionen von Interesse als signifikant konnektivitätsverändert genannt werden und diente zur Auswahl der Interessensregionen für die aktuelle Studie. y-Achse: Hirnregionen. FKB= Frühkindliche Belastungen, SP= Soziale Phobie. *Hirnstrukturen, welche als Regionen von Interesse in die saatkpunkt-basierten Analysen eingingen. Abbildung publiziert [1], reproduziert in übersetzter Fassung mit Genehmigung von Springer Nature.

a) Yuan M, Zhu H, Qiu C, et al. Group cognitive behavioral therapy modulates the resting-state functional connectivity of amygdala-related network in patients with generalized social anxiety disorder. *BMC Psychiatry*. 2016;16(1):198. doi:10.1186/s12888-016-0904-8

b) Dodhia S, Hosanagar A, Fitzgerald DA, et al. Modulation of Resting-State Amygdala-Frontal Functional Connectivity by Oxytocin in Generalized Social Anxiety Disorder. *Neuropsychopharmacology*. 2014;39(9):2061-2069. doi:10.1038/npp.2014.53

c) Prater KE, Hosanagar A, Klumpp H, Angstadt M, Luan Phan K. Aberrant amygdala-frontal cortex connectivity during perception of fearful faces and at rest in generalized social anxiety disorder. *Depress Anxiety*. 2013;30(3):234-241. doi:10.1002/da.22014

d) Jung YH, Shin JE, Lee YI, Jang JH, Jo HJ, Choi SH. Altered Amygdala Resting-State Functional Connectivity and Hemispheric Asymmetry in Patients with Social Anxiety Disorder. *Front Psychiatry*. 2018;9. doi:10.3389/fpsy.2018.00164

e) Geiger MJ, Domschke K, Ipser J, et al. Altered executive control network resting-state connectivity in social anxiety disorder. *The World Journal of Biological Psychiatry*. 2016;17(1):47-57. doi:10.3109/15622975.2015.1083613

f) Hahn A, Stein P, Windischberger C, et al. Reduced resting-state functional connectivity between amygdala and orbitofrontal cortex in social anxiety disorder. *Neuroimage*. 2011;56(3):881-889. doi:10.1016/j.neuroimage.2011.02.064

g) van der Werff SJA, Pannekoek JN, Veer IM, et al. Resting-state functional connectivity in adults with childhood emotional maltreatment. *Psychol Med*. 2013;43(9):1825-1836. doi:10.1017/S0033291712002942

h) Rabany L, Diefenbach GJ, Bragdon LB, et al. Resting-State Functional Connectivity in Generalized Anxiety Disorder and Social Anxiety Disorder: Evidence for a Dimensional Approach. *Brain Connect*. 2017;7(5):289-298. doi:10.1089/brain.2017.0497

i) Pannekoek JN, Veer IM, van Tol MJ, et al. Resting-state functional connectivity abnormalities in limbic and salience networks in social anxiety disorder without comorbidity. *European Neuropsychopharmacology*. 2013;23(3):186-195. doi:10.1016/j.euroneuro.2012.04.018

j) Cui Q, Vanman EJ, Long Z, et al. Social anxiety disorder exhibit impaired networks involved in self and theory of mind processing. *Soc Cogn Affect Neurosci*. 2017;12(8):1284-1295. doi:10.1093/scan/nsx050

k) Manning J, Reynolds G, Saygin ZM, et al. Altered Resting-State Functional Connectivity of the Frontal-Striatal Reward System in Social Anxiety Disorder. *PLoS One*. 2015;10(4):e0125286. doi:10.1371/journal.pone.0125286

l) Hoffmann F, Viding E, Puetz VB, et al. Evidence for Depressogenic Spontaneous Thoughts and Altered Resting-State Connectivity in Adolescents With a Maltreatment History. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2018;57(9):687-695.e4. doi:10.1016/j.jaac.2018.05.020

m) Hakamata Y, Mizukami S, Izawa S, et al. Childhood trauma affects autobiographical memory deficits through basal cortisol and prefrontal-extrastriate functional connectivity. *Psychoneuroendocrinology*. 2021;127:105172. doi:10.1016/j.psyneuen.2021.105172

n) Minlan Y, Meng Y, Zhang Y, et al. Cerebellar Neural Circuits Involving Executive Control Network Predict Response to Group Cognitive Behavior Therapy in Social Anxiety Disorder. *The Cerebellum*. 2017;16(3):673-682. doi:10.1007/s12311-017-0845-x

o) Arnold Anteraper S, Triantafyllou C, Sawyer AT, Hofmann SG, Gabrieli JD, Whitfield-Gabrieli S. Hyper-Connectivity of Subcortical Resting-State Networks in Social Anxiety Disorder. *Brain Connect*. 2014;4(2):81-90. doi:10.1089/brain.2013.0180

p) Fadel E, Boeker H, Gaertner M, et al. Differential Alterations in Resting State Functional Connectivity Associated with Depressive Symptoms and Early Life Adversity. *Brain Sci*. 2021;11(5):591. doi:10.3390/brainsci11050591

q) Herringa RJ, Birn RM, Ruttle PL, et al. Childhood maltreatment is associated with altered fear circuitry and increased internalizing symptoms by late adolescence. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2013;110(47):19119-19124. doi:10.1073/pnas.1310766110

r) Xu J, Guan X, Li H, Zhang M, Xu X. The Effect of Early Life Stress on Memory is Mediated by Anterior Hippocampal Network. *Neuroscience*. 2020;451:137-148.

doi:10.1016/j.neuroscience.2020.10.018

s) Liao W, Xu Q, Mantini D, et al. Altered gray matter morphometry and resting-state functional and structural connectivity in social anxiety disorder. *Brain Res*. 2011;1388:167-177.

doi:10.1016/j.brainres.2011.03.018

t) Philip NS, Sweet LH, Tyrka AR, Price LH, Bloom RF, Carpenter LL. Decreased default network connectivity is associated with early life stress in medication-free healthy adults.

European Neuropsychopharmacology. 2013;23(1):24-32. doi:10.1016/j.euroneuro.2012.10.008

Regionen, welche sowohl bei FKB und SP eine veränderte Konnektivität aufweisen und mindestens bei einem der Faktoren repliziert werden (Studienanzahl ≥ 2), wurden als ROIs für diese Studie definiert. Das Überschneidungskriterium für die Auswahl der ROIs ist willkürlich und wurde aus praktischen Gründen gewählt. Wir definierten folgende 14 Strukturen als unsere ROIs für die darauffolgenden saarpunktbasierenden Analysen: rechte und linke Amygdala, rechter und linker Hippokampus, rechter und linker anteriorer Gyrus cinguli, rechter Gyrus angularis, rechter Gyrus supramarginalis, rechter mittlerer frontaler Gyrus (und orbitaler Anteil), rechter superiorer frontaler Gyrus (medialer Anteil), linker Praecuneus, linkes Putamen, linker mittlerer temporaler Gyrus. Die ROI-Masken wurden mithilfe des AAL3-Atlas in der Toolbox WFU-Pickatlas in SPM12 erstellt und in die Conn-Toolbox importiert.

2.3.4 Analyse auf erster Ebene

Die Analyse auf erster Ebene bedeutet die Auswertung der Daten einer einzelnen Versuchsperson.

In der in SPM12 ausgeführten Conn-Toolbox Version 20b erfolgte die Analyse der funktionellen Konnektivität auf der Grundlage des Allgemeinen linearen Modells (Abk.: ALM). Als Kovariaten in der Analyse auf erster Ebene wurden die sechs Parameter der Bewegungskorrektur, welche im Realignment-Schritt der Vorverarbeitung erstellt wurden, die Parameter der Artefakt-Korrektur, die Rauschkomponenten der weißen Substanz und des Liquor cerebrospinalis des Gehirns, sowie der Einfluss des Ruhezustandes mitberücksichtigt.

In jeder, der 14 a priori definierten Saarpunkt-Regionen, wurde die Zeitreihe der grauen Substanz über alle Voxel gemittelt. Dann wurden für jede Saarpunktregion durch bivariate Korrelation mit allen anderen ROIs, sowie durch Korrelation mit

allen anderen Voxeln im Gehirn sogenannte Korrelationskarten für jeden Probanden erstellt. Für die Korrelation zwischen ROIs und allen andere Voxeln im Gehirn wurden Saatregion-zu-Voxel-Karten berechnet, für die Korrelation zwischen ROIs und anderen zuvor definierten ROIs wurden ROI-zu-ROI-Karten erstellt. Die Pearsons Korrelationskoeffizienten wurden mittels Fisher Transformation in normalverteilte z-Werte transformiert. Diese Korrelationskarten der einzelnen Probanden sind die Basis für die weiterführenden Analysen auf zweiter Ebene.

2.3.5 Analyse auf zweiter Ebene

Nach der Analyse auf erster Ebene wurden die Daten auf Gruppenebene analysiert. Dabei wurde die zerebrale funktionelle Ruhekonnektivität in Abhängigkeit von SP und FKB untersucht.

Die Conn-Toolbox nutzt das ALM für alle funktionellen Konnektivitätsanalysen auf zweiter Ebene [152]. Wir führten auf Gruppenebene eine ANOVA durch, wobei folgende Variablen berücksichtigt wurden: als Zwischensubjektfaktor definierten wir die Faktoren SP und FKB. Als Kovariaten wurden das Alter und das Geschlecht der Probanden in die Analyse miteingeschlossen. Dabei wurde die Kovariate Alter der Probanden zentriert, durch Subtraktion des Mittelwerts von den Daten. Alle Tests in der Conn-Toolbox wurden zweiseitig durchgeführt. Basierend darauf führten wir mehrere Konnektivitätsanalysen durch, welche nachfolgend beschrieben werden.

Zunächst führten wir eine ROI-zu-ROI-Analyse mit den 14 ROIs basierend auf der strukturierten Literaturrecherche durch. Die Ergebnisse wurden auf der Ebene einzelner Cluster (Gruppen von gleichzeitig aktiven, benachbarten Voxeln) betrachtet. Die Korrektur für multiple Vergleiche erfolgte mit einer Schwelle von $p < 0,05$ FDR auf Cluster-Ebene für die Clustergröße und die statistische Schwelle für einzelne Verbindungen wurde bei $p < 0,05$ unkorrigiert gesetzt.

Anschließend führten wir mit den 14 bekannten Saatregionen und folgenden beiden Clustern aus Vorarbeiten von Wiegand et al. eine SCA durch: linker dorsolateraler präfrontaler Kortex (mittlerer frontaler Gyrus; MNI: -40, 10, 34; Clustergröße 68 Voxel) und medialer Anteil des linken superioren frontalen Gyrus (MNI: -4, 26, 44; Clustergröße 36 Voxel) [103]. Bis zu einer Schwelle von $p < 0,001$ unkorrigiert auf Voxel-Ebene und $p < 0,05$ FDR-korrigiert auf Cluster-Ebene gelten die Cluster als signifikant. FDR-korrigierte Ergebnisse wurden zusätzlich nach der Bonferroni Methode für multiples Testen korrigiert (p (FDR) $< 0,05/16 = 0,003125$).

Des Weiteren wurde eine MVPA mit 4 Komponenten und 64 Dimensionen durchgeführt. Dies ist ein explorativer, hypothesenfreier Ansatz, bei dem keine Vorauswahl von ROIs getroffen wird. Bei der MVPA wurde eine Schwelle von $p < 0,001$, unkorrigiert auf Voxel-Ebene und $p < 0,05$ FDR-korrigiert auf Cluster-Ebene gewählt. Die in der MVPA identifizierten signifikanten Cluster wurden als Saatregionen für post hoc SCA verwendet, welche mit einer voxelweisen Schwelle von $p < 0,001$ unkorrigiert und FDR-clustergrößenkorrigiertem $p < 0,05$ erfolgten.

Die Konnektivitätsmuster der post hoc durchgeführten SCA, basierend auf den MVPA-Clustern, scheinen in einigen Bereichen signifikant zu überlappen. Daher erfolgte als nächstes eine Konjunktionsanalyse mit dem Ziel der Darstellung eines funktionellen Netzwerks, welches die Interaktion von SP und FKB reflektiert. Die Analyse identifiziert Regionen bzw. Knotenpunkte, über die die drei MVPA-Cluster funktionell miteinander verbunden sind. Insgesamt gibt bei drei Clustern vier mögliche Konjunktionen: drei zweifache Konjunktionen und eine dreifache Konjunktion. Eine zweifache Konjunktion beschreibt dabei Areale, die signifikante Konnektivität mit zwei der drei MVPA-Cluster haben. Analog beschreibt eine dreifache Konjunktion Hirnregionen, welche signifikante Konnektivität mit allen drei MVPA-Clustern haben. Die Berechnung der Konjunktionen erfolgte mit dem Minimum-T-Statistik-Ansatz [153]. Dies ist ein konservatives Vorgehen, bei dem die drei Korrelationskarten, die bei der post hoc

durchgeführten SCA erstellt wurden und zu jedem Voxel den T-Wert angeben, entsprechend in vier unterschiedlichen Kombinationen übereinandergelegt werden. Jede Region ist dabei an drei Konjunktionen beteiligt (zwei Zweifachkonjunktionen und eine Dreifachkonjunktion). Nach Überlagerung entsteht eine Karte, in der der kleinste T-Wert aus beiden Kontrasten für die Zweifachkonjunktionen, bzw. kleinste T-Wert aus allen drei Kontrasten für die Dreifachkonjunktion jedem Voxel zugeordnet wird. Das Testen auf eine Überschneidung erfolgte analog zu den SCA zweiseitig mit einer Schwelle von $p < 0,001$, unkorrigiert auf Voxel-Ebene. Die Cluster, welche das Ausmaß der Überlappung der Konnektivitätsmuster beschreiben, wurden FDR korrigiert auf Cluster-Ebene für $p < 0,05$.

Zudem wurde eine weitere Konjunktionsanalyse durchgeführt, aufgrund der räumlichen Kongruenz eines der drei MVPA-Cluster mit dem von Wiegand et al. veröffentlichten signifikanten linken mittleren frontalen Gyrus (MNI: -40, 10, 34) [103] aus Analysen welche auf einer Teilstichprobe der aktuellen Arbeit basieren.

Die signifikanten Cluster aller Analysen wurden mithilfe der in SPM12 befindlichen xjView-Toolbox (<https://www.alivelearn.net/xjview>) als Masken exportiert. Die in den signifikanten Clustern befindlichen anatomischen Strukturen wurden nach dem AAL3-Atlas definiert. Nur Regionen, welche mehr als 2% der Gesamtvoxelzahl eines Clusters repräsentieren, werden in den Tabellen aufgeführt.

Basierend auf der post hoc SCA und der Konjunktionsanalyse der drei Regionen erfolgte die Darstellung eines funktionellen Netzwerks, welches die Interaktion von SP und FKB reflektiert. Hierbei wurden räumliche Überschneidungen der Ergebnisse der vorherigen Analysen festgelegt und redundante Effekte minimiert. Nach der Konvergenzbestimmung der Effekte, erfolgten post hoc Testungen mit den Ergebnissen des festgelegten Netzwerks.

Mit den Fisher-transformierten Korrelationswerten der signifikanten Cluster zu jedem zugehörigen Saatpunkt der SCA und des identifizierten Netzwerks wurden post hoc T-Tests durchgeführt, um die Interaktionseffekte von SP und FKB weiter

zu untersuchen. Die T-Testung erfolgte in SPSS Statistics (Version 28.0.1.0). Für jedes Cluster wurden zwei T-Tests durchgeführt: Die Korrelationswerte für Gesunde und für an SP erkrankte Teilnehmende wurden jeweils mit dem Faktor geringe FKB und ausgeprägte FKB verglichen. Da die T-Testung für unabhängige Gruppen eine Varianzgleichheit voraussetzt, wurde ein Levene-Test auf Varianzhomogenität durchgeführt. Für Cluster bei denen die Varianzgleichheit verletzt wurde, werden die entsprechend korrigierten Signifikanzdaten aufgeführt. Anschließend erfolgte die Bonferroni-Korrektur für 36 Verbindungen des auf Basis der MVPA definierten Netzwerkes. Ergänzend wurde die absolute funktionelle Konnektivität für jede Gruppe einzeln mittels T-Test berechnet und für 36 Verbindungen nach Bonferroni korrigiert.

Um die Ergebnisse für allgemeinängstliche und depressive Symptome zu kontrollieren, führten wir eine multiple lineare Regressionsanalyse in SPSS Statistics (Version 28.0.1.0) mit den Fisher-transformierten Korrelationswerten als abhängige Variable durch, wobei die State- und Trait-Werte des State-Trait Angstinventars und der Gesamtwert des BDI II als Regressoren verwendet wurden. Die Residuen wurden erneut bezüglich einer Interaktion von SP und FKB untersucht.

Post hoc untersuchten wir mittels der Pearson Korrelation, ob die funktionelle Konnektivität mit der Ausprägung von FKB linear zusammenhängt und ob sich dieser Zusammenhang zwischen Gesunden und Individuen mit SP unterscheidet. Hierfür wurde die funktionelle Konnektivität der Teilnehmenden mit SP getrennt von den Probanden ohne SP mit dem Faktor FKB korreliert. Die Korrelation erfolgte mit den Gesamt-Scores und den 5 Subskalen des CTQ und wurde in SPSS Statistics (Version 28.0.1.0; IBM) gerechnet. Um zu überprüfen, ob sich die Korrelationskoeffizienten zwischen den Probanden mit und ohne SP signifikant unterscheiden, wurden sie mithilfe der Fisher-z-Transformation in normalverteilte Variablen z umgewandelt. Die Ergebnisse des Fisher-z-Tests wurden für multiples Testen nach Holm- Bonferroni korrigiert. Hierbei werden die p-Werte der Größe nach aufsteigend angeordnet und mit der modifizierten

Bonferroni-Korrektur auf Signifikanz geprüft. Der kleinste p-Wert wird wie bei der Holm-Bonferroni-Korrektur durch die Anzahl der Tests geteilt. Der nächstgrößere p-Wert wird durch die Anzahl der Tests minus 1 geteilt. Der darauffolgende wird durch die Anzahl der Tests minus 2 geteilt, usw. Die p-Werte werden bei der hier verwendeten Holm-Bonferroni-Methode mit sequenziell weniger konservativ werdenden Schranken verglichen. Die Ergebnisse des Gesamt-Scores wurden für 36 signifikanten Verbindungen des identifizierten Netzwerks korrigiert. Bei den Ergebnissen der fünf Subskalen erfolgte die Korrektur für 36 Verbindungen und 5 Subskalen ($36 \cdot 5 = 180$).

3. Ergebnisse

In der vorliegenden Arbeit wurde die zerebrale funktionelle Ruhekonnektivität in Abhängigkeit von SP und FKB untersucht. Die Ergebnisse der demographischen Datenanalyse (Abschnitt 3.1), sowie der Auswertungen der fMRT-Datensätze (Abschnitte 3.2 bis 3.9.1) wurden bereits von Leyboldt et al. [1] in *Translational Psychiatry* veröffentlicht und werden im Folgenden näher beschrieben.

Initial erfolgte die Auswertung der demographischen und klinischen Daten der Teilnehmenden (Abschnitt 3.1). Dann wurde eine ROI-zu-ROI-Analyse (Abschnitt 3.2) und eine saarpunkt-basierte Korrelationsanalyse (Abschnitt 3.3) mit a priori definierten Saarpunkten basierend auf einer strukturierten Literaturrecherche und den Vorarbeiten von Wiegand et al. [103] durchgeführt. Anschließend erfolgte eine MVPA (Abschnitt 3.4) und basierend auf diesen Ergebnissen eine post hoc SCA (Abschnitt 3.5). Da die Konnektivitätsmuster der post hoc durchgeführten SCA in einigen Bereichen signifikant überlappen, wurden post hoc Konjunktionenanalysen durchgeführt, mit dem Ziel der Identifikation von Knotenpunkten, welche die MVPA-Cluster funktionell miteinander verbinden (Abschnitt 3.6). Es erfolgte die Darstellung eines funktionellen Netzwerks, welches die Interaktion von SP und FKB reflektiert (Abschnitt 3.7). Basierend auf diesem Netzwerk, führten wir post hoc T-Tests und eine multiple lineare Regressionsanalyse durch, um die Interaktionseffekte von SP und FKB weiter zu charakterisieren (Abschnitt 3.8.1 und 3.8.2). Des Weiteren untersuchten wir lineare Zusammenhänge der funktionellen Konnektivität mit der klinischen Schwere von FKB mittels Pearson Korrelation (Abschnitt 3.8.3). Zuletzt wurde die Verbindung des signifikanten Clusters aus den Vorarbeiten von Wiegand et al. [103] zum definierten Netzwerk mittels einer Konjunktionenanalyse untersucht (Abschnitt 3.9.1). Weiter erfolgten post hoc T-Tests mit den signifikanten Clustern der SCA und die Pearsons Korrelation der funktionellen Konnektivität mit der klinischen Schwere von FKB (Abschnitt 3.9.2).

3.1 Demographische Datenanalyse

Mittels einer ANOVA analysierten wir die Zusammenhänge von SP, FKB und deren Interaktion auf klinische und demographische Charakteristika der Probanden. Die Kombination der Faktoren SP und FKB ergab vier Gruppen: 49 gesunde Kontrollen ohne FKB (31 Frauen und 18 Männer mit einem mittleren Alter von $25,0 \pm 3,77$ Jahre), 22 gesunde Kontrollen mit FKB (12 Frauen und 10 Männer mit einem mittleren Alter von $27,77 \pm 7,40$ Jahre), 30 an SP Erkrankte ohne FKB (22 Frauen und 8 Männer mit einem mittleren Alter von $24,27 \pm 6,01$ Jahren), 19 an SP Erkrankte mit FKB (13 Frauen und 6 Männer mit einem mittleren Alter von $27,58 \pm 8,58$ Jahren) wurden in die statistische Analyse einbezogen. Tab. 2 zeigt die klinischen und demographischen Merkmale der Stichprobe für die vier Gruppen, sowie die Effekte von SP, FKB und deren Interaktion.

Tabelle 2: Klinische und demographische Merkmale der Stichprobe.

Charakteristika	Kontrollen*		Individuen mit sozialer Phobie*		Effekt von sozialer Phobie	Effekt von frühkindlicher Belastung	Effekt der Interaktion: soziale Phobie x frühkindliche Belastung
	geringe frühkindliche Belastung n=49	hohe frühkindliche Belastung n=22	geringe frühkindliche Belastung n=30	hohe frühkindliche Belastung n=19			
Alter in Jahren	25,00 ± 3,77	27,77 ± 7,40	24,27 ± 6,01	27,58 ± 8,58	F = 0,16 p = 0,694	F = 6,72 p = 0,011	F = 0,05 p = 0,819
Geschlecht, n	31 F, 18M	12F, 10M	22F, 8M	13F, 6M	F = 1,63 p = 0,204	F = 0,53 p = 0,468	F = 0,04 p = 0,839
LSAS-Wert	16,16 ± 19,39	22,86 ± 18,07	67,60 ± 24,86	74,68 ± 26,60	F = 146,59 p < 0,001	F = 2,61 p=0,109	F = 0,002 p = 0,964
CTQ-Wert	29,22 ± 4,37	46,73 ± 9,89	32,67 ± 5,49	56,26 ± 14,81	F = 16,51 p < 0,001	F = 165,56 p < 0,001	F = 3,64 p = 0,059
State-Trait Angstinventar, State-Wert	32,57 ± 6,63	34,18 ± 8,79	43,60 ± 11,85	48,16 ± 12,69	F = 44,62 p < 0,001	F = 2,71 p = 0,102	F = 0,62 p = 0,433
State-Trait Angstinventar, Trait-Wert	31,90 ± 7,67	37,32 ± 12,38	51,07 ± 11,64	55,47 ± 9,79	F = 90,94 p < 0,001	F = 6,30 p = 0,013	F = 0,07 p = 0,796
BDI II Wert	2,33 ± 3,94	3,86 ± 4,77	12,27 ± 9,74	17,68 ± 9,42	F = 77,42 p < 0,001	F = 6,63 p = 0,011	F = 2,06 p = 0,153
IQ (MWT-B)	105,24 ± 12,80	108,86 ± 11,23	108,30 ± 12,17	112,21 ± 14,47	F = 1,69 p = 0,197	F = 2,33 p = 0,130	F = 0,004 p = 0,953

F = Frauen; M = Männer; LSAS = Liebowitz Social Anxiety Scale; CTQ = Childhood Trauma Questionnaire; State-Trait Angstinventar: State-Wert = Angst als Reaktion auf eine Situation; State-Trait Angstinventar: Trait-Wert = Eigenschaft, sich täglich besorgt zu fühlen; BDI II = Beck Depressions-Inventar; MWT-B = Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest.* sofern nicht anders angegeben handelt es sich um Mittelwerte ± Standardabweichung. Tabelle publiziert [1], reproduziert in übersetzter Fassung mit Genehmigung von Springer Nature.

3.2 ROI-zu-ROI-Analyse

Bei FDR-Korrektur ergab sich keine signifikante Interaktion von SP und FKB bezüglich der funktionellen Konnektivität zwischen den ROIs. In Tab. 3 werden die Ergebnisse auf unkorrigierter Ebene berichtet. Die übrigen ROI-zu-ROI Ergebnisse waren bereits unkorrigiert nicht signifikant.

Tabelle 3: ROI-zu-ROI-Analyse.

ROI 1	ROI 2	p-Wert unkorrigiert	p-Wert (FDR-korrigiert)
Linker mittlerer temporaler Gyrus	Linker Praecuneus	p=0.020	p=0.636
Rechter Hippokampus	Linker Praecuneus	p=0.029	p=0.636
Rechter superiorer frontaler Gyrus (medialer Anteil),	Linker Hippokampus	p=0.038	p=0.636
Rechte Amygdala	Linker Praecuneus	p=0.040	p=0.636
Linke Amygdala	Linker Praecuneus	p=0.041	p=0.636
rechter mittlerer frontaler Gyrus	Linker Hippokampus	p=0.042	p=0.636

ROI= Interessensregion, FDR=Falscherkennungsrate (engl. False Discovery Rate) Tabelle publiziert [1], reproduziert in übersetzter Fassung mit Genehmigung von Springer Nature.

3.3 Saatpunktbasierte Korrelationsanalyse

Die SCA wurde durchgeführt mit den 14 Saatpunkten abgeleitet aus der Literaturrecherche und zwei Cluster aus Vorarbeiten von Wiegand et al.: linker dorsolateraler präfrontaler Kortex (mittlerer frontaler Gyrus; MNI: -40, 10, 34; Clustergröße 68 Voxel) im Folgenden als dlPFC abgekürzt und medialer Anteil des linken superioren frontalen Gyrus (MNI: -4, 26, 44; Clustergröße 36 Voxel) [103].

Für den rechten Hippokampus ergab sich nach primärer FDR-Korrektur ein signifikantes Cluster, welches den dorsolateralen Anteil des superioren frontalen Gyrus rechts und den mittleren frontalen Gyrus rechts (MNI: 30, 66, 12; Clustergröße 99 Voxel) beinhaltet. Dieses war FDR-korrigiert signifikant mit p (FDR) = 0,027. Nach einer zusätzlichen Bonferroni-Korrektur für multiples Testen erreicht es keine Signifikanz und wird daher nur deskriptiv berichtet und für weitere Ausdeutungen nicht als signifikant angesehen.

Für das von Wiegand et al. berichtete Cluster dIPFC [103] resultierte eine signifikante Interaktion von SP und FKB in Bezug auf die Ruhekonnektivität. Es ergaben sich zehn FDR-clustergrößenkorrigierte signifikante Cluster, wovon sieben auch nach zusätzlicher Bonferronikorrektur signifikant bleiben. Die signifikanten Regionen befinden sich überwiegend im visuellen Kortex, in den lateralen und medialen prä- und postzentralen Regionen und in inferioren parietalen Regionen. Individuen mit hohen FKB und SP zeigen eine klare negative Konnektivität, während bei den übrigen Gruppen die Konnektivität deutlich näher 0 ist. Für die ausführliche Beschreibung der Ergebnisse des dIPFC siehe Tab. 4 und Abb. 2.

Für das von Wiegand et al. berichtete Cluster im linken superioren frontalen Gyrus [103] resultierten keine signifikanten Interaktionen von SP und FKB bezüglich der funktionellen Konnektivität.

Die post hoc Analysen zu den in der SCA mit Saatregion dIPFC [103] identifizierten Clustern werden im Zusammenhang mit den beobachteten strukturellen Konvergenzen mit der MVPA in Abschnitt 3.9 berichtet.

Table 4: Ruhekonnektivität des linken dIPFC [103]: Interaktion von sozialer Phobie und frühkindlichen Belastungen.

Anatomische Region	Peak-Voxel MNI Koordinate	Clustergröße in Voxel	p-Wert (FDR-korrigiert)
linker Gyrus postcentralis, linker Gyrus praecentralis, linker inferiorer parietaler Gyrus, supramarginaler Gyrus und Gyrus angularis	-56, -08, 28	485	p<0,001*
rechter Gyrus postcentralis, rechter Gyrus praecentralis, rechter Gyrus supramarginalis	42, -10, 30	474	p<0,001*
rechter Gyrus praecentralis, rechter Lobulus paracentralis, rechter Gyrus postcentralis, rechter supplementärmotorischer Cortex, linker Lobulus paracentralis	10, -30, 56	436	p<0,001*
linker Lobulus paracentralis, linker Gyrus postcentralis, linker Gyrus praecentralis	-18, -32, 56	224	p<0,001*
linker Gyrus lingualis, linker Sulcus calcarinus	-10, -62, 02	213	p<0,001*
rechter Gyrus lingualis, rechter Sulcus calcarinus	06, -76, -04	200	p<0,001*
rechter Gyrus lingualis, rechter Sulcus calcarinus	26, -62, 04	166	p=0,002*
linker Cuneus, linker superiorer okzipitaler Gyrus	-08, -82, 28	127	p=0,007
rechter Sulcus calcarinus, rechter inferiorer okzipitaler Gyrus, rechter mittlerer okzipitaler Gyrus, rechter superiorer okzipitaler Gyrus	16, -102, 02	85	p=0,032
linker inferiorer temporaler Gyrus, linker mittlerer Temporalpol	-38, 00, -46	79	p=0,037

dIPFC= dorsolateraler präfrontaler Gyrus aus Wiegand et al. [103]; FDR=Falscherkennungsrate (engl. False Discovery Rate); MNI= Montreal Neurological Institute; Voxelgröße 2x2x2mm³. * auch nach Bonferroni-Korrektur für multiples Testen für 16 Saatregionen signifikant für p<0,05. Tabelle publiziert [1], reproduziert in übersetzter Fassung mit Genehmigung von Springer Nature.

