

# SCIENTIFIC REPORTS

## ÖFFNEN Kontextkonditionierung beim Menschen

### unter Verwendung von im Handel erhältlichen immersive virtuelle Realität

Marijn C. W. Kroes<sup>1,2</sup>, Joseph E. Dunsmoor<sup>3</sup>, Wayne E. Mackey<sup>1</sup>, Mason McClay<sup>4</sup> & Elizabeth A.

Phelps<sup>1,2,5</sup>

**Trotz des umfassenden Wissens darüber, wie Menschen und nichtmenschliche Tiere lernen, sinnvolle Ereignisse mit Hinweisen in der Umwelt in Verbindung zu bringen, ist weit weniger bekannt, wie Menschen lernen, diese Ereignisse mit der Umwelt selbst in Verbindung zu bringen. Die Fortschritte beim Verständnis raumzeitlicher kontextueller Prozesse beim Menschen wurden aufgrund der methodischen Einschränkungen bei der Erzeugung und Manipulation immersiver räumlicher Umgebungen in gut kontrollierten Laborumgebungen nur langsam gemessen. Glücklicherweise hat sich die immersive Virtual Reality (iVR) -Technologie erheblich verbessert und bietet eine relativ einfache Methode, um die Rolle des Kontexts für Lernen, Gedächtnis und Emotionen zu untersuchen, während die experimentelle Kontrolle erhalten bleibt. Hier überprüfen wir die Literatur zur Kontextkonditionierung beim Menschen und beschreiben Herausforderungen bei der Untersuchung des kontextuellen Lernens beim Menschen.**

Kontextinformationen spielen eine wichtige Rolle bei der Entwicklung, Aufrechterhaltung und Behandlung von Angst- und Stressstörungen<sup>1–3</sup>. Vieles, was wir über die Rolle des Kontextes beim emotionalen Lernen und Gedächtnis wissen, wird durch die pawlowsche Konditionierungsforschung vorwiegend bei Nagetieren beeinflusst. In Kontextkonditionierungsexperimenten lernt das Subjekt beispielsweise, die Darstellung eines hervorstechenden Ergebnisses wie eines elektrischen Schlags oder eines Lebensmittels mit der Umgebung zu verknüpfen, in der es sich befindet - normalerweise in der Konditionierungskammer - und nicht mit einem diskreten Hinweis wie einem Ton oder ein Licht. Verhaltens- und neurophysiologische Untersuchungen zur Kontextkonditionierung bei Labortieren haben unser Verständnis dafür verbessert, wie das Gehirn kontextbezogene Darstellungen codiert und Erinnerungen an bedrohliche und belohnende Umgebungen speichert. Im Gegensatz zur pawlowschen Konditionierung, die diskrete Hinweise beinhaltet, ist die Übersetzung der Kontextkonditionierungsforschung von Nagetieren auf den Menschen jedoch unzureichend. Dies ist in hohem Maße auf eine praktische Einschränkung zurückzuführen; Was ist das menschliche Analogon zur Konditionierungskammer für Nagetiere? Anders ausgedrückt: Wie entwickelt und integriert der Experimentator effektiv komplexe Umgebungen, die aus mehreren raumzeitlichen und sensorischen Merkmalen bestehen, unter Beibehaltung einer starken experimentellen Kontrolle? Als pawlowsches Lernen wird angenommen, dass es zu Angst- und Stressstörungen beiträgt<sup>4–6</sup>. Die Überwindung dieser Einschränkung könnte zu einer ökologisch validen Forschung darüber beitragen, wie kontextbezogene Prozesse zur Psychopathologie beitragen. In diesem Artikel geben wir einen Überblick über die Kontextkonditionierungsforschung im Bereich des Lernens von Bedrohungen (Angst), diskutieren praktische und theoretische Einschränkungen einiger der vorhandenen Kontextkonditionierungsprotokolle beim Menschen und beschreiben Methoden und Ergebnisse einer neuen Bedrohungskontextkonditionierung Protokoll mit immersiver virtueller Realität (iVR), das diese Einschränkungen behebt.

<sup>1</sup> NewYorkUniversity, Institut für Psychologie, NewYork, NY, 10003, USA. <sup>2</sup> NewYorkUniversity, Zentrum für Neuronale

Wissenschaft, New York, NY, 10003, USA. <sup>3</sup> Universität von Texas in Austin, Abteilung für Psychiatrie, Austin, TX, 78712, USA. <sup>4</sup> Center College, Institut für Psychologie, Danville, KY, 40422, USA. <sup>5</sup> Nathan Kline Institut, Orangeburg,

NY, 10962, USA. Marijn C. W. Kroes und Joseph E. Dunsmoor haben gleichermaßen zu dieser Arbeit beigetragen. Korrespondenz und

Materialanfragen sind an MCWK zu richten (E-Mail: [Marijn.kroes@donders.ru.nl](mailto:Marijn.kroes@donders.ru.nl)) oder EAP (E-Mail: [liz.phelps@nyu.edu](mailto:liz.phelps@nyu.edu))

Eingegangen am 23. Februar 2017

Akzeptiert am 5. Juli 2017

Published online: 17 August 2017

Die pawlowsche Konditionierung bietet ein wertvolles Labormodell zur Untersuchung des Erwerbs, der Expression, der Generalisierung und der Hemmung des bedrohungsbedingten Verhaltens zwischen Arten <sup>4, 5</sup>. Zwei pawlowsche Konditionierungsparadigmen haben als Arbeitspferde gedient, um die Mechanismen zu verstehen, die der erlernten Bedrohung und der Rolle von Kontextprozessen zugrunde liegen: Cue-Konditionierung und Kontext-Konditionierung. In Standard aversive Pavlovian *Cue-Konditionierung* Ein Proband erfährt, dass ein neutraler Reiz in der Umgebung (konditionierter Reiz, CS, z. B. ein Ton oder Bild) das Auftreten eines aversiven Ergebnisses vorhersagt (unkonditionierter Reiz, USA, z. B. ein elektrischer Schlag). Sobald das Subjekt die CS-US-Assoziation lernt, lösen Präsentationen der CS allein bedrohungsbedingte Abwehrreaktionen aus, wie z. B. Einfrieren und zunehmende sympathische Erregung. Die Cue-Konditionierungsmethode lässt sich leicht von Labortieren auf Menschen übertragen, wobei einfache sensorische Cues wie Töne und Lichter oder komplexere Stimuli wie Gesichter und Objektkategorien als CSs dienen können. Die pawlowsche Bedrohungs-konditionierung dient weiterhin als wertvolles und nachvollziehbares Modell für Psychopathologien, die durch akute oder phasische Bedrohungsreaktionen gekennzeichnet sind, die durch diskrete Hinweise ausgelöst werden. Beispiel: Zwangsstörung, Phobien, <sup>4</sup> zur Durchsicht].

In Pawlow *Kontextkonditionierung*, Die USA werden geliefert, während sich das Subjekt in einer bestimmten Umgebung befindet (dh in der Konditionierungskammer), aber nicht durch eine diskrete CS signalisiert. Insbesondere kann der Begriff „Kontext“ in der assoziativen Lernforschung weit gefasst werden und reicht von sensorischen Details der Umgebung (Sehenswürdigkeiten, Gerüche, Geräusche usw.) über interne Zustände bis hin zu Zeitwahrnehmungen <sup>7</sup>. Die Kontextkonditionierung bietet ein geeigneteres Modell für Psychopathologien, die durch anhaltende oder „frei schwebende“ Angst gekennzeichnet sind, wenn in der Umwelt kein eindeutiger Anreiz zur Auslösung von Bedrohungen vorhanden ist <sup>8</sup>. Beispiele hierfür sind die generalisierte Angststörung oder Symptomcluster von PTBS, die eine Hypererregung ohne bedrohungs-auslösende Hinweise beinhalten.

Der Kontext interagiert auch mit der Cue-Konditionierung, um die Expression des assoziativen CS-US-Gedächtnisses zu modulieren. Beispielsweise könnte eine CS, die die USA in einem Kontext vorhersagt, dann ohne die USA in einem separaten Kontext dargestellt werden. dh Aussterben. Das Testen der CS im ersten (dh Erwerb), zweiten (dh Auslöschungskontext) oder einem neuartigen Kontext kann zeigen, welche CS-Assoziation das Subjekt abrufen. Neurobehavioral-Forschungen haben gezeigt, wie der Kontext die Expression von assoziativen CS-US-Erinnerungen steuert <sup>7, 9</sup>. Beispielsweise können durch Hinweise ausgelöste Reaktionen bei einem späteren Test im Extinktionskontext (Extinktionsrückruf) reduziert werden oder im Extinktionskontext (spontane Wiederherstellung) oder im Erwerbs- oder neuartigen Kontext (Erneuerung) wieder auftreten. Insbesondere konzentriert sich der vorliegende Artikel hauptsächlich auf Kontextkonditionierungsparadigmen, bei denen nur die raumzeitliche Umgebung den USA ein Signal gibt, wenn kein diskreter Hinweis auf eine Bedrohung vorliegt. In der menschlichen Literatur wurde der Begriff Kontextkonditionierung oft falsch angewendet, um Paradigmen zu beschreiben, bei denen der Kontext die Cue-Konditionierung moduliert. Wir werden im Folgenden die Bedeutung der Unterscheidung zwischen Kontextkonditionierung und kontextmodulierter Cue-Konditionierung erläutern.

Die neurophysiologische Forschung an Labortieren zur Konditionierung von Kontextbedrohungen konzentrierte sich hauptsächlich auf das Zusammenspiel von Amygdala, Hippocampus, Bettkern der Stria terminalis (BNST) und medialem präfrontalem Cortex <sup>7, 9-12</sup>. Während eine umfassende Überprüfung der Neurobiologie der Kontextkonditionierung den Rahmen dieses Artikels sprengt, wird die Amygdala als kritischer Ort für die Bildung von CS-US-Assoziationen und den Ausdruck von phasisch erlernten Abwehrreaktionen während der aversiven Cue-Konditionierung angesehen <sup>13, 14</sup>. Der Hippocampus spielt eine breite Rolle in kontextuellen Prozessen - einschließlich räumlicher Darstellungen und Navigation <sup>15</sup> - Beitrag zur Erfassung und Speicherung von Informationen über kontextbezogene Bedrohungen <sup>13, 14, 16, 17</sup>. Der Hippocampus interagiert auch mit dem Bettkern der Stria terminalis (BNST), um Abwehrreaktionen auf diffuse Bedrohungen aufrechtzuerhalten <sup>18-19</sup>, und interagiert mit dem medialen präfrontalen Cortex während der Hemmung von Bedrohungsreaktionen in sicheren Umgebungen <sup>21-23</sup>.

Trotz der zunehmenden Anzahl von Studien zu Kontextprozessen bei Labortieren gibt es bislang nur wenige systematische Untersuchungen zur Kontextkonditionierung beim Menschen (Tabelle 1). Dies ist hauptsächlich auf die Herausforderung zurückzuführen, einen raumzeitlichen Kontext für die Paarung mit den USA zu schaffen. Bei Labortieren wird der Kontext manipuliert, indem der physische Standort des Tieres (z. B. eine andere Konditionierungsbox) oder der Raum (z. B. Änderung der Farben der Wände, der Textur oder des Bodens und / oder des Geruchs) geändert wird. Das offensichtlichste Analogon zur Konditionierungskammer für menschliche Probanden ist der Labortestraum. Obwohl der Raum der vorherrschende Kontext ist, ist er oft nicht das Ziel der Kontextkonditionierung. Mit anderen Worten, anders als in der Labortierforschung beabsichtigt der Experimentator in Studien zur Konditionierung des Menschen im Allgemeinen nicht, dass das menschliche Subjekt eine Assoziation zwischen der Umgebung des physischen Testraums (bestehend aus bestimmten Beleuchtungen, Möbeln, Computern, Forschungsgeräten usw.) Herstellt.) und den USA.

Ein Grund, warum der Testraum selbst nicht das Ziel der Kontextkonditionierung ist, besteht darin, dass die Konditionierungsforschung beim Menschen eine Kontrollbedingung innerhalb des Subjekts, die CS- (dh einen Stimulus, der nicht mit einem aversiven Ergebnis verbunden ist), umfasst, um die durch die USA (dh Sensibilisierung). Daher müsste der Ausdruck des bedrohlichen Verhaltens im schockierten Testraum (CTX +) mit dem Verhalten in einem anderen Testraum (CTX) verglichen werden -. Es wurden Anstrengungen unternommen, um einzigartige physikalische Umgebungen zu schaffen, um die kontextbezogene Modulation der Cue-Konditionierung zu untersuchen <sup>24-27</sup>. Nach unserem Kenntnisstand haben jedoch keine Studien die Kontextkonditionierung an physischen Orten untersucht, dh wo die konditionierte Reaktion durch den Kontext selbst ausgelöst wird.

Untersuchungen an Menschen über kontextbezogene Einflüsse auf die Konditionierung haben stattdessen den Kontext manipuliert, indem die CS auf verschiedenen statischen Hintergrundbildern dargestellt oder in Filme eingebettet wurde. Solche kontextbezogenen CSs haben einfache Hintergrundfarben enthalten [z. 28], statische Bilder einer Szene (z. B. Wohnzimmer oder Büro) <sup>29</sup>, und Ego-Filme aus verschiedenen Umgebungen (z. B. ein Büro und ein Zeitschriftengeschäft) <sup>30</sup>. Kontext-CS bieten wichtige Vorteile. Zum Beispiel kann der Experimentator die Darstellung der bedrohlichen kontextuellen CS und der Kontrollbedingung innerhalb des Subjekts ausgleichen und das Stimulus-Timing für die Serviceanalyse von bedrohungsbezogenen Reaktionen steuern, einschließlich angstpotenziertem Schrecken und tonischer Erregung, die durch Änderungen der Hautleitfähigkeitsniveaus indiziert werden. Da kontextbezogene CSs in vielerlei Hinsicht in der Cue-Konditionierung verwendeten CSs ähnlich sind, stellt sich die Frage, ob diese Paradigmen per se kontextuelle Lernprozesse beinhalten.

Diese Unterscheidung zwischen kontextbezogenen und kontextbezogenen CS ist wichtig, da Kontexte bei der pawlowschen Konditionierung mehrere Funktionen erfüllen können <sup>31</sup>. Ein Kontext kann das Ziel der Konditionierung (Kontextkonditionierung) oder der Modulation der Cue-Konditionierung sein. Wenn der Kontext die Effektivität eines Cues moduliert, aber nicht nur eine Antwort hervorruft, wird er als "Anlassgeber" bezeichnet. <sup>32</sup> In der Praxis ist der Testraum sehr wahrscheinlich der vorherrschende physikalische

Veröffentlichung	Paradigma	Kontext Manipulation	Maßnahmen: Während Aufgabe			UNS exp.	fMRI	Vor und nach der Aufgabe		Angst	STAI-S	Nach der Aufgabe	
			FPS	SCR	SCL			Erregung	Beeinflussen/ Wertigkeit			PANAS	Kontingenz
Kroes <i>et al.</i> , aktuelle Einreichung	CTX	iVR, 1a	✓	✓				✓	✓				✓
Troger <i>et al.</i> 74	CTX	iVR, 2b	✓	✓				✓	✓	✓	✓	✓	✓
Glottzbach 59	CTX	iVR, 2b	✓		✓			✓	✓	✓			✓
Glottzbach-Schoon <i>et al.</i> 56	CTX	iVR, 2b	✓		✓					✓			✓
Glottzbach-Schoon <i>et al.</i> 92	CTX	iVR, 2b	✓		✓					✓	✓	✓	✓
Glottzbach-Schoon <i>et al.</i> 58	CTX	iVR, 2b	✓		✓	✓				✓	✓	✓	✓
Andreatta <i>et al.</i> 40	CTX	iVR, 2b & c					✓			✓	✓	✓	✓
Andreatta <i>et al.</i> 48	CTX	iVR, 2b	✓		✓			✓	✓	✓		✓	✓
LaBar <i>et al.</i> 24	Cue in CTX	Testraum		✓									
Neuman <i>et al.</i> 26	Cue in CTX	Testraum				✓							
Schiller <i>et al.</i> 44	Cue in CTX	Testraum		✓									
Huff <i>et al.</i> 27	Cue in CTX	Testraum		✓									
Huff <i>et al.</i> 35	Cue in CTX	Voller iVR, 3		✓		✓							
Mühlberger <i>et al.</i> 75	Cue in CTX	iVR, 2b	✓							✓			
Dunsmoor <i>et al.</i> 37	Cue in CTX	VR, 3b	✓										
Ahs, <i>et al.</i> 39	Cue in CTX	VR, 3c		✓		✓				✓			
Baas <i>et al.</i> 30	Cue in CTX	2DMovie	✓							✓			✓
Baas <i>et al.</i> 76	Cue in CTX	2DMovie				✓				✓			✓
Grillon <i>et al.</i> 77	Cue in CTX	2DMovie	✓							✓			
Alvarez <i>et al.</i> 41	Cue in CTX	2DMovie	✓	✓						✓			
Alvarez <i>et al.</i> , 2008 94	Cue in CTX	2DMovie	✓										
Grillon <i>et al.</i> , 2008 95	Cue in CTX	2DMovie	✓										
Armonie <i>et al.</i> 28	Cue in CTX	2D statisch		✓			✓						
Milad <i>et al.</i> 29	Cue in CTX	2D statisch		✓									
Kalisch <i>et al.</i> 78	Cue in CTX	2D statisch		✓			✓						
Milad <i>et al.</i> 43	Cue in CTX	2D statisch		✓			✓						
Marschner <i>et al.</i> 79	Cue in CTX	2D statisch		✓		✓	✓						
Neumann <i>et al.</i> 80	Cue in CTX	2D statisch		✓		✓							
Pace-Schott <i>et al.</i> 81	Cue in CTX	2D statisch		✓									
Rougemont-Bucking <i>et al.</i> 82	Cue in CTX	2D statisch		✓			✓						
Van Ast <i>et al.</i> 83	Cue in CTX	2D statisch	✓	✓		✓			✓			✓	
Balooch <i>et al.</i> 84	Cue in CTX	2D statisch	✓			✓							
Haaker <i>et al.</i> 93	Cue in CTX	2D statisch		✓		✓	✓						
Haaker <i>et al.</i> 96 ***	Cue in CTX	2D statisch	✓	✓									✓
Londsdorf <i>et al.</i> , 2014 94	Cue in CTX	2D statisch	✓			✓							
Glenn <i>et al.</i> , 2014 98	Cue in CTX	2D statisch	✓			✓		✓					
Londsdorf <i>et al.</i> , 2015 85	Cue in CTX	2D statisch	✓		✓	✓							
Kastner <i>et al.</i> 95 **	Cue in CTX	2D statisch						✓	✓	✓			
Kroes <i>et al.</i> 45	Cue in CTX	2D statisch		✓			✓						✓
Haaker <i>et al.</i> 86	Cue in CTX	2D statisch		✓		✓							
Spouwer <i>et al.</i> 87	Cue in CTX	2D statisch	✓	✓				✓					✓
Hermann <i>et al.</i> 88	Cue in CTX	2D statisch		✓			✓						
Kuhn <i>et al.</i> 89	Stichwort in CTX-ES I	2D statisch	✓	✓	✓		✓		✓	✓			
Ameli <i>et al.</i> 90	Stichwort in CTX-ES I	N / A	✓					✓	✓		✓		
Grillon <i>et al.</i> 91	Stichwort in CTX-ES I	N / A	✓		✓			✓	✓				
Grillon <i>et al.</i> 73	Stichwort in CTX-ES I	N / A	✓							✓			

**Tabelle 1.** Literaturübersicht Kontextkonditionierung beim Menschen. Paradigma: CTX = Kontextkonditionierung, Konditionierungsparadigma, bei dem keine anderen Hinweise den Beginn des unkontingierten Stimulus signalisieren. Cue in CTX = Cue

Im Kontext signalisieren Paradigmen, in denen bestimmte Hinweise den Beginn des unkonditionierten Stimulus signalisieren, abhängig von dem Kontext, in dem sie auftreten. Cue in CTX-ITI = Cue im Kontext-Inter-Trial-Intervall, Paradigma, bei dem bestimmte Cues den Beginn des unkonditionierten Stimulus signalisieren und Abwehrreaktionen während Inter-Trial-Intervallen als Index für kontextbedingte Antworten verwendet werden. Kontextmanipulation: iVR = Immersive virtuelle Realität. Die Kontextmanipulation wird mithilfe einer am Kopf montierten Virtual-Reality-Anzeige erreicht, bei der Kopfbewegungen in Änderungen des Sichtfelds umgesetzt werden. Testraum = Kontextmanipulation wird erreicht, indem Teilnehmer physisch bewegt und in verschiedenen Laborräumen getestet werden. Full iVR = Full immersive Virtual Reality, Kontextmanipulation wird in einem raumgroßen Würfel (CAVE-like) erreicht, in dem die Umgebung auf die Wände projiziert wird. Boden-, Decken- und Kopfbewegungen führen zu Veränderungen im Sichtfeld. 2Dmovie = Kontextmanipulation ist ein 3D-Entwurf, der jedoch als Film auf einem 2D-Computerbildschirm dargestellt oder auf einen Bildschirm projiziert wird. 2D statisch = Kontextmanipulation wird durch Darstellung eines Hintergrundbildes erreicht. N / A = nicht zutreffend, diese Studien manipulieren den Kontext nicht, sondern nehmen Antworten während der Intervalle zwischen den Versuchen als Index für kontextbedingte Antworten. \* In dieser Studie wurde auch die Herzfrequenz während der Aufgabe gemessen. \*\* In dieser Studie wurde auch das EEG während der Aufgabe gemessen. \*\*\* In dieser Studie wurden auch die Angstbewertungen während der Aufgabe gemessen. + In dieser Studie wurden die Antworten während der Intervalle zwischen den Studien als Proxy für kontextbedingte Antworten bewertet. FPS = Angst potenziert Schreck; SCR = Hautleitfähigkeitsreaktionen; SCL = Hautleitwert; US exp. = Unbedingte Stimuluserwartungsbewertungen; fMRI = funktionelle Magnetresonanztomographie; STAI-S = State-Trait-Angstinventar-S; PANAS - Positive Affekt Negative Affektskala. Verweise: 24 -- 30, 35, 38 -- 40, 46, 48, 58, 59, 72, 74 -- 95. Wir entschuldigen uns für mögliche Fehler bei der Bewertung von Veröffentlichungen oder das Auslassen von Literatur.

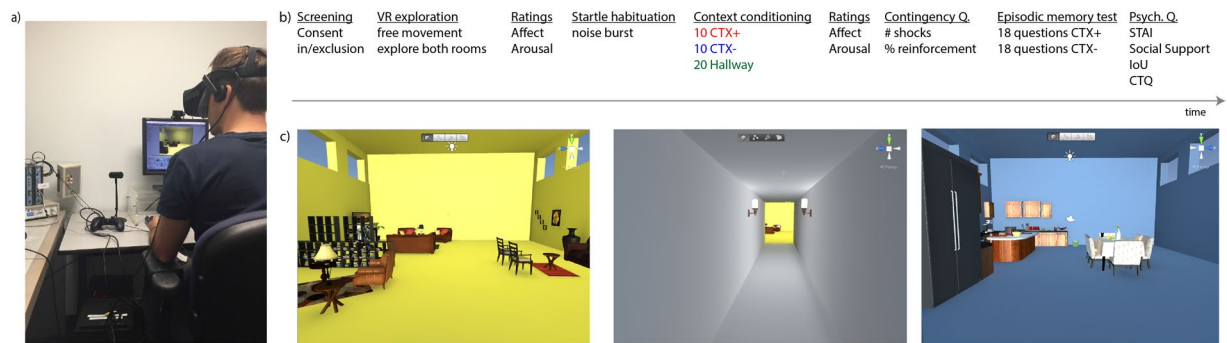
Kontext. Es stellt sich daher die Frage, was es für ein kontextuelles Lernsystem bedeutet, kontextbezogene CS (z. B. Hintergrundbilder auf einem Computerbildschirm) in einem übergeordneten Kontext (z. B. im Testraum oder sogar im gesamten Universitätsgebäude) zu erleben. Werden diese Arten von Reizen auch als „Kontexte“ verarbeitet, die Hippocampus-abhängige Lernsysteme rekrutieren [siehe Lit. 33] oder ist ein Amygdala-abhängiges Lernsystem ausreichend für assoziatives Bedrohungslernen 14?

Mithilfe der Virtual-Reality-Technologie können kontextbezogene Reize optimiert und die Wahrscheinlichkeit erhöht werden, dass die Kontextkonditionierung kontextbezogene Lernsysteme im Gehirn einbezieht. In erster Linie kann VR ein starkes Gefühl der „Präsenz“ hervorrufen, in dem Menschen eher im virtuellen Raum als in der realen Welt denken, sich verhalten, fühlen und das Gefühl haben, im virtuellen Raum zu sein<sup>34</sup>. Ein kritisches Merkmal von VR ist das Headset (oder das Headmounted-Display), das dazu beiträgt, sensorische Eingaben von außen zu reduzieren, und außerdem ermöglicht, Kopfbewegungen in visuelle Rotationen umzuwandeln, wodurch eine Bewegungsparallaxe für den Teilnehmer entsteht, wodurch das Seinsgefühl erhöht wird in eine virtuelle Umgebung vertieft und vom gegenwärtigen physischen Ort entfernt - als "Eintauchen" bezeichnet. Bisher haben nur eine Handvoll Kontextkonditionierungsstudien VR-Headsets integriert (Tabelle 1). VR wurde bisher noch nicht in großem Umfang eingesetzt, nur weil frühe Systeme kostspielig waren und in einigen Fällen viel Platz benötigten, z. 35]. Mit der kommerziellen Veröffentlichung von VR-Headsets ist die Möglichkeit, die Kontextkonditionierungsforschung zu erweitern, nun für nahezu jedes Forschungslabor verfügbar, das bereits die Konditionierung von Menschen mit psychophysiologischen Geräten untersucht. Zugängliche und validierte Protokolle für im Handel erhältliche VR-Systeme werden sich für die Untersuchung der Kontextkonditionierung beim Menschen als zunehmend nützlich erweisen.

Ziel der vorliegenden Studie war es, ein Kontextkonditionierungsprotokoll unter Verwendung des im Handel erhältlichen Headcount-Displays Oculus Rift (Oculus VR) und der plattformübergreifenden Spiel-Engine Unity (Unity Technologies, USA) zu entwickeln und zu testen. [www.unity3d.com](http://www.unity3d.com)). Wir berichten über die Methoden und Ergebnisse dieser Studie und beschreiben Hindernisse und mögliche Lösungen für das Studium von Lernen, Gedächtnis und Emotionen in iVR. Weitere Einzelheiten zum Protokoll und zu den Nebenergebnissen finden Sie in den ergänzenden Materialien. Das Protokoll und der gesamte Code werden der wissenschaftlichen Gemeinschaft frei zur Verfügung gestellt ([https://github.com/wemackey/Kroes\\_et al\\_VR](https://github.com/wemackey/Kroes_et al_VR)). Unsere Ergebnisse zeigen, dass das iVR-Kontextkonditionierungsprotokoll gut vertragen wurde und zur Erfassung subjektiver Bedrohungen, bedrohungsbedingter Abwehrreaktionen und expliziter Bedrohungsspeicher für den aversiven Kontext führte. Die Entwicklung eines frei verfügbaren Kontextkonditionierungsparadigmas unter Verwendung eines relativ erschwinglichen VR-Headsets und einer kostenlosen Spiel-Engine mit einer umfangreichen Online-Community ist ein praktischer Fortschritt, der die Untersuchung von Kontextprozessen beim Menschen in die Reichweite vieler Labors bringt.