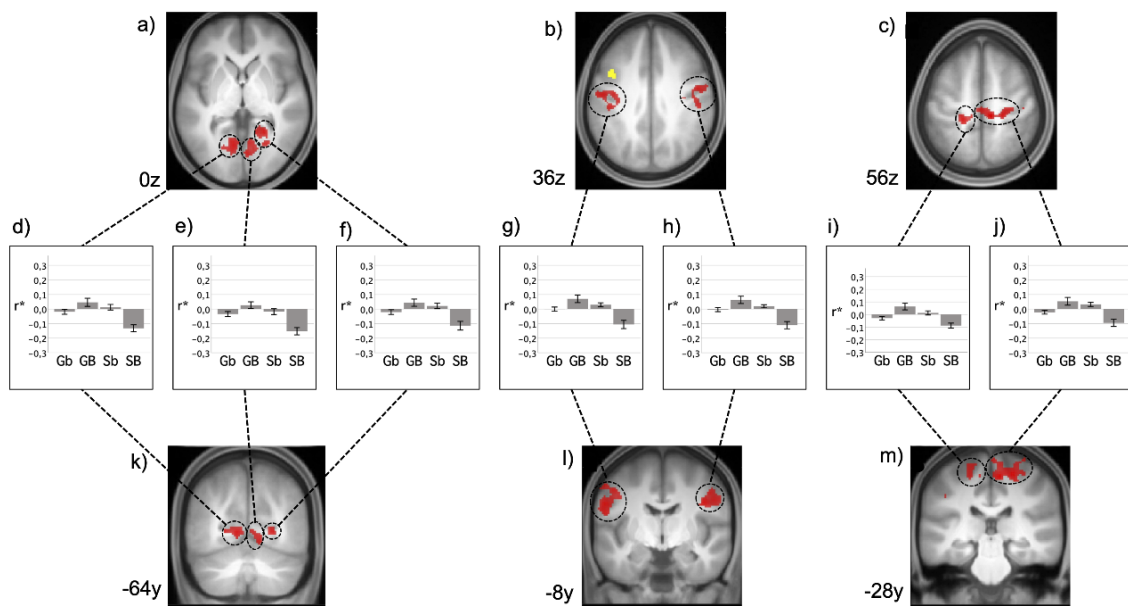


Abbildung 2: Ruhekonnektivität des linken dIPFC [103]: Interaktion von sozialer Phobie und frühkindlichen Belastungen.

Gezeigt sind Cluster mit einer voxelweisen Schwelle von $p < 0,001$, unkorrigiert und $p < 0,05$ FDR-clustergrößenkorrigiert (FDR=Falscherkennungsrate, engl. False Discovery Rate), sowie zusätzlich Bonferroni korrigiert für 16 Saatregionen, projiziert auf die T1-gewichtete anatomische Messung ($n=120$; a-c transversale Schnittbilder und k-m koronare Schnittbilder). Gelb: Saatregion im dorsolateralen präfrontalen Kortex (Abk: dIPFC; hier: mittlerer frontaler Gyrus) nach Wiegand et al. [103] (MNI: -40, 10, 34); Rot: signifikante Cluster der saatpunktbasierten Korrelationsanalyse (Details s. Tab. 4). MNI= Montreal Neurological Institute. (d-j) Mittlere Fisher-transformierte Korrelationswerte (r^*) für jede Gruppe, extrahiert aus den signifikanten Clustern. Gb= Kontrollen mit geringen frühkindlichen Belastungen; GB= Kontrollen mit ausgeprägten frühkindlichen Belastungen; Sb= Individuen mit sozialer Phobie mit geringen frühkindlichen Belastungen; SB= Individuen mit sozialer Phobie mit ausgeprägten frühkindlichen Belastungen. Die Fehlerbalken repräsentieren den Standardfehler. Abbildung publiziert [1], reproduziert in übersetzter Fassung mit Genehmigung von Springer Nature.

In der SCA mit FDR-Korrektur auf Cluster-Ebene konnten wir für die Hirnstrukturen rechte und linke Amygdala, welche in der Literatur gut etabliert sind, keine signifikanten Ergebnisse finden. Um sicher zu gehen, dass keine Effekte aufgrund ihrer geringen Clustergröße übersehen wurden und um zu überprüfen, ob es signifikante Subregionen innerhalb der Amygdala gibt, untersuchten wir post hoc die Korrelationskarten mittels small volume correction [154] für die Amygdala. Hierbei beschränkt sich das Suchvolumen nur auf die jeweils linke oder rechte Amygdala. Auch bei diesem Ansatz ergaben sich bei einer Schwelle von $p < 0,001$ unkorrigiert auf Voxel Ebene keine signifikanten Cluster.

3.4 Multi-Voxel-Pattern-Analyse

In der MVPA konnte eine signifikante Interaktion von SP und FKB in Bezug auf die Ruhekonnektivität festgestellt werden. Es resultieren drei signifikante Cluster. Für eine detaillierte Beschreibung siehe Tab. 5 und Abb. 3.

Ein signifikantes Cluster umfasst den linken Sulcus calcarinus und den linken Praecuneus und wird im Folgenden als CAL abgekürzt. Die zweite signifikante Region erstreckt sich vom rechten und linken olfaktorischen Gyrus über das rechte Caudatum und den subgenualen anterioren cingulären Kortex und wird im Folgenden sACC genannt. Das dritte Cluster liegt im linken mittleren frontalen Gyrus und im linken Gyrus praecentralis und wird im Folgenden als MFG bezeichnet.

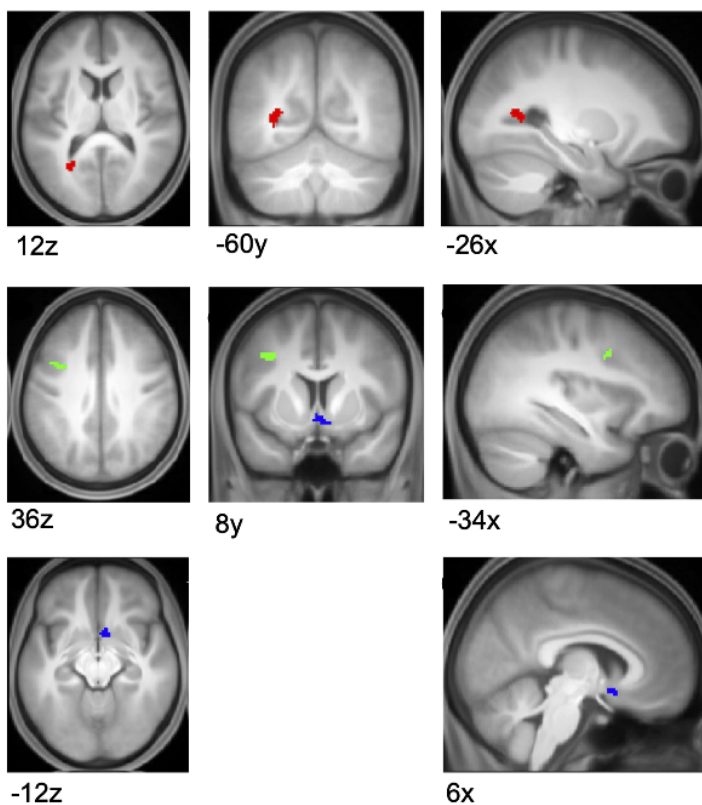


Abbildung 3: Interaktion von sozialer Phobie und frühkindlichen Belastungen in Bezug auf die zerebrale Ruhekonnektivität: multivariate Repräsentation in der Multi-Voxel-Pattern-Analyse (MVPA).

Signifikante Cluster ($p < 0,001$, unkorrigiert auf Voxel-Ebene, $p < 0,05$ FDR-korrigiert auf Cluster-Ebene), projiziert auf die T1-gewichtete anatomische Messung ($n=120$) in transversalen, koronaren und sagittalen Schnittbildern. FDR=Falscherkennungsrate (engl. False Discovery Rate). Rot: Linker Sulcus calcarinus/ Praecuneus (Abk.: CAL); grün: linker mittlerer frontaler Gyrus (Abk.: MFG); blau: subgenualer anteriorer cingulärer Kortex (Abk.: sACC).

Table 5: Interaktion von sozialer Phobie und frühkindlichen Belastungen in Bezug auf die zerebrale Ruhekonnektivität: multivariate Repräsentation in der Multi-Voxel-Pattern-Analyse (MVPA).

Anatomische Region	Abkürzung	Peak-Voxel MNI Koordinate	Clustergröße in Voxel	p-Wert FDR-korrigiert
linker Sulcus calcarinus, linker Praecuneus	CAL	-26, -60, 12	70	p=0,002
rechter und linker olfaktorischer Cortex, rechter Nucleus caudatus, linker anteriorer Gyrus cinguli	sACC	06, 10, -12	65	p=0,002
linker mittlerer frontaler Gyrus, linker Gyrus praecentralis	MFG	-34, 08, 36	42	p=0,016

FDR=Falscherkennungsrate (engl. False Discovery Rate); MNI= Montreal Neurological Institute; Voxelgröße 2x2x2mm³.

3.5 Post hoc saarpunktbaaierte Korrelationsanalyse

Mit den drei identifizierten signifikanten Regionen CAL, sACC und MFG der MVPA führten wir post hoc eine SCA durch, um die Konnektivitätsmuster dieser ROIs zu ermitteln.

Für den Saarpunkt CAL resultieren sechs signifikante Cluster. Diese befinden sich im visuellen Kortex, in medialen und lateralen prä- und postzentralen Regionen, im rechten superioren temporalen Gyrus, im linken superioren und mittleren frontalen Gyrus und im bilateralen Nucleus caudatus. Gesunde Kontrollen mit hohen FKB zeigen eine deutliche positive bzw. negative Konnektivität, während bei Individuen mit hohen FKB und SP die Konnektivität deutlich näher 0 ist. Für eine genauere Beschreibung der Ergebnisse siehe Tab. 6 und Abb. 4.

Table 6: Ruhekonnektivität des linken Sulcus calcarinus/Praecuneus (CAL): Interaktion von sozialer Phobie und frühkindlichen Belastungen.

Anatomische Region	Peak-Voxel MNI Koordinate	Clustergröße in Voxel	p-Wert FDR-korrigiert
rechter Gyrus lingualis, linker Sulcus calcarinus, linker Gyrus lingualis, linker Gyrus postcentralis, rechter Sulcus calcarinus, linker Cuneus, rechter superiorer parietaler Gyrus, linker mittlerer okzipitaler Gyrus, rechter Gyrus postcentralis, rechter Cuneus, linker Lobulus paracentralis, rechter mittlerer okzipitaler Gyrus, linker superiorer okzipitaler Gyrus, rechter superiorer okzipitaler Gyrus, rechter Gyrus fusiformis, rechter Lobulus paracentralis, linker Praecuneus, linker Gyrus fusiformis, rechter Praecuneus	-42, -38, 8*	23214	p<0,001
rechter Gyrus praecentralis, rechter Gyrus postcentralis, rechter Gyrus supramarginalis	46, -12, 42*	901	p<0,001
rechter superiorer temporaler Gyrus, rechtes Rolandisches Operkulum, rechter Heschlscher Gyrus, rechte Insel	32, -26, 16**	460	p<0,001
linker Gyrus praecentralis, linker superiorer frontaler Gyrus, dorsolateraler Anteil, linker mittlerer frontaler Gyrus (Abk.: IPreCG)	-26, -10, 54	108	p=0,026

linker Nucleus caudatus (Abk.: ICAU1)	-12, -18, 28	120	p=0,02
rechter Nucleus caudatus (Abk.: rCAU1)	20, 24, 10	95	p=0,037

CAL= linker Sulcus calcarinus/ Praecuneus; FDR=Falscherkennungsrate (engl. False Discovery Rate); MNI= Montreal Neurological Institute; Voxelgröße 2x2x2mm³. *Cluster überschneidet sich mit Konnektivitätsmuster der beiden Cluster subgenualer anteriorer cingulärer Kortex (Abk.: sACC) und linker mittlerer frontaler Gyrus der Multi-Voxel-Pattern-Analyse (MVPA). ** Cluster überschneidet sich mit Konnektivitätsmuster des Clusters sACC der MVPA. In dieser Tabelle sind nur Clusterabkürzungen für die Cluster aufgeführt, die sich nicht signifikant mit den Konnektivitätsmuster der anderen MVPA-Cluster überschneiden. Die fehlenden Clusterbezeichnungen finden sich in der entsprechenden Tab. 9 zu den Überschneidungsergebnissen. Tabelle publiziert [1], reproduziert in übersetzter Fassung mit Genehmigung von Springer Nature.

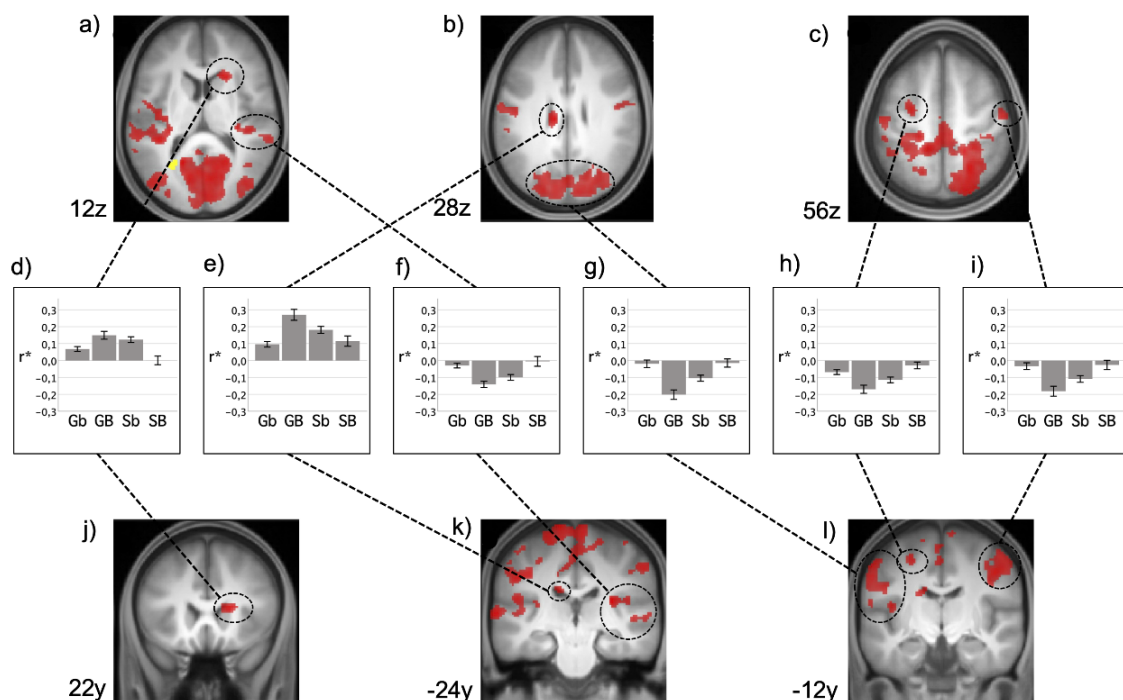


Abbildung 4: Ruhekonnektivität des linken Sulcus calcarinus/Praecuneus (CAL): Interaktion von sozialer Phobie und frühkindlichen Belastungen.

Gezeigt sind Cluster mit einer voxelweisen Schwelle von $p < 0,001$, unkorrigiert und $p < 0,05$ FDR-clustergrößenkorrigiert (FDR=Falscherkennungsrate, engl. False Discovery Rate), projiziert auf die T1-gewichtete anatomische Messung ($n=120$), (a-c transversale Schnittbilder und j-l koronare Schnittbilder). Gelb: Saatregion linker Sulcus calcarinus/ Praecuneus (Abk.: CAL; MNI: -26, -60, 12); Rot: signifikante Cluster der saatpunkt-basierten Korrelationsanalyse (Details s. Tab. 6). MNI= Montreal Neurological Institute. (d-i) Mittlere Fisher-transformierte Korrelationswerte (r^*) für jede Gruppe, extrahiert aus den signifikanten Clustern. Gb= Kontrollen mit geringen frühkindlichen Belastungen; GB= Kontrollen mit ausgeprägten frühkindlichen Belastungen; Sb= Individuen mit sozialer Phobie mit geringen frühkindlichen Belastungen; SB= Individuen mit sozialer Phobie mit ausgeprägten frühkindlichen Belastungen. Die Fehlerbalken repräsentieren den Standardfehler. Abbildung publiziert [1], reproduziert in übersetzter Fassung mit Genehmigung von Springer Nature.

Für die Saatregion sACC ergaben sich 13 signifikante Cluster. Diese Cluster liegen im visuellen Kortex, in prä- und postzentralen Regionen, im mittleren und

im superioren temporalen Gyrus, im mittleren und im superioren frontalen Gyrus, im linken inferioren parietalen Gyrus, sowie im linken Hippokampus und Thalamus und bilateralen Nucleus caudatus. In den meisten Regionen zeigen Individuen mit hohen FKB und SP eine deutliche positive bzw. negative Konnektivität, während bei Individuen mit SP und niedrigen FKB die Konnektivität deutlich näher 0 ist. Siehe Tab. 7 und Abb. 5 für eine detaillierte Beschreibung der Ergebnisse.

Table 7: Ruhekonnektivität des subgenualen anterioren cingulären Kortex (sACC): Interaktion von sozialer Phobie und frühkindlichen Belastungen.

Anatomische Region	Peak-Voxel MNI Koordinate	Clustergröße In Voxel	p-Wert FDR-korrigiert
rechter Gyrus lingualis, linker mittlerer okzipitaler Gyrus, linker Gyrus lingualis, linker Sulcus calcarinus, rechter Sulcus calcarinus, rechter mittlerer okzipitaler Gyrus, linker Gyrus fusiformis, rechter Gyrus postcentralis, rechter Gyrus fusiformis, linker Cuneus, rechter Cuneus, rechter Gyrus praecentralis, rechter superiorer okzipitaler Gyrus, linker inferiorer okzipitaler Gyrus, linker superiorer okzipitaler Gyrus, rechter mittlerer temporaler Gyrus	12, -68, -06*	16294	p<0,001
linker Gyrus postcentralis, linker Lobulus paracentralis, linker Gyrus praecentralis, linker inferiorer parietaler Gyrus, supramarginaler Gyrus und Gyrus angularis, linker Praecuneus, linker supplementärmotorischer Cortex, rechter Lobulus paracentralis	-32, -32, 62*	2368	p<0,001
linker superiorer temporaler Gyrus, linker mittlerer temporaler Gyrus, linkes Rolandisches Operkulum, linker Heschlscher Gyrus linker oberer Temporalpol, linker inferiorer temporaler Gyrus, linker Gyrus postcentralis	-58, -22, 06**	938	p<0,001
rechter superiorer temporaler Gyrus, rechtes Rolandisches Operkulum, rechter Heschlscher Gyrus, rechter mittlerer temporaler Gyrus, rechte Insel,	48, -20, 18**	465	p<0,001
linker superiorer temporaler Gyrus, linker mittlerer temporaler Gyrus, linker Gyrus supramarginalis (Abk.: ISTG/MTG/ISMG)	-50, -44, 10	185	p<0,001
linker mittlerer frontaler Gyrus, orbitaler Anteil, rechter mittlerer frontaler Gyrus, orbitaler Anteil, linker Gyrus rectus (Abk.: IORB)	00, 64, -10	133	p=0,004
rechter mittlerer temporaler Gyrus, rechter mittlerer Temporalpol, rechter oberer Temporalpol, rechter superiorer temporaler Gyrus (Abk.: rMTG)	64, 04, -20	124	p=0,004
linker superiorer frontaler Gyrus, medialer Anteil, rechter superiorer frontaler Gyrus, medialer Anteil, linker superiorer frontaler Gyrus, dorsolateraler Anteil (Abk.: ISFG)	02, 60, 32	113	p=0,006
linker Hippokampus, linker Gyrus parahippocampalis (Abk.: IHIP)	-20, -16, -22	65	p=0,04
linker Thalamus, linker Nucleus caudatus (Abk.: ITHA)	-10, -08, 08	175	p<0,001
rechter posteriorer Gyrus cinguli (Abk.: rPCG)	14, -38, 12	126	p=0,004
rechter Nucleus caudatus (Abk.: rCAU2)	24, -08, 30	91	p=0,014
linker Nucleus caudatus (Abk.: ICAU2)	-18, -18, 28	88	p=0,015

FDR=Falscherkennungsrate (engl. False Discovery Rate); MNI= Montreal Neurological Institute; sACC= subgenualer anteriorer cingulärer Kortex; Voxelgröße 2x2x2mm³. *Cluster überschneidet sich mit Konnektivitätsmuster der beiden Cluster linker Sulcus calcarinus/ Praecuneus (Abk.: CAL) und linker mittlerer frontaler Gyrus der Multi-Voxel-Pattern-Analyse (MVPA). **Cluster überschneidet sich mit Konnektivitätsmuster des Clusters CAL der MVPA. In dieser Tabelle sind nur Clusterabkürzungen für die Cluster aufgeführt, die sich nicht signifikant mit den Konnektivitätsmuster der anderen MVPA-Cluster überschneiden. Die fehlenden

Clusterbezeichnungen finden sich in der entsprechenden Tab. 9 zu den Überschneidungsergebnissen. Tabelle publiziert [1], reproduziert in übersetzter Fassung mit Genehmigung von Springer Nature.

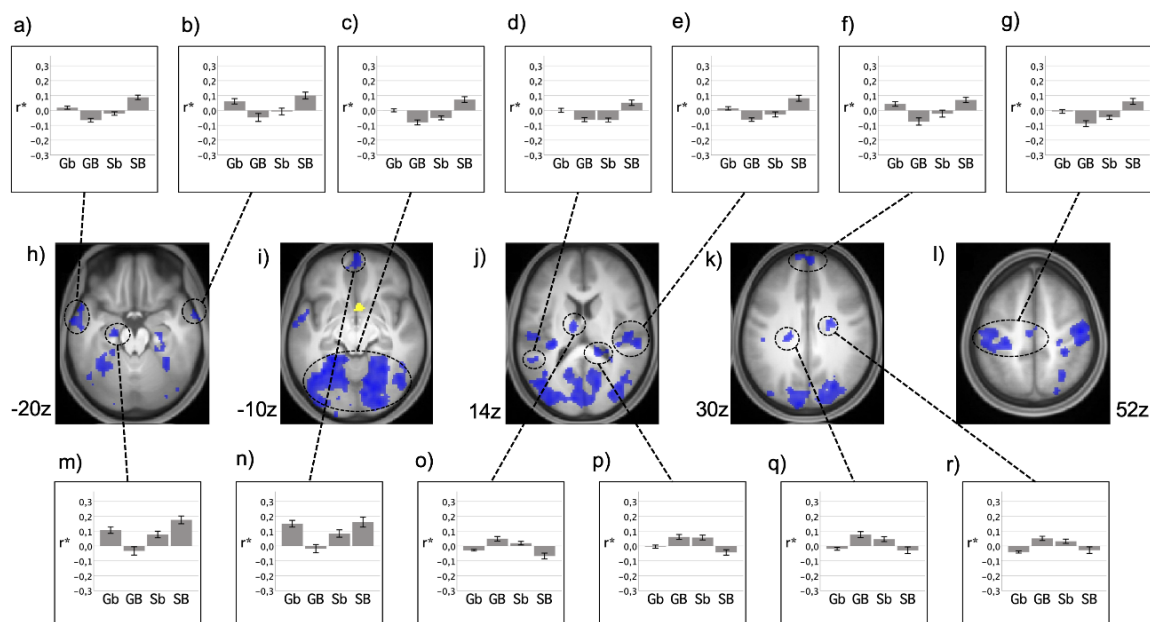


Abbildung 5: Ruhekonnectivität des subgenualen anterioren cingulären Kortex (sACC): Interaktion von sozialer Phobie und frühkindlichen Belastungen.

Gezeigt sind Cluster mit einer voxelweisen Schwelle von $p < 0,001$, unkorrigiert und $p < 0,05$ FDR-clustergrößenkorrigiert (FDR=Falscherkennungsrate, engl. False Discovery Rate), projiziert auf die T1-gewichtete anatomische Messung ($n=120$), (h-l transversale Schnittbilder). Gelb: Saatregion subgenualer anteriorer cingulärer Kortex (Abk.: sACC; MNI: 6, 10, -12); blau: signifikante Cluster der saatpunktbasierter Korrelationsanalyse (Details s. Tab. 7). MNI= Montreal Neurological Institute. (a-g und m-r) Mittlere Fisher-transformierte Korrelationswerte (r^*) für jede Gruppe, extrahiert aus den signifikanten Clustern. Gb= Kontrollen mit geringen frühkindlichen Belastungen; GB= Kontrollen mit ausgeprägten frühkindlichen Belastungen; Sb= Individuen mit sozialer Phobie mit geringen frühkindlichen Belastungen; SB= Individuen mit sozialer Phobie mit ausgeprägten frühkindlichen Belastungen. Die Fehlerbalken repräsentieren den Standardfehler. Abbildung publiziert [1], reproduziert in übersetzter Fassung mit Genehmigung von Springer Nature.

Für die ROI MFG ergaben sich sechs signifikante Cluster. Diese liegen im visuellen Kortex, in prä- und postzentralen Regionen, im rechten mittleren frontalen Gyrus, in inferioren parietalen Regionen und im Cerebellum. In diesen Regionen zeigen Individuen, welche an SP erkrankt sind, eine deutlich positive bzw. negative Konnectivität zwischen den Knotenpunkten unter der Bedingung hohe FKB, während diese unter der Bedingung niedrige FKB näher 0 ist. Für eine detaillierte Beschreibung der Funde siehe Tab. 8 und Abb. 6.

Table 8: Ruhekonnektivität des linken mittleren frontalen Gyri (MFG): Interaktion von sozialer Phobie und frühkindlichen Belastungen.

Anatomische Region	Peak-Voxel MNI Koordinate	Clustergröße In Voxel	p-Wert FDR-korrigiert
rechter inferiorer parietaler Gyri, supramarginaler Gyri und Gyri angularis (Abk.: rIPL)	58, -50, 50	418	p<0,001
Cerebellum	-38, -70, -30	364	p<0,001
rechter mittlerer frontaler Gyri, rechter Gyri praecentralis (Abk.: rMFG)	40, 16, 54	236	p<0,001
rechter Gyri lingualis, linker Gyri lingualis, linker Sulcus calcarinus, linker Cuneus, rechter Sulcus calcarinus, rechter superiorer okzipitaler Gyri, rechter inferiorer okzipitaler Gyri, rechter mittlerer okzipitaler Gyri, rechter mittlerer temporaler Gyri, rechter Cuneus, linker superiorer okzipitaler Gyri, rechter Gyri fusiformis, rechter inferiorer temporaler Gyri	06, -76, -04*	5848	p<0,001
rechter Gyri postcentralis, rechter Gyri praecentralis, linker Lobulus paracentralis, linker Gyri postcentralis, rechter Lobulus paracentralis, linker Gyri praecentralis, rechter supplementärmotorischer Cortex	06, -26, 56*	3282	p<0,001
linker Gyri postcentralis, linker inferiorer parietaler Gyri, supramarginaler Gyri und Gyri angularis, linker Gyri praecentralis, linkes Rolandisches Operkulum	-42, -24, 36**	604	p<0,001

FDR=Falscherkennungsrate (engl. False Discovery Rate); MFG= linker mittlerer frontaler Gyri; MNI= Montreal Neurological Institute; Voxelgröße 2x2x2mm³. *Cluster überschneidet sich mit Konnektivitätsmuster der beiden Cluster linker Sulcus calcarinus/ Praecuneus (Abk.: CAL) und subgenualer anteriorer cingulärer Kortex der Multi-Voxel-Pattern-Analyse (MVPA). ** Cluster überschneidet sich mit Konnektivitätsmuster des Clusters CAL der MVPA. In dieser Tabelle sind nur Clusterabkürzungen für die Cluster aufgeführt, die sich nicht signifikant mit den Konnektivitätsmuster der anderen MVPA-Cluster überschneiden. Die fehlenden Clusterbezeichnungen finden sich in der entsprechenden Tab. 9 zu den Überschneidungsergebnissen. Tabelle publiziert [1], reproduziert in übersetzter Fassung mit Genehmigung von Springer Nature.

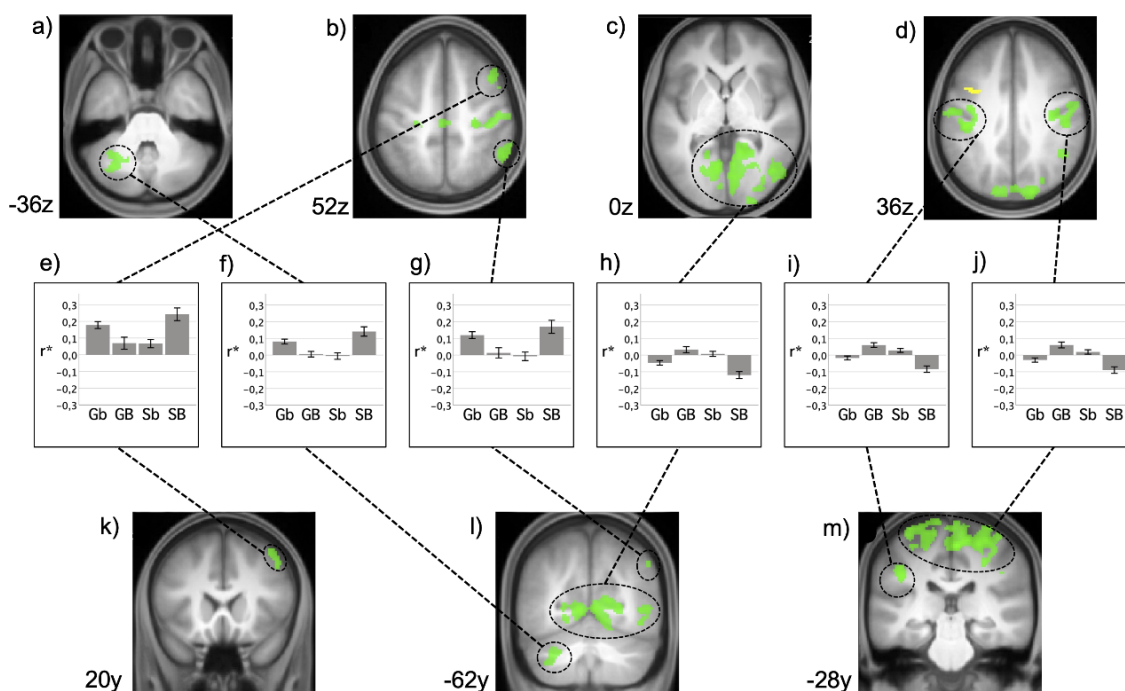


Abbildung 6: Ruhekonnektivität des linken mittleren frontalen Gyri (MFG): Interaktion von sozialer Phobie und frühkindlichen Belastungen.

Gezeigt sind Cluster mit einer voxelweisen Schwelle von $p < 0,001$, unkorrigiert und $p < 0,05$ FDR-clustergrößenkorrigiert (FDR=Falscherkennungsrate, engl. False Discovery Rate), projiziert auf die T1-gewichtete anatomische Messung ($n=120$), (a-d transversale Schnittbilder und k-m koronare Schnittbilder). Gelb: Saatregion linker mittlerer frontaler Gyrus (Abk.: MFG; MNI: -34, 08, 36); grün: signifikante Cluster der saatpunktbasierten Korrelationsanalyse (Details s. Tab. 8). MNI= Montreal Neurological Institute. (e-j) Mittlere Fisher-transformierte Korrelationswerte (r^*) für jede Gruppe, extrahiert aus den signifikanten Clustern. Gb= Kontrollen mit geringen frühkindlichen Belastungen; GB= Kontrollen mit ausgeprägten frühkindlichen Belastungen; Sb= Individuen mit sozialer Phobie mit geringen frühkindlichen Belastungen; SB= Individuen mit sozialer Phobie mit ausgeprägten frühkindlichen Belastungen. Die Fehlerbalken repräsentieren den Standardfehler. Abbildung publiziert [1], reproduziert in übersetzter Fassung mit Genehmigung von Springer Nature.