## Materialien und Methoden

**Pilotstudien.** Das Kontextkonditionierungsprotokoll wurde ausgiebig getestet, um den Komfort des Probanden zu optimieren und zu testen, wie die experimentelle Kontrolle in immersiven VR-Umgebungen am besten aufrechterhalten werden kann. Eine wichtige Frage bei Pilottests war, ob Freiwillige die Bewegung der ersten Person in einer virtuellen Umgebung mithilfe eines Videospiel-Controllers selbst steuern oder die Bewegungssteuerung vom Subjekt entfernen und sie passiv durch die Umgebung führen können. Pilottests ergaben, dass die Möglichkeit der Probanden, ihre eigene Bewegung während der gesamten Kontextkonditionierungsaufgabe zu steuern, bei einer Reihe von Freiwilligen zu bewegungsbedingter Übelkeit führte. Teilnehmer mit wenig oder keiner Erfahrung mit Videospielen hatten während der Aufgabe Schwierigkeiten, sich insgesamt an den Controller-Einstellungen zu orientieren, da das VR-Headset eine Sicht auf ihre Hände verdeckte. In Ergänzung, Einige Freiwillige waren auch mit dem Navigationsaspekt der VR-Umgebung beschäftigt, auf Kosten der Bewältigung der Schock-Eventualitäten. Dies wurde bei der Nachbesprechung festgestellt, als einige der Probanden im Pilotversuch nicht beschreiben konnten, in welchem Raum der Schock auftrat, wie sie in einem Raum geschockt wurden, in dem sie nie einen Schock erhielten, oder den Schock einem eigenwilligen Verhalten falsch zuschrieben, z. was auch immer sie gerade taten, wie zum Beispiel einen Gegenstand in einem Raum genau zu betrachten. Für das hier beschriebene Hauptexperiment haben wir uns daher entschlossen, den Probanden zu erlauben, 2 Minuten vor der Kontextkonditionierungsaufgabe frei zu navigieren und die Umgebung zu erkunden, aber die Probanden hatten während der Kontextkonditionierungsaufgabe keine Kontrolle über die Navigation. Dies stellte sicher, dass die Teilnehmer zunächst konnten Dies wurde bei der Nachbesprechung festgestellt, als einige der Probanden im Pilotversuch nicht beschreiben konnten, in welchem Raum der Schock auftrat, wie sie in einem Raum geschockt wurden, in dem sie nie einen Schock erhielten, oder den Schock einem eigenwilligen Verhalten falsch zuschrieben, z. was auch immer sie gerade taten, wie zum Beispiel einen Gegenstand in einem Raum genau zu betrachten. Für das hier beschriebene Hauptexperiment haben wir uns daher entschlossen, den Probanden zu erlauben, 2 Minuten vor der Kontextkonditionierungsaufgabe frei zu navigieren und die Umgebung zu erkunden, aber die Probanden hatten während der Kontextkonditionierungsaufgabe keine Kontrolle über die Navigation.



**Abbildung 1.** iVR-Studiendesign. ((a)) iVR-Versuchsaufbau, der einen Teilnehmer (keinen tatsächlichen Teilnehmer) zeigt, der das am Kopf montierte Oculus Rift-Display trägt, während das Kontextkonditionierungsparadigma mit Unity auf einem Standard-Desktop dargestellt wird und Elektromyographie- und Hautleitfähigkeitsreaktionen gleichzeitig aufgezeichnet werden. ((b)) Zeitplan des experimentellen Designs. ((c)) 2D-Darstellung der beiden Räume und des Flurs in der iVR-Umgebung (Beachten Sie, dass die Steuertasten oben und oben rechts auf dem Bildschirm für die Teilnehmer nicht sichtbar waren).

Bilden Sie eine Darstellung der Umgebungen, während Sie sich frei bewegen können, und verhindern Sie, dass die Navigation während der eigentlichen Konditionierungsaufgabe eine Ablenkungsquelle darstellt. Die Einschränkung der Bewegungssteuerung war wirksam, da alle bis auf einen Teilnehmer des Hauptexperiments die Beziehung zwischen den Räumen und dem Schock am Ende der Studie explizit angeben konnten (siehe unten). Weitere Einzelheiten zur Pilotierung finden Sie in den ergänzenden Materialien.

**Teilnehmer.** Freiwillige für die endgültige Version der Aufgabe waren 22 erwachsene Freiwillige (10 Frauen; Durchschnittsalter)  $\pm$  SD:  $22,32 \pm 4,7$ ; Bereich 18–35). Zulassungsvoraussetzungen waren keine psychiatrische oder neurologische Vorgeschichte, keine Nominierung (mit Ausnahme von Paracetamol oder Ibuprofen) in den 72 Stunden vor dem Experiment, kein Alkoholkonsum 24 Stunden vor dem Experiment, normales oder normales Sehen, normales Hören, und nicht leicht anfällig für Reisekrankheit. Die Studie wurde vom Universitätskomitee für Aktivitäten mit menschlichen Probanden an der New York University genehmigt. Alle Teilnehmer gaben eine schriftliche Einverständniserklärung ab. Alle Methoden wurden gemäß der Deklaration von Helsinki durchgeführt.

**Unkonditionierter Reiz (US).** Der elektrische Schlag war ein 200-Millisekunden-Impuls, der unter Verwendung von vorgelierten Einwegelektroden, die an einen Stimulator von Grass Medical Instruments (Warwick, RI) angeschlossen waren, an das rechte Handgelenk abgegeben wurde. Die Schocks wurden unter Verwendung einer aufsteigenden Treppe kalibriert, beginnend mit einer Niederspannungseinstellung nahe einer wahrnehmbaren Schwelle und bis zu einem vom Teilnehmer als „maximal unangenehm, aber nicht schmerzhaft“ eingestuftem Wert gemäß den vorherigen Protokollen zur Bedrohungskonditionierung aus unserem Labor (z. B. Refs) <sup>36, 37</sup>.

**VR und Hörgeräte.** Die Teilnehmer trugen die Consumer-Version des Oculus Rift-Headsets während der gesamten Kontextkonditionierungsaufgabe (Abb. 1). Der Oculus Rift zeigt stereoskopische 3D-Bilder bei 106,19 Grad horizontal und 95,06 Grad vertikal (dh 100 Grad diagonal) bei 90 Hz an. Das Headset verfügt über ein Positionsverfolgungssystem, mit dem die Probanden volle 360° Bewegung haben können. Mit dem Oculus Rift können Kopfbewegungen in Rotationen im Sichtfeld übersetzt werden, wodurch eine Bewegungsparallaxe für den Teilnehmer entsteht. Wir haben die Kopfhörerkomponente des Oculus Rift-Headsets entfernt und die Probanden trugen Sennheiser HD280-Kopfhörer. Diese Kopfhörer bedeckten das Ohr vollständig und ermöglichten daher eine bessere Kontrolle der Klangdarstellung für die kurzen statischen akustischen Ausbrüche von weißem Rauschen, die verwendet wurden, um Augenblinzel-Schreckreaktionen hervorzurufen.

**Augenzwinkern erschrecken.** Die Reaktion des Augenzwinkerns ist ein Abwehrreflex zur Darstellung hervorstechender Reize, die häufig durch Elektromyographie (EMG) der Augenmuskeln gemessen werden. Startle wurde sowohl in Cue- als auch in Kontextkonditionierungsstudien am Menschen verwendet und bietet ein zuverlässiges und valides Maß für konditioniertes Lernen. Schreckreaktionen können durch die plötzliche Präsentation kurzer hervorstechender Reize wie lauter Geräusche ausgelöst werden, aber die Reaktion wird tendenziell unter Bedrohung verstärkt, was als „angstpotenzierter Schreck“ bezeichnet wird. Wir haben die EMG des rechten Orbicularis oculi-Muskels bei 1000 Hz unter Verwendung von zwei mit Elektrolytgel gefüllten Becherelektroden gemessen. Eine Masselektrode wurde an der rechten Hand angebracht. Erschreckende Sonden waren binaurale Ausbrüche von 100 dB weißem Rauschen, die für 50 Millisekunden präsentiert wurden. Die Reaktionen auf die Startle-Sonde wurden als maximale EMG-Reaktion 20–120 ms nach dem Einsetzen der Startle-Sonde quantifiziert, wobei ein Basislinienmaß der mittleren EMG-Größe in einem Zeitraum von 500 ms vor dem Einsetzen der Sonde subtrahiert wurde. Erschreckende Antworten wurden in transformiert 7- Scores (z- Punktzahl \* 10 + 50) wie in früheren Cue-Studien <sup>38, 39</sup>.

und Kontextkonditionierung <sup>40, 41</sup>. Bevor das Kontextkonditionierungsexperiment begann, hörten die Probanden 9 Startle-Sonden, während sie einen leeren grauen Bildschirm (ohne das VR-Headset) betrachteten, damit sich die Startle-Reaktionen gewöhnen konnten.

**Hautleitfähigkeit.** Die Hautleitfähigkeit wurde mit vorgelierten Schnappelektroden (BIOPAC EL509) gemessen, die auf der Hypothekar-Eminenz der Palmaroberfläche der nicht dominanten Hand platziert waren. Die Daten wurden unter Verwendung des BIOPACMP-100-Systems (Goleta, CA) gesammelt und unter Verwendung eines internen Analyseprogramms analysiert, das in Matlab (MathWorks) unter Verwendung von FieldTrip geschrieben wurde <sup>42</sup>. Die Daten wurden bei 5 Hz tiefpassgefiltert. Die Reaktionen auf Startle-Sonden und bei Übergängen in die verschiedenen Kontexte wurden als Spitze-Spitze-Amplitudenunterschied in der Hautleitfähigkeit der größten Ablenkung im Latenzzeitfenster von 0 bis 4,9 s nach Beginn des Ereignisses bestimmt (siehe Ergebnisse), um diese Reaktionen sicherzustellen.

konnte nicht durch andere Ereignisse (z. B. den Schock oder folgende Schreckenssonden) kontaminiert werden. Die Leitfähigkeitsreaktionen der rohen Haut wurden in Übereinstimmung mit früheren Studien [z. B. Refs 43 - - 47].

**Virtuelle Kontexte.** Die Virtual Reality-Umgebung wurde in Unity 5 (Unity Technologies, [www.unity3d.com](http://www.unity3d.com)). Das AC #-Skript wurde in Unity verwendet, um TTL-Impulse zu senden, um Stromschläge auszulösen und Ereignisse aufzuzeichnen

Timing in Peripheriegeräten (dh BIOPAC® Systems Inc.). Die Unity-Skripte und Assets sind verfügbar unter: [https://github.com/wemackey/Kroes\\_et al\\_VR](https://github.com/wemackey/Kroes_et al_VR).

Die Umgebung bestand aus einem virtuellen Wohnzimmer und einer Küche / Esszimmer

Raum über einen Flur verbunden (Abb. 1). Ein Raum hatte gelbe Wände, Decke und Boden und war als Wohnzimmer eingerichtet. Der andere Raum hatte blaue Wände, Decke und Boden und war als Küche mit Essbereich eingerichtet. Diese Räume wurden so konzipiert, dass sie in hohem Maße diskriminierbar sind, um eine Verallgemeinerung des kontextuellen Bedrohungslernens zu verhindern<sup>48</sup>.

Vor der Kontextkonditionierung erlaubten wir den Probanden, die Räume mit einem Gamecontroller frei zu erkunden. Dies ermöglichte es den Probanden, vor der Konditionierung eine Darstellung der Umwelt zu codieren, was laut Tierversuchen für den Erwerb einer Bedrohung für den Kontext von entscheidender Bedeutung ist [siehe Lit. 49].

Während der Kontextkonditionierungsaufgabe wurden die Teilnehmer auf einem durchgehend vordefinierten Weg passiv durch die beiden Räume geführt. Die Probanden hatten freie Bewegungsfreiheit und Rotation des Sichtfeldes, wurden jedoch gebeten, größtenteils still zu bleiben, um Bewegungsartefakte auf die physiologische Ausrüstung zu reduzieren. Der Weg begann im Flur und führte dann durch einen Raum zurück zum Flur, in einen Raum, zurück zum Flur usw. Die Probanden reisten jeweils 10 Sekunden lang 10 Mal durch jeden Raum. Jede Fahrt durch den Flur (insgesamt 20) dauerte 15 Sekunden. Wir haben einzigartige Wege geschaffen, damit die Probanden während des gesamten Experiments subtil unterschiedliche Reisen durch die Räume erlebten. Auf 4 Fahrten durch den Flur drehte sich der Weg um 180 Grad zurück und die Probanden kehrten in den Raum zurück, den sie gerade verlassen hatten. Der Zweck dieser „Rückfahrten“ bestand darin, die Teilnehmer daran zu hindern, den nächsten Raum mit absoluter Sicherheit vorherzusagen. Eine solche Pseudo-Randomisierung von CS-Studien ist in der Differentialkonditionierungsforschung Routine. In beiden Räumen und auf dem Flur wurden Geräuschsonden präsentiert. Schocks wurden nur in einem Raum (CTX +) verabreicht, nicht jedoch in dem anderen Raum (CTX -) oder der Flur. Wir haben die Reihenfolge der Startle-Sonden und Schocks für verschiedene Pfade pseudo-randomisiert, um die zeitliche Vorhersage der USA basierend auf den Startle-Sonden zu starten (siehe Tabelle mit ergänzenden Informationen) 1). Erschreckende Sonden und US können pseudozufällig zwischen 5 und 25 Sekunden nach dem Betreten eines Raums auftreten, mit der Einschränkung, dass zwischen jedem Ereignis 5 Sekunden liegen müssen. Geräuschsonden im Flur traten 5–10 Sekunden nach dem Eintritt auf.

**Valenz- und Erregungsbewertungen.** Valenz- und Erregungsbewertungen wurden unter Verwendung von Selbstbewertungspuppen erhalten<sup>50</sup> nach freiem Navigieren in den Räumen mit einem Gamecontroller, aber vor der Kontextkonditionierung und erneut nach der Kontextkonditionierung. Die Erregungsskala reicht von 1 = extrem negativ bis 10 = extrem positiv. Die Valenzskala reicht von 1 = extrem ruhig bis 10 = extrem aufgeregt.

**Retrospektive Schockschätzung und Notfallbewusstsein.** Die Teilnehmer wurden gebeten, die Anzahl der Schocks zu schätzen, die sie im blauen und gelben Raum erhalten hatten, und den Prozentsatz der Fälle zu schätzen, in denen sie einen Schock erhalten hatten, als sie sich im blauen und gelben Raum befanden [siehe Lit. 46].

**Postexperimenteller episodischer Gedächtnistest.** Ein Sondierungstest des episodischen Gedächtnisses bestand aus 18 Multiple-Choice-Fragen für jeden Raum (insgesamt 36 Fragen). Fragen untersuchten die Erinnerung daran, ob sich bestimmte Gegenstände in einem Raum befanden, sowie die Anzahl, Farbe und Position bestimmter Gegenstände. Für das gelbe Zimmer haben wir zum Beispiel gefragt: „Welche Farbe hatte der Teppich unter dem runden Tisch rechts, als Sie den Raum betraten? a) schwarz, b) rot, c) grün, d) blau“.

**iVR-Erfahrungsfragebogen.** Die Teilnehmer gaben an, wie sie sich während der Kontextkonditionierungsaufgabe fühlten: „Ich fühlte mich nicht unwohl“, „Ich fühlte mich ein wenig unwohl, aber nicht schlecht“, „Ich fühlte mich etwas unwohl“, „Ich fühlte mich mäßig unwohl und leicht übel“, „Ich fühlte mich sehr unwohl und sehr übel.“ Sie gaben auch ihre Erfahrungen mit der Virtual Reality-Technologie und dem Spielen von Videospielen im Allgemeinen an.

**Inventare und Angstfragebögen.** Die Teilnehmer haben das State-Trait-Anxiety-Inventar ausgefüllt<sup>51</sup>.

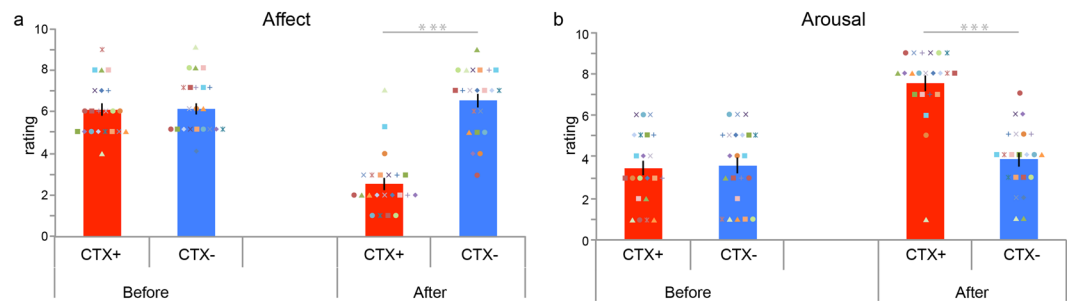
Unverträglichkeit der Unsicherheitsskala<sup>52</sup>, Berkman-Syme Index für soziale Netzwerke<sup>53</sup>, and Childhood Trauma Fragebogen

- Kurzform<sup>54</sup> am Ende der Studie.

**Verfahren.** Bei der Ankunft in der Studie (siehe Abb. 1) Die Teilnehmer erhielten einen kurzen Überblick über die Studie, der Informationen zum Oculus Rift-Headset und eine allgemeine Beschreibung der Konditionierungsaufgabe enthielt. Nach Einverständniserklärung wurde den Teilnehmern die Verwendung des Videospiel-Controllers erklärt und sie wurden gebeten, frei in einem „unendlichen Raum“ zu navigieren. Anschließend wurden sie mit der Oculus Rift-Schutzbrille ausgestattet und konnten die Räume und den Flur 2 Minuten lang erkunden, um die Vorbelichtung mit den Kontexten vor der Kontextkonditionierung zu fördern. Nach der freien Navigation wurde die Oculus Rift-Schutzbrille entfernt und die Teilnehmer bewerteten die Räume nach den Dimensionen Valenz und Erregung.

Dann wurden Schockelektroden angebracht und die Intensität wurde individuell kalibriert, gefolgt von der Platzierung von EMG- und SCR-Elektroden. Die Teilnehmer erhielten Kopfhörer und wurden angewiesen, laute, aber nicht unangenehme Geräuschsonden zu hören. Sie erhielten 9 Startsonden, um die Gewöhnungsreaktionen zu gewöhnen. Den Teilnehmern wurden dann 2D-gedruckte Bilder der Räume und des Flurs präsentiert und die folgenden Anweisungen gegeben:

*„Wir werden jetzt mit der Aufgabe beginnen. Sie können sich nicht bewegen, sondern bewegen sich auf einer Spur. Wenn Sie sich entweder im blauen oder im gelben Raum befinden, können Stromschläge auftreten. Beachten Sie, dass zwischen den Räumen und den Erschütterungen eine Beziehung besteht. Wenn Sie im Flur sind, erhalten Sie keine Stöße. Außerdem hören Sie während der gesamten Aufgabe Geräuschausbrüche. Können Sie mir sagen, was die beiden Räume sind, um sicherzustellen, dass Sie die Anweisungen verstanden haben? Auch in*



**Figur 2.** Die Kontextkonditionierung in iVR führt zum Erwerb einer subjektiven Bedrohung. Balkendiagramme, die die mittleren Affekt- und Erregungsbewertungen vor und nach der Kontextkonditionierung für die Bedrohung (CTX +, rot) und den sicheren Kontext (CTX) widerspiegeln -, Blau). Die Kontextkonditionierung führte zu mehr negativen Affektbewertungen ( **a**) und höhere Erregungsbewertungen ( **b**) für den Bedrohungs-kontext, hatte jedoch keinen Einfluss auf die Bewertungen für den sicheren Kontext. Fehlerbalken = sem Farbige geometrische Formen repräsentieren einzelne Datenpunkte. \*\*\*  $p < 0,001$ .

*In welchen Räumen kann man Schocks bekommen? Für das Studium ist es wichtig, dass Sie versuchen, während des Studiums so ruhig wie möglich zu bleiben und sich gerade auf Ihren Stuhl zu setzen. Achten Sie auf die Beziehung zwischen den Räumen und den Erschütterungen. Die Aufgabe beginnt im Flur. "*

Wir entscheiden uns für eine Version des weit verbreiteten semi-instruierten Konditionierungsverfahrens, um sicherzustellen, dass die Teilnehmer auf die Räume und Stöße achten, um die differenzielle Konditionierung zu unterstützen. Kritisch gesehen haben wir die Teilnehmer nicht über die genaue Kontingenz zwischen den Räumen und Schocks informiert, die sie daher aus der Verstärkung lernen mussten. Die Ergebnisse unseres Schreckens und der SCR-Maßnahmen (siehe unten) bestätigen, dass die Teilnehmer die Beziehung zwischen den Kontexten und den Schocks durch Verstärkung gelernt haben. *nicht* Anweisung.

Nach freier Navigation, Schockkalibrierung, Platzierung von Elektroden und Kopfhörern, erschreckender Gewöhnung und Anweisungen wurden die Teilnehmer erneut mit der Oculus Rift-Brille ausgestattet und die Aufgabe begann. Beachten Sie, dass den Teilnehmern ausdrücklich gesagt wurde, dass es eine Beziehung zwischen den Räumen und den Schocks gibt, aber nicht, welcher Raum mit Schocks verbunden ist, die sie durch Erfahrung lernen mussten, da einige Teilnehmer bei Pilottests eine illusorische Korrelation zwischen einem eigenwilligen Verhalten verbalisierten zufällig zum Zeitpunkt des Schocks (z. B. ein Objekt, auf das sie gerade schauten). Dies führte zu einer möglichen Verwirrung bei der Interpretation der Kontextkonditionierung an sich. Die iVR-Kontextkonditionierungsaufgabe dauerte 15 Minuten. Nach Abschluss der Aufgabe absolvierten die Probanden die Valenz- und Erregungsbewertungen.

**Statistiken.** Statistische Analysen wurden in SPSS (IBM SPSS Statistics Inc.) durchgeführt. Abhängige Maßnahmen wurden ANOVAs mit wiederholten Messungen unterzogen, und die Statistiken wurden gegebenenfalls von Greenhouse-Geisser oder Huyn-Feldt auf Nicht-Sphärizität korrigiert. Valenz- und Erregungsbewertungen wurden einer Zeit (vorher, nachher) unterzogen.  $\times$  Kontext (CTX +, CTX -)  $2 \times 2$  wiederholte Messungen ANOVA. Startle- und SCR-Antworten wurden einem Phasenkontext (früh, spät)  $\times$  (CTX +, CTX) unterzogen -, Flur)  $2 \times 3$  wiederholte Maßnahmen ANOVAs. Auf signifikante Ergebnisse von ANOVAs folgten gepaarte und unabhängige Stichproben-T-Tests. Meint  $\pm$  sem werden gegebenenfalls zur Verfügung gestellt, sofern nicht anders angegeben.

## Ergebnisse

Wir haben vorausgesagt, dass die Kontextkonditionierung in iVR zur Erfassung subjektiver und physiologischer Bedrohungsreaktionen und eines expliziten Bedrohungsgedächtnisses führen würde.

**iVR-Toleranz.** Die Teilnehmer tolerierten das immersive Virtual-Reality-Paradigma im Durchschnitt gut. Während der Aufgabe brachen keine Teilnehmer die Studie ab oder klagten über Reisekrankheit. Am Ende der Aufgabe gaben drei Teilnehmer (von 22) an: „Ich fühlte mich nicht unwohl“; sechs gaben an: „Ich fühlte mich ein bisschen unwohl, aber nicht schlecht“; fünf gaben an: „Ich fühlte mich etwas unwohl“; vier gaben an: „Ich fühlte mich mäßig unwohl und leicht übel“; und vier Teilnehmer gaben an: „Ich fühlte mich sehr unwohl und leicht übel.“ Keine Probanden berichteten: „Ich fühlte mich sehr unwohl und sehr übel“, was die extremste Option war.

**Subjektive Valenz- und Erregungsbewertungen.** Die Kontextkonditionierung führte zur Erfassung des konditionierten subjektiven Bedrohungsgedächtnisses.

Vor und nach der Kontextkonditionierungsaufgabe bewerteten die Teilnehmer CTX + und CTX - -

Raum auf Valenz (negativ-positiv) und Erregung (ruhig-erregt) auf einer 9-Punkte-Likert-Skala (Abb. 2). Valenzrat-

Die Einstellungen wurden von vor nach nach der Kontextkonditionierung geändert (Zeit)  $\times$  Kontext:  $F_{(1,21)} = 50,540$ ,  $p < 0,001$ ,  $\eta^2$   $p = 0,706$ .

Vollständige Ergebnisse von ANOVAs, T-Tests und deskriptiven Statistiken finden Sie in den ergänzenden Informationen. Nach der Kontextkonditionierung

bewerteten die Teilnehmer den Kontext, in dem sie eine elektrische Stimulation (CTX +) erhalten hatten, als

negativer als der Kontext, in dem sie nie eine elektrische Stimulation erhalten hatten (CTX -) ( $t_{(21)} = -9,495$ ,  $p < 0,001$ , Cohens  $d$ : 2,66). Dieser Effekt wurde von den Teilnehmern getrieben, die den CTX + nach dem

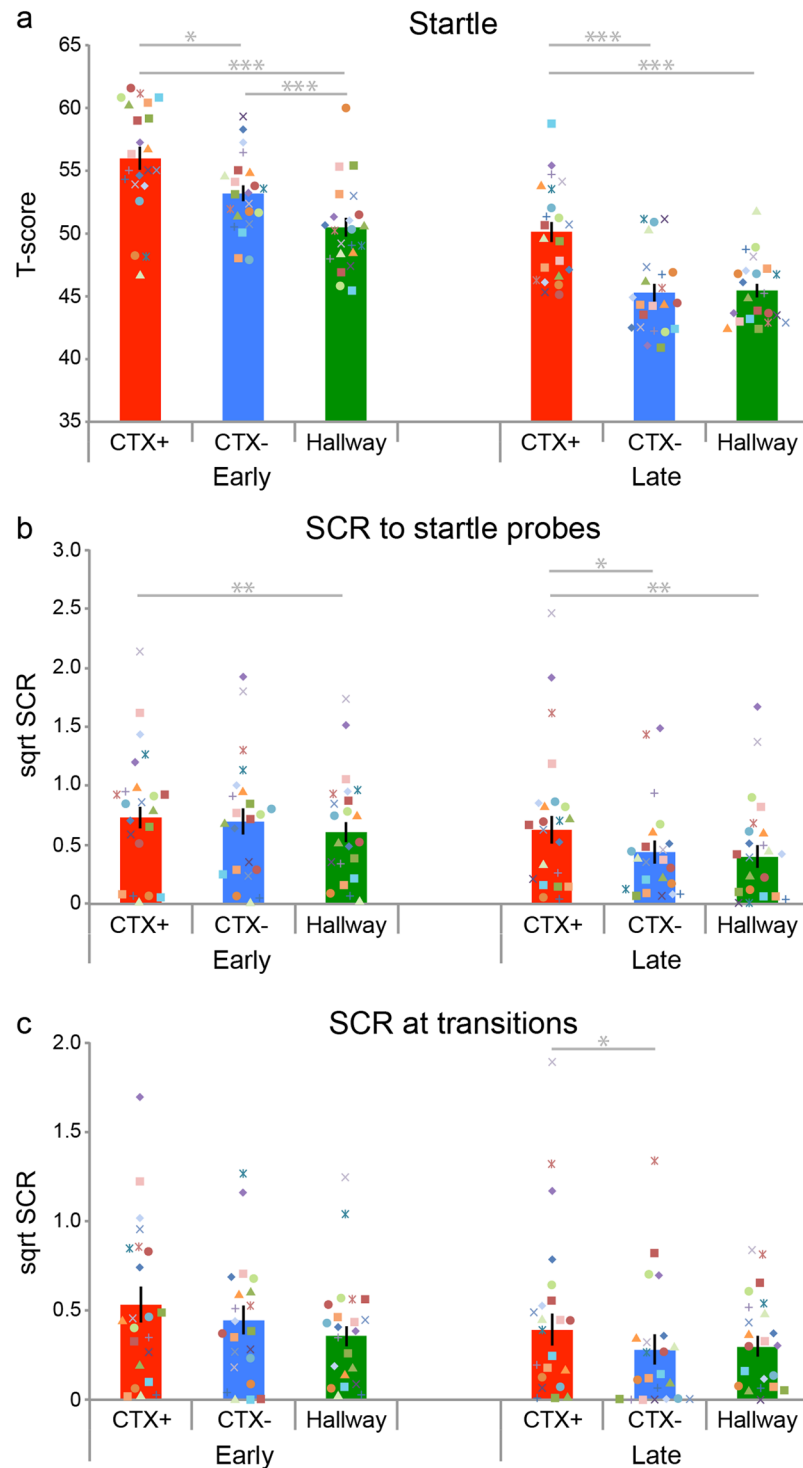
Kontextkonditionierungsaufgabe dann vor der Aufgabe ( $t_{(21)} = 8,549$ ,  $p < 0,001$ , Cohens  $d$ : 2,583). Erregungsbewertungen

auch geändert von vor zu nach Kontextkonditionierung (Zeit  $\times$  Kontext:  $F_{(1,21)} = 75,782$ ,  $p < 0,001$ ,  $\eta^2$   $p = 0,782$ ).