3.6 Konjunktionsanalyse

Durch Konjunktionsanalysen erfolgte die statistische Überprüfung der räumlichen Kongruenz der drei Konnektivitätsmuster. Wir konnten die Areale lokalisieren, die in den post hoc durchgeführten SCA signifikante Konnektivität mit mindestens zwei der drei ROIs haben. Aufgrund der Redundanz werden die Cluster der Zweifachkonjunktionen, welche anatomisch in den Clustern der Dreifachkonjunktion liegen nicht aufgelistet. Folgend wird nur über die distinkten Cluster berichtet. Insgesamt konnten wir sechs Cluster lokalisieren, welche signifikante Konnektivität mit allen drei MVPA-Clustern aufweisen und sechs Cluster, welche signifikante Konnektivität mit zwei der drei MVPA-Cluster aufweisen. Die Cluster der Zweifachkonjunktionen liegen in prä- und postzentralen Regionen, im superioren und mittleren temporalen Gyrus, in linken inferioren parietalen Regionen und im Rolandischen Operkulum. Die Cluster der Dreifachkonjunktion liegen im visuellen Kortex, in prä- und postzentralen Regionen und im mittleren und im inferioren temporalen Gyrus. Für eine genaue Beschreibung siehe Tab. 9.

Tabelle 9: Interaktion von sozialer Phobie und frühkindlichen Belastungen: Räumliche Konvergenz der Ruhekonnektivitätsmuster von Sulcus calcarinus/ Praecuneus, mittlerem frontalen Gyrus und subgenuealem anterioren cingulärem Kortex.

Konjunktion	Anatomische Region	Peak-Voxel MNI Koordinate	Clustergröße In Voxel	p-Wert FDR-korrigiert
sACC und CAL	linker superiorer temporaler Gyrus, linker mittlerer temporaler Gyrus (Abk.: ISTG/MTG)	-66, -22, 06	79	p=0,036
	rechtes Rolandisches Operkulum, rechter Heschlscher Gyrus, rechter superiorer temporaler Gyrus, rechte Insel (Abk.: rROL)	36, -30, 18	136	p=0,005
	linkes Rolandisches Operkulum, linker Heschlscher Gyrus, linke Insel, linker superiorer temporaler Gyrus, linker Gyrus supramarginalis (Abk.: IROL)	-30, -28, 14	133	p=0,005
	linker Gyrus postcentralis, linker inferiorer parietaler Gyrus, supramarginaler Gyrus und Gyrus angularis (Abk.: IPoCG/IPL2)	-50, -16, 56	285	p<0,001
CAL und MFG	linker Gyrus postcentralis, linker inferiorer parietaler Gyrus, supramarginaler Gyrus und Gyrus angularis, linker Gyrus praecentralis (Abk.: IPoCG/IPL1)	-46, -26, 36	143	p=0,003
	linker Gyrus postcentralis, linker Gyrus praecentralis (Abk.: IPoCG/IPreCG)	-58, -12, 36	141	p=0,003
sACC, CAL, MFG	rechter Gyrus lingualis, linker Sulcus calcarinus, linker Cuneus, linker Gyrus lingualis, rechter Sulcus calcarinus, linker superiorer okzipitaler Gyrus, rechter Gyrus fusiformis (Abk.: rLING)	12, -52, -02	2985	p<0,001
	linker Lobulus paracentralis, linker Gyrus postcentralis, linker Gyrus praecentralis, rechter Lobulus paracentralis (Abk.: IPCL)	-12, -22, 78	375	p<0,001
	rechter inferiorer temporaler Gyrus, rechter mittlerer okzipitaler Gyrus, rechter mittlerer temporaler Gyrus, rechter inferiorer okzipitaler Gyrus (Abk.: rITG)	48, -68, -08	256	p<0,001
	rechter superiorer okzipitaler Gyrus, rechter Cuneus, rechter mittlerer okzipitaler Gyrus (Abk.: rSOG)	24, -78, 28	232	p<0,001
	rechter inferiorer okzipitaler Gyrus, rechter mittlerer okzipitaler Gyrus, rechter Gyrus lingualis, rechter Gyrus fusiformis (Abk.: rIOG)	34, -84, -14	100	p=0,018
	rechter Gyrus praecentralis, rechter Gyrus postcentralis (Abk.: rPreCG)	50, -14, 46	96	p=0,018

FDR=Falscherkennungsrate (engl. False Discovery Rate); MNI= Montreal Neurological Institute; CAL= linker Sulcus calcarinus/ Praecuneus; MFG = linker mittlerer frontaler Gyrus; sACC=subgenuealer anteriorer cingulärer Kortex; Voxelgröße 2x2x2mm³. Tabelle publiziert [1], reproduziert in übersetzter Fassung mit Genehmigung von Springer Nature.

Vier dieser sechs signifikanten räumlich konvergenten Cluster der Dreifachkonjunktion sind kongruent zu denselben drei großen okzipitalen Basiscluster der post hoc SCA. Aufgrund der unregelmäßigen Überlappung dieser großen okzipitalen Cluster bilden sie nicht nur ein konvergentes Cluster der Dreifachkonjunktion, sondern wurden im Rahmen der Konjunktionsanalyse in vier kleinere Cluster aufgespalten, obwohl sie funktionell zusammengehören. Daher wurden die drei rechtsgelegenen okzipitalen Cluster (MNI: 48, -68, -08; 24, -78, 28; 34, -84, -14) und das mediookzipitale Cluster (MNI: 12, -52, -02) der Dreifachkonjunktion für die statistische Auswertung gemittelt und als eine funktionelle Einheit (rechtes Okzipitalcluster) betrachtet.

Bei Betrachtung der Konnektivität des Knotenpunktes CAL mit allen drei Cluster der Dreifachkonjunktion zeigen gesunde Kontrollen mit hohen FKB eine starke negative Konnektivität, während bei Individuen mit hohen FKB und SP die Konnektivität näher 0 ist. Ausgehend vom MFG weisen Individuen, welche an SP erkrankt sind, eine deutlich negative Konnektivität zwischen den Knotenpunkten unter der Bedingung hohe FKB, während diese unter der Bedingung niedrige FKB näher 0 ist. Basierend auf dem Knotenpunkt sACC, weisen Individuen mit hohen FKB und SP in allen drei konvergenten Clustern der Dreifachkonjunktion eine deutlich positive Konnektivität auf, während diese bei Individuen mit niedrigen FKB negativ ist. Für eine genauere Beschreibung der Ergebnisse siehe Abb. 7.

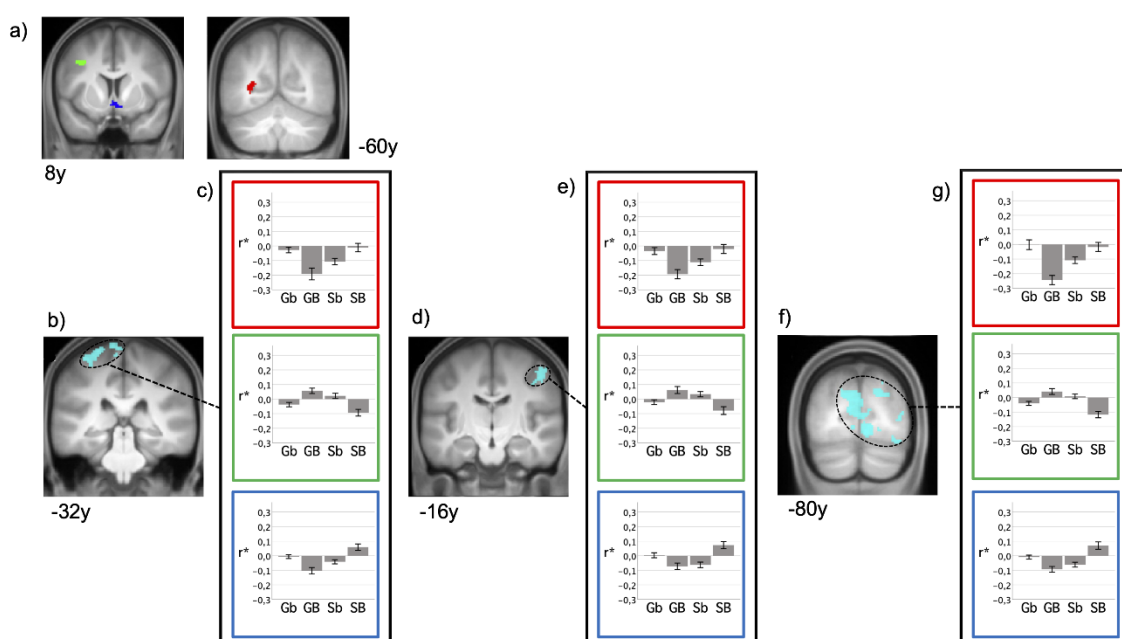


Abbildung 7: Interaktion von sozialer Phobie und frühkindlichen Belastungen: Räumliche Konvergenz der Ruhekonnektivitätsmuster von Sulcus calcarinus/ Praecuneus, mittlerem frontalen Gyrus und subgenuealem anterioren cingulärem Kortex.

Die Saatregionen linker Sulcus calcarinus/ Praecuneus (Abk.: CAL), linker mittlerer frontaler Gyrus (Abk.: MFG), subgenuealer anteriorer cingulärer Kortex (Abk.: sACC) sind in (a) koronaren Schnittbildern, projiziert auf die T1-gewichtete anatomische Messung (n=120) dargestellt. Rot= Saatregion CAL; grün= Saatregion MFG; blau= Saatregion sACC; MNI= Montreal Neurological Institute. (b, d, f) Hellblau: Cluster, welche das Ausmaß der Überlappung aller drei Konnektivitätsmuster beschreiben, wurden für $p < 0,05$ FDR-korrigiert auf Cluster-Ebene (FDR=Falscherkennungsrate, engl. False Discovery Rate). Details s. Tab. 9. (c, e, g) Mittlere Fisher-transformierte Korrelationswerte (r^*) für jede Gruppe, extrahiert aus den signifikanten Clustern. Gb= Kontrollen mit geringen frühkindlichen Belastungen; GB= Kontrollen mit ausgeprägten frühkindlichen Belastungen; Sb= Individuen mit sozialer Phobie mit geringen frühkindlichen Belastungen; SB= Individuen mit sozialer Phobie mit ausgeprägten frühkindlichen

Belastungen. Die Fehlerbalken repräsentieren den Standardfehler. Rot umrahmte Balkendiagramme repräsentieren die Konnektivität zu CAL, grün umrahmte Balkendiagramme zu MFG und blau umrahmte Balkendiagramme zu sACC.

3.7 Darstellung eines Netzwerkes funktioneller Konnektivität

Basierend auf der post hoc SCA und der Konjunktionsanalyse der Konnektivitätsmuster der drei Regionen CAL, sACC und MFG erfolgte die Darstellung eines funktionellen Netzwerkes, welches die Interaktion von SP und FKB reflektiert, siehe Abb. 8. Wir konnten folgende Knotenpunkte herausarbeiten: Cerebellum (MNI: -38, -70, -30); linker Nucleus caudatus (MNI: -12, -18, 28; Abk.: ICAU 1); linker Nucleus caudatus (MNI: -18, -18, 28; Abk.: ICAU 2); linker Hippokampus (MNI: -20, -16, -22; Abk.: IHIP); linker mittlerer frontaler Gyrus, orbitaler Anteil (MNI: 00, 64, -10; Abk.: IORB); linker Lobulus paracentralis (MNI: -12, -22, 78; Abk.: IPCL); linker Gyrus postcentralis/ inferiorer parietaler Gyrus (MNI: -46, -26, 36; Abk.: IPoCG/ IIPL 1); linker Gyrus postcentralis/ inferiorer parietaler Gyrus (MNI: -50, -16, 56; Abk.: IPoCG/ IIPL 2); linker Gyrus postcentralis/ Gyrus praecentralis (MNI: -58, -12, 36; Abk.: IPoCG/ IPreCG); linker Gyrus praecentralis (MNI: -26, -10, 54; Abk.: IPreCG); linkes Rolandisches Operkulum (MNI: -30, -28, 14; Abk.: IROL); linker superiorer frontaler Gyrus (MNI: 02, 60, 32; Abk.: ISFG); linker superiorer temporaler Gyrus/ mittlerer temporaler Gyrus (MNI: -66, -22, 06; Abk.: ISTG/ IMTG); linker superiorer temporaler Gyrus/ mittlerer temporaler Gyrus/ Gyrus supramarginalis (MNI: -50, -44, 10; Abk.: ISTG/ IMTG/ ISMG); linker Thalamus (MNI: -10, -08, 08; Abk.: ITHA); rechter Nucleus caudatus (MNI: 20, 24, 10; Abk.: rCAU 1); rechter Nucleus caudatus (MNI: 24, -08, 30; Abk.: rCAU 2); rechter inferiorer okzipitaler Gyrus (MNI: 34, -84, -14; Abk.: rIOG); rechter inferiorer parietaler Gyrus (MNI: 58, -50, 50; Abk.: rIPL); rechter inferiorer temporaler Gyrus (MNI: 48, -68, -08; Abk.: rITG); rechter Gyrus lingualis (MNI: 12, -52, -0; Abk.: rLING).rechter mittlerer frontaler Gyrus (MNI: 40, 16, 54; Abk.: rMFG); rechter mittlerer temporaler Gyrus (MNI: 64, 04, -20; Abk.: rMTG); rechter posteriorer Gyrus cinguli (MNI: 14, -38, 12; Abk.: rPCG); rechter Gyrus praecentralis (MNI: 50, -14, 46; Abk.: rPreCG); rechtes Rolandisches Operkulum (MNI: 36, -30, 18; Abk.: rROL); rechter superiorer okzipitaler Gyrus (MNI: 24, -78, 28; Abk.: rSOG).

Die konvergenten Cluster der Zweifachkonjunktionen, welche anatomisch in den sechs Clustern der Dreifachkonjunktion liegen und auch die Cluster der post hoc SCA, welche anatomisch in den Clustern der Zweifach- und/oder Dreifachkonjunktion liegen wurden aufgrund der Redundanz nicht in das Schaubild integriert. Detaillierte Informationen zu den jeweiligen Clustern des Schaubildes finden sich in Tab. 6-9.

3.8 Post hoc Analysen

3.8.1 Kategoriale Interaktion zwischen sozialer Phobie und frühkindlichen Belastungen (T-Tests)

Um die Interaktionseffekte von SP und FKB weiter zu untersuchen, wurden mit den Fisher-transformierten Korrelationswerten aller signifikanten Cluster des beschriebenen Netzwerkes zu jedem zugehörigen Saatpunkt post hoc T-Tests durchgeführt. Mit der T-Testung wurde zum einen untersucht, wie sich Gesunde von Kranken unter der Bedingung niedrige FKB unterscheiden und zum anderen, wie sich Gesunde von Kranken unter der Bedingung hohe FKB unterscheiden. Die funktionelle Ruhekonnektivität unter der Bedingung SP wird beeinflusst ob FKB präsent sind oder nicht. Visuell lassen sich fünf dominierende Interaktionsmuster im definierten Netzwerk erkennen, welche überwiegend, aber nicht ausschließlich an die drei zentralen Knotenpunkte des Netzwerkes (d.h. jene mit den meisten SP-FKB-Konnektivitätsinteraktionen zu anderen Knotenpunkten des Netzwerkes) gebunden sind. Für detaillierte Informationen siehe Abb. 9, sowie Tabelle A1 im Anhang.

Im Folgenden werden Verbindungen als signifikant berichtet, wenn sie nach Bonferronikorrektur für 36 Verbindungen signifikant bleiben.

Ein weitgehend kongruentes Muster (Abb. 9, gelb) ergibt sich für die Verbindungen des Knotenpunktes sACC mit allen drei Regionen der Dreifachkonjunktion und den folgenden Regionen der Doppelkonjunktion IPoCG/ IIPL 2, ISTG/ IMTG, IROL, rROL, sowie für die jeweiligen Einzelverbindungen zwischen sACC und ISFG, IORB, rMTG, IHIP, ISTG/IMTG/ISMG: Unter der Bedingung hohe FKB, findet sich eine signifikant stärker positive Korrelation

zwischen den Knotenpunkten bei Individuen mit SP, im Vergleich zu gesunden Kontrollen. Unter der Bedingung niedrige FKB lässt sich nach Bonferronikorrektur kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen erkennen. Einzige Ausnahme stellt das Cluster ISTG/IMTG/ISFG dar, welches trotz vergleichbaren Musters unter dieser Bedingung eine signifikant stärker negative Korrelation bei Kranken im Vergleich zu Gesunden aufweist.

Ein umgekehrtes Muster (Abb. 9, grün) konnten wir für die übrigen Verbindungen des sACC (mit dem ITHA, ICAU 2, rCAU 2 und rPCG), sowie die Verbindungen des Knotenpunktes MFG mit allen drei räumlich konvergenten Clustern der Dreifachkonjunktion und den folgenden Regionen der Doppelkonjunktion IPoCG/IPL1 und IPoCG/IPreCG beobachten. Bei den Individuen mit SP zeigt sich im Vergleich zu den gesunden Kontrollen eine signifikant stärker negative Korrelation zwischen den Knotenpunkten unter der Bedingung hohe FKB, mit Ausnahme des Clusters rCAU 2, welches bei entsprechendem Muster keinen signifikanten Unterschied nach Bonferronikorrektur aufweist. Unter der Bedingung niedrige FKB findet sich eine signifikant stärker positive Korrelation bei den Erkrankten. Dieser Zusammenhang trifft trotz vergleichbarem Muster nicht bei IPoCG/IPreCG, IPCL, rPreCG und rOccipit zu, da wir hier keinen Bonferroni korrigierten signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen feststellen konnten.

Bei der Betrachtung der Einzelverbindungen zwischen MFG mit dem Cerebellum, dem rIPL und dem rMFG findet sich ein weiteres Muster (Abb. 9, blau). Bei den Probanden mit SP zeigt sich im Vergleich zu den Gesunden eine stärker positive Korrelation zwischen den Knotenpunkten unter der Bedingung hohe FKB, welche nach Bonferronikorrektur signifikant für das Cerebellum ist, jedoch nicht signifikant bei rIPL und rMFG. Im Gegensatz dazu findet sich unter der Bedingung niedrige FKB eine signifikant weniger positive Korrelation bei an SP erkrankten Probanden im Vergleich zu gesunden Kontrollen.

Abweichend davon zeigt sich für die Verbindungen des Knotenpunktes CAL mit allen drei Regionen der Dreifachkonjunktion und den folgenden Regionen der Doppelkonjunktionen IPoCG/ IPL2, ISTG/IMTG, IROL, rROL, IPoCG/IPL1, IPoCG/IPreCG, sowie für die Einzelverbindung zwischen CAL und IPreCG, ein

ausgeprägten frühkindlichen Belastungen; Sb= Individuen mit sozialer Phobie mit geringen frühkindlichen Belastungen; SB= Individuen mit sozialer Phobie mit ausgeprägten frühkindlichen Belastungen; Die Fehlerbalken repräsentieren den Standardfehler. (a) Verbindung linker MFG zum rechten MFG, (b) Verbindung linker MFG zum linken PoCG/ PreCG, (c) Verbindung linker CAL zum rechten CAU1, (d) Verbindung sACC zum linken STG/ MTG, (e) Verbindung linker CAL zum linken PreCG. Bezüglich der Abkürzungen der anatomischen Strukturen s. Abb. 8 und Tab. 6 - 9. Abbildung publiziert [1], reproduziert in übersetzter Fassung mit Genehmigung von Springer Nature.

Neben der T-Testung, wie sich Gesunde von Kranken unter der Bedingung niedrige FKB bzw. wie sich Gesunde von Kranken unter der Bedingung hohe FKB unterscheiden, wurden die Effekte einzeln betrachtet und auf Basis der absoluten funktionellen Konnektivität für jede Probandengruppe ein Konnektivitätszustand des funktionellen Netzwerkes beschrieben. Für eine detaillierte Darstellung der Ergebnisse siehe Tab. A2 im Anhang. In Abb. 10 sind für die vier Gruppen Gb, GB, Sb, SB die bei T-Testung signifikanten Verbindungen des Netzwerkes hervorgehoben. Bei gesunden Kontrollen mit geringen FKB beobachteten wir eine überwiegend positive Konnektivität des zentralen Knotenpunkts sACC und eine überwiegend negative Konnektivität des zentralen Knotenpunkts CAL mit anderen Knotenpunkten des identifizierten Netzwerkes. Weiterhin finden wir sowohl negative als auch positive Konnektivität des MFG zu den übrigen Knotenpunkten.

Bei gesunden Kontrollen mit hohen FKB konnten wir eine überwiegend negative Konnektivität der zentralen Knotenpunkte sACC und CAL zu den übrigen Regionen des identifizierten Netzwerkes feststellen, bei gleichzeitig positiver Konnektivität des MFG. Gewisse Ähnlichkeiten hierzu zeigt das Konnektivitätsmuster bei Individuen mit SP und geringen FKB in der grafischen Darstellung.

Bei Kombination der Faktoren SP und FKB beobachteten wir ein ganz anderes Konnektivitätsmuster: eine ausgeprägte positive „Hyperkonnektivität“ des sACC, eine sowohl positive als auch negative Konnektivität des MFG und eine „Diskonnektion“ bzw. eine nahezu vollständig fehlende funktionelle Konnektivität des visuellen Kortex mit den übrigen Knotenpunkten des identifizierten Netzwerkes.

(a) Gesunde Individuen mit geringen frühkindlichen Belastungen; (b) Gesunde Individuen mit hohen frühkindlichen Belastungen; (c) Individuen mit sozialer Phobie und geringen frühkindlichen Belastungen; (d) Individuen mit sozialer Phobie und hohen frühkindlichen Belastungen; Rot: positive Konnektivität, blau: negative Konnektivität. Dicke Linien repräsentieren ein Signifikanzniveau von $p < 0,001$, dünne Linien repräsentieren $p < 0,05$. Bezüglich der Abkürzungen der anatomischen Strukturen s. Abb. 8 und Tab. 6 - 9. Abbildung publiziert [1], reproduziert in übersetzter Fassung mit Genehmigung von Springer Nature.

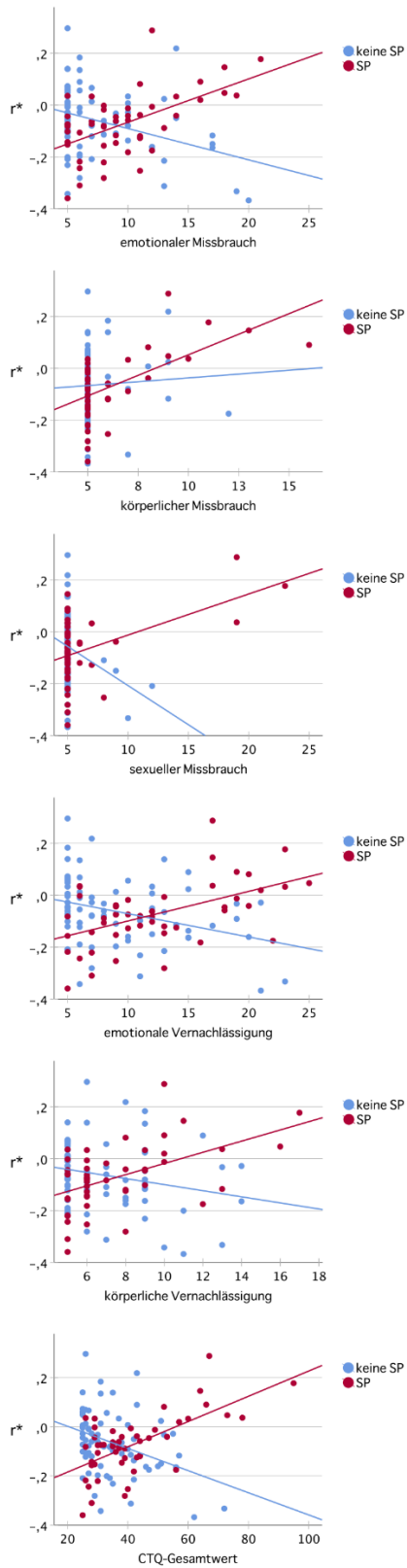
3.8.2 Multiple lineare Regressionsanalyse

Unter Kontrolle begleitender allgemeinängstlicher und depressiver Symptome mittels multipler linearer Regression der Fisher-transformierten Korrelationswerte auf die State- und Trait-Gesamtwerte des State-Trait Angstinventars und dem Gesamtwert des BDI II zeigte sich die Interaktion von SP und FKB bezüglich der funktionellen Ruhekonnektivität (berechnet auf Basis der Regressionsresiduen) bei allen 36 Verbindungen des Netzwerks signifikant (alle $F(1, 116) \geq 14,2$, alle $p < 0,001$). Der beobachtete Effekt lässt sich also nicht ausschließlich auf diese drei Faktoren zurückführen.

3.8.3 Parametrische Interaktion zwischen sozialer Phobie und dem Schweregrad der frühkindlichen Belastungen (CTQ)

Mithilfe von Pearson-Korrelationen und dem Fisher-Z-Test wurde untersucht, ob sich der lineare Zusammenhang der funktionellen Konnektivität innerhalb des definierten Netzwerks mit der Ausprägung von FKB zwischen Gesunden und Individuen mit SP (i.S. einer linearen Interaktion von SP und CTQ) unterscheidet. Die funktionelle Konnektivität der Probanden mit SP wurde getrennt von den Probanden ohne SP mit dem Faktor FKB (Gesamt- und Subskalenwerte des CTQ) korreliert und diese Korrelationswerte statistisch verglichen. Insgesamt lassen sich zwei dominierende Muster erkennen. Für eine detaillierte statistische Darstellung der Ergebnisse siehe Abb. 11 und Tab. A3 im Anhang.

Funktionelle Konnektivität zwischen CAL und linker STG/ MTG



Funktionelle Konnektivität zwischen CAL und linker CAU 1

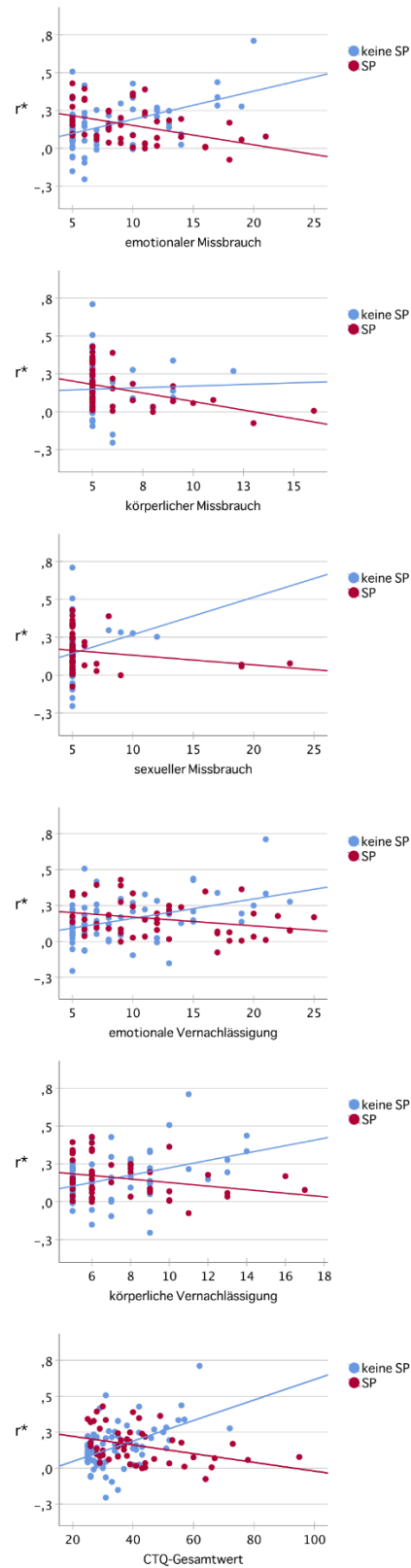


Abbildung 11: Zusammenhang der funktionellen Konnektivität mit der Schwere frühkindlicher Belastungen für Gesunde und Individuen mit sozialer Phobie.

Dargestellt sind die individuellen Fisher-transformierten Korrelationswerte (r^*) der Probanden mit sozialer Phobie getrennt von den Probanden ohne soziale Phobie in ihrem Zusammenhang mit den Gesamt- und Subskalenwerte des Childhood-Trauma-Questionnaires (CTQ). Die zwei innerhalb des funktionellen Netzwerkes identifizierten linearen Interaktionsmuster werden exemplarisch anhand der beiden Verbindungen Sulcus Calcarinus/ Praecuneus (Abk.: CAL) zum linken superioren temporalen Gyrus/ mittleren temporalen Gyrus (Abk.: linker STG/ MTG); und CAL zum linken Nucleus caudatus (Abk.: linker CAU) dargestellt. Regressionsgeraden sind separat für die Kontrollgruppe und für Probanden mit sozialer Phobie eingezeichnet. MNI= Montreal Neurological Institute; SP= Soziale Phobie. Abbildung publiziert [1], reproduziert in übersetzter Fassung mit Genehmigung von Springer Nature.

Bei der Mehrheit der Verbindungen des Netzwerkes (25/36 Verbindungen) findet sich bei den Individuen mit SP ein positiver Zusammenhang der funktionellen Konnektivität mit dem Gesamtwert der klinischen Schwere von FKB, wohingegen dieser Zusammenhang bei den Kontrollen negativ ist (Abb. 9, blaue, gelbe, rote Verbindungen). Bei den übrigen Verbindungen des Netzwerkes (11/36) ist ein umgekehrtes Muster zu beobachten. Bei den Individuen mit SP findet sich ein negativer Zusammenhang der funktionellen Konnektivität mit dem Gesamtwert der klinischen Schwere von FKB, wohingegen dieser Zusammenhang bei Teilnehmenden ohne SP positiv ist (Abb. 9, grüne und lilafarbige Verbindungen). Der Effekt des Gesamtwertes wird am stärksten von emotionalem Missbrauch (29/36 Verbindungen signifikant) und emotionaler Vernachlässigung (29/36 Verbindungen signifikant), sowie physischer Vernachlässigung (21/36 Verbindungen signifikant) reflektiert und weniger von sexuellem (1/36 Verbindungen signifikant) und physischem Missbrauch (0/36 Verbindungen signifikant).

3.9 Cluster dIPFC

3.9.1 Konjunktionsanalyse

Das Cluster MFG, welches in dieser Arbeit aus der MVPA hervorging, weist eine starke räumliche Kongruenz zu dem Cluster dIPFC aus den Vorarbeiten von Wiegand et al. [103] auf, ebenfalls sind die Konnektivitätsmuster der SCA des Saatpunktes dIPFC (s. Abschnitt 3.3) und der post hoc SCA der Saatregion MFG (s. Abschnitt 3.5) sehr ähnlich zueinander (s. Abb. 12).