Nach der Konditionierung bewerteten die Teilnehmer den CTX + -Kontext als erregender als den CTX - - Kontext ( $t_{(21)} = 8,805$ ,  $p < 0,001$ , Cohens  $d$ :

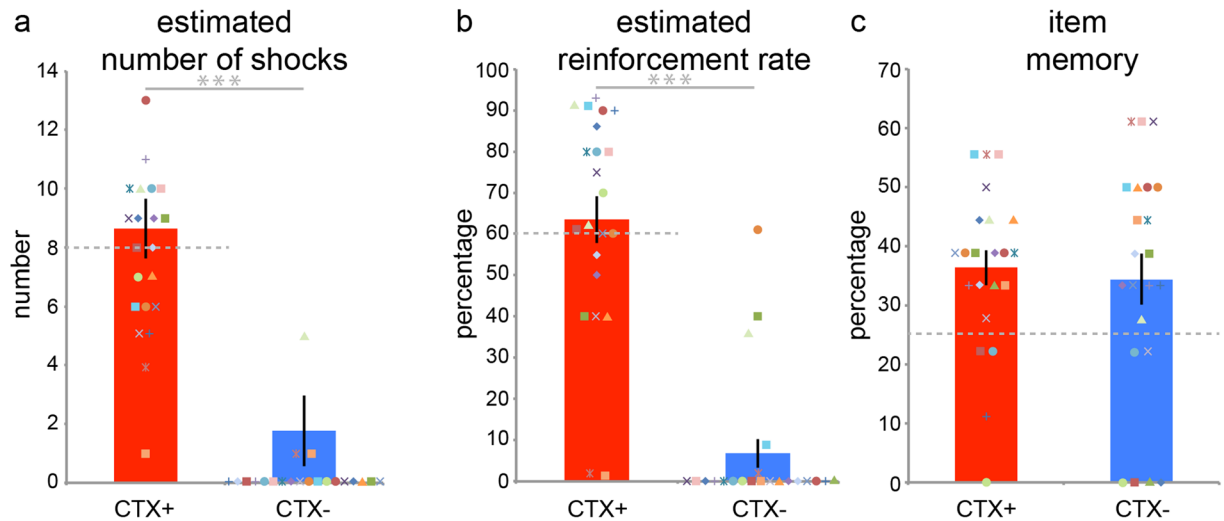
2,191) und dies resultierte speziell aus einem Anstieg der Erregungsbewertungen für den CTX +





**Figur 3.** Die Kontextkonditionierung in iVR führt zu akquisitionsbedingten Abwehrreaktionen. Balkendiagramme, die die mittleren Schreck- und Hautleitfähigkeitsreaktionen in der ersten Hälfte (früh) und zweiten Hälfte (spät) der Kontextkonditionierungsaufgabe für die Bedrohung (CTX +, rot) und den sicheren Kontext (CTX) widerspiegeln -, blau) und neutraler Kontext (Flur, grün). (( **a** )) Die Kontextkonditionierung führte zu stärkeren Elektromyographiereaktionen (dh Augenzwinkern), um die Sonden zu erschrecken, wenn die Teilnehmer den Bedrohungskontext durchquerten. (( **b** )) Die Kontextkonditionierung führte zu einer stärkeren Hautleitfähigkeit (dh Schwitzen), um die Sonden zu erschrecken, wenn die Teilnehmer den Bedrohungskontext durchquerten. (( **c** )) Die Kontextkonditionierung führte zu stärkeren Hautleitfähigkeitsreaktionen (dh Schwitzen), wenn die Teilnehmer in den Bedrohungskontext übergingen. Fehlerbalken = sem Farbige geometrische Formen repräsentieren einzelne Datenpunkte. \*  $p < 0,05$ , \*\*  $p < 0,01$ , \*\*\*  $p < 0,001$ .





**Figur 4.** Die Kontextkonditionierung führt zur Erfassung eines expliziten Bedrohungsspeichers. Balkendiagramme, die die mittlere geschätzte Anzahl empfangener Schocks widerspiegeln (a) und mittlere geschätzte Verstärkungsrate (b) für die Bedrohung (CTX +, rot), sicherer Kontext (CTX -, blau) am Ende des Versuchs getestet. Die gestrichelte graue Linie zeigt die tatsächliche Anzahl der verabreichten Schocks (a: 8 Schocks nur in CTX +) und die tatsächliche Verstärkungsrate (a: 8 Schocks an. b) 60% der CTX - Studien zeigten eine Schockabgabe. Nach der iVR-Konditionierung schätzten die Teilnehmer genau, dass sie im CTX + mehr Schocks erhalten hatten als im CTX - und assoziierte die CTX + mit einer höheren Verstärkungsrate als die CTX -. ((c) Balkendiagramme, die die mittleren Speicherwerte auf einem Fragebogen mit vier alternativen Auswahlspeichern widerspiegeln, testen den Speicher für Elemente, die in CTX + und CTX vorhanden waren -. Eine gestrichelte Linie zeigt die Wahrscheinlichkeitsstufe an (25%). Die Teilnehmer erinnerten sich an Elemente aus beiden Kontexten über der Änderung. Es gab keinen Unterschied im Elementenspeicher zwischen den Kontexten. Fehlerbalken = sem Farbige geometrische Formen repräsentieren einzelne Datenpunkte. \*\*\*  $p < 0,001$ .

Kontext von vor bis nach der Konditionierung ( $t_{(21)} = -9,383$ ,  $p < 0,001$ , Cohens  $d = 2,352$ ). Zusammenfassend gaben die Teilnehmer nach der Konditionierung an, dass der Bedrohungskontext negativer und erregender ist als der Kontrollkontext.

**Augenzwinkern erschrecken EMG-Reaktionen.** Die Kontextkonditionierung führte zur Akquisition von konditionierten Sternchen-Antworten (Phase  $\times$  Kontext:  $F_{(2,42)} = 2,469$ ,  $p = 0,097$ ,  $\eta^2_p = 0,105$ ) (Abb. 3a). Kritisch in der späten Phase der Konditionierungsteilnehmer zeigten im CTX - Kontext im Vergleich zum CTX verbesserte Schreckreaktionen - - Kontext ( $t_{(21)} = 4,078$ ,  $p = 0,001$ , Cohens  $d = 1,374$ ) und verglichen mit dem Flur ( $t_{(21)} = 4,775$ ,  $p < 0,001$ , Cohens  $d = 1,444$ ), aber kein Unterschied in den Schreckreaktionen im CTX - - Kontext im Vergleich zum Flur ( $t_{(21)} = -0,242$ ,  $p = 0,811$ , Cohens  $d = 0,061$ ). Wir fanden keine Hinweise darauf, dass die EMG-Ergebnisse durch STAI-T, IUS oder Kinder moderiert wurden. Hauben-Trauma-Scores, aber wir stellen fest, dass diese Scores in dieser gesunden Grundgesamtheit relativ niedrig und homogen waren. Die Kontextkonditionierung unter Verwendung von iVR führte somit zur Erfassung konditionierter EMG-Reaktionen auf den Bedrohungskontext (für Analysen von Versuch zu Versuch siehe ergänzende Informationen).

**Hautleitfähigkeitsreaktionen.** Obwohl SCR ein häufiges abhängiges Maß für phasische Reaktionen bei der Cue-Konditionierung ist, ist es weniger klar, wie elektrodermale Maßnahmen der sympathischen Erregung in die Kontextkonditionierung einbezogen werden können. Ein Ansatz besteht darin, das tonische Aktivitätsniveau über die Dauer des CTX + im Vergleich zum CTX zu messen -. In jedem Kontext traten jedoch erschreckende Sonden auf, und Schocks wurden nur in CTX + dargestellt, was die Analyse der Leitfähigkeitswerte der tonischen Haut erschwerte. Wir untersuchten daher die von der Startle-Sonde ausgelösten SCR und analysierten die SCR bei Eintritt des CTX +, CTX -, und Flur (Abb. 3b). Kontextkonditionierung

führte zur Erfassung konditionierter SCR für die Startle-Sonden (Phase)  $\times$  Kontext:  $F_{(2,42)} = 2,908$ ,  $p = 0,066$ ,  $\eta^2_p = 0,122$ ). Während der späten Phase der Konditionierung zeigten die Teilnehmer unter CTX + im Vergleich zu CTX eine stärkere Hautleitfähigkeit auf die Startle-Sonden - (( $t_{(21)} = 2,706$ ,  $p = 0,013$ , Cohens  $d = 0,522$ ) und verglichen mit dem Flur ( $t_{(21)} = 3,361$ ,  $p = 0,002$ , Cohens  $d = 0,415$ ), aber kein Unterschied in den Antworten während der CTX - - verglichen zum Flur ( $t_{(21)} = -0,455$ ,  $p = 0,654$ , Cohens  $d = 0,072$ ). Wir fanden daher eine Potenzierung von durch Schrecken hervorgerufenen SCR durch erlernte Bedrohung.

Die Potenzierung von SCR (oder Eye-Blink-Startle-EMG) unter Bedrohung spiegelt eine Kombination von vorausschauenden Reaktionen auf Bedrohungen (dh den Kontext) mit Abwehrreaktionen auf einen intrinsisch aversiven Stimulus (dh die Startle-Sonde) wider. Um eine Schätzung der vorausschauenden Reaktionen für sich zu erhalten, haben wir die Reaktionen des Hautverhaltens beim Übergang der Teilnehmer zwischen den Räumen und dem Flur bewertet (Abb. 3b). Mit Kontextbedingungen

Die Teilnehmer erwarben konditionierte SCR an Übergangspunkten (Phase)  $\times$  Kontext:  $F_{(2,42)} = 0,720$ ,  $p = 0,033$ ,  $\eta^2_p = 0,033$ , so dass die Teilnehmer während der späten Phase beim Übergang in CTX + größere Reaktionen zeigten als CTX - (( $t_{(21)} = 2,426$ ,  $p = 0,024$ , Cohens  $d = 0,453$ ) und Flur im Trend ( $t_{(21)} = 1,852$ ,  $p = 0,078$ , Cohens  $d = 0,285$ ), aber kein Unterschied zwischen dem Übergang in CTX - - im Vergleich zum Flur ( $t_{(21)} = -1,172$ ,  $p = 0,254$ , Cohens  $d = 0,201$ ).

Die Kontextkonditionierung unter Verwendung von iVR führte somit zur Erfassung potenziierter Schreck- und Hautleitfähigkeitsreaktionen im Bedrohungskontext und zur Erfassung vorausschauender Hautleitfähigkeitsreaktionen, wenn

Übergang in den Bedrohungskontext (für versuchsweise Analysen siehe ergänzende Informationen). Wir fanden keine Hinweise darauf, dass STAI-T-, IUS- oder Kindheitstrauma-Scores die SCR-Ergebnisse moderierten.

### Retrospektive Schockschätzung und Notfallbewusstsein. Nach Kontextkonditionierung

Wir haben die Teilnehmer gebeten, die Anzahl der Schocks zu schätzen, die sie in CTX + und CTX erhalten haben - und um abzuschätzen, wie oft in jedem Kontext ein Schock aufgetreten ist, dh die Verstärkungsrate (Abb. 4a, b). Die Teilnehmer schätzten, in CTX + mehr Schocks erhalten zu haben als in CTX - (( $t(21) = 8,839$ ,  $p < 0,001$ , Cohens  $d: 2,574$ ) und ihre Schätzung unterschied sich nicht von der tatsächlichen Anzahl der in CTX + erhaltenen Schocks (t-Test mit einer Stichprobe:  $t(21) = 0,632$ ,  $p = 0,535$ , Cohens  $d: 0,135$ ; tatsächliche Anzahl der Schocks = 8). In ähnlicher Weise schätzten die Teilnehmer eine höhere Verstärkungsrate für CTX + als für CTX - (( $t(21) = 8,063$ ,  $p < 0,001$ , Cohens  $d: 2,574$ ), was sich nicht von der tatsächlichen Verstärkungsrate von 60% für CTX + unterschied ( $t(21) = 0,616$ ,  $p = 0,545$ , Cohens  $d: 1,131$ ). Die Teilnehmer waren sich daher des Zusammenhangs zwischen den Schocks und dem bedrohlichen Kontext ausdrücklich bewusst, was darauf hindeutet, dass die allgemeine Neuheit der iVR-Erfahrung die explizite Kenntnis der CS-US-Eventualitäten nicht beeinträchtigte.

**Itemmemory.** Am Ende des Experiments testeten wir das episodische Gedächtnis auf bestimmte Gegenstände, die in jedem Raum vorhanden waren. Da Erregung ist weitgehend mit Verbesserungen des episodischen Gedächtnisses verbunden<sup>55</sup>. Wir schlussfolgerten, dass die Probanden möglicherweise Unterschiede im Speicher für Elemente aufweisen, auf die sie im CTX + im Vergleich zum CTX gestoßen sind -. Die Gedächtnisleistung lag insgesamt über dem Zufallsniveau (Fragebogen mit vier Alternativen = 25%) für CTX + ( $t(21) = 3,864$ ,  $p = 0,001$ , Cohens  $d: 0,824$ ) und CTX - (( $t(21) = 2,187$ ,  $p = 0,040$ , Cohens  $d: 0,466$ ). Es gab jedoch keinen Unterschied im Speicher für Objekte, die in der CTX + vorhanden waren, im Vergleich zur CTX - (( $t(21) = 0,598$ ,  $p = 0,557$ , Cohens  $d: 0,112$ ; CTX +: 36,363, 2,941, CTX -: 34,343, 4,273). Daher fanden wir keine Hinweise darauf, dass die kontextbedingte Aufgabe einen Einfluss auf das episodische Itemmemory hatte.

### Diskussion

Das Ziel dieser Studie war es, ein zuverlässiges neues Paradigma für die Kontextkonditionierung unter Verwendung eines im Handel erhältlichen iVR-Headsets und einer kostenlosen plattformübergreifenden Spiel-Engine zu entwickeln. Unsere Ergebnisse zeigen, dass unser iVR-Kontextkonditionierungsprotokoll gut vertragen wurde und zu einer zuverlässigen Erfassung subjektiver Bedrohungen (Erregung und Valenzen), bedrohungsbedingter Abwehrreaktionen (EMG-Schreckreaktionen und Hautleitfähigkeitsreaktionen auf Schreckensonden und in Erwartung des Übergangs in die bedrohlicher Kontext) sowie explizites Bedrohungsgedächtnis (Wissen darüber, wo und ungefähr wie viele Schocks gegeben wurden). Diese Ergebnisse ergänzen einen kleinen Teil der Literatur zur Kontextkonditionierung in VR (siehe Tabelle 1) und zeigen, dass iVR ein wirksames und zugängliches Instrument zur Untersuchung kontextbezogener Prozesse beim Menschen ist [siehe Lit. 56].