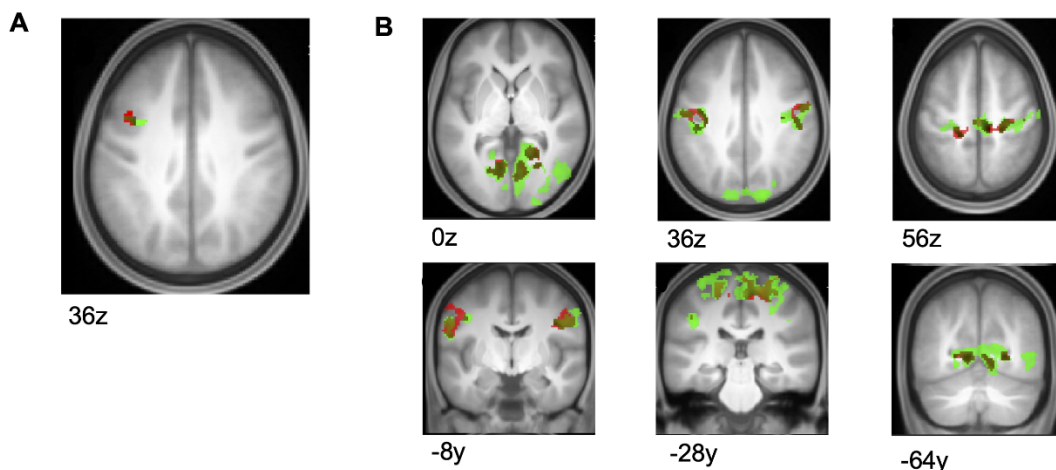


Abbildung 12: Räumliche Konvergenz der zerebralen Repräsentation der Interaktion von sozialer Phobie und frühkindlichen Belastungen in den Ruhekonnektivitätsmustern des dIPFC [103] und MFG (MVPA, aktuelle Studie).

A: Räumliche Kongruenz: Dargestellt ist die räumliche Kongruenz der Saatpunkte der saatbasierten Korrelationsanalyse: Rot: linker mittlerer frontaler Gyrus (Abk.: dIPFC, MNI: -40, 10, 34) aus Wiegand et al.[103]; grün: mittlerer frontaler Gyrus (Abk.: MFG, MNI: -34, 08, 36) der Multi-Voxel-Pattern-Analyse der aktuellen Studie, projiziert auf die T1-gewichtete anatomische Messung (n=120) in transversalem Schnittbild; MNI= Montreal Neurological Institute.

B: Räumliche Konvergenz: Dargestellt sind die Konnektivitätsmuster aus der saatbasierten Korrelationsanalyse des dIPFC und MFG; Rot=Konnektivitätsmuster des linken dIPFC; grün: Konnektivitätsmuster des linken MFG; braun: signifikante Überschneidungen der beiden Konnektivitätsmuster. Abbildung publiziert [1], reproduziert in übersetzter Fassung mit Genehmigung von Springer Nature.

Um statistisch zu prüfen, ob es sich um signifikante räumliche Kongruenzen der Konnektivitätsmuster handelt, wurde die Berechnung der Konjunktionen aus den post hoc Korrelationskarten der Saatregionen MFG und dIPFC durchgeführt. Es ergaben sich neun Überschneidungen, siehe Tab. 10.

Alle signifikant räumlich konvergenten Cluster dieser Konjunktionsanalyse entsprechen Knotenpunkten des identifizierten Netzwerks, welche alle mit dem MFG in Verbindung stehen. Vier der konvergenten Cluster liegen im Cluster rLING der Dreifachkonjunktion. Zwei Cluster liegen im Cluster IPCL der Dreifachkonjunktion. Ein konvergentes Cluster liegt im Cluster rPreCG der Dreifachkonjunktion. Des Weiteren liegen zwei Cluster im IPoCG/IPreCG und IPoCG/IPL 1 & 2.

Table 10: Interaktion von sozialer Phobie und frühkindlichen Belastungen: Räumliche Konvergenz der Ruhekonnektivitätsmuster von dIPFC [103] und MFG (MVPA, aktuelle Studie).

Anatomische Region	Peak-Voxel MNI Koordinate	Clustergröße In Voxel	p-Wert FDR-korrigiert
rechter Gyrus postcentralis, rechter Gyrus praecentralis	42, -10, 30	358	p<0,001
rechter Gyrus praecentralis, rechter Lobulus paracentralis, rechter Gyrus postcentralis, rechter supplementärmotorischer Cortex, linker Lobulus paracentralis	8, -28, 56	403	p<0,001
linker Gyrus lingualis, linker Sulcus calcarinus	-10, -62, 02	206	p<0,001
linker Gyrus postcentralis, linker Gyrus praecentralis	-56, -10, 30	199	p<0,001
rechter Gyrus lingualis, rechter Sulcus calcarinus	6, -76, -04	200	p<0,001
rechter Gyrus lingualis, rechter Sulcus calcarinus	26, -62, 04	160	p=0,002
linker Gyrus postcentralis, linker inferiorer parietaler Gyrus, supramarginaler Gyrus und Gyrus angularis linker Gyrus praecentralis	-40, -10, 34	116	p=0,006
linker Cuneus, linker superiorer okzipitaler Gyrus	-08, -82, 28	127	p=0,005
linker Lobulus paracentralis, linker Gyrus postcentralis, linker Gyrus praecentralis	-22, -32, 64	190	p<0,001

FDR=Falscherkennungsrate (engl. False Discovery Rate); MNI= Montreal Neurological Institute; dIPFC= dorsolateraler präfrontaler Gyrus aus Wiegand et al.[103]; MFG = mittlerer frontaler Gyrus; Voxelgröße 2x2x2mm³. Tabelle publiziert [1], reproduziert in übersetzter Fassung mit Genehmigung von Springer Nature.

3.9.2 Post hoc Analysen

3.9.2.1 Kategoriale Interaktion zwischen sozialer Phobie und frühkindlichen Belastungen

Mit den Fisher-transformierten Korrelationswerten der Cluster der SCA wurden post hoc T-Tests durchgeführt, um die Interaktionseffekte von SP und FKB weiter zu charakterisieren. Bei Betrachtung des Knotenpunktes dIPFC mit allen Einzelverbindungen der SCA lässt sich ein uniformes Muster erkennen. Bei den an SP Erkrankten zeigt sich im Vergleich zu den gesunden Kontrollen eine signifikant stärker negative Korrelation zwischen den Knotenpunkten unter der Bedingung hohe FKB (s. Abb. 2). Für detaillierte Informationen siehe Tab. A4 im Anhang.

3.9.2.2 Parametrische Interaktion zwischen sozialer Phobie und dem Schweregrad frühkindlicher Belastungen (CTQ)

Analog zur post hoc Interaktionsanalyse von SP und CTQ des auf Basis der MVPA definierten Netzwerkes, wurde mittels der post hoc Pearson-Korrelation lineare Zusammenhänge der funktionellen Konnektivität des dIPFC mit der klinischen Schwere von FKB untersucht, für eine detaillierte Darstellung siehe Tab. 11.

Dabei ist auffällig, dass alle Cluster der SCA des dIPFC mit dem zweiten Muster der Interaktionsanalyse des Netzwerkes übereinstimmen. Bei den an SP Erkrankten findet sich ein negativer Zusammenhang der funktionellen Konnektivität mit dem Gesamtwert der klinischen Schwere von FKB, wohingegen dieser Zusammenhang bei den nicht Erkrankten positiv ist. Wie auch im definierten Netzwerk ist der Effekt des Gesamtwertes am stärksten durch emotionalen Missbrauch und emotionale und physische Vernachlässigung bedingt und weniger von sexuellem und physischem Missbrauch. Die Zusammenhänge der Korrelation der Veränderung der funktionellen Konnektivität mit der klinischen Schwere von FKB, die für den MFG gelten und wir bereits im auf Basis der MVPA definierten Netzwerk beobachtet haben, gelten ebenfalls für den dIPFC.

Tabelle 11: Zusammenhang der funktionellen Konnektivität der Saatregion dlPFC [103] mit der Schwere frühkindliche Belastungen für Gesunde und Individuen mit sozialer Phobie.

CTQ-Subskalen		linker Cuneus, linker superiorer okzipitaler Gyrus	linker inferiorer temporaler Gyrus, linker mittlerer Temporalpol	linker Gyrus linguallis, linker Sulcus calcarinus	linker Lobulus paracentralls, linker Gyrus postcentralls, linker Gyrus praecentralls	linker Gyrus postcentralls, linker Gyrus praecentralls, linker inferiorer parietaler Gyrus, supramarginaler Gyrus und Gyrus angularis	rechter Gyrus linguallis, rechter Sulcus calcarinus	rechter Sulcus calcarinus, rechter inferiorer okzipitaler Gyrus, rechter medialer okzipitaler Gyrus, rechter superiorer okzipitaler Gyrus	rechter Gyrus linguallis, rechter Sulcus calcarinus	rechter Gyrus postcentralls, rechter Gyrus praecentralls, rechter Gyrus supramarginalis	rechter Gyrus praecentralls, rechter Lobulus paracentralls, rechter Gyrus postcentralls, rechter supplementärmotorischer Cortex, linker Lobulus paracentralls
emotionaler Missbrauch	r (keine SP)	0,2251	0,2614	0,2365	0,3512	0,4127	0,1744	0,3044	0,2660	0,4514	0,3638
	p (keine SP)	p=0,059	p=0,028	p=0,047	p=0,003	p<0,001	p=0,146	p=0,010	p=0,025	p<0,001	p=0,002
	r (SP)	-0,2501	-0,3497	-0,3428	-0,4086	-0,4304	-0,3166	-0,3581	-0,2569	-0,4954	-0,4592
	p (SP)	p=0,083	p=0,014	p=0,016	p=0,004	p=0,002	p=0,027	p=0,012	p=0,075	p<0,001	p<0,001
	z	2,5383	3,3142	3,1339	4,1946	4,7107	2,6402	3,6096	2,8042	5,3929	4,5970
p	p=0,011	p<0,001*	p=0,002*	p<0,001*	p<0,001*	p=0,008	p<0,001*	p=0,005	p<0,001*	p<0,001*	
physischer Missbrauch	r (keine SP)	-0,1312	0,1357	0,0608	0,1258	-0,0027	-0,0717	0,2140	0,0386	0,0854	0,0448
	p (keine SP)	p=0,275	p=0,259	p=0,615	p=0,296	p=0,982	p=0,552	p=0,073	p=0,749	p=0,479	p=0,711
	r (SP)	-0,3071	-0,3090	-0,2333	-0,2026	-0,3261	-0,2786	-0,3676	-0,1632	-0,3773	-0,3664
	p (SP)	p=0,032	p=0,031	p=0,107	p=0,163	p=0,022	p=0,053	p=0,009	p=0,263	p=0,008	p=0,010
	z	0,9711	2,3887	1,5638	1,7386	1,7589	1,1224	3,1588	1,0649	2,5272	2,2472
p	p=0,332	p=0,017	p=0,118	p=0,082	p=0,079	p=0,262	p=0,002*	p=0,287	p=0,011	p=0,025	
sexueller Missbrauch	r (keine SP)	-0,0286	0,1631	-0,0336	-0,0166	0,0556	0,0260	-0,0312	-0,0232	0,0175	0,0021
	p (keine SP)	p=0,813	p=0,174	p=0,781	p=0,891	p=0,645	p=0,829	p=0,796	p=0,848	p=0,885	p=0,986
	r (SP)	-0,1546	-0,0706	-0,1978	-0,1110	-0,2361	-0,2896	-0,1536	-0,2492	-0,2154	-0,0974
	p (SP)	p=0,289	p=0,63	p=0,173	p=0,448	p=0,102	p=0,044	p=0,292	p=0,084	p=0,137	p=0,505
	z	0,6668	1,2324	0,8742	0,4967	1,5518	1,6978	0,6472	1,2119	1,2378	0,5233
p	p=0,505	p=0,218	p=0,382	p=0,619	p=0,121	p=0,090	p=0,518	p=0,226	p=0,216	p=0,601	
emotionale Vernachlässigung	r (keine SP)	0,3650	0,2440	0,2785	0,4214	0,3316	0,2806	0,2420	0,2958	0,3581	0,3895
	p (keine SP)	p=0,002	p=0,040	p=0,019	p<0,001	p=0,005	p=0,019	p=0,042	p=0,012	p=0,002	p<0,001
	r (SP)	-0,3144	-0,3097	-0,4522	-0,3848	-0,4341	-0,3775	-0,3696	-0,3393	-0,4927	-0,4551
	p (SP)	p=0,028	p=0,030	p=0,001	p=0,006	p=0,002	p=0,008	p=0,009	p=0,017	p<0,001	p<0,001
	z	3,7090	2,9817	4,0514	4,4792	4,2405	3,5906	3,3255	3,4476	4,7896	4,7269
p	p<0,001*	p=0,003	p<0,001*	p<0,001*	p<0,001*	p<0,001*	p<0,001*	p<0,001*	p<0,001*	p<0,001*	
physische Vernachlässigung	r (keine SP)	0,4104	0,2372	0,3799	0,4577	0,3048	0,3850	0,2278	0,3553	0,3153	0,4529
	p (keine SP)	p<0,001	p=0,046	p=0,001	p<0,001	p=0,010	p<0,001	p=0,056	p=0,002	p=0,007	p<0,001
	r (SP)	-0,1574	-0,2733	-0,2797	-0,3153	-0,4098	-0,2578	-0,2606	-0,2011	-0,4230	-0,3147
	p (SP)	p=0,280	p=0,057	p=0,052	p=0,027	p=0,003	p=0,074	p=0,071	p=0,166	p=0,002	p=0,028
	z	3,1160	2,7353	3,6001	4,2994	3,9299	3,5080	2,6115	3,0139	4,0743	4,2640
p	p=0,002*	p=0,006	p<0,001*	p<0,001*	p<0,001*	p<0,001*	p=0,009	p=0,003	p<0,001*	p<0,001*	
CTQ - Gesamtwert	r (keine SP)	0,3294	0,2991	0,3086	0,4448	0,3833	0,2788	0,2995	0,3203	0,4184	0,4262
	p (keine SP)	p=0,005	p=0,011	p=0,009	p=0,001	p=0,001	p=0,019	p=0,011	p=0,006	p=0,001	p=0,001
	r (SP)	-0,2949	-0,3213	-0,3926	-0,3664	-0,4571	-0,3834	-0,3721	-0,3158	-0,5009	-0,4266
	p (SP)	p=0,040	p=0,024	p=0,005	p=0,010	p<0,001	p=0,007	p=0,008	p=0,027	p<0,001	p=0,002
	z	3,3844	3,3610	3,8443	4,5176	4,7018	3,6169	3,6663	3,4516	5,2188	4,7719
p	p<0,001*	p<0,001*	p<0,001*	p<0,001*	p<0,001*	p<0,001*	p<0,001*	p<0,001*	p<0,001*	p<0,001*	

CTQ= Childhood Trauma Questionnaire; dlPFC= dorsolateraler präfrontaler Gyrus aus Wiegand et al. [103]; SP= soziale Phobie. *auch nach Holm-Bonferroni-Korrektur für multiples Testen für 10 (CTQ-Gesamtwert) bzw. 50 (Subskalen) Verbindungen signifikant für p<0,05

4. Diskussion

Frühe ungünstige Lebenserfahrungen stellen einen Risikofaktor für das Auftreten einer SP dar. Bisher blieb unklar, wie die Erfahrung von FKB in der Vergangenheit die zerebralen Korrelate der SP im Ruhezustand, d.h. in Abwesenheit furchtrelevanter Stimuli, beeinflussen. Unserem Wissen nach gibt es bisher keine systematische Untersuchung von möglichen Wechselwirkungen von SP und FKB auf neurobiologischer Ebene im Ruhezustand.

Mittels Analyse der Interaktion von SP und FKB in Bezug auf die funktionelle Ruhekonnektivität konnte ein weitläufiges Netzwerk identifiziert werden, in dem die Konnektivitätskorrelate der SP von stattgehabten FKB abhängig sind und welches den subgenualen anterioren cingulären Kortex und Anteile visueller und senso-motorischer Kortexregionen beinhaltet.

Die bereits im Zusammenhang mit der Konfrontation mit furchtrelevanten Reizen von Wiegand et al. beschriebene präfrontale und als dlPFC bezeichnete Region [103] überlappt räumlich signifikant mit der in der MVPA identifizierten und im MFG gelegenen Region und ist somit Teil dieses Netzwerkes. Wiegand et al. waren die Ersten die zeigen konnten, dass bei der Verarbeitung furchtrelevanter Stimuli bei Individuen mit SP fundamentale Unterschiede in den neurobiologischen Prozessen bestehen, je nachdem, ob FKB erfahren wurden [103]. Die Ergebnisse dieser Studie liefern damit nun erste Hinweise darauf, dass auch im Ruhezustand die neurobiologischen Korrelate der SP in Form der funktionellen Ruhekonnektivität abhängig von der Erfahrung FKB sind.

Im Folgenden werden die Ergebnisse, die Messmethodik, sowie die verwendeten Analysemethoden kritisch unter Berücksichtigung des aktuellen wissenschaftlichen Kenntnisstands diskutiert und interpretiert und Perspektiven für die weitere Forschung aufgezeigt. Zuletzt werden einige Limitationen der Studie beleuchtet. Die zentralen Aspekte der Diskussion wurden bereits von Leyboldt et al. [1] in *Translational Psychiatry* veröffentlicht und werden im Folgenden näher beschrieben.

4.1 Interpretation des Netzwerks

4.1.1 Interpretation des Netzwerks im Gruppenvergleich

Innerhalb des identifizierten Netzwerks zeigen sich fünf unterschiedliche Interaktionsphänotypen, die teilweise in Verbindung mit den drei zentralen, d.h. am stärksten verknüpften MVPA-Clustern variieren. Auffällig sind die teilweise gegenläufigen Konnektivitätsmuster bei Individuen mit SP in Abhängigkeit des Auftretens von FKB. Die wesentlichen Knotenpunkte des Netzwerks stellen der MFG, der CAL und der sACC dar. In aufgabenbasierten Studien zur SP, in denen den Probanden u. a. emotionale Gesichtsausdrücke, Stimmen mit negativen Emotionen, angstbezogene Worte oder Bilder von sozialen Situationen präsentiert wurden, wurde im CAL und sACC eine Hyperaktivität [66,72,155] und im MFG sowohl eine Hyper- [66,70–72] als auch Hypoaktivität [68,69] berichtet. Im Zusammenhang mit FKB wurde in solchen aufgabenbasierten Studien ebenfalls eine Hyperaktivität im Praecuneus [91] und anterioren cingulären Kortex [86] festgestellt. Des Weiteren konnte sowohl bei SP als auch bei Individuen mit FKB in allen drei Knotenpunkten bereits Veränderungen der funktionellen Konnektivität im Ruhezustand gefunden werden [156,157].

Im Folgenden soll auf die funktionellen Aspekte dieser drei zentralen Knotenpunkte näher eingegangen werden.

Der Praecuneus ist ein wichtiger Knotenpunkt des DMN [79,80], welcher an der Selbstreflexion sowie der Bewertung erlebter Situationen beteiligt ist [81]. Des Weiteren wird angenommen, dass der Praecuneus eine zentrale Rolle bei der Selbstverarbeitung i. S. des Abrufs von episodischen/ autobiographischen Erinnerungen spielt [81]. Zum DMN gehören u. a. der posteriore cinguläre Kortex, der inferiore parietale Gyrus, der mittlere temporale Gyrus und der superiore frontale Gyrus [158]. Diese Regionen finden sich auch in dem hier identifizierten Netzwerk wieder. Es erscheint wichtig anzumerken, dass die genannten Regionen des DMN, je nach Studie variieren können. Eine veränderte funktionelle Konnektivität innerhalb und mit dem DMN wurde bei Probanden mit SP [157] und mit FKB [98,99] beobachtet. Dabei ist auffällig, dass die Richtung der berichteten Konnektivitätsveränderungen in Studien zu SP inkonsistent ist

[74,78,157]. Des Weiteren umfasst dieser zentrale Knotenpunkt des in dieser Studie definierten funktionellen Netzwerks auch Teile des Sulcus calcarinus, eine Großhirnfurche im Okzipitallappen, welche mit dem primär visuellen Kortex assoziiert ist [159]. Eine veränderte funktionelle Ruhekonnektivität des Sulcus calcarinus konnte bei SP berichtet werden [82,158] und steht im Zusammenhang mit einer abnormen Verarbeitung visueller Informationen [82]. Unserem Wissensstand nach konnte eine Veränderung der Ruhekonnektivität des Sulcus calcarinus in Verbindung mit FKB bislang nicht beobachtet werden.

Der sACC ist Teil des ventromedialen präfrontalen Kortex. Es wird vermutet, dass der ACC eine wichtige Hirnregion bei emotionalen Prozessen und der Emotionsverarbeitung ist. Die Emotionsverarbeitung bezieht sich auf die Art und Weise, wie Individuen emotionale Reize wahrnehmen und darauf reagieren [160]. Des Weiteren spielt er eine Rolle bei der Neubewertung von Emotionen [161]. Darüber hinaus ist der ACC Teil des Angstnetzwerkes, welches bei Individuen mit SP aktiver ist [66]. Er projiziert emotionale Informationen aus dem limbischen System in präfrontale Strukturen mit kognitiven Funktionen [162,163]. Eine Aktivierung des sACC konnte im Zusammenhang mit Traurigkeit [164] und negativen emotionalen Stimuli [90] beobachtet werden. Des Weiteren konnte neben einer erhöhten Aktivität bei Probanden mit SP [66,155] oder FKB [86] auch eine erhöhte Aktivität und Konnektivität des sACC bei Probanden, die unter Depression leiden, beobachtet werden [163,165].

Der MFG, eine Region im präfrontalen Kortex, ist Teil eines Netzwerkes der Aufmerksamkeitskontrolle [166,167]. Die Aufmerksamkeitskontrolle ermöglicht zielorientiertes Verhalten, indem kognitive Ressourcen auf situativ relevante Informationen fokussiert werden und wird als eine Form impliziter Emotionsregulation angesehen [168,169]. Es wird vermutet, dass Individuen mit SP Defizite in der Aufmerksamkeitskontrolle haben, was zu einer Aufmerksamkeitsverzerrung für negative Reize führen kann [170] und so potenziell Angst auslösende Stimuli missinterpretiert werden können [67]. Auch die FKB werden mit Veränderungen der Aufmerksamkeitskontrolle assoziiert, i. S. einer gesteigerten Aufmerksamkeit für traurige Gesichtsausdrücke [83]. Weiter spielt der MFG zusammen mit dem ACC eine Schlüsselrolle bei der

Angstwahrnehmung (Verarbeitung) und der Bewertung negativer Emotionen [90]. Die FKB sind mit Problemen bei der Emotionsverarbeitung [83] und einem verstärkten Angstepfinden assoziiert [86]. Des Weiteren zeigt eine Studie, dass Menschen mit Angststörungen bei Induktion von sorgenvollen Gedanken den ACC und dIPFC aktivieren und nicht in der Lage sind, diese Aktivierung im Ruhezustand wieder zu normalisieren [171]. Eine veränderte funktionelle Konnektivität des präfrontalen Kortex (dorsolateral und medial) konnte bei Probanden mit SP bzw. mit FKB beobachtet werden: in unterschiedlichen Studien wird sowohl von verstärkter als auch verringerter Aktivierung und Konnektivität bei SP [68–71,74,75,157] und bei FKB [94,97,98] berichtet.

In der Zusammenschau legen diese Befunde nahe, dass die in dieser Studie festgestellten Konnektivitätsunterschiede in Abhängigkeit von SP und FKB mit Selbstreflexion, Aufmerksamkeitskontrolle und emotionalen Prozessen, wie Angstwahrnehmung und Emotionsbewertung, in Zusammenhang stehen könnten.

Im Folgenden soll spezifisch auf einige Verbindungen des Netzwerks eingegangen werden.

Das Okzipitalcluster weist im beschriebenen Netzwerk signifikante Veränderung der funktionellen Konnektivität mit allen drei in der MVPA identifizierten zentralen Knotenpunkten auf. In vorhergehenden Studien wurden bereits Änderungen der funktionellen Konnektivität des Praecuneus, des sACC und des MFG mit okzipitalen Regionen im Zusammenhang mit SP beschrieben [73] und eine erhöhte Aktivität okzipitaler Regionen bei Probanden mit SP [66], insbesondere, wenn Patienten auf soziale Bedrohung und Kritik reagieren [69]. Es wird angenommen, dass es bei Individuen mit SP während der Wahrnehmung visueller potentiell negativer Reize zu einer verstärkten Einbindung des visuellen Systems kommt und sie eine erhöhte Aufmerksamkeit für die Wahrnehmung potentiell bedrohlicher Reize aufweisen [172]. Darüber hinaus wird auch bei anderen internalisierenden Störungen wiederholt von moderierenden Effekten von FKB auf die Konnektivität in okzipitalen Regionen berichtet, wie z.B. bei Depression [104–106] oder Panikstörung [111]. Diese wird im Kontext der

Depression als neuronales Korrelat für eine höhere Anfälligkeit für die Entwicklung einer Depression gedeutet [105].

Die bisherigen Studienergebnisse zur funktionellen Konnektivität zwischen dem ACC und okzipitalen Regionen scheinen divergent zu sein. Es wird sowohl von einer verminderten als auch einer erhöhten positiven Konnektivität bei Individuen mit SP berichtet [77,82,173]. Die erhöhte positive Konnektivität des ACC zum ITG [77,173], welcher in dieser Arbeit Teil des rechten Okzipitalcluster ist, konnten wir im Gruppenvergleich bei Probanden mit ausgeprägten FKB feststellen. Probanden mit SP weisen eine signifikant erhöhte positive Konnektivität im Vergleich zu Individuen ohne SP auf (s. Tab. A1). Die in der Literatur beschriebene verminderte positive Konnektivität [82] sehen wir bei nicht frühkindlich belasteten Probanden. Dieser Zusammenhang ist nach Bonferronikorrektur für 36 Verbindungen jedoch nicht mehr signifikant (s. Tab. A1).

Die in der Literatur beobachteten inkonsistenten Effekte lassen vermuten, dass die Veränderung der funktionellen Konnektivität von der Stichprobenselektion abhängig ist. Eventuell handelte es sich in den Studien, die von erhöhter Konnektivität berichten, um eine Studienpopulation, die ausgeprägte FKB erfahren hat. Unsere Beobachtungen ergänzen die Ergebnisse von Wiegand et al. [103] und liefern gemeinsam Hinweise darauf, dass FKB eine mögliche bisher unerkannte Moderatorvariable in bildgebenden Studien zu SP und möglicherweise auch anderen psychischen Erkrankungen ist, und somit eine mögliche Erklärung für widersprüchlichen Ergebnisse früherer Studien sein kann. Entsprechend weisen bisherige Forschungsarbeiten darauf hin, dass FKB Einfluss auf die Entwicklung des Gehirns nehmen [92]. Veränderungen der Ruhekonnektivität können fälschlicherweise als Korrelat der SP interpretiert werden, obwohl sie eine Folge von FKB sind oder eine Folge der direkten Interaktion beider Faktoren [103]. Unsere Ergebnisse betonen zusammen mit den Ergebnissen von Wiegand et al. [103] die Notwendigkeit der Erfassung und Beachtung FKB in der Vorgeschichte bei bildgebenden Studien zu neuronalen Mechanismen der SP und entsprechend möglicherweise auch anderer psychischer Erkrankungen. Es ist jedoch zu beachten, dass die Ergebnisse der

vorhergehenden Studien auch nicht uneingeschränkt mit unseren vergleichbar sind aufgrund von methodischen Unterschieden wie der Erfassung der Konnektivität, welche bei Yang et al. und Zhu et al. auf einer graphentheoretischen Netzwerkanalyse basierte [77,82]. Des Weiteren ist zu beachten, dass die Studienpopulation mit teilweise nur 12 Probanden pro Gruppe bei Pannekoek et al. [173] relativ gering war. Darüber hinaus werden in den eben genannten drei Studien unterschiedliche Subregionen des ACC und der okzipitalen Regionen analysiert, somit handelt es sich nicht um die exakt selben anatomischen Regionen.

Bei Betrachtung der funktionellen Konnektivität des MFG zu okzipitalen Regionen sind die Studienergebnisse ebenfalls inkonsistent. Yang et al. berichten von erhöhter Konnektivität bei Probanden mit SP [77]. Diesen Effekt konnten wir bei nicht belasteten Individuen ebenfalls nachvollziehen: Probanden mit SP weisen unter der Bedingung niedrige FKB eine erhöhte positive Konnektivität auf (siehe Tab. A1), welche nach Bonferronikorrektur jedoch nicht mehr signifikant ist. Zum anderen wird durch Zhu et al. von einer verminderten positiven Konnektivität berichtet [82]. Auch wir konnten eine verminderte positive Konnektivität (im Sinne von Werten im signifikant negativen Bereich, also einer Antikorrelation) im Gruppenvergleich bei Probanden mit hohen FKB und SP beobachten (siehe Tab. A1). Dies lässt auch vermuten, dass die beobachteten Veränderungen der Ruhekonnektivität in anderen Studien abhängig von der Ausprägung des Faktors FKB in der jeweiligen Studienpopulation sein können. Hier ist erneut zu erwähnen, dass der Vergleich der Ergebnisse mit anderen Studien im Ruhezustand nicht uneingeschränkt möglich ist aus oben genannten Gründen. Auf funktioneller Ebene wird vermutet, dass die verminderte Konnektivität zwischen frontalem und okzipitalem Kortex bei SP mit einer abnormen Verarbeitung visueller Informationen, in Verbindung steht [174]. Weiter wird angenommen, dass die verringerte fronto-okzipitale Konnektivität ein früher Biomarker bei Individuen mit SP sein kann [174].

Bei Analyse der funktionellen Konnektivität des Praecuneus wird in der Literatur eine verminderte positive Konnektivität mit dem ITG bei Individuen mit SP berichtet [82,175], welcher Teil unseres Okzipitalclusters ist. Eine verminderte

positive Konnektivität (im Sinne von Werten im signifikant negativen Bereich) konnten wir unter der Bedingung niedrige FKB zwischen gesunden Kontrollen und Individuen mit SP nachweisen, welche nach Bonferronikorrektur jedoch nicht signifikant ist. Unter der Bedingung hohe FKB konnten wir bei Probanden mit SP eine signifikant verminderte negative Konnektivität, im Sinne einer Dekorrelation, messen (siehe Tab. A1). Auch hier gibt es Grenzen der Vergleichbarkeit, aufgrund der unterschiedlichen Methodik der Erfassung der Konnektivität.

Zusammengenommen deuten die Ergebnisse darauf hin, dass die funktionelle Ruhekonnektivität bei SP von FKB in der Vorgeschichte abhängig ist. Wir sehen verschiedene funktionelle Konnektivitätsmuster in Hirnregionen, die an Selbstreflexion, Affektverarbeitung, kognitiver Kontrolle und Aufmerksamkeit beteiligt sind. Die Konnektivitätsmuster des durch die Interaktion von SP und FKB definierten Netzwerks sind in Teilen mit den Ergebnissen der vorhergehenden Studien zur Ruhekonnektivität bei SP konvergent, jedoch zeigen sich in Abhängigkeit des Auftretens von FKB teilweise auch gegenläufige funktionelle Konnektivitäten bei Individuen mit SP. Der Vergleich unserer Ergebnisse mit den bisherigen Studien, lässt die Inkonsistenzen in der Literatur zu den neuronalen Korrelaten der SP im Ruhezustand auf Basis von FKB als bisher nicht erkannte Moderatorvariable nachvollziehbar erscheinen.

Interessanterweise konnte in der Literatur auch bei MDD eine Umkehrung der Konnektivitätsmuster im Ruhezustand in Abhängigkeit von Erfahrungen von FKB in der Vorgeschichte beobachtet werden [106,108]. Die berichteten Regionen konvergieren dabei räumlich mit den in dieser Studie identifizierten Knotenpunkten [108] sowie dem visuellen Cortex [106] und dem ITG [108] als Teilen des okzipitalen Clusters. Besonders die verminderte Konnektivität des DMN (ITG und Praecuneus) soll den Zusammenhang von FKB und depressiven Symptomen bei MDD moderieren [108]. Die Ähnlichkeit der berichteten Hirnstrukturen und Konnektivitätsmuster lässt eine Ähnlichkeit der pathologischen Prozesse von MDD und SP plausibel erscheinen, mit veränderter Verarbeitung affektiver Information und negativen Verzerrungen bei der Selbstreflexion.

Die beobachtete Interaktion von SP und FKB in Bezug auf die funktionelle Ruhekonnektivität wird zudem nicht ausschließlich durch begleitende allgemeine Ängstlichkeit und depressive Symptome erklärt und ist auch nach Kontrolle für diese Faktoren durch multiple lineare Regression signifikant. Dies ist ein Hinweis darauf, dass die beobachteten Interaktionsmuster auch mit sozialen Aspekten der Angst zusammenhängen.

4.1.2 Interpretation des Netzwerks – einzelne Konnektivitätszustände

Neben dem Vergleich von Individuen mit SP und gesunden Kontrollen unter der Bedingung hohe bzw. geringe FKB wurden die Konnektivitätszustände des funktionellen Netzwerks für die vier Gruppen ergänzend auch einzeln betrachtet. Bei der Interpretation der einzelnen Konnektivitätszustände ist anzumerken, dass bei dieser Form der Analyse der direkte statistische Vergleich der Netzwerkzustände der vier einzelnen Gruppen untereinander nicht möglich ist, da es sich hierbei streng genommen um einen Vergleich von Statistiken handelt. Daher erlaubt diese Analyse nur die separate Betrachtung eines Konnektivitätszustands des funktionellen Netzwerkes in Ruhe für die einzelnen Gruppen.

Bei Individuen mit SP und geringen FKB zeigen sich in der grafischen Darstellung gewisse Ähnlichkeiten zum Konnektivitätsmuster gesunder Kontrollen mit ausgeprägten FKB, welche verschiedene Deutungsmöglichkeiten zulassen: Einerseits könnten die neurobiologischen Prozesse, die der SP (i.S. ihrer Psychopathologie) und der Verarbeitung von FKB (i.S. von einer psychischen Symptombildung protektiv entgegenwirkenden Adaptionsprozessen) zugrunde liegen, aus der Perspektive der fMRT im Ruhezustand Ähnlichkeiten aufweisen. Dabei wäre in zukünftigen Studien zu klären, auf welchen Gemeinsamkeiten von SP und FKB diese Ähnlichkeiten beruhen. Auch bei MDD werden adaptive Mechanismen als Ursache für Konnektivitätsmuster diskutiert, wobei gesunde Probanden mit FKB als angenommen kompensatorische Reaktion eine veränderte Konnektivität in Regionen für emotionale Verarbeitung zeigen, welche die Entwicklung für depressive Symptome verhindern könnte [106,108].

Andererseits ist denkbar, dass das beobachtete Konnektivitätsmuster der Individuen mit SP nicht notwendigerweise die Symptome einer SP reflektiert, sondern möglicherweise zumindest partiell auch einen Adaptions- bzw. Kompensationsprozess, der einer Symptombildung, wenn auch unvollständig, entgegenwirkt. Und drittens wäre möglich, dass bei gesunden Individuen mit ausgeprägten FKB gewisse neuropsychologische Veränderungen unterhalb der klinischen Schwelle als Basis der beobachteten Ähnlichkeiten im Konnektivitätsmuster vorliegen. Auch in letzteren beiden Fällen wäre in zukünftigen Studien zu klären, worin die Gemeinsamkeiten bei Adaptionsprozessen bzw. neuropsychologischen Veränderungen bestehen.

Bei Kombination der Faktoren SP und FKB beobachteten wir eine ausgeprägte positive „Hyperkonnektivität“ des sACC. Analog dazu konnte auch in Studien zu MDD eine erhöhte funktionelle Konnektivität des ACC bei FKB im Vergleich zu MDD ohne FKB festgestellt werden [110]. Weiter konnten wir eine sowohl positive als auch negative Konnektivität des MFG und eine „Diskonnektion“ bzw. eine nahezu vollständig fehlende funktionelle Konnektivität des visuellen Kortex und Praecuneus mit den übrigen Knotenpunkten des identifizierten Netzwerks zeigen. Wie Wiegand et al. bei der Verarbeitung furchtrelevanter Stimuli bereits beschreiben [103], legt eine neuere Studie zu den Zusammenhängen von SP, FKB und dissoziativen Symptomen [176] nahe, dass eine erhöhte Neigung zu dissoziativen Symptomen in dem Ruhekonnektivitätsmuster bei Individuen mit SP und ausgeprägten FKB reflektiert sein könnte. Die Dissoziation beschreibt das Gefühl der veränderten Wahrnehmung der eigenen Person, des Identitätsbewusstseins, der Wahrnehmung unmittelbarer Empfindungen sowie der Kontrolle von Körperbewegungen [177]. Sie kann sowohl bei psychischen Störungen als auch in der Normalbevölkerung, als eine nicht pathologische transiente Erfahrung, auftreten [176]. In der genannten Studie konnte nicht nur ein Zusammenhang zwischen sozialen Ängsten und dissoziativen Symptomen, sondern auch eine Moderation dieser Beziehung durch FKB, insbesondere emotionalen Missbrauch, gezeigt werden: bei Individuen mit ausgeprägten FKB bestand ein Zusammenhang zwischen der Ausprägung sozialer Ängste und dem

Ausmaß dissoziativer Symptome im Gegensatz zu Individuen mit geringen FKB, bei denen dieser Zusammenhang fehlte [176]. Die Dissoziation wird gedeutet als Adaptations- bzw. Kompensationsmechanismus, um unangenehme, überwältigende Gefühlszustände zu bewältigen, welche typischerweise nach dem Erleben von FKB auftreten können [178]. Die Auswirkungen der Erfahrung von FKB in der Vergangenheit, können den Zusammenhang zwischen sozialen Ängsten und den dissoziativen Symptomen erklären. Entsprechend könnte die relative Diskonnektion des visuellen Kortex in Ruhe ein zerebrales Korrelat der Dissoziationsneigung bei Individuen mit SP und ausgeprägten FKB sein. Eine veränderte Gehirnstruktur und -funktion in Assoziation mit dissoziativen Symptomen konnte bei Bildgebungsstudien bei Depersonalisations-/Derealisationsstörung, dissoziativer Identitätsstörung und dissoziativem Subtyp der PTBS beobachtet werden [179], wohingegen nach unserem Kenntnisstand eine Assoziation der funktionellen Ruhekonnektivität und dissoziativen Symptomen bei Gesunden bislang nicht untersucht wurde. Bei Probanden mit Depersonalisations- und Derealisationsstörung konnte eine verminderte Aktivität im okzipitotemporalen Kortex [180] und im dorsalen posterioren Cingulum [181] sowie eine Aktivierung des linken MFG als Reaktion auf die Darbietung aversiver Stimuli beobachtet werden [181]. Passend hierzu könnte die von uns beobachtete relative Diskonnektion des visuellen Kortex, des linken CAL und Praecuneus, sowie die Hyperkonnektivität des sACC bei Probanden mit SP und ausgeprägten FKB im Ruhezustand als ein Korrelat einer verminderten bzw. vermehrten Bereitschaft der Aktivierung okzipitaler bzw. frontaler Hirnregionen durch emotional negative Stimuli gedeutet werden. In Einklang mit unseren Ergebnissen konnte auch bei MDD und FKB eine Diskonnektion des visuellen Netzwerkes [182] und eine Abnahme des zerebralen Blutflusses, sowie der funktionellen Konnektivität im visuellen Cortex festgestellt werden [106].

4.2 Interaktion von FKB und SP: mögliche Quellen und Forschungsperspektiven

Unsere Ergebnisse zeigen, dass die zerebrale funktionelle Konnektivität bei SP im Ruhezustand abhängig von der Erfahrung von FKB ist. Unklar ist bisher, wie die beobachtete Interaktion von SP und FKB zu Stande kommt.

Bei Betrachtung der in dieser Studie beobachteten Interaktion als Linearkombination der Faktoren SP und FKB (siehe Abb. 13), zeigen Gesunde Kontrollen mit geringen FKB eine Konnektivität, welche als gesund bzw. unbelastet bezeichnet werden kann. Gesunde Kontrollen mit ausgeprägten FKB zeigen dann ein Konnektivitätsmuster, welches die Linearkombination aus gesunder und unbelasteter Konnektivität und dem Konnektivitätskorrelat der FKB ist. Individuen mit SP und geringen FKB zeigen dagegen ein Konnektivitätsmuster, welches sich aus der Linearkombination aus gesunder und unbelasteter Konnektivität und dem Konnektivitätskorrelat der SP ergibt. Dem Konnektivitätsmuster der Gruppe der Individuen mit SP und hohen FKB lägen dann alle drei genannten Konnektivitätskorrelate zugrunde zuzüglich eines Interaktionsterms, da das beobachtete Muster ja offensichtlich nicht der einfachen Summe entspricht. Diese Diskrepanz könnte nun auf unterschiedlichen Wegen zu erklären sein. Einerseits wäre es denkbar, dass FKB für sich genommen zu einem relativ interindividuell stabilen neurobiologischen Korrelat führen, das neurobiologische Korrelat einer SP in der Folge sich aber in Abhängigkeit von stattgehabten FKB deutlich unterscheidet. Als möglicher Mechanismus wären hier z.B. epigenetische Veränderungen in der Folge von FKB denkbar. Solche epigenetischen Veränderungen (v. a. DNA-Methylierung) an den Promotoren verschiedener Gene wurden in der Literatur mehrfach im Zusammenhang mit FKB beschrieben [183,184]. Umgekehrt wäre es denkbar, dass es eine zumindest relativ große interindividuelle Schwankungsbreite bei den neurobiologischen Korrelaten der FKB gibt und dass sich Individuen die später eine SP entwickeln in Bezug auf diese neurobiologischen Korrelate signifikant von solchen Individuen unterscheiden, die keine SP entwickeln, während die neurobiologischen Korrelate der SP unabhängig von FKB interindividuell relativ

stabil ausfallen. Im letztgenannten Fall könnten die individuellen neuronalen Korrelate von FKB einen prädiktiven Wert für die Entwicklung einer SP haben. Um diese Hypothese zu untersuchen, könnte eine Studie erfolgen, in der gesunde Kinder und Jugendliche mit FKB bezüglich der zerebralen funktionellen Ruhekonnektivität untersucht, sowie im Längsschnitt beobachtet und im Hinblick auf die Entwicklung sozialer Ängste bzw. einer SP untersucht werden. Zur Schaffung eines tieferen Verständnisses in Bezug auf die hypothetisch unterschiedlichen zerebralen Entwicklungstrajektorien nach FKB, wäre auch aufgrund der in diesem Alter zu erwartenden fortlaufenden Veränderungen der strukturellen wie funktionellen Konnektivität des Gehirns [185,186] in dieser Studie eine ebenfalls longitudinal untersuchte Kontrollgruppe ohne FKB, sowie wiederholte Messungen der zerebralen Ruhekonnektivität im Studienverlauf wünschenswert. Möglicherweise ließe sich so über den wissenschaftlichen Erkenntnisgewinn hinaus in dieser Studie ein sog. Neuromarker für die Prädisposition einer SP nach FKB definieren. Zeigten die Probanden beispielsweise im Kindes-/ Jugendalter schon a priori ein bestimmtes Konnektivitätsmuster, könnte dies ein Vorhersagevariable für die Konversion sein.

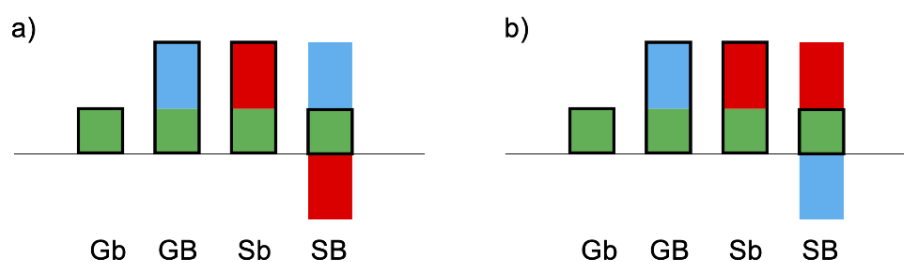


Abbildung 13: Hypothetische Quelle der Interaktion sozialer Phobie und frühkindlichen Belastungen.

Dargestellt sind zwei Hypothesen, welche die Natur der Interaktion von sozialer Phobie und frühkindlichen Belastungen erklären. a) Konstante neuronale Korrelate frühkindlicher Belastung und divergierende neuronale Korrelate der sozialen Phobie, z.B. (epi)genetisch vermittelt b) Interindividuell variable Korrelate frühkindlicher Belastungen, z.B. genetisch vermittelt und konstante neuronale Korrelate sozialer Phobie. Grün: gesund/unbelastete Konnektivität; Blau: Konnektivitätskorrelat frühkindlicher Belastungen; Rot: Konnektivitätskorrelat sozialer Phobie; Umriss: Linearkombination. Gb= Kontrollen mit geringen frühkindlichen Belastungen; GB= Kontrollen mit ausgeprägten frühkindlichen Belastungen; Sb= Individuen mit sozialer Phobie mit geringen frühkindlichen Belastungen; SB= Individuen mit sozialer Phobie mit ausgeprägten frühkindlichen Belastungen. Abbildung publiziert [1], reproduziert in übersetzter Fassung mit Genehmigung von Springer Nature.

Es bleibt zu bemerken, dass diese Hypothese nur eine der möglichen Erklärungsmöglichkeiten der beobachteten Unterschiede der Konnektivitätsmuster der verschiedenen Probandengruppen abbildet und damit spekulativ ist. Möglicherweise sind die Faktoren SP und FKB auch unzusammenhängend und es gibt kein prädiktives Konnektivitätsmuster im Ruhezustand für die Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer SP. Dennoch lassen die sich aus der Fragestellung möglicherweise ergebenden auch klinisch relevanten Erkenntnisgewinne diesen Ansatz als durchaus relevant erscheinen.

4.3 Interaktion von SP und FKB: parametrischer Einfluss der Belastungsintensität und Unterschiede verschiedener Belastungsaspekte

Bei der Mehrheit der Verbindungen des beschriebenen Netzwerkes findet sich bei Individuen mit SP ein positiver und bei Individuen ohne SP ein negativer Zusammenhang der funktionellen Konnektivität mit dem Gesamtwert der klinischen Schwere von FKB. Der beobachtete Interaktionseffekt erscheint bei bestimmten Subtypen von FKB (emotionaler Missbrauch und Vernachlässigung, sowie in geringerem Maße auch körperliche Vernachlässigung) deutlich ausgeprägt, während er sich für andere (körperlicher und sexueller Missbrauch) so nicht belegen lässt. Diese Befunde sind konsistent mit der bestehenden Literatur: Kuo et al. stellten fest, dass Individuen mit SP deutlich mehr Misshandlung und Vernachlässigung im Kindesalter erfuhren, wobei insbesondere der emotionale Missbrauch und die emotionale Vernachlässigung mit der Schwere von SP assoziiert waren, im Gegensatz zu sexuellem oder physischem Missbrauch und physischer Vernachlässigung [16]. Darüber hinaus wurde dieser Zusammenhang auch bei der Verarbeitung furchtrelevanter Reize beobachtet [103]. Des Weiteren gilt emotionaler Missbrauch als der häufigste Prädiktor für SP, während körperlicher und sexueller Missbrauch einen geringeren Zusammenhang mit der Entwicklung einer SP zeigen [187]. Es wird berichtet, dass emotionale Traumata, in Form von Missbrauch oder Vernachlässigung, zu einer negativen Sicht auf sich selbst, zu geringerem

Selbstwertgefühl und unreifen psychischen Abwehrmechanismen führen [188]. Dies wiederum kann eine mögliche Erklärung für die übermäßige Furcht vor gesellschaftliche Situationen sein, in denen Kritik oder negative Bewertung durch andere erfolgen kann.

Wir konnten zeigen, dass sich der in der Literatur beschriebene vornehmliche Zusammenhang emotionaler Traumata im Rahmen von FKB mit der SP [16] auch auf neurobiologischer Ebene im Ruhezustand widerspiegelt. Von methodischer Seite ist zudem hinzuzufügen, dass mit Anwendung der Holm-Bonferroni-Korrektur für 36 Verbindungen und 5 Subskalen ein sehr konservatives Vorgehen der Korrektur der Ergebnisse verfolgt wurde, so dass potenziell eine verringerte Sensitivität für den Nachweis weniger starker Effekte bestand.

4.4 Methodik

4.4.1 fMRT

Die Messung der funktionellen Konnektivität im Ruhezustand erfolgte mittels der fMRT. Als nicht invasives Verfahren mit einer hohen räumlichen Auflösung, welches die gleichzeitige Aufnahme von strukturellen Bildern, sowie funktionellen Prozessen ermöglicht, eignet sie sich sehr gut für die neurobiologische Forschung. Die Aufnahmen erfolgen ohne ionisierende Strahlung und können unter diesem Aspekt in longitudinalen Designs problemlos wiederholt werden. Vor allem die Untersuchung mittels rsfMRT eignet sich im Gegensatz zu aufgabenbasierten fMRT-Studien gut zum Vergleich unterschiedlicher Studienkollektive, da sie unabhängig von einem spezifischen experimentellen aufgabenbezogenen Paradigma ist.

Einen kritischen Aspekt, welchen es bei jeder fMRT-Studie zu berücksichtigen gilt, ist die Tatsache, dass die BOLD- Signale im Ruhezustand im niederfrequenten (<0,1 Hz) Bereich liegen [126] und somit sehr störanfällig sind. Es werden nicht nur Signale basierend auf spontanen Aktivitätsunterschieden im Gehirn gemessen, sondern auch Veränderung der Signalintensität aufgrund kleinster Kopfbewegungen, der Atmung oder des Herzschlages [127–130]. Diese Fluktuationen sind Störsignale, welche die tatsächliche Signaldetektion erschweren. Um diese Störsignale auf ein Minimum zu reduzieren, wurden die

fMR-Datensätze vor der Analyse mit etablierten Methoden vorverarbeitet. Hier ist jedoch kritisch anzumerken, dass die Reihenfolge, in der die Vorverarbeitungsschritte durchgeführt werden, bedeutsam ist [189] und eine andere Vorverarbeitung des Datensatzes die Ergebnisse beeinflussen kann. Bisher besteht keine Einigkeit bezüglich eines allgemeingültigen Ansatzes für eine optimale Datenvorverarbeitung. Unterschiedliche bildgebende Studien zur funktionellen Ruhekonnektivität sind untereinander nicht notwendigerweise vollständig vergleichbar, da sie häufig eine geringfügig andere Vorverarbeitung aufweisen.

Die rsfMRT-Forschung kann die Replikationsherausforderungen, welche sich in der aufgabenbasierten fMRT-Forschung ergeben, wie z. B. Präsentation unterschiedlicher Reize oder Aufgaben, umgehen. Andererseits besteht bei Aufnahmen im Ruhezustand die Gefahr eines hohen Maßes an unsystematischer (Stör-)Varianz, aufgrund einer fehlenden Kontrolle individueller kognitiver oder emotionaler Prozesse während der Messung, welche zu falscher Interpretation der beobachteten Aktivitätsmuster im Gehirn führen kann. Solche unsystematisch ablaufenden Prozesse können in aufgabenbasierten Studien bis zu einem gewissen Grad durch die experimentellen Instruktionen kontrolliert werden.

Trotz dieser kritisch zu diskutierenden Aspekte bezüglich der Messmethodik fMRT ist auch zu erwähnen, dass die fMRT mittlerweile eine gut etablierte Untersuchungstechnik ist, welche von der Mehrzahl der Studien zu funktioneller Konnektivität im Ruhezustand bei SP verwendet wird [73].

4.4.2 Analysen: ROI-zu-ROI-Analyse, SCA, MVPA, Konjunktionen

Zur Untersuchung der Interaktion von SP und FKB nutzen wir in dieser Studie mit dem ROI-zu-ROI-Ansatz und der SCA zwei literaturbasierte Analysen. Ein Vorteil dieses Analyseansatzes ist, dass die verwendeten ROIs die Strukturen umfassen, bei denen am häufigsten konvergente Konnektivitätsveränderungen bei SP und FKB beobachtet wurden und die Analysen somit sensitiver sein könnten, als bei einem explorativen Ansatz. Wir konnten hierbei keine signifikanten Wechselwirkungen zwischen SP und FKB feststellen. Dies könnte

mit der mangelnden Sensitivität aufgrund der Größe der anatomischen Strukturen zusammenhängen. Eventuell ist der Ansatz eine anatomische Maske für eine komplette anatomische Struktur (z.B. einen Gyrus) auszuwählen, innerhalb dessen in der Literatur jedoch nur ein kleiner Teil eine Veränderung der Konnektivität gezeigt hat, nicht ausreichend sensitiv. Ein Ansatz, bei dem anatomische Masken der Cluster mit Konnektivitätsveränderung aus den einzelnen Studien verwendet werden, könnte sensitiver sein. Neben der Problematik der weiterhin weitestgehend fehlenden Publikation ebensolcher Masken, wäre zudem denkbar, dass deutlich weniger Konvergenzen zwischen den unterschiedlichen Studien festzustellen wären, was die ROI-Definition und den entsprechenden Analyseansatz erheblich erschweren würde.

Darüber hinaus ist es möglich, dass die sich aus der Verwendung unterschiedlicher anatomischer Atlanten über die Studien hinweg ergebenden Probleme bei der ROI-Definition zu einer Einschränkung der Sensitivität des saatkpunkt-basierten Ansatzes führen können. Bei der in dieser Studie durchgeführten strukturierten Literaturrecherche zur Auswahl der ROIs, recherchierten wir die genauen MNI-Koordinaten der berichteten Hirnregionen, um diesen Fehler möglichst gering zu halten.

Im Rahmen der MVPA konnten drei Regionen im visuellen Kortex, im subgenualen anterioren cingulären Kortex und im mittleren frontalen Gyrus identifiziert werden, welche Knotenpunkte eines weit verzweigten funktionellen Ruhenetzwerkes darstellen, in dem FKB die neuronalen Korrelate der SP moderieren. Das in der Arbeit von Wiegand et al. berichtete Cluster im linken dIPFC [103] ist Teil dieses Netzwerks und überlappt räumlich mit dem identifizierten Knotenpunkt MFG. Somit stellt der linke MFG die verbindende Struktur zwischen beobachteten Interaktionseffekten bei der Verarbeitung angstassoziierter Stimuli und im Ruhezustand dar. Ein klarer Vorteil der MVPA im Vergleich zu den saatkpunkt-basierten Analysen ist die Nutzung der Konnektivitätsdaten aus dem gesamten Gehirn, wobei sich die Untersuchung nicht auf a priori möglicherweise falsch oder zu ungenau definierte anatomische Regionen beschränkt. Somit lassen sich mit dieser Form der Datenanalyse hypothesenfrei auch Unterschiede in der Ruhekonnektivität zwischen in der

Literatur bisher nicht vorbeschriebenen Hirnregionen feststellen. Ein Nachteil demgegenüber ist die geringere statistische Sensitivität aufgrund der deutlich höheren Anzahl multipler Vergleich im Rahmen der Ganzhirnanalyse, sodass im Vergleich zur ROI-Analyse erheblich größere Effektstärken zu beobachten sein müssen, um ein ausreichendes Signifikanzniveau zu erreichen.

Mit den in der MVPA identifizierten Regionen wurde post-hoc eine SCA durchgeführt. Durch Konjunktionsanalysen erfolgte die statistische Überprüfung der räumlichen Kongruenz der drei Konnektivitätsmuster der post-hoc SCA mit dem Ziel der Darstellung des funktionellen Netzwerks. Die beiden aus der Konjunktionsanalyse hervorgegangenen Cluster IPOCG/ I IPL 1 und IPOCG/ I IPL 2, welche eine räumliche Überschneidung der Konnektivitätsmuster zweier in der MVPA identifizierten Cluster darstellen, sind ähnlich. Sie überlappen räumlich stark miteinander, wobei die räumliche Konvergenz jedoch statistisch nicht signifikant ist, so dass sie als zwei eigenständige, wenn auch partiell räumlich konvergente Cluster im Netzwerk abgebildet werden. Dies spiegelt eine Limitation von Konjunktionsanalysen bei sehr großen Clustern wider. Dasselbe gilt für die Einzelverbindung ICAU 1 zum Saatpunkt CAL und ICAU 2 zum Saatpunkt sACC. Die Cluster sind ebenfalls partiell, aber nicht signifikant räumlich konvergent, weshalb sie als zwei Einzelverbindungen im Netzwerk abgebildet sind.

4.5 Limitationen

Insgesamt ergeben sich eine Reihe von Limitationen für die hier berichtete Studie:

Erstens ist in unserer Studie das Geschlechterverhältnis nicht ausgeglichen, es wurden mehr Frauen als Männer eingeschlossen. Auf Basis von Forschungsergebnissen, die auf geschlechtsspezifische Unterschiede der funktionellen Konnektivität im Ruhezustand hinweisen [190,191], ist dies ein valider Aspekt, welcher berücksichtigt werden sollte. Das Geschlecht der Probanden wurde als Kovariate in unseren Analysen miteingeschlossen, es ist jedoch nicht auszuschließen, dass die beobachteten Interaktionseffekte für

weibliche Studienteilnehmende repräsentativer sind im Gegensatz zu männlichen Teilnehmenden.

Zweites ist zu nennen, dass auch von altersspezifischen Unterschieden der funktionellen Konnektivität im Ruhezustand berichtet wird [192]. Obwohl für das Alter der Probanden in unseren Analysen kontrolliert wurde, können die beobachteten Ergebnisse für jüngere Probanden repräsentativer sein, was bei der Verallgemeinerung unserer Befunde auf SP-Patienten aller Altersgruppen berücksichtigt werden sollte.

Drittens ist zu erwähnen, dass in unserem Studienkollektiv auch Probanden mit Komorbiditäten wie einer leichten Episode einer Depression, Dysthymie oder generalisierte Angststörung eingeschlossen wurden. Während es hierdurch durchaus zu einer Zunahme unsystematischer Störvarianz kommen kann, waren unsere Ergebnisse auch nach Kontrolle für komorbide depressive Symptome und allgemeine Ängstlichkeit weiterhin signifikant.

Des Weiteren ist bereits bekannt, dass physiologische Prozesse, wie z. B. Atmung und Herzschlag während der MRT-Aufnahme zu Veränderungen des BOLD-Signals führen [127,130]. Individuen mit SP haben im Vergleich zu gesunden Kontrollen eine signifikant niedrigere Herzfrequenzvariabilität im Ruhezustand [193]. In dieser Studie wurde die physiologische Aktivität nicht durch direkte Messung explizit überwacht. Trotz automatischer Korrektur der funktionellen MRT-Daten für rhythmische Signalschwankungen in den entsprechenden Frequenzbereichen im Rahmen der Datenvorverarbeitung [139], ist nicht auszuschließen, dass Unterschiede zwischen den beiden Gruppen die Ergebnisse beeinflusst haben könnten.

Als fünfter Aspekt ist zu erwähnen, dass die Definition der Strukturen unseres Netzwerks auf dem AAL3-Atlas basiert, welcher in bildgebenden Studien zu SP und FKB akzeptiert ist und am häufigsten verwendet wird. In einigen Forschungsarbeiten werden jedoch auch andere Hirnatlanten verwendet [194,195], z. B. der Harvard-Oxford-Strukturatlas und der WFU-Pickatlas. Dieser Aspekt sollte bei Würdigung unserer Ergebnisse als Quelle berücksichtigt werden.

Siebtens ist zu berücksichtigen, dass wir die FKB der Probanden durch den CTQ erfassten, ein Fragebogen, welcher in der Literatur am häufigsten zur Erhebung der FKB genutzt wird. Der CTQ ist ein weltweit verbreitetes retrospektives Interview im Erwachsenenalter, basierend auf subjektiven Erinnerungen, welche jedoch verzerrt sein können. Hardt et al. berichten bei einer solchen retrospektiven Bewertung und Erfassung der FKB von einer Tendenz zu falsch-negativen Werten [196]. Auch ist die subjektive Empfindung, ob man selbst FKB erfahren hat, abhängig vom kulturellen und gesellschaftlichen Umfeld [197]. Des Weiteren gibt es keine einheitliche Definition von FKB [26], über die im CTQ enthaltenen Aspekte hinaus können weitere Elemente, wie zwischenmenschliche Verluste, elterliche Fehlanpassung (z.B. psychische Erkrankung, Drogenmissbrauch), lebensbedrohliche Krankheit im Kindesalter und extreme familiäre Armut relevant sein [30,198]. Zuletzt ist zu erwähnen, dass im CTQ nicht erfasst wird, in welchem Alter der Missbrauch bzw. die Vernachlässigung erfahren wurde. Auch gibt es keine Information über die Dauer der Exposition und, ob FKB noch im Jugend- und jungen Erwachsenenalter erfahren wurden. Dies sind relevante Faktoren, da von vulnerablen Fenstern für psychische Erkrankungen ausgegangen wird [199]. Diese Punkte verdeutlichen, dass eine umfassendere und objektivere Messung der FKB erforderlich ist. Unserem Wissen nach gibt es jedoch keine etablierten Fragebögen, die alle diese Faktoren mitberücksichtigen. Hier könne zukünftige Longitudinalstudien hilfreich sein, welche die FKB der Probanden schon im Kindesalter messen, um den Einfluss FKB in der Vorgeschichte auf die veränderte funktionellen Ruhekonnektivität bei Individuen mit SP besser zu verstehen.

5. Zusammenfassung

Einleitung

In der vorliegenden Arbeit wurde die Interaktion der SP und FKB auf Ebene der zerebralen funktionellen Ruhekonnektivität mittels fMRT untersucht. Die SP ist gekennzeichnet durch Angst in gesellschaftlichen und leistungsbezogenen Situationen. FKB, wie Missbrauch und Vernachlässigung, stellen einen Hauptrisikofaktor für die Entwicklung einer SP dar. Auf zerebraler Ebene ist sowohl die SP als auch die FKB mit Veränderungen der funktionellen Konnektivität assoziiert, wobei die berichteten Konnektivitätsveränderungen bei SP vor allem im präfrontalen Kortex und im Praecuneus inkonsistent sind. Eine Studie von Wiegand et al. lieferte erste Hinweise darauf, dass bei der Verarbeitung furchtrelevanter Reize der zerebrale Phänotyp der SP abhängig davon ist, ob FKB im früheren Leben erfahren wurden [103]. Unklar blieb bislang, ob und wie FKB die neurobiologischen Korrelate der SP auf Ebene der zerebralen funktionellen Ruhekonnektivität beeinflussen.