Die Entwicklung leicht verfügbarer iVR-Kontextkonditionierungsprotokolle ist ein entscheidender Schritt zur Überbrückung einer langjährigen Translationslücke zwischen der Forschung von Nagetieren und Menschen über die Rolle kontextbezogener Prozesse. Bei Nagetieren bieten Kontextkonditionierungsprotokolle einen umfassenden Einblick in Kontextprozesse bei erlernter Bedrohung<sup>7,9,12</sup>.

Die Verwendung von iVR ermöglicht es den Forschern nun, menschliche Teilnehmer in verschiedenen Umgebungen zu „platzen“ und gleichzeitig die experimentelle Kontrolle aufrechtzuerhalten, ähnlich wie bei der Kontextkonditionierungsforschung mit Nagetieren. Ein Vorteil von iVR-Kontextkonditionierungsprotokollen besteht darin, dass diese leicht angepasst werden können, um eine Vielzahl von Forschungsfragen zu beantworten. Zum Beispiel die Rolle von Kontextdarstellungen beim Aussterben, bei der Verallgemeinerung<sup>57</sup> und Erneuerung von Bedrohungsreaktionen<sup>58</sup>, die Rolle des Kontexts als Anlassgeber oder der Beitrag des Kontexts zur Vermeidung<sup>59</sup>. Gleichzeitig können menschliche Protokolle die Nagetierforschung erweitern, indem sie Messungen des expliziten Gedächtnisses und subjektiver Emotionen wie das Gefühl von Angst und Angst vor Diskussionen einbeziehen [siehe Lit. 60].

Um die neuronalen Mechanismen zu verstehen, die dem kontextuellen Bedrohungslernen beim Menschen zugrunde liegen, können zukünftige Studien die iVR-Kontextkonditionierungsprotokolle für die Kombination mit Elektroenzephalographie, Nahinfrarotspektroskopie oder transkranieller Magnetstimulation erweitern. Die Fähigkeit der früheren Methoden, die für kontextbezogene Bedrohungsprozesse kritischen tiefen Gehirnstrukturen - wie den Hippocampus-Komplex - zu untersuchen, ist jedoch begrenzt. Die funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT) kann verwendet werden, um solche tiefen Hirnstrukturen zu untersuchen. Kommerziell erhältliche iVR-Head-Mounted-Displays sind derzeit nicht MR-kompatibel und MR-kompatible VR-Displays sind kostspielig. Darüber hinaus induziert die Kopfbewegung in der fMRT Bewegungsartefakte, und daher kann eine der bestimmenden immersiven Funktionen von iVR-Anzeigen während der fMRT nicht genutzt werden. Eine Lösung besteht darin, die Teilnehmer vor der fMRT mit Bewegung vorab iVR-Kontexten auszusetzen und die Auswirkungen kontextbezogener Darstellungen ohne Bewegung während der fMRT zu untersuchen. Die fortlaufende Entwicklung von Eye-Tracking-iVR-Head-Mounted-Displays wird auch nützlich sein, um die Notwendigkeit von Kopfbewegungen zu verringern, um das Gefühl des Eintauchens zu induzieren, und kann auch zur Untersuchung neuronaler Prozesse verwendet werden.

Eine zweite Lücke, die durch die Entwicklung von iVR-Protokollen geschlossen wird, besteht zwischen Laborstudien und praktischen Erfahrungen, die mit der Entwicklung emotionaler Störungen zusammenhängen. Zukünftige Protokolle sollten Faktoren emotionaler Erfahrungen bewerten, die das Lernen beeinflussen, wie z. B. Bedrohungsintensität und egozentrische Distanz zu Bedrohungsreizen<sup>39,61,62</sup>.

In der aktuellen Studie berichten wir über Daten von 22 gesunden jungen Teilnehmern (eine Stichprobengröße, die mit der vorhandenen Literatur zur Konditionierung menschlicher Angstzustände übereinstimmt). Daher beachten wir bei der Erörterung dieser Ergebnisse die entsprechende Vorsicht und hoffen auf Versuche, sich aus anderen Labors und anderen zu replizieren Populationen. Da das iVR-Protokoll gut vertragen wurde, sollte es wichtig sein, die kontextbezogene Konditionierung in einer Vielzahl von Populationen, einschließlich psychiatrischer Patienten, zu bewerten. VR wird zunehmend als Behandlungsmethode für psychiatrische Störungen wie posttraumatische Belastungsstörungen eingesetzt<sup>63,65</sup>. Die VR-Expositionstherapie ist eine wirksame und validierte Behandlungsform, die besonders in Situationen von Vorteil ist, in denen *in vivo* Eine Exposition ist unpraktisch, unmöglich oder wird wahrscheinlich nicht toleriert<sup>66,67</sup>.

Da sich der Großteil der Forschung zur VR-Exposition zu Recht auf klinische Ergebnisse konzentriert, bleibt unklar, wie virtuelle Erfahrungen genau die Lernmechanismen einbeziehen, die dem Bedrohungs- und Sicherheitslernen zugrunde liegen. Eine kürzlich durchgeführte Untersuchung<sup>68</sup> bietet ein Beispiel für die Einbeziehung der jüngsten Fortschritte in der Neurobiologie des Lernens und Speicherns in eine VR-Expositionssituation. In dieser Studie wurden Teilnehmer mit Flugangst 10 Minuten nach einer Phobie-Erinnerung einer VR-Expositionsbehandlung unterzogen, einem Zeitfenster, das bei Menschen und Tieren gezeigt wurde, um die Rückkehr von Angstreaktionen zu verhindern<sup>69,70</sup>. Obwohl die Ergebnisse gemischt waren, bietet es ein Beispiel für das Einbringen von Wissen aus

der Bereich der assoziativen Lerntheorie und der Neurobiologie des Lernens und des Gedächtnisses zur Optimierung der VR- Behandlungsmethoden für angst- und stressbedingte Störungen.

Eine Einschränkung der vorliegenden Studie besteht darin, dass wir Freiwilligen nicht erlaubt haben, ihre Bewegung aus der ersten Person in der virtuellen Umgebung aktiv zu steuern. Wir haben dies getan, um das Auftreten von Reisekrankheit zu begrenzen, um zu verhindern, dass Anfänger einen Gamecontroller verwenden, und um die Ablenkung zu verringern. Dies hätte jedoch die gesamte immersive Erfahrung einschränken können. Leider haben wir kein subjektives Maß für das Eintauchen angegeben, sodass wir die Auswirkung unserer Manipulationen auf die immersive Erfahrung der Teilnehmer nicht beurteilen können. Eine Einschränkung, die zukünftige Studien berücksichtigen sollten. Untersuchungen an Nagetieren legen nahe, dass Selbstbewegung Prozesse beeinflussen kann, die der Bildung räumlicher Repräsentationen zugrunde liegen [siehe z. 71]. Wir haben eine Phase vor der Exposition eingeschlossen, in der Freiwillige die Bewegung der ersten Person steuern konnten, um das immersive Erlebnis zu verbessern und die anfängliche Bildung einer Darstellung der räumlichen Umgebung zu ermöglichen. In zukünftigen Studien könnte eine umfassendere Vorbelichtung Navigations- und Ablenkungsprobleme umgehen und möglicherweise die Selbstkontrolle der Bewegung im gesamten Paradigma ermöglichen. Darüber hinaus wird mit fortschreitender kommerzieller VR-Technologie das Risiko einer Reisekrankheit verringert. Darüber hinaus erwarten wir mit dem Aufkommen von Geräten, mit denen Hand- und Gliedmaßenbewegungen sowie gerichteter Klang in die iVR-Umgebung integriert werden können, dass die immersive Erfahrung zunimmt und dass Bewegung auch als Auslesung des menschlichen Bedrohungsgedächtnisses angesehen werden kann [siehe z. B. Refs 59, 72 und 73].

Wenn die vollständig immersive VR-Technologie weiterentwickelt und zugänglicher wird, wird sie als wichtiges Instrument für das Studium der Psychologie und der kognitiven Neurowissenschaften eingesetzt. Ein Bereich, der massiv zunehmen wird, ist die Untersuchung kontextbezogener Prozesse - ein Bereich, der hinter der Labortierforschung zurückgeblieben ist. Wir sind davon überzeugt, dass die Verfügbarkeit eines validierten iVR-Kontextkonditionierungsprotokolls, das der wissenschaftlichen Gemeinschaft frei zur Verfügung gestellt wird, ein entscheidender Schritt ist, um eine translatorische Lücke zwischen der Forschung von Nagetieren und Menschen hinsichtlich der Rolle von Kontextprozessen beim Lernen von Bedrohungen zu schließen. Bereitstellung eines ökologisch validen experimentellen Ansatzes zur Untersuchung kontextbezogener Beiträge zur Psychopathologie, der letztendlich zu optimaleren Behandlungsstrategien für angst- und stressbedingte Störungen führen kann.

## Verweise

- Bouton, ME, Westbrook, RF, Corcoran, KA & Maren, S. Kontextuelle und zeitliche Modulation des Aussterbens: Verhaltens- und biologische Mechanismen. *Biol. Psychiatry* **60**, 352–360, doi: [10.1016/j.biopsych.2005.12.015](https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2005.12.015) (2006).
- Maren, S., Phan, KL & Liberzon, I. Das kontextuelle Gehirn: Implikationen für Angstkonditionierung, Aussterben und Psychopathologie. *Nat. Rev. Neurosci.* **14**, 417–428, doi: [10.1038/nrn3492](https://doi.org/10.1038/nrn3492) (2013).
- Liberzon, I. & Abelson James L. Kontextverarbeitung und die Neurobiologie der posttraumatischen Belastungsstörung. *Neuron* **92**, 14–30, doi: [10.1016/j.neuron.2016.09.039](https://doi.org/10.1016/j.neuron.2016.09.039) (2016).
- Mineka, S. & Zinbarg, R. In *Nebraska Symposium on Motivation*, 1995: Perspektiven auf Angst, Panik und Angst. 43. 135–210 (University of Nebraska Press, 1996).
- Vervliet, B., Craske, MG & Hermans, D. Angst vor dem Aussterben und Rückfall: Stand der Technik. *Jährliche Überprüfung der klinischen Psychologie* **9**, 215–248, doi: [10.1146/annurev-clinpsy-050212-185542](https://doi.org/10.1146/annurev-clinpsy-050212-185542) (2013).
- Delgado, MR, Olsson, A. & Phelps, EA Ausweitung von Tiermodellen der Angstkonditionierung auf den Menschen. *Biologische Psychologie* **73**, 39–48, doi: [10.1016/j.biopsycho.2006.01.006](https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2006.01.006) (2006).
- Bouton, ME Kontext- und Verhaltensprozesse vom Aussterben bedroht. *Lernen. Mem.* **11**, 485–494, doi: [10.1101/lm.78804](https://doi.org/10.1101/lm.78804) (2004).
- Davis, M., Walker, DL, Miles, L. & Grillon, C. Phasisch gegen anhaltende Angst bei Ratten und Menschen: Rolle der erweiterten Amygdala bei Angst gegen Angst. *Neuropsychopharmakologie* **35**, 105–135, doi: [10.1038/npp.2009.109](https://doi.org/10.1038/npp.2009.109) (2010).
- Maren, S., Phan, KL & Liberzon, I. Das kontextuelle Gehirn: Implikationen für Angstkonditionierung, Aussterben und Psychopathologie. *Nat. Rev. Neurosci.* **14**, 417–428, doi: [10.1038/nrn3492](https://doi.org/10.1038/nrn3492) (2013).
- Rudy, JW, Huff, NC und Matus-Amat, P. Verständnis der kontextuellen Angstkonditionierung: Erkenntnisse aus einem Zwei-Prozess-Modell. *Neurosci. Biobehav. Rev.* **28**, 675–685, doi: [10.1016/j.neubiorev.2004.09.004](https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2004.09.004) (2004).
- Quirk, GJ & Mueller, D. Neuronale Mechanismen des Lernens und Wiederauffindens beim Aussterben. *Neuropsychopharmakologie* **33**, 56–72, doi: [10.1038/sj.npp.1301555](https://doi.org/10.1038/sj.npp.1301555) (2008).
- Myers, KM & Davis, M. Mechanismen des Aussterbens der Angst. *Mol. Psychiatry* **12**, 120–150 (2006).
- Kim, JJ & Fanselow, MS Modalitätsspezifische retrograde Amnesie der Angst. *Wissenschaft* **256**, 675–677, doi: [10.1126/science.1585183](https://doi.org/10.1126/science.1585183) (1992).
- Phillips, RG & LeDoux, JE Unterschiedlicher Beitrag von Amygdala und Hippocampus zur gezielten und kontextuellen Angstkonditionierung. *Behav. Neurosci.* **106**, 274–285 (1992).
- O'Keefe, J. & Nadel, L. *Der Hippocampus als kognitive Karte.* (Oxford University Press, 1978).
- Willett, BJ, Sanders, MJ, Anagnostaras, SG, Salbei, JR & Fanselow, MS Kontext Angst lernen in Abwesenheit des Hippocampus. *J. Neurosci.* **26**, 5484–5491, doi: [10.1523/jneurosci.2685-05.2006](https://doi.org/10.1523/jneurosci.2685-05.2006) (2006).
- Rudy, JW Kontextdarstellungen, Kontextfunktionen und das parahippocampal-hippocampal-System. *Lernen. Mem.* **16**, 573–585, doi: [10.1101/lm.1494409](https://doi.org/10.1101/lm.1494409) (2009).
- Somerville, LH, Whalen, PJ & Kelley, WM Menschlicher Bettkern der Stria Terminalis Indizes Hypervigilant Threat Monitoring. *Biol. Psychiatry* **68**, 416–424, doi: [10.1016/j.biopsych.2010.04.002](https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2010.04.002) (2010).
- Duvarci, S., Bauer, EP & Paré, D. Der BedNucleus der Stria Terminalis vermittelt interindividuelle Variationen in Angst und Furcht. *J. Neurosci.* **29**, 10357–10361, doi: [10.1523/jneurosci.2119-09.2009](https://doi.org/10.1523/jneurosci.2119-09.2009) (2009).
- Sullivan, GM *et al.* Läsionen im Bettkern der Stria terminalis stören das Corticosteron und die durch einen hervorgerufenen Gefrierreaktionen kontextuell, aber nicht durch einen bestimmten cue-bedingten Angstreiz. *Neurowissenschaften* **128**, 7–14, doi: [10.1016/j.neuroscience.2004.06.015](https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2004.06.015) (2004).
- Quirk, GJ, Russo, GK, Barron, JL und Lebron, K. Die Rolle des ventromedialen präfrontalen Kortex bei der Wiederherstellung der erloschenen Angst. *J. Neurosci.* **20**, 6225–6231 (2000).
- Sotres-Bayon, F., Sierra-Mercado, D., Pardilla-Delgado, E. und Quirk Gregory, J. Gating of Fear im prälimbischen Kortex durch Hippocampal- und Amygdala-Inputs. *Neuron* **76**, 804–812, doi: [10.1016/j.neuron.2012.09.028](https://doi.org/10.1016/j.neuron.2012.09.028) (2012).
- Herry, C. *et al.* Ein- und Ausschalten der Angst durch unterschiedliche neuronale Schaltkreise. *Natur* **454**, 600–606, doi: [10.1038/nature07166](https://doi.org/10.1038/nature07166) (2008).
- LaBar, KS & Phelps, EA Die Wiederherstellung der konditionierten Angst beim Menschen ist kontextabhängig und bei Amnesie beeinträchtigt. *Behav. Neurosci.* **119**, 677–686, doi: [10.1037/0735-7044.119.3.677](https://doi.org/10.1037/0735-7044.119.3.677) (2005).
- Schiller, D. *et al.* Hinweise auf Wiederherstellung der Angst nach sofortigem Aussterben bei Ratten und Menschen. *Lernen. Mem.* **15**, 394–402, doi: [10.1101/lm.909208](https://doi.org/10.1101/lm.909208) (2008).