Methodik:

Die Interaktion der SP und der FKB wurde mittels fMRT an 120 Probanden europäischer Abstammung (im Alter zwischen 19 und 48 Jahren) untersucht. Die SP wurde anhand der deutschen Version des strukturierten klinischen Interviews für DSM-IV erfasst, die FKB wurden mittels des Childhood Trauma Questionnaire gemessen. Es ergaben sich vier Gruppen: Probanden ohne SP mit geringen ($n=49$) und ausgeprägten ($n=22$) FKB, sowie Probanden mit SP und geringen ($n=30$) und ausgeprägten ($n=19$) FKB. Saatpunktbasierte Korrelationsanalysen und eine Multi-Voxel-Pattern-Analyse wurden durchgeführt.

Ergebnisse:

Wir konnten den subgenualen anterioren cingulären Kortex sowie visuelle und senso-motorischer Kortexregionen als zentrale Knotenpunkte eines weitläufigen Netzwerks in Ruhe identifizieren, in dem FKB die neuronalen Korrelate der SP moderieren. Das bei der Verarbeitung angstassoziiierter Stimuli berichtete Cluster

im linken dlPFC [103] zeigt auch in Ruhe eine Interaktion zwischen FKB und SP und ist Teil des Netzwerks, innerhalb dessen wir fünf unterschiedliche Interaktionsphänotypen ausmachen konnten, die teilweise in Verbindung mit den drei MVPA-Clustern variieren und gegenläufige funktionelle Konnektivitätsmuster in Abhängigkeit von FKB aufweisen. Für jede der vier Gruppen konnte ein Konnektivitätszustand des funktionellen Netzwerkes beschrieben werden, wobei die Ähnlichkeit der Muster bei Gesunden mit FKB und Individuen ohne FKB mit SP, sowie die Hyperkonnektivität des sACC und die Diskonnektion des CAL bei Individuen mit SP und ausgeprägten FKB auffällig ist. Die beobachtete Interaktion ist bei Kontrolle für begleitende allgemeine Ängstlichkeit und depressive Symptome signifikant und wird nicht ausschließlich durch diese Faktoren beeinflusst. Die Interaktionseffekte des Netzwerkes scheinen hauptsächlich auf emotionalen Aspekten des CTQ und weniger auf den Subtypen sexueller und körperlicher Missbrauch zu basieren.

Ausblick/Diskussion:

Die Ergebnisse dieser Studie liefern erste Hinweise darauf, dass der zerebrale Phänotyp der SP im Ruhezustand abhängig davon ist, ob FKB erfahren wurden. Die beobachteten gegenläufigen funktionellen Ruhekonnektivitäten bei Individuen mit SP in Abhängigkeit einer Vorgeschichte von FKB liefern mögliche Erklärungsansätze für die teilweise widersprüchlichen Ergebnisse der bisherigen Literatur zur zerebralen Repräsentation der SP. Unsere Ergebnisse betonen, dass die Erfassung und Berücksichtigung von v. a. emotionalen Aspekten der FKB bei bildgebenden Studien zu SP bedeutend ist und führen zu der Frage, ob dieser Zusammenhang möglicherweise auch für andere psychische Erkrankungen gilt. Die Studie hat einige Limitationen. Sowohl die Messmethodik und Analysemethoden als auch die verwendeten Fragebögen sind kritisch zu diskutieren, weshalb unsere Ergebnisse repliziert werden sollten. Weiter wären Longitudinalstudien mit Beginn in der Kindheit wünschenswert, um den Einfluss von FKB in der Vorgeschichte auf die Gehirnfunktion besser zu verstehen und potenzielle Neuromarker für eine Prädisposition für SP nach Exposition gegenüber FKB zu identifizieren.

6. Literaturverzeichnis

1. Leyboldt M, Wiegand A, Munk M, et al. Alterations in cerebral resting state functional connectivity associated with social anxiety disorder and early life adversities. *Transl Psychiatry*. 2025;15(1):80. doi:10.1038/s41398-025-03301-x
2. Barnhill JW. MSD Manual - Soziale Phobie. Stand April 2020. Zuletzt abgerufen am 23. August 2022. <https://www.msmanuals.com/de-de/heim/psychische-gesundheitsstoerungen/angststoerungen-und-stressbezogene-erkrankungen/soziale-phobie>
3. Ekman P, Friesen W V. Constants across cultures in the face and emotion. *J Pers Soc Psychol*. 1971;17(2):124-129. doi:10.1037/h0030377
4. Lang PJ. Fear reduction and fear behavior: Problems in treating a construct. In: *Research in Psychotherapy*. American Psychological Association; 1968:90-102. doi:10.1037/10546-004
5. Cannon WB. *Bodily Changes in Pain, Hunger, Fear and Rage: An Account of Recent Researches into the Function of Emotional Excitement*. D Appleton & Company; 1915. doi:10.1037/10013-000
6. Chu B, Marwaha K, Sanvictores T, et al. *Physiology, Stress Reaction*. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022. Zuletzt abgerufen am 16. Januar 2023. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK541120/>
7. Dilling H, Mombour W, Schmidt M, Schulte-Markwort E, WHO. *Internationale Klassifikation Psychischer Stoerungen. ICD-10 Kapitel V (F). Diagnostische Kriterien Für Forschung Und Praxis*. Huber, Bern; 2011.
8. Stein DJ, Ruscio AM, Lee S, et al. Subtyping social anxiety disorder in developed and developing countries. *Depress Anxiety*. 2010;27(4):390-403. doi:10.1002/da.20639
9. Somers JM, Goldner EM, Waraich P, Hsu L. Prevalence and Incidence Studies of Anxiety Disorders: A Systematic Review of the Literature. *The Canadian Journal of Psychiatry*. 2006;51(2):100-113. doi:10.1177/070674370605100206
10. Jacobi F, Höfler M, Siegert J, et al. Twelve-month prevalence, comorbidity and correlates of mental disorders in Germany: the Mental Health Module of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1-MH). *Int J Methods Psychiatr Res*. 2014;23(3):304-319. doi:10.1002/mpr.1439
11. Jacobi F, Wittchen HU, Hölting C, et al. Prevalence, co-morbidity and correlates of mental disorders in the general population: results from the German Health Interview and Examination Survey (GHS). *Psychol Med*. 2004;34(4):597-611. doi:10.1017/S0033291703001399
12. Bandelow B, Aden I, Alpers GW, et al. Deutsche S3 Leitlinie Behandlung von Angststoerungen, Version 2. 2021. Zuletzt abgerufen am 23. August 2022. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/051-028l_S3_Behandlung-von-Angststoerungen_2021-06.pdf
13. Fydrich T. Soziale Phobie. In: Margraf J, Schneider S, eds. *Lehrbuch Der Verhaltenstherapie, Band 2*. Springer Berlin Heidelberg; 2018:49-66. doi:10.1007/978-3-662-54909-4_3

14. Rapee RM, Spence SH. The etiology of social phobia: empirical evidence and an initial model. *Clin Psychol Rev.* 2004;24(7):737-767. doi:10.1016/j.cpr.2004.06.004
15. David D, Giron A, Mellman TA. Panic-phobic patients and developmental trauma. *J Clin Psychiatry.* 1995;56(3):113-117.
16. Kuo JR, Goldin PR, Werner K, Heimberg RG, Gross JJ. Childhood trauma and current psychological functioning in adults with social anxiety disorder. *J Anxiety Disord.* 2011;25(4):467-473. doi:10.1016/j.janxdis.2010.11.011
17. Mowrer OH. *Learning Theory and Behavior.* John Wiley & Sons Inc; 1960. doi:10.1037/10802-000
18. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (5th Ed.).* American Psychiatric Association; 2022. doi:https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425787
19. Mendlowicz M V. Quality of Life in Individuals With Anxiety Disorders. *American Journal of Psychiatry.* 2000;157(5):669-682. doi:10.1176/appi.ajp.157.5.669
20. Kasper S, Volz HP. *Psychiatrie Und Psychotherapie Compact: Das Gesamte Facharztwissen.* 2. Auflage. Georg Thieme Verlag; 2008.
21. Schneier FR, Heckelman LR, Garfinkel R, et al. Functional impairment in social phobia. *J Clin Psychiatry.* 1994;55(8):322-331.
22. American Psychiatric Association. *Diagnostisches Und Statistisches Manual Psychischer Störungen DSM-5® (2. Korrigierte Auflage).* Göttingen: Hogrefe.; 2015.
23. Liebowitz MR. Social Phobia. Modern Problems of Pharmacopsychiatry. In: *Mod Probl Pharmacopsychiatry.* Vol 22. ; 1987:141-173. doi:10.1159/000414022
24. Chapdelaine A, Carrier JD, Fournier L, Duhoux A, Roberge P. Treatment adequacy for social anxiety disorder in primary care patients. *PLoS One.* 2018;13(11):e0206357. doi:10.1371/journal.pone.0206357
25. World Health Organization (WHO). Child maltreatment. Stand 2022. Zuletzt abgerufen am 23. August 2022. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/child-maltreatment>
26. McLaughlin KA. Future Directions in Childhood Adversity and Youth Psychopathology. *Journal of Clinical Child & Adolescent Psychology.* 2016;45(3):361-382. doi:10.1080/15374416.2015.1110823
27. Leeb R, Paulozzi L, Melanson C, Simon T, Arias I. *Child Maltreatment Surveillance: Uniform Definitions for Public Health and Recommended Data Elements, Version 1.0.* Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Injury Prevention and Control; 2008.
28. Felitti VJ, Anda RF, Nordenberg D, et al. Relationship of Childhood Abuse and Household Dysfunction to Many of the Leading Causes of Death in Adults. *Am J Prev Med.* 1998;14(4):245-258. doi:10.1016/S0749-3797(98)00017-8
29. Green JG, McLaughlin KA, Berglund PA, et al. Childhood Adversities and Adult Psychiatric Disorders in the National Comorbidity Survey Replication I. *Arch Gen Psychiatry.* 2010;67(2):113. doi:10.1001/archgenpsychiatry.2009.186

30. Kessler RC, McLaughlin KA, Green JG, et al. Childhood adversities and adult psychopathology in the WHO World Mental Health Surveys. *British Journal of Psychiatry*. 2010;197(5):378-385. doi:10.1192/bjp.bp.110.080499
31. Gilbert R, Widom CS, Browne K, Fergusson D, Webb E, Janson S. Burden and consequences of child maltreatment in high-income countries. *The Lancet*. 2009;373(9657):68-81. doi:10.1016/S0140-6736(08)61706-7
32. Stoltenborgh M, Bakermans-Kranenburg MJ, Alink LRA, van IJzendoorn MH. The Prevalence of Child Maltreatment across the Globe: Review of a Series of Meta-Analyses. *Child Abuse Review*. 2015;24(1):37-50. doi:10.1002/car.2353
33. Fang X, Fry DA, Ji K, et al. The burden of child maltreatment in China: a systematic review. *Bull World Health Organ*. 2015;93(3):176-185C. doi:10.2471/BLT.14.140970
34. *Bundeskriminalamt Pressemitteilung: Vorstellung Der Zahlen Kindlicher Gewaltopfer – Auswertung Der Polizeilichen Kriminalstatistik (PKS)*. 2020. Zuletzt abgerufen am 23. August 2022. https://www.bka.de/DE/Presse/Listenseite_Pressemitteilungen/2021/Presse2021/210526_pmkindgewaltopfer.html
35. Kessler RC, McLaughlin KA, Green JG, et al. Childhood adversities and adult psychopathology in the WHO World Mental Health Surveys. *British Journal of Psychiatry*. 2010;197(5):378-385. doi:10.1192/bjp.bp.110.080499
36. Yu M, Linn KA, Shinohara RT, et al. Childhood trauma history is linked to abnormal brain connectivity in major depression. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2019;116(17):8582-8590. doi:10.1073/pnas.1900801116
37. Dube SR, Felitti VJ, Dong M, Giles WH, Anda RF. The impact of adverse childhood experiences on health problems: evidence from four birth cohorts dating back to 1900. *Prev Med (Baltim)*. 2003;37(3):268-277. doi:10.1016/S0091-7435(03)00123-3
38. Koenen KC, Moffitt TE, Poulton R, Martin J, Caspi A. Early childhood factors associated with the development of post-traumatic stress disorder: results from a longitudinal birth cohort. *Psychol Med*. 2007;37(2):181-192. doi:10.1017/S0033291706009019
39. Lippard ETC, Nemeroff CB. The Devastating Clinical Consequences of Child Abuse and Neglect: Increased Disease Vulnerability and Poor Treatment Response in Mood Disorders. *American Journal of Psychiatry*. 2020;177(1):20-36. doi:10.1176/appi.ajp.2019.19010020
40. Teicher MH, Gordon JB, Nemeroff CB. Recognizing the importance of childhood maltreatment as a critical factor in psychiatric diagnoses, treatment, research, prevention, and education. *Mol Psychiatry*. 2022;27(3):1331-1338. doi:10.1038/s41380-021-01367-9
41. Nanni V, Uher R, Danese A. Childhood Maltreatment Predicts Unfavorable Course of Illness and Treatment Outcome in Depression: A Meta-Analysis. *American Journal of Psychiatry*. 2012;169(2):141-151. doi:10.1176/appi.ajp.2011.11020335

42. Gonçalves DC, Byrne GJ. Sooner or later: age at onset of generalized anxiety disorder in older adults. *Depress Anxiety*. 2012;29(1):39-46. doi:10.1002/da.20881
43. Simon NM, Herlands NN, Marks EH, et al. Childhood maltreatment linked to greater symptom severity and poorer quality of life and function in social anxiety disorder. *Depress Anxiety*. 2009;26(11):1027-1032. doi:10.1002/da.20604
44. Bernstein DP, Fink L. *Childhood Trauma Questionnaire: A Retro-Spective Self-Report. Manual*. Psychological Corporation; 1998.
45. Mansfield P, Grannell PK. NMR "diffraction" in solids? *Journal of Physics C: Solid State Physics*. 1973;6(22):L422-L426. doi:10.1088/0022-3719/6/22/007
46. Lauterbur PC. Image Formation by Induced Local Interactions: Examples Employing Nuclear Magnetic Resonance. *Nature*. 1973;242(5394):190-191. doi:10.1038/242190a0
47. Stöcker T, Shah NJ. Grundlagen der MR-Bildgebung. In: *Funktionelle MRT in Psychiatrie Und Neurologie*. Springer Berlin Heidelberg; 2013:61-78. doi:10.1007/978-3-642-29800-4_3
48. Reiser M, Semmler W. Grundlagen der MRT und MRS. In: *Magnetresonanztomographie*. Springer Berlin Heidelberg; 1992:3-96. doi:10.1007/978-3-642-97167-9_2
49. Mansfield P. Multi-planar image formation using NMR spin echoes. *Journal of Physics C: Solid State Physics*. 1977;10(3):L55-L58. doi:10.1088/0022-3719/10/3/004
50. Ogawa S, Lee TM, Kay AR, Tank DW. Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1990;87(24):9868-9872. doi:10.1073/pnas.87.24.9868
51. Raichle ME. Correlation Between Regional Cerebral Blood Flow and Oxidative Metabolism. *Arch Neurol*. 1976;33(8):523. doi:10.1001/archneur.1976.00500080001001
52. Goebel R, Kriegeskorte N. Funktionelle Magnetresonanztomographie. In: *Funktionelle Bildgebung in Psychiatrie Und Psychotherapie: Methodische Grundlagen Und Klinische Anwendungen*. Schattauer; 2005.
53. Friston KJ. Functional and effective connectivity in neuroimaging: A synthesis. *Hum Brain Mapp*. 1994;2(1-2):56-78. doi:10.1002/hbm.460020107
54. Guerra-Carrillo B, Mackey AP, Bunge SA. Resting-State fMRI. *The Neuroscientist*. 2014;20(5):522-533. doi:10.1177/1073858414524442
55. Hahn A, Stein P, Windischberger C, et al. Reduced resting-state functional connectivity between amygdala and orbitofrontal cortex in social anxiety disorder. *Neuroimage*. 2011;56(3):881-889. doi:10.1016/j.neuroimage.2011.02.064
56. 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(2):304-312. doi:10.1016/j.biopsycho.2010.03.005

57. Biswal B, Zerrin Yetkin F, Haughton VM, Hyde JS. Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar mri. *Magn Reson Med*. 1995;34(4):537-541. doi:10.1002/mrm.1910340409
58. Fox MD, Raichle ME. Spontaneous fluctuations in brain activity observed with functional magnetic resonance imaging. *Nat Rev Neurosci*. 2007;8(9):700-711. doi:10.1038/nrn2201
59. Rombouts S, Scheltens P. Functional Connectivity in Elderly Controls and AD Patients Using Resting State fMRI: A Pilot Study. *Curr Alzheimer Res*. 2005;2(2):115-116. doi:10.2174/1567205053585783
60. Salvador R, Sarró S, Gomar JJ, et al. Overall brain connectivity maps show cortico-subcortical abnormalities in schizophrenia. *Hum Brain Mapp*. 2010;31(12):2003-2014. doi:10.1002/hbm.20993
61. Liu Y, Liang M, Zhou Y, et al. Disrupted small-world networks in schizophrenia. *Brain*. 2008;131(4):945-961. doi:10.1093/brain/awn018
62. Greicius MD, Flores BH, Menon V, et al. Resting-State Functional Connectivity in Major Depression: Abnormally Increased Contributions from Subgenual Cingulate Cortex and Thalamus. *Biol Psychiatry*. 2007;62(5):429-437. doi:10.1016/j.biopsych.2006.09.020
63. Castellanos FX, Margulies DS, Kelly C, et al. Cingulate-Precuneus Interactions: A New Locus of Dysfunction in Adult Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Biol Psychiatry*. 2008;63(3):332-337. doi:10.1016/j.biopsych.2007.06.025
64. Etkin A, Wager TD. Functional Neuroimaging of Anxiety: A Meta-Analysis of Emotional Processing in PTSD, Social Anxiety Disorder, and Specific Phobia. *American Journal of Psychiatry*. 2007;164(10):1476-1488. doi:10.1176/appi.ajp.2007.07030504
65. Shin LM, Liberzon I. The Neurocircuitry of Fear, Stress, and Anxiety Disorders. *Neuropsychopharmacology*. 2010;35(1):169-191. doi:10.1038/npp.2009.83
66. Brühl AB, Delsignore A, Komossa K, Weidt S. Neuroimaging in social anxiety disorder—A meta-analytic review resulting in a new neurofunctional model. *Neurosci Biobehav Rev*. 2014;47:260-280. doi:10.1016/j.neubiorev.2014.08.003
67. Bishop SJ. Neurocognitive mechanisms of anxiety: an integrative account. *Trends Cogn Sci*. 2007;11(7):307-316. doi:10.1016/j.tics.2007.05.008
68. Freitas-Ferrari MC, Hallak JEC, Trzesniak C, et al. Neuroimaging in social anxiety disorder: A systematic review of the literature. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2010;34(4):565-580. doi:10.1016/j.pnpbp.2010.02.028
69. Gentili C, Gobbi MI, Ricciardi E, et al. 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(5):286-292. doi:10.1016/j.brainresbull.2008.08.003
70. Blair K, Geraci M, Devido J, et al. Neural Response to Self- and Other Referential Praise and Criticism in Generalized Social Phobia. *Arch Gen Psychiatry*. 2008;65(10):1176. doi:10.1001/archpsyc.65.10.1176

71. Blair K, Shaywitz J, Smith BW, et al. Response to Emotional Expressions in Generalized Social Phobia and Generalized Anxiety Disorder: Evidence for Separate Disorders. *American Journal of Psychiatry*. 2008;165(9):1193-1202. doi:10.1176/appi.ajp.2008.07071060
72. Heitmann CY, Feldker K, Neumeister P, et al. Brain activation to task-irrelevant disorder-related threat in social anxiety disorder: The impact of symptom severity. *Neuroimage Clin*. 2017;14:323-333. doi:10.1016/j.nicl.2017.01.020
73. Mizzi S, Pedersen M, Lorenzetti V, Heinrichs M, Labuschagne I. Resting-state neuroimaging in social anxiety disorder: a systematic review. *Mol Psychiatry*. 2022;27(1):164-179. doi:10.1038/s41380-021-01154-6
74. Jung YH, Shin JE, Lee YI, Jang JH, Jo HJ, Choi SH. Altered Amygdala Resting-State Functional Connectivity and Hemispheric Asymmetry in Patients With Social Anxiety Disorder. *Front Psychiatry*. 2018;9. doi:10.3389/fpsy.2018.00164
75. Yoon HJ, Kim JS, Shin YB, Choi SH, Lee SK, Kim JJ. Neural activity during self-referential working memory and the underlying role of the amygdala in social anxiety disorder. *Neurosci Lett*. 2016;627:139-147. doi:10.1016/j.neulet.2016.05.068
76. Prater KE, Hosanagar A, Klumpp H, Angstadt M, Luan Phan K. Aberrant Amygdala-Frontal Cortex Connectivity During Perception of Fearful Faces and At Rest in Generalized Social Anxiety Disorder. *Depress Anxiety*. 2013;30(3):234-241. doi:10.1002/da.22014
77. Yang X, Liu J, Meng Y, et al. Network analysis reveals disrupted functional brain circuitry in drug-naive social anxiety disorder. *Neuroimage*. 2019;190:213-223. doi:10.1016/j.neuroimage.2017.12.011
78. Hahn A, Stein P, Windischberger C, et al. Reduced resting-state functional connectivity between amygdala and orbitofrontal cortex in social anxiety disorder. *Neuroimage*. 2011;56(3):881-889. doi:10.1016/j.neuroimage.2011.02.064
79. Buckner RL, Andrews-Hanna JR, Schacter DL. The Brain's Default Network. *Ann N Y Acad Sci*. 2008;1124(1):1-38. doi:10.1196/annals.1440.011
80. Raichle ME, MacLeod AM, Snyder AZ, Powers WJ, Gusnard DA, Shulman GL. A default mode of brain function. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2001;98(2):676-682. doi:10.1073/pnas.98.2.676
81. Cavanna AE, Trimble MR. The precuneus: a review of its functional anatomy and behavioural correlates. *Brain*. 2006;129(3):564-583. doi:10.1093/brain/awl004
82. Zhu H, Qiu C, Meng Y, et al. Altered Topological Properties of Brain Networks in Social Anxiety Disorder: A Resting-state Functional MRI Study. *Sci Rep*. 2017;7(1):43089. doi:10.1038/srep43089
83. Günther V, Dannlowski U, Kersting A, Suslow T. Associations between childhood maltreatment and emotion processing biases in major depression: results from a dot-probe task. *BMC Psychiatry*. 2015;15(1):123. doi:10.1186/s12888-015-0501-2

84. Giotakos O. Neurobiology of emotional trauma. *Psychiatriki*. 2020;31(2):162-171. doi:10.22365/jpsych.2020.312.162
85. McEwen BS. Brain on stress: How the social environment gets under the skin. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2012;109(supplement_2):17180-17185. doi:10.1073/pnas.1121254109
86. Hart H, Lim L, Mehta MA, Simmons A, Mirza KAH, Rubia K. Altered fear processing in adolescents with a history of severe childhood maltreatment: an fMRI study. *Psychol Med*. 2018;48(7):1092-1101. doi:10.1017/S0033291716003585
87. Chen Y, Baram TZ. Toward Understanding How Early-Life Stress Reprograms Cognitive and Emotional Brain Networks. *Neuropsychopharmacology*. 2016;41(1):197-206. doi:10.1038/npp.2015.181
88. McGowan PO, Sasaki A, D'Alessio AC, et al. Epigenetic regulation of the glucocorticoid receptor in human brain associates with childhood abuse. *Nat Neurosci*. 2009;12(3):342-348. doi:10.1038/nn.2270
89. McCrory E, De Brito SA, Viding E. The link between child abuse and psychopathology: A review of neurobiological and genetic research. *J R Soc Med*. 2012;105(4):151-156. doi:10.1258/jrsm.2011.110222
90. Etkin A, Egner T, Kalisch R. Emotional processing in anterior cingulate and medial prefrontal cortex. *Trends Cogn Sci*. 2011;15(2):85-93. doi:10.1016/j.tics.2010.11.004
91. Sokołowski A, Kowalski J, Dragan M. Neural functional connectivity during rumination in individuals with adverse childhood experiences. *Eur J Psychotraumatol*. 2022;13(1). doi:10.1080/20008198.2022.2057700
92. Teicher MH, Samson JA. Annual Research Review: Enduring neurobiological effects of childhood abuse and neglect. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*. 2016;57(3):241-266. doi:10.1111/jcpp.12507
93. van Harmelen AL, van Tol MJ, Demenescu LR, et al. Enhanced amygdala reactivity to emotional faces in adults reporting childhood emotional maltreatment. *Soc Cogn Affect Neurosci*. 2013;8(4):362-369. doi:10.1093/scan/nss007
94. VanTieghem MR, Tottenham N. Neurobiological Programming of Early Life Stress: Functional Development of Amygdala-Prefrontal Circuitry and Vulnerability for Stress-Related Psychopathology. *Curr Top Behav Neurosci*. 2018;38:117-136. doi:10.1007/7854_2016_42
95. Fadel E, Boeker H, Gaertner M, et al. Differential Alterations in Resting State Functional Connectivity Associated with Depressive Symptoms and Early Life Adversity. *Brain Sci*. 2021;11(5):591. doi:10.3390/brainsci11050591
96. Lu S, Gao W, Wei Z, et al. Intrinsic brain abnormalities in young healthy adults with childhood trauma: A resting-state functional magnetic resonance imaging study of regional homogeneity and functional connectivity. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*. 2017;51(6):614-623. doi:10.1177/0004867416671415
97. Herringa RJ, Birn RM, Ruttle PL, et al. Childhood maltreatment is associated with altered fear circuitry and increased internalizing

- symptoms by late adolescence. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2013;110(47):19119-19124. doi:10.1073/pnas.1310766110
98. Philip NS, Sweet LH, Tyrka AR, Price LH, Bloom RF, Carpenter LL. Decreased default network connectivity is associated with early life stress in medication-free healthy adults. *European Neuropsychopharmacology*. 2013;23(1):24-32. doi:10.1016/j.euroneuro.2012.10.008
 99. van der Werff SJA, Pannekoek JN, Veer IM, et al. Resting-state functional connectivity in adults with childhood emotional maltreatment. *Psychol Med*. 2013;43(9):1825-1836. doi:10.1017/S0033291712002942
 100. Bluhm RL, Williamson PC, Osuch EA, et al. Alterations in default network connectivity in posttraumatic stress disorder related to early-life trauma. *J Psychiatry Neurosci*. 2009;34(3):187-194.
 101. Hoffmann F, Viding E, Puetz VB, et al. Evidence for Depressogenic Spontaneous Thoughts and Altered Resting-State Connectivity in Adolescents With a Maltreatment History. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2018;57(9):687-695.e4. doi:10.1016/j.jaac.2018.05.020
 102. Lu S, Pan F, Gao W, et al. Neural correlates of childhood trauma with executive function in young healthy adults. *Oncotarget*. 2017;8(45):79843-79853. doi:10.18632/oncotarget.20051
 103. Wiegand A, Munk MHJ, Drohm S, et al. Neural correlates of attentional control in social anxiety disorder: the impact of early-life adversity and DNA methylation. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*. 2021;46(6):E663-E674. doi:10.1503/jpn.210064
 104. Gálber M, Anett Nagy S, Orsi G, Perlaki G, Simon M, Czéh B. Depressed patients with childhood maltreatment display altered intra- and inter-network resting state functional connectivity. *Neuroimage Clin*. 2024;43:103632. doi:10.1016/j.nicl.2024.103632
 105. Wang Q, Qi L, He C, et al. Occipital connectivity networks mediate the neural effects of childhood maltreatment on depressive symptoms in major depressive disorder. *Asian J Psychiatr*. 2024;97:104093. doi:10.1016/j.ajp.2024.104093
 106. Liu S, Fan D, He C, et al. Resting-state cerebral blood flow and functional connectivity abnormalities in depressed patients with childhood maltreatment: Potential biomarkers of vulnerability? *Psychiatry Clin Neurosci*. 2024;78(1):41-50. doi:10.1111/pcn.13603
 107. Wang Q, He C, Fan D, et al. Neural effects of childhood maltreatment on dynamic large-scale brain networks in major depressive disorder. *Psychiatry Res*. 2022;317:114870. doi:10.1016/j.psychres.2022.114870
 108. Wang X, Liu Q, Fan J, et al. Decreased functional coupling within default mode network in major depressive disorder with childhood trauma. *J Psychiatr Res*. 2022;154:61-70. doi:10.1016/j.jpsychires.2022.07.051
 109. Xu Z, Zhang J, Wang D, et al. Altered Brain Function in Drug-Naïve Major Depressive Disorder Patients With Early-Life Maltreatment: A Resting-State fMRI Study. *Front Psychiatry*. 2019;10. doi:10.3389/fpsy.2019.00255
 110. Lin J, Huang J, Wu Y, et al. Exploring the neural link between childhood maltreatment and depression: a default mode network rs-fMRI study. *Front Psychiatry*. 2024;15. doi:10.3389/fpsy.2024.1450051

111. Hong A, Zhou S, Yang C, Liu X, Su S, Wang Z. Impact of childhood trauma on the abnormal functional connectivity of brain regions in the fear network model of panic disorder. *J Affect Disord.* 2023;329:500-510. doi:10.1016/j.jad.2023.02.128
112. Ashford CD, Ashcroft K, Maguire N. Emotions, Traits and Negative Beliefs as Possible Mediators in the Relationship between Childhood Experiences of being Bullied and Paranoid Thinking in a Non-Clinical Sample. *J Exp Psychopathol.* 2012;3(4):624-638. doi:10.5127/jep.020611
113. Kraan T, van Dam DS, Velthorst E, et al. Childhood trauma and clinical outcome in patients at ultra-high risk of transition to psychosis. *Schizophr Res.* 2015;169(1-3):193-198. doi:10.1016/j.schres.2015.10.030
114. Gibb BE, Chelminski I, Zimmerman M. Childhood emotional, physical, and sexual abuse, and diagnoses of depressive and anxiety disorders in adult psychiatric outpatients. *Depress Anxiety.* 2007;24(4):256-263. doi:10.1002/da.20238
115. Heim C, Nemeroff CB. The role of childhood trauma in the neurobiology of mood and anxiety disorders: preclinical and clinical studies. *Biol Psychiatry.* 2001;49(12):1023-1039. doi:10.1016/S0006-3223(01)01157-X
116. McLaughlin KA, Green JG, Gruber MJ, Sampson NA, Zaslavsky AM, Kessler RC. Childhood Adversities and Adult Psychiatric Disorders in the National Comorbidity Survey Replication II. *Arch Gen Psychiatry.* 2010;67(2):124. doi:10.1001/archgenpsychiatry.2009.187
117. Bandelow B, Charimo Torrente A, Wedekind D, Broocks A, Hajak G, Ruether E. Early traumatic life events, parental rearing styles, family history of mental disorders, and birth risk factors in patients with social anxiety disorder. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2004;254(6):397-405. doi:10.1007/s00406-004-0521-2
118. Moffitt TE, Caspi A, Harrington H, et al. Generalized anxiety disorder and depression: childhood risk factors in a birth cohort followed to age 32. *Psychol Med.* 2007;37(03):441. doi:10.1017/S0033291706009640
119. Lehrl S. *Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest MWT-B. 5. Unveränderte Auflage.* Spitta Verlag, Balingen; 2005.
120. Wittchen HU, Zaudig M, Fydrich T. *Strukturiertes Klinisches Interview Für DSM-IV. Achse I Und II. Handanweisung.* Hogrefe; 1997.
121. Stangier U, Heidenreich T. Die Liebowitz Soziale Angst-Skala (LSAS). In: *Internationale Skalen Für Psychiatrie.* Hogrefe; 2005.
122. Wingenfeld K, Spitzer C, Mensebach C, et al. Die deutsche Version des Childhood Trauma Questionnaire (CTQ): Erste Befunde zu den psychometrischen Kennwerten. *PPmP - Psychotherapie · Psychosomatik · Medizinische Psychologie.* 2010;60(11):442-450. doi:10.1055/s-0030-1247564
123. Laux L. *Das State-Trait-Angstinventar: STAI; Theoretische Grundlagen Und Handanweisung.* Weinheim: Beltz ; 1981.
124. Hautzinger M, Keller F, Kühner C, Beck A. *Beck Depressions- Inventar: BDI II. Manual.* Pearson; 2009.
125. Whitfield-Gabrieli S, Nieto-Castanon A. Conn: A Functional Connectivity Toolbox for Correlated and Anticorrelated Brain Networks. *Brain Connect.* 2012;2(3):125-141. doi:10.1089/brain.2012.0073

126. Cordes D, Haughton V, Arfanakis K, et al. Frequencies Contributing to Functional Connectivity in the Cerebral Cortex in “Resting-state” Data. *Am J Neuroradiol.* 2001;22(7):1326-1333.
127. Chang C, Glover GH. Relationship between respiration, end-tidal CO₂, and BOLD signals in resting-state fMRI. *Neuroimage.* 2009;47(4):1381-1393. doi:10.1016/j.neuroimage.2009.04.048
128. Birn RM, Diamond JB, Smith MA, Bandettini PA. Separating respiratory-variation-related fluctuations from neuronal-activity-related fluctuations in fMRI. *Neuroimage.* 2006;31(4):1536-1548. doi:10.1016/j.neuroimage.2006.02.048
129. Van Dijk KRA, Sabuncu MR, Buckner RL. The influence of head motion on intrinsic functional connectivity MRI. *Neuroimage.* 2012;59(1):431-438. doi:10.1016/j.neuroimage.2011.07.044
130. Chang C, Cunningham JP, Glover GH. Influence of heart rate on the BOLD signal: The cardiac response function. *Neuroimage.* 2009;44(3):857-869. doi:10.1016/j.neuroimage.2008.09.029
131. Friston KJ, Williams S, Howard R, Frackowiak RSJ, Turner R. Movement-Related effects in fMRI time-series. *Magn Reson Med.* 1996;35(3):346-355. doi:10.1002/mrm.1910350312
132. Andersson JLR, Hutton C, Ashburner J, Turner R, Friston K. Modeling Geometric Deformations in EPI Time Series. *Neuroimage.* 2001;13(5):903-919. doi:10.1006/nimg.2001.0746
133. Whitfield-Gabrieli S, Nieto-Castanon A, Ghosh S. *Artifact Detection Tools (ART)*. Cambridge, MA. Release Version, 7(19), 11.; 2011.
134. Power JD, Mitra A, Laumann TO, Snyder AZ, Schlaggar BL, Petersen SE. Methods to detect, characterize, and remove motion artifact in resting state fMRI. *Neuroimage.* 2014;84:320-341. doi:10.1016/j.neuroimage.2013.08.048
135. Nieto-Castanon A. *Preparing FMRI Data for Statistical Analysis*. (In M. Filippi (Ed.). *fMRI techniques and protocols*, ed.). Springer; 2022.
136. Nieto-Castanon A. FMRI minimal preprocessing pipeline. In: *Handbook of Functional Connectivity Magnetic Resonance Imaging Methods in CONN*. Hilbert Press; 2020:3-16. doi:10.56441/hilbertpress.2207.6599
137. Ashburner J, Friston KJ. Unified segmentation. *Neuroimage.* 2005;26(3):839-851. doi:10.1016/j.neuroimage.2005.02.018
138. Mazziotta JC, Toga AW, Evans A, Fox P, Lancaster J. A Probabilistic Atlas of the Human Brain: Theory and Rationale for Its Development. *Neuroimage.* 1995;2(2):89-101. doi:10.1006/nimg.1995.1012
139. Nieto-Castanon A. FMRI denoising pipeline. In: *Handbook of Functional Connectivity Magnetic Resonance Imaging Methods in CONN*. Hilbert Press; 2020:17-25. doi:10.56441/hilbertpress.2207.6600
140. Behzadi Y, Restom K, Liu J, Liu TT. A component based noise correction method (CompCor) for BOLD and perfusion based fMRI. *Neuroimage.* 2007;37(1):90-101. doi:10.1016/j.neuroimage.2007.04.042
141. Chai XJ, Castanon AN, Öngür D, Whitfield-Gabrieli S. Anticorrelations in resting state networks without global signal regression. *Neuroimage.* 2012;59(2):1420-1428. doi:10.1016/j.neuroimage.2011.08.048

142. Hallquist MN, Hwang K, Luna B. The nuisance of nuisance regression: Spectral misspecification in a common approach to resting-state fMRI preprocessing reintroduces noise and obscures functional connectivity. *Neuroimage*. 2013;82:208-225. doi:10.1016/j.neuroimage.2013.05.116
143. Grodd W, Beckmann F. Resting-State-fMRT. In: *Funktionelle MRT in Psychiatrie Und Neurologie*. Springer Berlin Heidelberg; 2013:229-256.
144. Beaty RE, Benedek M, Barry Kaufman S, Silvia PJ. Default and Executive Network Coupling Supports Creative Idea Production. *Sci Rep*. 2015;5(1):10964. doi:10.1038/srep10964
145. Whitfield-Gabrieli S, Ghosh SS, Nieto-Castanon A, et al. Brain connectomics predict response to treatment in social anxiety disorder. *Mol Psychiatry*. 2016;21(5):680-685. doi:10.1038/mp.2015.109
146. Thompson WH, Thelin EP, Lilja A, Bellander BM, Fransson P. Functional resting-state fMRI connectivity correlates with serum levels of the S100B protein in the acute phase of traumatic brain injury. *Neuroimage Clin*. 2016;12:1004-1012. doi:10.1016/j.nicl.2016.05.005
147. Haxby J V. Multivariate pattern analysis of fMRI: The early beginnings. *Neuroimage*. 2012;62(2):852-855. doi:10.1016/j.neuroimage.2012.03.016
148. Rowe DB, Hoffmann RG. Multivariate statistical analysis in fMRI. *IEEE Engineering in Medicine and Biology Magazine*. 2006;25(2):60-64. doi:10.1109/MEMB.2006.1607670
149. 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(3):1233-1239. doi:10.1016/S1053-8119(03)00169-1
150. Tzourio-Mazoyer N, Landeau B, Papathanassiou D, et al. Automated Anatomical Labeling of Activations in SPM Using a Macroscopic Anatomical Parcellation of the MNI MRI Single-Subject Brain. *Neuroimage*. 2002;15(1):273-289. doi:10.1006/nimg.2001.0978
151. Rolls ET, Huang CC, Lin CP, Feng J, Joliot M. Automated anatomical labelling atlas 3. *Neuroimage*. 2020;206:116189. doi:10.1016/j.neuroimage.2019.116189
152. Nieto-Castanon A. General Linear Model. In: *Handbook of Functional Connectivity Magnetic Resonance Imaging Methods in CONN*. Hilbert Press; 2020:63-82. doi:10.56441/hilbertpress.2207.6602
153. Nichols T, Brett M, Andersson J, Wager T, Poline JB. Valid conjunction inference with the minimum statistic. *Neuroimage*. 2005;25(3):653-660. doi:10.1016/j.neuroimage.2004.12.005
154. Worsley KJ, Marrett S, Neelin P, Vandal AC, Friston KJ, Evans AC. A unified statistical approach for determining significant signals in images of cerebral activation. *Hum Brain Mapp*. 1996;4(1):58-73. doi:10.1002/(SICI)1097-0193(1996)4:1<58::AID-HBM4>3.0.CO;2-O
155. McClure EB, Monk CS, Nelson EE, et al. Abnormal Attention Modulation of Fear Circuit Function in Pediatric Generalized Anxiety Disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2007;64(1):97. doi:10.1001/archpsyc.64.1.97
156. Teicher MH, Samson JA, Anderson CM, Ohashi K. The effects of childhood maltreatment on brain structure, function and connectivity. *Nat Rev Neurosci*. 2016;17(10):652-666. doi:10.1038/nrn.2016.111

157. Mizzi S, Pedersen M, Lorenzetti V, Heinrichs M, Labuschagne I. Resting-state neuroimaging in social anxiety disorder: a systematic review. *Mol Psychiatry*. 2022;27(1):164-179. doi:10.1038/s41380-021-01154-6
158. Liao W, Chen H, Feng Y, et al. Selective aberrant functional connectivity of resting state networks in social anxiety disorder. *Neuroimage*. 2010;52(4):1549-1558. doi:10.1016/j.neuroimage.2010.05.010
159. Osborne BJ, Liu GT, Newman NJ. Cranial Nerve II and Afferent Visual Pathways. In: *Textbook of Clinical Neurology*. Elsevier; 2007:113-132. doi:10.1016/B978-141603618-0.10008-6
160. Papez JW. A proposed mechanism of emotion. *Arch Neurol Psychiatry*. 1937;38(4):725. doi:10.1001/archneurpsyc.1937.02260220069003
161. Ochsner KN, Gross JJ. Cognitive Emotion Regulation. *Curr Dir Psychol Sci*. 2008;17(2):153-158. doi:10.1111/j.1467-8721.2008.00566.x
162. Disner SG, Beevers CG, Haigh EAP, Beck AT. Neural mechanisms of the cognitive model of depression. *Nat Rev Neurosci*. 2011;12(8):467-477. doi:10.1038/nrn3027
163. Greicius MD, Flores BH, Menon V, et al. Resting-State Functional Connectivity in Major Depression: Abnormally Increased Contributions from Subgenual Cingulate Cortex and Thalamus. *Biol Psychiatry*. 2007;62(5):429-437. doi:10.1016/j.biopsych.2006.09.020
164. Mayberg HS, Liotti M, Brannan SK, et al. Reciprocal Limbic-Cortical Function and Negative Mood: Converging PET Findings in Depression and Normal Sadness. *American Journal of Psychiatry*. 1999;156(5):675-682. doi:10.1176/ajp.156.5.675
165. Drevets WC, Price JL, Simpson JR, et al. Subgenual prefrontal cortex abnormalities in mood disorders. *Nature*. 1997;386(6627):824-827. doi:10.1038/386824a0
166. Paneri S, Gregoriou GG. Top-Down Control of Visual Attention by the Prefrontal Cortex. Functional Specialization and Long-Range Interactions. *Front Neurosci*. 2017;11. doi:10.3389/fnins.2017.00545
167. Cieslik EC, Mueller VI, Eickhoff CR, Langner R, Eickhoff SB. Three key regions for supervisory attentional control: Evidence from neuroimaging meta-analyses. *Neurosci Biobehav Rev*. 2015;48:22-34. doi:10.1016/j.neubiorev.2014.11.003
168. Feurer C, Jimmy J, Bhaumik R, et al. Anterior cingulate cortex activation during attentional control as a transdiagnostic marker of psychotherapy response: a randomized clinical trial. *Neuropsychopharmacology*. 2022;47(7):1350-1357. doi:10.1038/s41386-021-01211-2
169. Koole SL, Rothermund K. "I feel better but I don't know why": The psychology of implicit emotion regulation. *Cogn Emot*. 2011;25(3):389-399. doi:10.1080/02699931.2010.550505
170. Bögels SM, Mansell W. Attention processes in the maintenance and treatment of social phobia: hypervigilance, avoidance and self-focused attention. *Clin Psychol Rev*. 2004;24(7):827-856. doi:10.1016/j.cpr.2004.06.005
171. Paulesu E, Sambugaro E, Torti T, et al. Neural correlates of worry in generalized anxiety disorder and in normal controls: a functional MRI

- study. *Psychol Med*. 2010;40(1):117-124. doi:10.1017/S0033291709005649
172. Brühl AB, Rufer M, Delsignore A, Kaffenberger T, Jäncke L, Herwig U. Neural correlates of altered general emotion processing in social anxiety disorder. *Brain Res*. 2011;1378:72-83. doi:10.1016/j.brainres.2010.12.084
 173. Pannekoek JN, Veer IM, van Tol MJ, et al. Resting-state functional connectivity abnormalities in limbic and salience networks in social anxiety disorder without comorbidity. *European Neuropsychopharmacology*. 2013;23(3):186-195. doi:10.1016/j.euroneuro.2012.04.018
 174. Ding J, Chen H, Qiu C, et al. Disrupted functional connectivity in social anxiety disorder: a resting-state fMRI study. *Magn Reson Imaging*. 2011;29(5):701-711. doi:10.1016/j.mri.2011.02.013
 175. Yuan C, Zhu H, Ren Z, et al. Precuneus-related regional and network functional deficits in social anxiety disorder: A resting-state functional MRI study. *Compr Psychiatry*. 2018;82:22-29. doi:10.1016/j.comppsy.2017.12.002
 176. Myers NS, Llera SJ. The Role of Childhood Maltreatment in The Relationship Between Social Anxiety and Dissociation: A Novel Link. *Journal of Trauma & Dissociation*. 2020;21(3):319-336. doi:10.1080/15299732.2020.1719265
 177. *DIMDI (Deutsches Institut Für Medizinische Dokumentation): ICD-10: Internationale Statistische Klassifikation Der Krankheiten Und Verwandter Gesundheitsprobleme. 10. Revision : Band I — Systematisches Verzeichnis. Version 1.0, Stand August 1994.* Springer-Verlag; 2013.
 178. Thomas PM. Protection, Dissociation, and Internal Roles: Modeling and Treating the Effects of Child Abuse. *Review of General Psychology*. 2003;7(4):364-380. doi:10.1037/1089-2680.7.4.364
 179. Krause-Utz A, Frost R, Winter D, Elzinga BM. Dissociation and Alterations in Brain Function and Structure: Implications for Borderline Personality Disorder. *Curr Psychiatry Rep*. 2017;19(1):6. doi:10.1007/s11920-017-0757-y
 180. Phillips ML, Medford N, Senior C, et al. Depersonalization disorder: thinking without feeling. *Psychiatry Res Neuroimaging*. 2001;108(3):145-160. doi:10.1016/S0925-4927(01)00119-6
 181. Lemche E, Sierra-Siegert M, David AS, et al. Cognitive load and autonomic response patterns under negative priming demand in depersonalization-derealization disorder. *European Journal of Neuroscience*. 2016;43(7):971-978. doi:10.1111/ejn.13183
 182. Chen N, Shi J, Li Y, et al. Decreased dynamism of overlapping brain sub-networks in Major Depressive Disorder. *J Psychiatr Res*. 2021;133:197-204. doi:10.1016/j.jpsychires.2020.12.018
 183. Labonté B, Suderman M, Maussion G, et al. Genome-wide Epigenetic Regulation by Early-Life Trauma. *Arch Gen Psychiatry*. 2012;69(7). doi:10.1001/archgenpsychiatry.2011.2287
 184. McGowan PO, Sasaki A, D'Alessio AC, et al. Epigenetic regulation of the glucocorticoid receptor in human brain associates with childhood abuse. *Nat Neurosci*. 2009;12(3):342-348. doi:10.1038/nn.2270

185. Lebel C, Deoni S. The development of brain white matter microstructure. *Neuroimage*. 2018;182:207-218. doi:10.1016/j.neuroimage.2017.12.097
186. Ismail FY, Fatemi A, Johnston M V. Cerebral plasticity: Windows of opportunity in the developing brain. *European Journal of Paediatric Neurology*. 2017;21(1):23-48. doi:10.1016/j.ejpn.2016.07.007
187. Nanda MM, Reichert E, Jones UJ, Flannery-Schroeder E. Childhood Maltreatment and Symptoms of Social Anxiety: Exploring the Role of Emotional Abuse, Neglect, and Cumulative Trauma. *J Child Adolesc Trauma*. 2016;9(3):201-207. doi:10.1007/s40653-015-0070-z
188. Finzi-Dottan R, Karu T. From Emotional Abuse in Childhood to Psychopathology in Adulthood. *Journal of Nervous & Mental Disease*. 2006;194(8):616-621. doi:10.1097/01.nmd.0000230654.49933.23
189. Lindquist MA, Geuter S, Wager TD, Caffo BS. Modular preprocessing pipelines can reintroduce artifacts into fMRI data. *Hum Brain Mapp*. 2019;40(8):2358-2376. doi:10.1002/hbm.24528
190. Wang S, Malins JG, Zhang H, Gruen JR. Sex-specific associations between traumatic experiences and resting-state functional connectivity in the Philadelphia Neurodevelopmental Cohort. *JCPP Advances*. 2021;1(4). doi:10.1002/jcv2.12049
191. Filippi M, Valsasina P, Misci P, Falini A, Comi G, Rocca MA. The organization of intrinsic brain activity differs between genders: A resting-state fMRI study in a large cohort of young healthy subjects. *Hum Brain Mapp*. 2013;34(6):1330-1343. doi:10.1002/hbm.21514
192. Damoiseaux JS, Beckmann CF, Arigita EJS, et al. Reduced resting-state brain activity in the “default network” in normal aging. *Cerebral Cortex*. 2008;18(8):1856-1864. doi:10.1093/cercor/bhm207
193. Cheng Y, Su M, Liu C, Huang Y, Huang W. Heart rate variability in patients with anxiety disorders: A systematic review and meta-analysis. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2022;76(7):292-302. doi:10.1111/pcn.13356
194. Rabany L, Diefenbach GJ, Bragdon LB, et al. Resting-State Functional Connectivity in Generalized Anxiety Disorder and Social Anxiety Disorder: Evidence for a Dimensional Approach. *Brain Connect*. 2017;7(5):289-298. doi:10.1089/brain.2017.0497
195. Arnold Anteraper S, Triantafyllou C, Sawyer AT, Hofmann SG, Gabrieli JD, Whitfield-Gabrieli S. Hyper-Connectivity of Subcortical Resting-State Networks in Social Anxiety Disorder. *Brain Connect*. 2014;4(2):81-90. doi:10.1089/brain.2013.0180
196. Hardt J, Rutter M. Validity of adult retrospective reports of adverse childhood experiences: review of the evidence. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*. 2004;45(2):260-273. doi:10.1111/j.1469-7610.2004.00218.x
197. Dubowitz H. World Perspectives on Child Abuse Eleventh Edition. *ISPCAN, Colorado USA*; . Published online 2014.
198. Bifulco A, Bernazzani O, Moran PM, Jacobs C. The childhood experience of care and abuse questionnaire (CECA.Q): Validation in a community series. *British Journal of Clinical Psychology*. 2005;44(4):563-581. doi:10.1348/014466505X35344

199. Schaefer JD, Cheng TW, Dunn EC. Sensitive periods in development and risk for psychiatric disorders and related endpoints: a systematic review of child maltreatment findings. *Lancet Psychiatry*. 2022;9(12):978-991. doi:10.1016/S2215-0366(22)00362-5

7. Anhang

Tabelle A 1: Post hoc Vergleich der funktionellen Konnektivität zwischen gesunden Kontrollen und Individuen mit sozialer Phobie unter der Bedingung niedrige bzw. ausgeprägte frühkindliche Belastungen.

Niedrige FKB				
Verbindung	r (Gb)	r (Sb)	T(df)	p-Wert
CAL zu linker CAU 1	0,0962	0,1815	T(77)=3,2	p=0,002
CAL zu linker PCL	-0,0275	-0,1068	T(77)=-2,6	p=0,01
CAL zu linker PoCG/ IPL 1	-0,0424	-0,1109	T(77)=-2,8	p=0,006
CAL zu linker PoCG/ IPL 2	-0,0530	-0,1147	T(77)=-2,1	p=0,043
CAL zu Linker PoCG/ PreCG	-0,0315	-0,0956	T(77)=-1,9	p=0,057
CAL zu linker PreCG	-0,0683	-0,1145	T(77)=-2,1	p=0,043
CAL zu linker STG/ MTG	-0,0310	-0,1149	T(77)=-3,4	p<0,001*
CAL zu linkes ROL	-0,0360	-0,1064	T(77)=-2,8	p=0,007
CAL zu rechtem Okzipitalcluster	-0,0015	-0,1081	T(77)=-2,7	p=0,010
CAL zu rechter CAU 1	0,0684	0,1238	T(77)=2,5	p=0,016
CAL zu rechter PreCG	-0,0349	-0,1114	T(77)=-2,2	p=0,032
CAL zu rechtes ROL	-0,0351	-0,1218	T(77)=-3,2	p=0,002
MFG zu Cerebellum	0,0809	-0,0060	T(77)=-3,6	p<0,001*
MFG zu linker PCL	-0,0378	0,0220	T(77)=2,5	p=0,015
MFG zu linker PoCG/ IPL 1	-0,0236	0,0509	T(77)=3,6	p<0,001*
MFG zu linker PoCG/ PreCG	-0,0096	0,0167	T(77)=1,1	p=0,267
MFG zu rechtem Okzipitalcluster	-0,0403	0,0077	T(77)=2,2	p=0,028
MFG zu rechter IPL	0,1196	-0,0074	T(77)=-3,9	p<0,001*
MFG zu rechter MFG	0,1782	0,0666	T(77)=-3,4	p=0,001*
MFG zu rechter PreCG	-0,0210	0,0338	T(77)=2,2	p=0,032
sACC zu Linker CAU 2	-0,0187	0,0461	T(77)=3,6	p<0,001*
sACC zu linker HIP	0,1070	0,0774	T(77)=-0,9	p=0,376
sACC zu linker ORB	0,1498	0,0840	T(77)=-1,9	p=0,064
sACC zu linker PCL	-0,0062	-0,0416	T(77)=-1,8	p=0,082
sACC zu linker PoCG/ IPL 2	-0,0107	-0,0492	T(77)=-1,7	p=0,101
sACC zu linker SFG	0,0439	-0,0217	T(77)=-2,4	p=0,018
sACC zu linker STG/ MTG	0,0080	-0,0108	T(77)=-0,9	p=0,385
sACC zu linker STG/ MTG/ SMG	0,0010	-0,0642	T(77)=-3,4	p=0,001*
sACC zu linker THA	-0,0287	0,0192	T(77)=3,6	p<0,001*
sACC zu linkes ROL	0,0156	-0,0174	T(77)=-1,8	p=0,083
sACC zu rechtem Okzipitalcluster	-0,0091	-0,0615	T(77)=-2,4	p=0,017
sACC zu rechter CAU 2	-0,0404	0,0321	T(77)=4,9	p<0,001*
sACC zu rechter MTG	0,0614	-0,0072	T(77)=-2,4	p=0,021
sACC zu rechter PCG	-0,0040	0,0569	T(77)=3,4	p=0,001*
sACC zu rechter PreCG	0,0032	-0,0626	T(77)=-2,5	p=0,015

sACC zu rechtes ROL	0,0171	-0,0159	T(77)=-1,5	p=0,137
---------------------	--------	---------	------------	---------

ausgeprägte FKB

Verbindung	r (GB)	r (SB)	T(df)	p-Wert
CAL zu linker CAU 1	0,2703	0,1147	T(39)=-3,5	p=0,001*
CAL zu linker PCL	-0,1919	-0,0110	T(39)=3,5	p=0,001*
CAL zu linker PoCG/ IPL 1	-0,1552	-0,0087	T(39)=4,1	p<0,001*
CAL zu linker PoCG/ IPL 2	-0,1836	-0,0185	T(39)=3,8	p<0,001*
CAL zu Linker PoCG/ PreCG	-0,1990	-0,0363	T(39)=3,7	p<0,001*
CAL zu linker PreCG	-0,1698	-0,0288	T(39)=4,4	p<0,001*
CAL zu linker STG/ MTG	-0,1376	-0,0050	T(39)=3,1	p=0,004
CAL zu linkes ROL	-0,1687	-0,0238	T(39)=3,5	p=0,001*
CAL zu rechtem Okzipitalcluster	-0,2438	-0,0169	T(39)=5,1	p<0,001*
CAL zu rechter CAU 1	0,1494	0,0009	T(39)=-4,3	p<0,001*
CAL zu rechter PreCG	-0,1935	-0,0207	T(39)=3,9	p<0,001*
CAL zu rechtes ROL	-0,1622	-0,0211	T(39)=3,3	p=0,002
MFG zu Cerebellum	0,0055	0,1412	T(39)=4,3	p<0,001*
MFG zu linker PCL	0,0566	-0,0934	T(39)=-5,2	p<0,001
MFG zu linker PoCG/ IPL 1	0,0503	-0,0772	T(39)=-4,9	p<0,001*
MFG zu Linker PoCG/ PreCG	0,0759	-0,0856	T(39)=-4,8	p<0,001*
MFG zu rechtem Okzipitalcluster	0,0412	-0,1173	T(39)=-5,3	p<0,001*
MFG zu rechter IPL	0,0136	0,1694	T(39)=3,2	p=0,003
MFG zu rechter MFG	0,0696	0,2428	T(39)=3,3	p=0,002
MFG zu rechter PreCG	0,0621	-0,0788	T(39)=-3,9	p<0,001*
sACC zu Linker CAU 2	0,0766	-0,0285	T(39)=-3,5	p=0,001*
sACC zu linker HIP	-0,0330	0,1757	T(39)=5,4	p<0,001*
sACC zu linker ORB	-0,0179	0,1609	T(39)=4,1	p<0,001*
sACC zu linker PCL	-0,1033	0,0588	T(39)=5,1	p<0,001*
sACC zu linker PoCG/ IPL 2	-0,0918	0,0677	T(39)=5,0	p<0,001*
sACC zu linker SFG	-0,0745	0,0704	T(39)=4,8	p<0,001*
sACC zu linker STG/ MTG	-0,0795	0,0973	T(39)=7,1	p<0,001*
sACC zu linker STG/ MTG/ SMG	-0,0617	0,0518	T(39)=5,1	p<0,001*
sACC zu linker THA	0,0491	-0,0674	T(39)=-4,8	p<0,001*
sACC zu linkes ROL	-0,0639	0,0850	T(39)=6,0	p<0,001*
sACC zu rechtem Okzipitalcluster	-0,0934	0,0697	T(39)=5,2	p<0,001*
sACC zu rechter CAU 2	0,0511	-0,0278	T(39)=-3,1	p=0,004
sACC zu rechter MTG	-0,0472	0,1006	T(39)=4,1	p<0,001*
sACC zu rechter PCG	0,0611	-0,0431	T(39)=-4,3	p<0,001*
sACC zu rechter PreCG	-0,0722	0,0727	T(39)=4,4	p<0,001*
sACC zu rechtes ROL	-0,0647	0,0960	T(39)=6,3	p<0,001*

T-Tests der Fisher-transformierten Korrelationswerte der Verbindungen des Netzwerks. Für eine visuelle Darstellung der Ergebnisse siehe Abb. 9. FKB= frühkindliche Belastungen; Gb= Kontrollen mit geringen frühkindlichen Belastungen; GB= Kontrollen mit ausgeprägten

frühkindlichen Belastungen; Sb= Individuen mit sozialer Phobie mit geringen frühkindlichen Belastungen; SB= Individuen mit sozialer Phobie mit ausgeprägten frühkindlichen Belastungen. Die jeweiligen Clusterabkürzung finden sich in den entsprechenden Tab. 6 bis 9. *auch nach Bonferroni-Korrektur für multiples Testen für 36 Verbindungen signifikant mit $p < 0,05$. Tabelle publiziert [1], reproduziert in übersetzter Fassung mit Genehmigung von Springer Nature.