26. Neumann, DL, Lipp, OV & Cory, SE Das Aussterben in mehreren Kontexten führt nicht unbedingt zu einer Abschwächung der Schockerwartung bei einem angstkonditionierenden Verfahren beim Menschen. *Behav. Res. Ther.* **45**, 385–394, doi: [10.1016/j.brat.2006.02.001](https://doi.org/10.1016/j.brat.2006.02.001) (2007).
27. Huff, NC, Hernandez, JA, Blanding, NQ und LaBar, KS Das verzögerte Aussterben mildert die bedingte Erneuerung der Angst und die spontane Genesung beim Menschen. *Behav. Neurosci.* **123**, 834–843, doi: [10.1037/a0016511](https://doi.org/10.1037/a0016511) (2009).
28. Armony, JL & Dolan, RJ Modulation auditorischer neuronaler Reaktionen durch einen visuellen Kontext bei der Konditionierung menschlicher Angst. *Neuroreport* **12**, 3407–3411 (2001).
29. Milad, MR, Orr, SP, Pitman, RK und Rauch, SL Kontextmodulation des Gedächtnisses für das Aussterben der Angst beim Menschen. *Psychophysiology* **42**, 456–464, doi: [10.1111/j.1469-8986.2005.00302.x](https://doi.org/10.1111/j.1469-8986.2005.00302.x) (2005).
30. Baas, JM, Nugent, M., Lissek, S., Pine, DS & Grillon, C. Angstkonditionierung in Virtual-Reality-Kontexten: ein neues Werkzeug für das Studium von Angstzuständen. *Biol. Psychiatrie* **55**, 1056–1060, doi: [10.1016/j.biopsych.2004.02.024](https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2004.02.024) (2004).
31. Bouton, ME Kontext, Mehrdeutigkeit und Verlernen: Rückfallquellen nach Aussterben des Verhaltens. *Biol. Psychiatrie* **52**, 976–986, doi: [10.1016/S0006-3223\(02\)01546-9](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(02)01546-9) (2002).
32. Holland, PC In *Psychologie des Lernens und der Motivation* Vol. Band 28 (Hrsg. L. Medin Douglas) 69–125 (Academic Press, 1992).
33. O'Reilly, RC & Rudy, JW Konjunktive Repräsentationen in Lernen und Gedächtnis: Prinzipien der kortikalen und hippocampalen Funktion. *Psychol. Rev.* **108**, 311–345 (2001).
34. Sanchez-Vives, MV & Slater, M. Von der Präsenz zum Bewusstsein durch die virtuelle Realität. *Nat Rev Neurosci* **6**, 332–339 (2005).
35. Huff, N. *et al.* Aufdecken kontextspezifischer konditionierter Angstgedächtnisse mit vollständiger virtueller Immersionsrealität. *Vorderseite. Behav. Neurosci.* **5**, doi: [10.3389/fnbeh.2011.00075](https://doi.org/10.3389/fnbeh.2011.00075) (2011).
36. LaBar, KS, Gatenby, JC, Gore, JC, LeDoux, JE und Phelps, EA Aktivierung der menschlichen Amygdala während des Erwerbs und der Auslöschung konditionierter Angst: eine fMRI-Studie in gemischten Studien. *Neuron* **20**, 937 (1998).
37. Dunsmoor, JE, Murty, VP, Davachi, L. & Phelps, EA Emotionales Lernen stärkt selektiv und rückwirkend die Erinnerungen an verwandte Ereignisse. *Natur* (2015).
38. Dunsmoor, JE, Ahs, F., Zielinski, DJ & LaBar, KS Das Aussterben in mehreren Virtual-Reality-Kontexten verringert die Angstwiederherstellung beim Menschen. *Neurobiol. Lernen. Mem.* **113**, 157–164, doi: [10.1016/j.nlm.2014.02.010](https://doi.org/10.1016/j.nlm.2014.02.010) (2014).
39. F. Åhs, JE Dunsmoor, D. Zielinski & KS LaBar Die räumliche Nähe verstärkt die Wertigkeit des emotionalen Gedächtnisses und die Vermeidung defensiver Ansätze. *Neuropsychologia* **70**, 476–485, doi: [10.1016/j.neuropsychologia.2014.12.018](https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2014.12.018) (2015).
40. Andreatta, M. *et al.* Anfängliche und anhaltende Gehirnreaktionen auf kontextbedingte Angstzustände beim Menschen. *Kortex* **63**, 352–363, doi: [10.1016/j.cortex.2014.09.014](https://doi.org/10.1016/j.cortex.2014.09.014) (2015).
41. Alvarez, RP, Johnson, L. & Grillon, C. Kontextspezifität des Aussterbens mit kurzer Verzögerung beim Menschen: Erneuerung des angstpotenzierten Schreckens in einer virtuellen Umgebung. *Lernen. Mem.* **14**, 247–253, doi: [10.1101/Im.493707](https://doi.org/10.1101/Im.493707) (2007).
42. Oostenveld, R., Fries, P., Maris, E. & Schoffelen, J.-M. Exkursion: Open Source-Software zur erweiterten Analyse von MEG-, EEG- und invasiven elektrophysiologischen Daten. *Computational Intelligence and Neuroscience Artikel-ID 156869*, 1–9, doi: [10.1155/2011/156869](https://doi.org/10.1155/2011/156869) (2011).
43. Milad, MR *et al.* Rückruf des Aussterbens der Angst bei Menschen Aktiviert den ventromedialen präfrontalen Kortex und den Hippocampus im Konzert. *Biol. Psychiatrie* **62**, 446–454 (2007).
44. Schiller, D., Levy, I., Niv, Y., LeDoux, JE & Phelps, EA Von der Angst zur Sicherheit und zurück: Umkehrung der Angst im menschlichen Gehirn. *J. Neurosci.* **28**, 11517–11525, doi: [10.1523/JNEUROSCI.2265-08.2008](https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2265-08.2008) (2008).
45. Dunsmoor, JE, Martin, A. & LaBar, KS Rolle des konzeptuellen Wissens beim Lernen und Beibehalten konditionierter Angst. *Biol. Psychol.* **89**, 300–305, doi: [10.1016/j.biopsycho.2011.11.002](https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2011.11.002) (2012).
46. Kroes, MCW *et al.* Wie die Verabreichung des Beta-Blockers Propranolol vor dem Aussterben die Rückkehr der Angst verhindern kann. *Neuropsychopharmakologie*. doi: [10.1038/npp.2015.315](https://doi.org/10.1038/npp.2015.315) (2015).
47. Klumpers, F. *et al.* Der dorsomediale präfrontale Kortex vermittelt den Einfluss der mit dem Serotonintransporter verbundenen polymorphen Region Genotyp für antizipatorische Bedrohungsreaktionen. *Biol. Psychiatrie* **78**, 582–589, doi: [10.1016/j.biopsych.2014.07.034](https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2014.07.034) (2015).
48. Andreatta, M., Leombruni, E., Glotzbach-Schoon, E., Pauli, P. & Mühlberger, A. Verallgemeinerung der kontextuellen Angst beim Menschen. *Verhaltenstherapie* **46**, 583–596, doi: [10.1016/j.beth.2014.12.008](https://doi.org/10.1016/j.beth.2014.12.008) (2015).
49. Fanselow, MS Assoziative vs. topografische Darstellungen des unmittelbaren Schockgefrierdefizits bei Ratten: Implikationen für die Reaktionsauswahlregeln für speziesspezifische Abwehrreaktionen. *Lernen. Motiv.* **17**, 16–39 (1986).
50. Bradley, MM & Lang, PJ Emotionsmessung: Die Puppe zur Selbsteinschätzung und das semantische Differential. *J. Behav. Ther. Exp. Psychiatrie* **25**, 49–59, doi: [10.1016/0005-7916\(94\)90063-9](https://doi.org/10.1016/0005-7916(94)90063-9) (1994).
51. Spielberger, CD *Handbuch für das State-Trait-Anxiety-Inventar*. (Consulting Psychologists Press, 1983).
52. Carleton, RN, Norton, MAPJ und Asmundson, GJG Angst vor dem Unbekannten: Eine Kurzversion der Skala für die Unverträglichkeit von Unsicherheiten. *J. Angststörung*. **21**, 105–117, doi: [10.1016/j.janxdis.2006.03.014](https://doi.org/10.1016/j.janxdis.2006.03.014) (2007).
53. Berkman, LF & Syme, SL Soziale Netzwerke, Host-Resistenz und Mortalität: Eine neunjährige Follow-up-Studie mit Bewohnern des Alameda County. *Am. J. Epidemiol.* **109**, 186–204 (1979).
54. Bernstein, DP *et al.* Entwicklung und Validierung einer kurzen Screening-Version des Childhood Trauma Questionnaire. *Kindesmissbrauch Negl.* **27**, 169–190, doi: [10.1016/S0145-2134\(02\)00541-0](https://doi.org/10.1016/S0145-2134(02)00541-0) (2003).
55. Cahill, L. & McGaugh, JL Mechanismen der emotionalen Erregung und des dauerhaften deklarativen Gedächtnisses. *Trends Neurosci.* **21**, 294–299 (1998).
56. Glotzbach-Schoon, E., Andreatta, M., Mühlberger, A. & Pauli, P. Kontextkonditionierung in der virtuellen Realität als Modell für pathologische Angst. *e-Neuroforum* **4**, 63–70, doi: [10.1007/s13295-013-0047-z](https://doi.org/10.1007/s13295-013-0047-z) (2013).
57. Andreatta, M., Neueder, D., Glotzbach-Schoon, E., Mühlberger, A. & Pauli, P. Auswirkungen der Kontextvorbelichtung und der Verzögerung bis zur Wiederherstellung der Angst auf die Verallgemeinerung der Kontextangst. *Lernen. Mem.* **24**, 43–54, doi: [10.1101/Im.044073.116](https://doi.org/10.1101/Im.044073.116) (2017).
58. Glotzbach-Schoon, E., Andreatta, M., Mühlberger, A. & Pauli, P. Wiederherstellung der kontextuellen Angst beim Menschen: Auswirkungen staatlicher Angst. *Int. J. Psychophysiol.* **98**, 557–566, doi: [10.1016/j.jpsycho.2015.07.013](https://doi.org/10.1016/j.jpsycho.2015.07.013) (2015).
59. E. Glotzbach, H. Ewald, M. Andreatta, P. Pauli & A. Mühlberger. Die kontextuelle Angstkonditionierung sagt ein nachfolgendes Vermeidungsverhalten in einer Virtual-Reality-Umgebung voraus. *Erkenntnis und Emotion* **26**, 1256–1272, doi: [10.1080/02699931.2012.656581](https://doi.org/10.1080/02699931.2012.656581) (2012).
60. LeDoux, JE Sich mit Angst auseinandersetzen. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, doi: [10.1073/pnas.1400335111](https://doi.org/10.1073/pnas.1400335111) (2014).
61. Dunsmoor, JE, Kroes, MCW, Braren, SH und Phelps, EA. *Behav. Neurosci.* (im Drücken Sie).
62. Foa, EB, Steketee, G. & Rothbaum, BO Verhaltens- / kognitive Konzeptualisierungen posttraumatischer Belastungsstörungen. *Verhalten Therapie* **20**, 155–176, doi: [10.1016/S0005-7894\(89\)80067-X](https://doi.org/10.1016/S0005-7894(89)80067-X) (1989).
63. Meyerbröker, K. & Emmelkamp, PMG Virtual-Reality-Expositionstherapie bei Angststörungen: eine systematische Überprüfung von Prozess- und Ergebnisstudien. *Drücken Sie. Angst* **27**, 933–944, doi: [10.1002/da.20734](https://doi.org/10.1002/da.20734) (2010).
64. Gerardi, M., Cukor, J., Difede, J., Rizzo, A. & Rothbaum, BO Expositionstherapie für virtuelle Realität bei posttraumatischer Belastungsstörung und anderen Angststörungen. *Aktuelle Psychiatrieberichte* **12**, 298–305, doi: [10.1007/s11920-010-0128-4](https://doi.org/10.1007/s11920-010-0128-4) (2010).
65. Gonçalves, R., Pedrozo, AL, Coutinho, ESF, Figueira, I. & Ventura, P. Wirksamkeit der Expositionstherapie mit virtueller Realität bei der Behandlung von PTBS: Eine systematische Übersicht. *PLUS EINST*, e48469, doi: [10.1371/journal.pone.0048469](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0048469) (2012).
66. Morina, N., Ijntema, H., Meyerbröker, K. & Emmelkamp, PMG Können Virtual-Reality-Expositionstherapiegewinne auf das reale Leben verallgemeinert werden? Ameta-Analyse von Studien mit Verhaltensbeurteilungen. *Behav. Res. Ther.* **74**, 18–24, doi: [10.1016/j.brat.2015.08.010](https://doi.org/10.1016/j.brat.2015.08.010) (2015).
67. Parsons, TD & Rizzo, AA Affektive Ergebnisse der Virtual-Reality-Expositionstherapie bei Angstzuständen und spezifischen Phobien: Ameta-Analyse. *J. Behav. Ther. Exp. Psychiatrie* **39**, 250–261, doi: [10.1016/j.jbtep.2007.07.007](https://doi.org/10.1016/j.jbtep.2007.07.007) (2008).

68. Maples-Keller, J. *et al.* Rekonsolidierung des Zielspeichers, um die Rückkehr der Angst bei Patienten mit Flugangst zu verhindern. *Drücken Sie. Angst Pub vor Druck*, doi: [10.1002/da.22626](https://doi.org/10.1002/da.22626) (2017).
69. Monfils, M.-H., Cowansage, KK, Klann, E. & LeDoux, JE. *Wissenschaft* **314**, 951–955, doi: [10.1126/science.1167975](https://doi.org/10.1126/science.1167975) (2009).
70. Schiller, D. *et al.* Verhinderung der Rückkehr der Angst beim Menschen durch Aktualisierung der Rekonsolidierung. *Natur* **463**, 49–53, doi: [10.1038/nature08637](https://doi.org/10.1038/nature08637) (2010).
71. Cei, A., Girardeau, G., Drieu, C., Kanbi, KE & Zugaro, M. Umgekehrte Theta-Sequenzen von Hippocampus-Zellansammlungen während der Rückwärtsfahrt. *Nat. Neurosci.* **17**, 719–724, doi: [10.1038/nn.3698](https://doi.org/10.1038/nn.3698) <http://www.nature.com/neuro/journal/v17/n5/abs/nn.3698.html> - Zusatzinformationen (2014).
72. Grillon, C., Baas, JMP, Cornwell, B. & Johnson, L. Kontextkonditionierung und Verhaltensvermeidung in einer Umgebung mit virtueller Realität: Effekt der Vorhersagbarkeit. *Biol. Psychiatrie* **60**, 752–759, doi: [10.1016/j.biopsych.2006.03.072](https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2006.03.072) (2006).
73. Fragkaki, I., Stins, J., Roelofs, K., Jongedijk, RA & Hagenaars, MA Tonische Immobilität differenziert Stressreaktionen bei PTBS. *Gehirn und Verhalten* **6**, e00546 - n / a, doi: [10.1002/brb3.546](https://doi.org/10.1002/brb3.546) (2016), doi: [10.1002/s00702-011-0757-8](https://doi.org/10.1002/s00702-011-0757-8) (2012).
74. Tröger, C., Ewald, H., Glotzbach, E., Pauli, P. & Mühlberger, A. Hemmt die Vorbelichtung die Konditionierung des Angstkontexts? Eine Virtual-Reality-Studie. *J. Neural Transm.* **119**, 709–719, doi: [10.1007/s00702-011-0757-8](https://doi.org/10.1007/s00702-011-0757-8) (2012).
75. Mühlberger, A. *et al.* Der BDNF Val66Met-Polymorphismus moduliert die Verallgemeinerung von Cued-Fear-Reaktionen auf einen neuartigen Kontext. *Neuropsychopharmakologie* **39**, 1187–1195, doi: [10.1038/npp.2013.320](https://doi.org/10.1038/npp.2013.320) (2014).
76. Baas, JMP & Heitland, I. Der Einfluss von Cue-Learning, Merkmalsangst und genetischer Variation des Serotonin-1A-Rezeptors auf die kontextbezogene Angst. *Int. J. Psychophysiol.* **98**, 506–514, doi: [10.1016/j.jpsycho.2014.10.016](https://doi.org/10.1016/j.jpsycho.2014.10.016) (2015).
77. Grillon, C., Levenson, J. & Pine, DS Eine Einzeldosis des selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmers Citalopram verschlimmert die Angst beim Menschen: Eine angstpotenzierte Schreckstudie. *Neuropsychopharmakologie* **32**, 225–231 (2006).
78. Kalisch, R. *et al.* Das kontextabhängige menschliche Extinktionsgedächtnis wird durch ein ventromediales präfrontales und hippocampales vermittelt Netzwerk. *J. Neurosci.* **26**, 9503–9511, doi: [10.1523/jneurosci.2021-06.2006](https://doi.org/10.1523/jneurosci.2021-06.2006) (2006).
79. Marschner, A., Kalisch, R., Vervliet, B., Vansteenwegen, D. & Büchel, C. Dissoziierbare Rollen für den Hippocampus und die Amygdala in Human Cued versus Context Fear Conditioning. *J. Neurosci.* **28**, 9030–9036, doi: [10.1523/jneurosci.1651-08.2008](https://doi.org/10.1523/jneurosci.1651-08.2008) (2008).
80. Neumann, DL & Longbottom, PL Die Erneuerung ausgelöschter konditionierter Angst mit angstrelevanten und angstrelevanten Reizen durch einen Kontextwechsel nach dem Aussterben. *Behav. Res. Ther.* **46**, 188–206, doi: [10.1016/j.brat.2007.12.004](https://doi.org/10.1016/j.brat.2007.12.004) (2008).
81. Pace-Schott, EF *et al.* Schlaf fördert die Verallgemeinerung des Aussterbens konditionierter Angst. *Schlaf* **32**, 19–26 (2009).
82. Rougemont-Bücking, A. *et al.* Veränderte Verarbeitung von Kontextinformationen während des Aussterbens der Angst bei PTBS: Eine fMRI-Studie. *ZNS Neurowissenschaften & Therapeutika* **17**, 227–236, doi: [10.1111/j.1755-5949.2010.00152.x](https://doi.org/10.1111/j.1755-5949.2010.00152.x) (2011).
83. van Ast, VA, Vervliet, B. & Kindt, M. Die kontextbezogene Kontrolle über den Ausdruck von Angst wird durch Cortisol beeinflusst. *Vorderseite. Behav. Neurosci.* **6**, 67, doi: [10.3389/fnbeh.2012.00067](https://doi.org/10.3389/fnbeh.2012.00067) (2012).
84. Balooch, SB, Neumann, DL & Boschen, MJ Die Extinktionsbehandlung in mehreren Kontexten schwächt die ABC-Erneuerung beim Menschen ab. *Behav. Res. Ther.* **50**, 604–609, doi: [10.1016/j.brat.2012.06.003](https://doi.org/10.1016/j.brat.2012.06.003) (2012).
85. Lonsdorf, TB *et al.* Geschlechtsunterschiede bei der Diskriminierung durch konditionierte Reize während des kontextabhängigen Angstlernens und dessen Wiederauffinden beim Menschen: Die Rolle des biologischen Geschlechts, der Verhütungsmittel und der Menstruationszyklusphasen. *Zeitschrift für Psychiatrie und Neurowissenschaften: JPN* **40**, 368–375, doi: [10.1503/140336](https://doi.org/10.1503/140336) (2015).
86. Haaker, J. *et al.* Mangelhafte hemmende Verarbeitung bei Merkmalsangst: Hinweise auf kontextabhängiges Angstlernen, Extinktionsrückruf und Erneuerung. *Biol. Psychol.* **111**, 65–72, doi: [10.1016/j.biopsycho.2015.07.010](https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2015.07.010) (2015).
87. Sijouwerman, R., Niehaus, J. & Lonsdorf, TB Kontextänderung nach Angstakquisition beeinflusst konditioniertes Reagieren und den zeitlichen Verlauf des Extinktionslernens - Implikationen für die Erneuerungsforschung. *Vorderseite. Behav. Neurosci.* **9**, doi: [10.3389/fnbeh.2015.00337](https://doi.org/10.3389/fnbeh.2015.00337) (2015).
88. Hermann, A., Stark, R., Milad, MR & Merz, CJ Die Erneuerung der konditionierten Angst in einem neuartigen Kontext ist mit der Aktivierung und Konnektivität des Hippocampus verbunden. *Soc. Cogn. Beeinflussen. Neurosci.*, doi: [10.1093/scan/nsw047](https://doi.org/10.1093/scan/nsw047) (2016).
89. Kuhn, M. *et al.* Konvergierende Evidenz für einen Einfluss einer funktionellen NOS-Genvariation auf angstbedingte Prozesse. *Sozialkognitiv und affektive Neurowissenschaften* **11**, 803–812 (2016).
90. Ameli, R., Ip, C. & Grillon, C. Kontextuelle angstpotenzierte Schreckkonditionierung beim Menschen: Replikation und Erweiterung. *Psychophysiology* **38**, 383–390, doi: [10.1111/1469-8986.3830383](https://doi.org/10.1111/1469-8986.3830383) (2001).
91. Grillon, C., Cordova, J., Morgan, CA, Charney, DS & Davis, M. Auswirkungen des Betablockers Propranolol auf die konditionierte und kontextbezogene Angstkonditionierung beim Menschen. *Psychopharmakologie (Berl)*. **175**, 342–352, doi: [10.1007/s00213-004-1819-5](https://doi.org/10.1007/s00213-004-1819-5) (2004).
92. Glotzbach-Schoon, E. *et al.* Die kontextbezogene Angstkonditionierung in der virtuellen Realität wird durch 5HTTLPR- und NPSR1-Polymorphismen beeinflusst: Auswirkungen auf Angst-potenziierten Schrecken. *Vorderseite. Behav. Neurosci.* **7**, doi: [10.3389/fnbeh.2013.00031](https://doi.org/10.3389/fnbeh.2013.00031) (2013).
93. Haaker, J. *et al.* Eine Einzeldosis L-Dopa macht Extinktionserinnerungen kontextunabhängig und verhindert die Rückkehr der Angst. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **110**, E2428 - E2436, doi: [10.1073/pnas.1303061110](https://doi.org/10.1073/pnas.1303061110) (2013).
94. Lonsdorf, TB, Haaker, J. & Kalisch, R. Die Langzeitexpression menschlicher kontextueller Angst- und Extinktionserinnerungen umfasst Amygdala, Hippocampus und ventromediales präfrontalen Kortex: eine Wiederherstellungsstudie in zwei unabhängigen Proben. *Soc. Cogn. Beeinflussen. Neurosci.* **9**, 1973–1983, doi: [10.1093/scan/nsu018](https://doi.org/10.1093/scan/nsu018) (2014).
95. Kastner, AK, Pauli, P. & Wieser, MJ Anhaltende Aufmerksamkeit bei der Kontextkonditionierung: Hinweise auf stationäre VEPs. *Int. J. J. Psychophysiol.* **98**, 546–556, doi: [10.1016/j.jpsycho.2015.03.005](https://doi.org/10.1016/j.jpsycho.2015.03.005) (2015).
96. Alvarez RP, Biggs A, Chen G, Pine DS & Grillon C (2008). Kontextuelle Angstkonditionierung beim Menschen: Beiträge von Cortical-Hippocampus und Amygdala. *Journal of Neuroscience*. **28** ( 24), 6211–6, doi: [10.1523/JNEUROSCI.1246-08](https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1246-08) (2008).
97. Grillon C, Alvarez RP, Johnson L und Chavis C. Kontextspezifische Spezifität des Aussterbens der Verzögerung, jedoch keine Spur-Eyeblick-Konditionierung beim Menschen. *Lernen & Gedächtnis*, **15** ( 6), 387–389. Doi: [10.1101/lm.855708](https://doi.org/10.1101/lm.855708) (2008).
98. Glenn DE, Minor TR, Vervliet B und Craske MG (2014). Die Wirkung von Glukose auf die Hippocampus-abhängige kontextuelle Angstkonditionierung. *Biologische Psychiatrie*. **75**, 847–854, <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopsych.2013.09.022> (2014).

## Danksagung

Die Autoren danken Phillipe Kleefeld für die Unterstützung bei frühen Pilottests. Diese Forschung wurde durch ein NIHM097085-Stipendium an EAP unterstützt. MCWK wird durch ein H2020-Marie-Sklodowska-Curie-Stipendium und ein Stipendium der Society in Science - BrancoWeiss unterstützt. JED wird von einem NIHPathway to Independence Award K99 / R00MH106719 unterstützt. Die Autoren erklären keine Interessenkonflikte.

## Autorenbeiträge

MCWK, JED und WM entwarfen die Experimente; MCWK, JED und MM führten Experimente durch; MCWK, JED und MM analysierten experimentelle Ergebnisse; MCWK, JED hat das Manuskript geschrieben; Alle Autoren haben das endgültige Manuskript geprüft und genehmigt.

## zusätzliche Information

**Zusatzinformationen** begleitet dieses Papier bei doi: [10.1038/s41598-017-08184-7](https://doi.org/10.1038/s41598-017-08184-7)

**Konkurrierende Interessen:** Die Autoren erklären, dass sie keine konkurrierenden Interessen haben.

**Anmerkung des Herausgebers:** Springer Nature bleibt in Bezug auf Zuständigkeitsansprüche in veröffentlichten Karten und institutionellen Zugehörigkeiten neutral.



**Uneingeschränkter Zugang** Dieser Artikel ist unter einer Creative Commons Attribution 4.0 International-Lizenz lizenziert, die die Verwendung, Weitergabe, Anpassung, Verbreitung und Reproduktion in jedem Medium oder Format ermöglicht, sofern Sie dem / den ursprünglichen Autor (en) und der Quelle eine angemessene Anerkennung geben Verknüpfen Sie mit der Creative Commons-Lizenz und geben Sie an, ob Änderungen vorgenommen wurden. Die Bilder oder anderes Material von Drittanbietern in diesem Artikel sind in der Creative Commons-Lizenz des Artikels enthalten, sofern in einer Kreditlinie für das Material nichts anderes angegeben ist. Wenn das Material nicht in der Creative Commons-Lizenz des Artikels enthalten ist und Ihre beabsichtigte Verwendung nicht durch gesetzliche Bestimmungen zulässig ist oder die zulässige Verwendung überschreitet, müssen Sie die Erlaubnis direkt vom Inhaber des Urheberrechts einholen. Um eine Kopie dieser Lizenz anzuzeigen, besuchen Sie <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

© Der / die Autor (en) 2017