Table A 2: Post hoc Vergleich der funktionellen Konnektivität - absolute funktionelle Konnektivität für Individuen mit bzw. ohne soziale Phobie unter der Bedingung niedrige bzw. ausgeprägte frühkindliche Belastungen

Individuen ohne soziale Phobie						
Verbindung	Gb			GB		
	r (Gb)	T(df)	p-Wert	r(GB)	T(df)	p-Wert
CAL zu linker CAU 1	0,0962	T(48)=5,8	$p < 0,001^*$	0,2703	T(21)=8,4	$p < 0,001^*$
CAL zu linker PCL	-0,0275	T(48)=-1,4	$p = 0,162$	-0,1919	T(21)=-4,7	$p < 0,001^*$
CAL zu linker PoCG/ IPL 1	-0,0424	T(48)=-2,8	$p = 0,008$	-0,1552	T(21)=-5,9	$p < 0,001^*$
CAL zu linker PoCG/ IPL 2	-0,0530	T(48)=-2,7	$p = 0,009$	-0,1836	T(21)=-5,9	$p < 0,001^*$
CAL zu Linker PoCG/ PreCG	-0,0315	T(48)=-1,5	$p = 0,152$	-0,1990	T(21)=-6,7	$p < 0,001^*$
CAL zu linker PreCG	-0,0683	T(48)=-4,8	$p < 0,001^*$	-0,1698	T(21)=-7,1	$p < 0,001^*$
CAL zu linker STG/ MTG	-0,0310	T(48)=-2,0	$p = 0,054$	-0,1376	T(21)=-4,6	$p < 0,001^*$
CAL zu linkes ROL	-0,0360	T(48)=-2,2	$p = 0,029$	-0,1687	T(21)=-5,9	$p < 0,001^*$
CAL zu rechtem Okzipitalcluster	-0,0015	T(48)=0,0	$p = 0,964$	-0,2438	T(21)=-7,7	$p < 0,001^*$
CAL zu rechter CAU 1	0,0684	T(48)=4,8	$p < 0,001^*$	0,1494	T(21)=6,5	$p < 0,001^*$
CAL zu rechter PreCG	-0,0349	T(48)=-1,5	$p = 0,147$	-0,1935	T(21)=-6,1	$p < 0,001^*$
CAL zu rechtes ROL	-0,0351	T(48)=-2,1	$p = 0,039$	-0,1622	T(21)=-7,0	$p < 0,001^*$
MFG zu Cerebellum	0,0809	T(48)=5,5	$p < 0,001^*$	0,0055	T(21)=0,3	$p = 0,740$
MFG zu linker PCL	-0,0378	T(48)=-2,5	$p = 0,016$	0,0566	T(21)=3,1	$p = 0,006$
MFG zu linker PoCG/ IPL 1	-0,0236	T(48)=-1,7	$p = 0,094$	0,0503	T(21)=3,0	$p = 0,008$
MFG zu linker PoCG/ PreCG	-0,0096	T(48)=-0,6	$p = 0,544$	0,0759	T(21)=3,5	$p = 0,002$
MFG zu rechtem Okzipitalcluster	-0,0403	T(48)=-2,9	$p = 0,005$	0,0412	T(21)=2,1	$p = 0,051$
MFG zu rechter IPL	0,1196	T(48)=5,8	$p < 0,001^*$	0,0136	T(21)=0,4	$p = 0,659$
MFG zu rechter MFG	0,1782	T(48)=8,6	$p < 0,001^*$	0,0696	T(21)=1,9	$p = 0,066$
MFG zu rechter PreCG	-0,0210	T(48)=-1,3	$p = 0,199$	0,0621	T(21)=2,6	$p = 0,018$
sACC zu Linker CAU 2	-0,0187	T(48)=-1,9	$p = 0,061$	0,0766	T(21)=3,8	$p = 0,001^*$
sACC zu linker HIP	0,1070	T(48)=4,8	$p < 0,001^*$	-0,0330	T(21)=-1,2	$p = 0,249$
sACC zu linker ORB	0,1498	T(48)=6,6	$p < 0,001^*$	-0,0179	T(21)=-0,6	$p = 0,524$
sACC zu linker PCL	-0,0062	T(48)=-0,5	$p = 0,635$	-0,1033	T(21)=-4,6	$p < 0,001^*$
sACC zu linker PoCG/ IPL 2	-0,0107	T(48)=-0,7	$p = 0,481$	-0,0918	T(21)=-3,9	$p < 0,001^*$
sACC zu linker SFG	0,0439	T(48)=2,8	$p = 0,007$	-0,0745	T(21)=-3,0	$p = 0,006$
sACC zu linker STG/ MTG	0,0080	T(48)=0,6	$p = 0,557$	-0,0795	T(21)=-4,7	$p < 0,001^*$
sACC zu linker STG/ MTG/ SMG	0,0010	T(48)=0,1	$p = 0,936$	-0,0617	T(21)=-4,5	$p < 0,001^*$
sACC zu linker THA	-0,0287	T(48)=-4,9	$p < 0,001^*$	0,0491	T(21)=3,2	$p = 0,004$
sACC zu linkes ROL	0,0156	T(48)=1,4	$p = 0,163$	-0,0639	T(21)=-4,9	$p < 0,001^*$

sACC zu rechtem Okzipitalcluster	-0,0091	T(48)=-0,7	p=0,493	-0,0934	T(21)=-4,7	p<0,001*
sACC zu rechter CAU 2	-0,0404	T(48)=-5,4	p<0,001*	0,0511	T(21)=3,6	p=0,002
sACC zu rechter MTG	0,0614	T(48)=3,4	p=0,001	-0,0472	T(21)=-1,8	p=0,094
sACC zu rechter PCG	-0,0040	T(48)=-0,4	p=0,697	0,0611	T(21)=3,8	p=0,001*
sACC zu rechter PreCG	0,0032	T(48)=0,2	p=0,853	-0,0722	T(21)=-3,3	p=0,004
sACC zu rechtes ROL	0,0171	T(48)=1,4	p=0,160	-0,0647	T(21)=-4,5	p<0,001*

Individuen mit sozialer Phobie

Verbindung	Sb			SB		
	r(Sb)	T(df)	p-Wert	r(SB)	T(df)	p-Wert
CAL zu linker CAU 1	0,1815	T(29)=8,8	p<0,001*	0,1147	T(18)=3,8	p=0,001
CAL zu linker PCL	-0,1068	T(29)=-4,9	p<0,001*	-0,0110	T(18)=-0,4	p=0,709
CAL zu linker PoCG/ IPL 1	-0,1109	T(29)=-5,9	p<0,001*	-0,0087	T(18)=-0,4	p=0,717
CAL zu linker PoCG/ IPL 2	-0,1147	T(29)=-5,4	p<0,001*	-0,0185	T(18)=-0,6	p=0,547
CAL zu Linker PoCG/ PreCG	-0,0956	T(29)=-4,1	p<0,001*	-0,0363	T(18)=-1,1	p=0,288
CAL zu linker PreCG	-0,1145	T(29)=-6,8	p<0,001*	-0,0288	T(18)=-1,4	p=0,167
CAL zu linker STG/ MTG	-0,1149	T(29)=-6,5	p<0,001*	-0,0050	T(18)=-0,2	p=0,871
CAL zu linkes ROL	-0,1064	T(29)=-5,5	p<0,001*	-0,0238	T(18)=-0,8	p=0,422
CAL zu rechtem Okzipitalcluster	-0,1081	T(29)=-4,8	p<0,001*	-0,0169	T(18)=-0,5	p=0,593
CAL zu rechter CAU 1	0,1238	T(29)=7,3	p<0,001*	0,0009	T(18)=0,0	p=0,974
CAL zu rechter PreCG	-0,1114	T(29)=-4,9	p<0,001*	-0,0207	T(18)=-0,7	p=0,516
CAL zu rechtes ROL	-0,1218	T(29)=-5,4	p<0,001*	-0,0211	T(18)=-0,6	p=0,573
MFG zu Cerebellum	-0,0060	T(29)=-0,3	p=0,760	0,1412	T(18)=5,0	p<0,001*
MFG zu linker PCL	0,0220	T(29)=1,2	p=0,234	-0,0934	T(18)=-4,1	p<0,001*
MFG zu linker PoCG/ IPL 1	0,0509	T(29)=3,6	p=0,001*	-0,0772	T(18)=-3,9	p<0,001*
MFG zu Linker PoCG/ PreCG	0,0167	T(29)=1,1	p=0,294	-0,0856	T(18)=-3,2	p=0,005
MFG zu rechtem Okzipitalcluster	0,0077	T(29)=0,5	p=0,628	-0,1173	T(18)=-5,3	p<0,001*
MFG zu rechter IPL	-0,0074	T(29)=-0,3	p=0,773	0,1694	T(18)=4,3	p<0,001*
MFG zu rechter MFG	0,0666	T(29)=2,7	p=0,011	0,2428	T(18)=6,4	p<0,001*
MFG zu rechter PreCG	0,0338	T(29)=1,9	p=0,072	-0,0788	T(18)=-3,0	p=0,008
sACC zu Linker CAU 2	0,0461	T(29)=2,8	p=0,008	-0,0285	T(18)=-1,3	p=0,216
sACC zu linker HIP	0,0774	T(29)=3,5	p=0,002	0,1757	T(18)=6,7	p<0,001*
sACC zu linker ORB	0,0840	T(29)=3,4	p=0,002	0,1609	T(18)=4,8	p<0,001*
sACC zu linker PCL	-0,0416	T(29)=-2,9	p=0,007	0,0588	T(18)=2,6	p=0,017
sACC zu linker PoCG/ IPL 2	-0,0492	T(29)=-3,0	p=0,005	0,0677	T(18)=3,3	p=0,004
sACC zu linker SFG	-0,0217	T(29)=-0,9	p=0,359	0,0704	T(18)=4,0	p<0,001*
sACC zu linker STG/ MTG	-0,0108	T(29)=-0,7	p=0,514	0,0973	T(18)=5,3	p<0,001*
sACC zu linker STG/ MTG/ SMG	-0,0642	T(29)=-5,0	p<0,001*	0,0518	T(18)=2,8	p=0,011
sACC zu linker THA	0,0192	T(29)=1,6	p=0,122	-0,0674	T(18)=-3,5	p=0,003
sACC zu linkes ROL	-0,0174	T(29)=-1,1	p=0,283	0,0850	T(18)=4,1	p<0,001*

sACC zu rechtem Okzipitalcluster	-0,0615	T(29)=-3,6	p<0,001*	0,0697	T(18)=2,8	p=0,013
sACC zu rechter CAU 2	0,0321	T(29)=2,3	p=0,032	-0,0278	T(18)=-1,3	p=0,225
sACC zu rechter MTG	-0,0072	T(29)=-0,3	p=0,749	0,1006	T(18)=4,5	p<0,001*
sACC zu rechter PCG	0,0569	T(29)=3,6	p=0,001*	-0,0431	T(18)=-2,4	p=0,028
sACC zu rechter PreCG	-0,0626	T(29)=-3,3	p=0,002	0,0727	T(18)=2,9	p=0,009
sACC zu rechtes ROL	-0,0159	T(29)=-0,8	p=0,436	0,0960	T(18)=4,4	p<0,001*

T-Tests der Fisher-transformierten Korrelationswerte der Verbindungen des Netzwerks. Für eine visuelle Darstellung der Ergebnisse siehe Abb. 10. Gb= Kontrollen mit geringen frühkindlichen Belastungen; GB= Kontrollen mit ausgeprägten frühkindlichen Belastungen; Sb= Individuen mit sozialer Phobie mit geringen frühkindlichen Belastungen; SB= Individuen mit sozialer Phobie mit ausgeprägten frühkindlichen Belastungen. Die jeweiligen Clusterabkürzungen finden sich in den entsprechenden Tab. 6 bis 9. *auch nach Bonferroni-Korrektur für multiples Testen für 36 Verbindungen signifikant mit $p<0,05$. Tabelle publiziert [1], reproduziert in übersetzter Fassung mit Genehmigung von Springer Nature.

Tabelle A 3: Zusammenhang der funktionellen Konnektivität mit der Schwere frühkindlicher Belastungen für Gesunde und Individuen mit sozialer Phobie.

CTQ-Subskalen		Verbindung																
		CAL zu linker CAU 1	CAL zu linker PCL	CAL zu linker POCG/ IPL 1	CAL zu linker POCG/ IPL 2	CAL zu linker POCG/ PreCG	CAL zu linker STG/ MTG	CAL zu linkes ROL	CAL zu rechtem Okzipitalcluster	CAL zu rechter CAU 1	CAL zu rechter PreCG	CAL zu rechtes ROL	MFG zu Cerebellum	MFG zu linker PCL	MFG zu linker POCG/ IPL 1	MFG zu linker POCG/ PreCG	MFG zu rechtem Okzipitalcluster	MFG zu rechter IPL
emotionaler Missbrauch	r (keine SP)	0,4798	-0,3857	-0,3778	-0,3436	-0,2956	-0,3614	-0,3752	-0,3487	0,2907	-0,3656	-0,4073	-0,2602	0,2779	0,2590	0,3306	0,3367	-0,2463
	p	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
	r (SP)	-0,4220	0,3718	0,4257	0,3166	0,3767	0,5564	0,4271	0,4355	-0,5111	0,4701	0,4415	0,4641	-0,3284	-0,3991	-0,4482	-0,3068	0,4429
	p	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
physischer Missbrauch	r (keine SP)	0,0343	0,0095	0,0452	0,0377	0,0259	0,0567	0,0024	-0,0233	0,1486	0,0303	-0,0026	-0,0621	0,0414	0,0202	0,1245	0,0590	-0,1470
	p	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
	r (SP)	-0,4158	0,3818	0,4164	0,3708	0,2836	0,5903	0,4383	0,4456	-0,3488	0,4546	0,4440	0,2955	-0,2167	-0,2426	-0,3074	-0,2323	0,2291
	p	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
sexueller Missbrauch	r (keine SP)	0,1904	-0,0270	-0,1335	-0,1438	-0,1103	-0,2702	-0,1309	-0,0943	0,1361	-0,0850	-0,1539	-0,0632	0,0278	0,0492	0,1360	0,2614	-0,0431
	p	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
	r (SP)	-0,1936	0,2999	0,3004	0,3845	0,3357	0,4847	0,3660	0,3879	-0,1503	0,3177	0,3954	0,2969	-0,1037	-0,1619	-0,2339	-0,3492	0,2232
	p	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
emotionale Vernachlässigung	r (keine SP)	0,4305	-0,4079	-0,3712	-0,3439	-0,3508	-0,3331	-0,4296	-0,4043	0,2491	-0,3586	-0,4036	-0,3341	0,2985	0,2867	0,2447	0,3121	-0,3320
	p	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
	r (SP)	-0,2760	0,4904	0,4985	0,3186	0,4543	0,5205	0,4888	0,4307	-0,5771	0,5149	0,4549	0,3633	-0,3326	-0,4406	-0,3860	-0,3320	0,5417
	p	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
physische Vernachlässigung	r (keine SP)	0,3969	-0,3534	-0,2981	-0,3042	-0,3685	-0,2227	-0,4126	-0,3289	0,2033	-0,2983	-0,3680	-0,3768	0,4334	0,3246	0,2942	0,4195	-0,3894
	p	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
	r (SP)	-0,2730	0,4746	0,4796	0,3596	0,3717	0,5073	0,4810	0,4110	-0,4369	0,4855	0,4565	0,3003	-0,3092	-0,4149	-0,4927	-0,2767	0,5062
	p	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
CTQ - Gesamtwert	r (keine SP)	0,4947	-0,4158	-0,3792	-0,3688	-0,3669	-0,3632	-0,4482	-0,4060	0,3028	-0,3769	-0,4436	-0,3578	0,3503	0,3122	0,3342	0,4032	-0,3578
	p	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
	r (SP)	-0,3743	0,4982	0,5104	0,4182	0,4611	0,6410	0,5358	0,5125	-0,5183	0,5507	0,5331	0,4289	-0,3251	-0,4215	-0,4566	-0,3755	0,5003
	p	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001

Verbindung

CTQ-Subskalen		MFG zu rechter MFG	MFG zu rechter PreCG	sACC zu linker CAU 2	sACC zu linker HIP	sACC zu linker ORB	sACC zu linker PCL	sACC zu linker PoCG/ IPL 2	sACC zu linker SFG	sACC zu linker STG/ MTG	sACC zu linker STG/ MTG/ SMG	sACC zu linker THA	sACC zu linkes ROL	sACC zu rechtem Okzipitalkluster	sACC zu rechter CAU 2	sACC zu rechter MTG	sACC zu rechter PCG	sACC zu rechter PreCG	sACC zu rechtes ROL
emotionaler Missbrauch	r (keine SP)	-0,2481	0,3193	0,3874	-0,3190	-0,3741	-0,4361	-0,3193	-0,3170	-0,2907	-0,2038	0,4998	-0,3530	-0,4213	0,4966	-0,2635	0,3738	-0,2755	-0,3184
	p (keine SP)	p=0,037	p=0,007	p<0,001	p=0,007	p=0,001	p<0,001	p=0,007	p=0,007	p=0,018	p=0,088	p<0,001	p=0,003	p<0,001	p<0,001	p=0,026	p=0,001	p=0,020	p=0,007
	r (SP)	0,3934	-0,3741	-0,2070	0,2322	0,1288	0,4067	0,4148	0,1551	0,4114	0,4038	-0,4628	0,3653	0,4226	-0,2567	0,1933	-0,4685	0,3967	0,3377
	p (SP)	p=0,005	p=0,008	p=0,154	p=0,108	p=0,378	p=0,004	p=0,003	p=0,287	p=0,003	p=0,004	p=0,001	p=0,010	p=0,002	p=0,076	p=0,183	p<0,001	p=0,005	p=0,018
physischer Missbrauch	z	-3,5054	3,7927	3,2412	-2,9703	-2,7380	-4,7094	-4,0453	-2,5388	-3,8015	-3,3256	5,4996	-3,9384	-4,7150	4,2235	-2,4391	4,7195	-3,6800	-3,5691
	p	p<0,001*	p<0,001*	p=0,001	p=0,003	p=0,006	p<0,001*	p<0,001*	p=0,011	p<0,001*	p<0,001*	p<0,001*	p<0,001*	p<0,001*	p<0,001*	p=0,015	p<0,001*	p<0,001*	p<0,001*
	r (keine SP)	-0,1902	0,0809	0,0712	-0,2347	-0,1915	-0,0869	0,1022	-0,1267	-0,0900	-0,0707	0,2498	-0,2073	-0,0689	0,1692	0,0341	0,1222	0,0027	-0,2027
	p (keine SP)	p=0,112	p=0,502	p=0,555	p=0,049	p=0,110	p=0,470	p=0,396	p=0,292	p=0,455	p=0,558	p=0,036	p=0,083	p=0,588	p=0,198	p=0,778	p=0,310	p=0,982	p=0,090
sexueller Missbrauch	r (SP)	0,2166	-0,2077	-0,0449	0,0915	0,0195	0,1075	0,0685	0,1986	0,1232	0,1040	-0,2211	0,0468	0,0929	-0,0567	0,1517	-0,1915	0,1302	0,0837
	p (SP)	p=0,135	p=0,152	p=0,759	p=0,532	p=0,894	p=0,462	p=0,690	p=0,171	p=0,399	p=0,477	p=0,127	p=0,750	p=0,526	p=0,699	p=0,298	p=0,188	p=0,373	p=0,567
	z	-2,1614	1,5287	6,0089	-1,7334	-1,1178	-1,0216	2,3004	-1,7216	-1,3472	-0,9177	2,5150	-1,3472	-0,8495	1,1922	-0,6221	1,6990	-0,6718	-1,5162
	p	p=0,031	p=0,126	p=0,543	p=0,083	p=0,264	p=0,307	p=0,818	p=0,085	p=0,262	p=0,359	p=0,012	p=0,178	p=0,396	p=0,233	p=0,534	p=0,097	p=0,502	p=0,129
emotionale Vernachlässigung	r (keine SP)	-0,0646	0,0801	-0,0684	-0,1816	-0,0962	0,0989	0,0762	0,0282	-0,0215	0,0015	-0,0410	-0,0838	0,0430	0,1984	0,0453	-0,0112	0,1516	-0,1027
	p (keine SP)	p=0,592	p=0,455	p=0,571	p=0,130	p=0,425	p=0,412	p=0,527	p=0,816	p=0,859	p=0,990	p=0,734	p=0,487	p=0,722	p=0,097	p=0,707	p=0,926	p=0,207	p=0,394
	r (SP)	0,1746	-0,0379	-0,0131	0,0874	-0,1069	0,2557	0,1897	0,0949	0,1361	0,0441	-0,2204	0,1067	0,3027	-0,0106	-0,0793	-0,2655	0,0863	0,0665
	p (SP)	p=0,230	p=0,796	p=0,929	p=0,550	p=0,465	p=0,076	p=0,192	p=0,517	p=0,351	p=0,763	p=0,128	p=0,466	p=0,034	p=0,942	p=0,588	p=0,047	p=0,596	p=0,650
physische Vernachlässigung	z	-1,2629	0,6719	-0,2902	-1,4209	0,0566	-0,8500	-0,6059	-0,3508	-0,8300	-0,2233	0,9589	-1,0010	-1,4115	1,1088	0,6537	1,4796	0,3471	-0,8887
	p	p=0,207	p=0,502	p=0,772	p=0,155	p=0,955	p=0,395	p=0,545	p=0,726	p=0,407	p=0,823	p=0,338	p=0,317	p=0,158	p=0,268	p=0,513	p=0,139	p=0,729	p=0,374
	r (keine SP)	-0,3062	0,3093	0,4526	-0,3695	-0,4527	-0,4425	-0,2552	-0,5031	-0,3622	-0,2770	0,3113	-0,3980	-0,3245	0,3958	-0,4942	0,2369	-0,3365	-0,3010
	p (keine SP)	p=0,009	p=0,009	p=0,001	p=0,002	p=0,001	p<0,001*	p=0,032	p=0,001	p=0,002	p=0,019	p=0,008	p<0,001	p<0,001	p=0,006	p<0,001	p<0,001	p=0,047	p=0,004
CTQ - Gesamtwert	r (keine SP)	0,3763	-0,4055	-0,2196	0,2206	0,2341	0,3544	0,3750	0,2852	0,3490	0,3897	-0,4196	0,3465	0,2969	-0,1919	0,2387	-0,3754	0,3396	0,3309
	p (keine SP)	p=0,008	p=0,004	p=0,128	p=0,128	p=0,106	p=0,012	p=0,008	p=0,047	p=0,014	p=0,006	p=0,003	p=0,015	p=0,038	p=0,186	p=0,099	p=0,008	p=0,017	p=0,020
	r (SP)	-3,7301	3,9286	3,7254	-3,2065	-3,8061	-4,4305	-3,4320	-4,4356	-3,8957	-3,6451	4,0292	-4,0877	-3,3670	3,2108	-4,1120	3,3324	-3,6865	-3,4282
	p (SP)	p<0,001*	p<0,001*	p<0,001*	p=0,001	p<0,001*	p<0,001*	p<0,001*	p<0,001*	p<0,001*	p<0,001*	p<0,001*	p<0,001*	p<0,001*	p=0,001	p<0,001*	p<0,001*	p<0,001*	p<0,001*
CTQ - Gesamtwert	r (keine SP)	-0,2617	0,3610	0,3516	-0,4160	-0,3661	-0,3604	-0,1688	-0,4065	-0,3588	-0,3247	0,3126	-0,3661	-0,2829	0,4067	-0,3439	0,2337	-0,1700	-0,2732
	p (keine SP)	p=0,027	p=0,002	p=0,003	p<0,001	p=0,002	p=0,002	p=0,159	p<0,001	p=0,002	p=0,006	p=0,008	p=0,002	p=0,017	p<0,001	p=0,003	p=0,050	p=0,156	p=0,021
	r (SP)	0,3202	-0,3625	-0,0146	0,2252	0,1808	0,3114	0,2930	0,2041	0,2378	0,2275	-0,2079	0,2403	0,2777	-0,1048	0,1685	-0,2441	0,3098	0,2259
	p (SP)	p=0,025	p=0,010	p=0,920	p=0,120	p=0,214	p=0,029	p=0,041	p=0,160	p=0,100	p=0,116	p=0,152	p=0,096	p=0,053	p=0,473	p=0,247	p=0,091	p=0,030	p=0,119
CTQ - Gesamtwert	z	-3,1419	3,9695	2,0003	-3,5199	-2,9686	-3,6638	-2,4739	-3,3442	-3,2369	-2,9776	2,7993	-3,2948	-3,0173	2,8121	-2,7691	2,5822	-2,5771	-2,6724
	p	p=0,002	p=0,045	p=0,001	p<0,001*	p=0,003	p<0,001*	p<0,001*	p=0,001	p<0,001*	p=0,003	p=0,005	p=0,005	p=0,003	p=0,005	p=0,006	p=0,011	p=0,021	p=0,008
	r (keine SP)	-0,3241	0,3652	0,4355	-0,4339	-0,4664	-0,4494	-0,2552	-0,4565	-0,3681	-0,2876	0,4271	-0,4330	-0,3755	0,5040	-0,3969	0,3158	-0,2799	-0,3561
	p (keine SP)	p=0,006	p=0,002	p=0,001	p<0,001	p=0,001	p=0,001	p=0,032	p=0,001	p=0,002	p=0,015	p=0,001	p=0,001	p=0,001	p=0,001	p=0,001	p=0,007	p=0,018	p=0,002
CTQ - Gesamtwert	r (SP)	0,3778	-0,3565	-0,1481	0,2200	0,1306	0,3753	0,3580	0,2369	0,3337	0,3192	-0,4029	0,3024	0,3616	-0,1691	0,1737	-0,4066	0,3288	0,2823
	p (SP)	p=0,007	p=0,012	p=0,310	p=0,129	p=0,371	p=0,008	p=0,012	p=0,101	p=0,019	p=0,025	p=0,004	p=0,035	p=0,011	p=0,245	p=0,233	p=0,004	p=0,021	p=0,049
	z	-3,8433	3,9687	3,2260	-3,6057	-3,3357	-4,6019	-3,3292	-3,8468	-3,8407	-3,2828	4,6277	-4,0635	-4,0519	3,7997	-3,1190	3,9732	-3,2951	-3,4708
	p	p<0,001*	p<0,001*	p<0,001*	p<0,001*	p<0,001*	p<0,001*	p<0,001*	p<0,001*	p<0,001*	p<0,001*	p<0,001*	p<0,001*	p<0,001*	p<0,001*	p<0,001*	p<0,001*	p<0,001*	p<0,001*

CTQ= Childhood Trauma Questionnaire; SP= soziale Phobie; CAL= Sulcus calcarinus/ Praecuneus; MFG = mittlerer frontaler Gyrus; sACC=subgenualer anteriorer cingulärer Kortex; Die jeweiligen übrigen Clusterabkürzung finden sich in den entsprechenden Tab. 6 bis 9. *auch nach Holm-Bonferroni-Korrektur für multiples Testen für 36 (CTQ-Gesamtwert) bzw. 180 (Subskalen) Verbindungen signifikant für $p < 0,05$. Tabelle publiziert [1], reproduziert in übersetzter Fassung mit Genehmigung von Springer Nature.

Tabelle A 4: Post hoc Vergleich der funktionellen Konnektivität zwischen gesunden Kontrollen und Individuen mit sozialer Phobie unter der Bedingung niedrige bzw. ausgeprägte frühkindliche Belastungen ausgehend vom Cluster dIPFC [103].

Niedrige FKB				
Verbindung	r (Gb)	r (Sb)	T(df)	p-Wert
linker Cuneus, linker superiorer okzipitaler Gyrus	-0,0647	-0,0190	T(77)=1,6	p=0,122
linker inferiorer temporaler Gyrus, linker mittlerer Temporalpol	0,0168	0,0820	T(77)=2,4	p=0,019
linker Gyrus lingualis, linker Sulcus calcarinus	-0,0187	0,0125	T(77)=1,2	p=0,243
linker Lobulus paracentralis, linker Gyrus postcentralis, linker Gyrus praecentralis	-0,0288	0,0130	T(77)=1,9	p=0,057
linker Gyrus postcentralis, linker Gyrus praecentralis, linker inferiorer parietaler Gyrus, supramarginaler Gyrus und Gyrus angularis	-0,0008	0,0292	T(77)=1,4	p=0,167
rechter Gyrus lingualis, rechter Sulcus calcarinus	-0,0343	-0,0178	T(77)=0,6	p=0,544
rechter Sulcus calcarinus, rechter inferiorer okzipitaler Gyrus, rechter mittlerer okzipitaler Gyrus, rechter superiorer okzipitaler Gyrus	0,0222	0,0762	T(77)=1,8	p=0,078
rechter Gyrus lingualis, rechter Sulcus calcarinus	-0,0207	0,0213	T(77)=1,7	p=0,102
rechter Gyrus postcentralis, rechter Gyrus praecentralis, rechter Gyrus supramarginalis	-0,0035	0,0193	T(77)=1,3	p=0,207
rechter Gyrus praecentralis, rechter Lobulus paracentralis, rechter Gyrus postcentralis, rechter supplementärmotorischer Cortex, linker Lobulus paracentralis	-0,0221	0,0318	T(77)=2,7	p=0,008

Hohe FKB				
Verbindung	r (GB)	r (SB)	T(df)	p-Wert
linker Cuneus, linker superiorer okzipitaler Gyrus	0,0004	-0,1640	T(39)=-4,2	p<0,001*
linker inferiorer temporaler Gyrus, linker mittlerer Temporalpol	0,1126	-0,0447	T(39)=-4,2	p<0,001*
linker Gyrus lingualis, linker Sulcus calcarinus	0,0463	-0,1320	T(39)=-4,8	p<0,001*
linker Lobulus paracentralis, linker Gyrus postcentralis, linker Gyrus praecentralis	0,0635	-0,0877	T(39)=-4,6	p<0,001*
linker Gyrus postcentralis, linker Gyrus praecentralis, linker inferiorer parietaler Gyrus, supramarginaler Gyrus und Gyrus angularis	0,0705	-0,1060	T(39)=-4,6	p<0,001*
rechter Gyrus lingualis, rechter Sulcus calcarinus	0,0265	-0,1523	T(39)=-5,3	p<0,001*
rechter Sulcus calcarinus, rechter inferiorer okzipitaler Gyrus, rechter mittlerer okzipitaler Gyrus, rechter superiorer okzipitaler Gyrus	0,0795	-0,0853	T(39)=-4,0	p<0,001*
rechter Gyrus lingualis, rechter Sulcus calcarinus	0,0439	-0,1145	T(39)=-4,1	p<0,001*
rechter Gyrus postcentralis, rechter Gyrus praecentralis, rechter Gyrus supramarginalis	0,0632	-0,1105	T(39)=-4,9	p<0,001*
rechter Gyrus praecentralis, rechter Lobulus paracentralis, rechter Gyrus postcentralis, rechter supplementärmotorischer Cortex, linker Lobulus paracentralis	0,0532	-0,0950	T(39)=-4,0	p<0,001*

T-Tests der Fisher-transformierten Korrelationswerte der Verbindungen der Saatregion dorsolateraler präfrontaler Kortex (dIPFC [103]). FKB = frühkindliche Belastungen; Gb= Kontrollen mit geringen frühkindlichen Belastungen; GB= Kontrollen mit ausgeprägten frühkindlichen Belastungen; Sb= Individuen mit sozialer Phobie mit geringen frühkindlichen Belastungen; SB= Individuen mit sozialer Phobie mit ausgeprägten frühkindlichen Belastungen. *auch nach Bonferroni-Korrektur für multiples Testen für 10 Verbindungen signifikant mit $p < 0,05$.

8. Erklärung zum Eigenanteil

Die Arbeit wurde an der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universität Tübingen unter Betreuung von Apl. Prof. Dr. med. Benjamin Kreifelts durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte durch Apl. Prof. Dr. med. Benjamin Kreifelts, Prof. Dr. Vanessa Nieratschker und Prof. Dr. med. Andreas J. Fallgatter.

Die Datenakquisition wurde von Dr. Ariane Wiegand, PD Dr. Matthias Munk und Sanja Drohm durchgeführt.

Die Vorverarbeitung der MR-Bilder erfolgte in Zusammenarbeit mit Dr. Ariane Wiegand (die Nullpunkt- und Bewegungskorrektur erfolgte durch Dr. Wiegand, die Artefaktkorrektur, Koregistrierung, Normalisierung, Glättung und das Denoising erfolgte eigenständig durch mich).

Die Literaturrecherche wurde von mir eigenständig durchgeführt.

Die statistische Auswertung der Daten und Interpretation der Ergebnisse erfolgte unter Betreuung von Apl. Prof. Dr. med. Benjamin Kreifelts eigenständig durch mich.

Alle Tabellen und Abbildungen wurden eigenständig von mir erstellt.

Ich versichere, das Manuskript selbständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Die Ergebnisse der demographischen Datenanalyse (Abschnitt 3.1), der Auswertungen der fMRT-Datensätze (Abschnitte 3.2 bis 3.9.1), sowie die Aspekte der Diskussion dieser Arbeit und die Abbildungen (1-2, 4-6, 8-13) und Tabellen (1-4, 6-10, A1-3) wurden bereits in dem wissenschaftlichen Journal Translational Psychiatry von mir als Erstautorin publiziert und dürfen mit Genehmigung von Springer Nature im Rahmen dieser Dissertation reproduziert werden.

Tübingen, den 14.03.2025

Melina Leypoldt

9. Veröffentlichungen

Teile der vorliegenden Dissertationsschrift wurden bereits in der folgenden Publikation veröffentlicht:

Leyboldt M, Wiegand A, Munk M, et al. Alterations in cerebral resting state functional connectivity associated with social anxiety disorder and early life adversities. *Transl Psychiatry*. 2025;15(1):80. doi:10.1038/s41398-025-03301-x

10. Danksagung

Bedanken möchte ich mich an dieser Stelle bei allen, die mich im Rahmen meiner Dissertation unterstützt haben.

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. med. Benjamin Kreifelts für die Bereitstellung des interessanten Themas und die Möglichkeit als Doktorandin im Rahmen seiner Arbeitsgruppe meine Dissertationsarbeit zu erstellen. Insbesondere bedanke ich mich für die hervorragende Betreuung, die Unterstützung beim Einbringen eigener Ideen und die Ermutigung zur Publikation.

Ebenfalls bedanken möchte ich mich bei Frau Dr. Ariane Wiegand für die unermüdliche Unterstützung beim Programmieren, der Datenvorverarbeitung und der Bereitstellung wertvoller Literatur.

Bei Herrn Prof. Dr. med. Andreas J. Fallgatter und Frau Prof. Dr. Vanessa Nieratschker bedanke ich mich herzlich für die konstruktiven Anmerkungen im Rahmen der Publikation.

Meine tiefe Dankbarkeit gilt besonders meiner Familie, allen voran meinen Eltern, Heiderose und Hermann, die immer an mich geglaubt und mich während meiner akademischen Ausbildung stets unterstützt haben. Dem besten Bruder der Welt danke ich von Herzen für sein Mitfiebers, seine unermüdliche Motivation und Worte der Ermutigung während meines gesamten Studiums und der Arbeit an dieser Dissertation.