



Die kontextuelle Angstkonditionierung in der virtuellen Realität wird durch beeinflusst *5HTTLPR* und *NPSR1* Polymorphismen: Auswirkungen auf Angst-potenziierten Schrecken

Evelyn Glotzbach-Schoon¹, Marta Andreatta¹, Andreas Reif², Heike Ewald¹, Christian Tröger¹, Christian Baumann^{1,2}, Jürgen Deckert², Andreas Mühlberger^{1,3} und Paul Pauli^{1*}

¹Institut für Psychologie I, Biologische Psychologie, Klinische Psychologie und Psychotherapie, Universität Würzburg, Würzburg

²Klinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie, Universität Würzburg, Würzburg

³Institut für Psychologie, Lehrstuhl für Klinische Psychologie und Psychotherapie, Universität Regensburg, Regensburg

Bearbeitet von:

Inga D. Neumann, Universität Regensburg

Rezensiert von:

Francesca Cirulli, Istituto Superiore di Sanità, Italien

Harmen J. Krugers, Universität Amsterdam, Niederlande

* Korrespondenz:

Paul Pauli, Abteilung für Psychologie I, Biologische Psychologie, Klinische Psychologie und Psychotherapie, Universität Würzburg, Marcusstr. 9-11, 97070 Würzburg, Deutschland.
Email: pauli@psychologie.uni-wuerzburg.de

Die Serotonin (5-HT) - und Neuropeptid S (NPS) -Systeme werden als wichtige genetische Modulatoren von Angst und anhaltender Angst diskutiert, die zur Ätiologie von Angststörungen beitragen. Anhaltende Angst ist ein entscheidendes Merkmal der meisten Angststörungen, die sich wahrscheinlich durch kontextuelle Angstkonditionierung entwickeln. Diese Studie untersuchte, ob und wie genetische Veränderungen des 5-HT- und des NPS-Systems sowie deren Wechselwirkung die kontextbezogene Angstkonditionierung modulieren. Insbesondere funktionieren polymorphe Varianten in den Genen, die für den 5-HT-Transporter kodieren (*5HTT*) und der NPS-Rezeptor (*NPSR1*) waren gelernt. Eine große Gruppe gesunder Freiwilliger wurde daher geschichtet *5HTTLPR* (S + vs. LL Carrier) und *NPSR1* rs324981 (T + vs. AA-Träger) Polymorphismen, die zu vier Genotypgruppen (S + / T +, S + / AA, LL / T +, LL / AA) mit jeweils 20 Teilnehmern führen. Alle Teilnehmer wurden anhand eines VR-Paradigmas (Virtual Reality) einer kontextuellen Angstkonditionierung und -auslöschung unterzogen. Während der Akquisition wurde ein virtueller Büroraum (Angstkontext, CXT +) mit einem unvorhersehbaren elektrischen Stimulus (unkonditionierter Stimulus, US) gepaart, während ein anderer virtueller Büroraum mit keinem US (Sicherheitskontext, CXT) gepaart wurde -. Während des Aussterbens wurden keine US verabreicht. Angstreaktionen wurden durch angstpotenzierten Schrecken und Bewertungen quantifiziert. Vor allem haben wir ein Gen gefunden × Geninteraktion auf angstpotenziertem Schrecken. Nur Träger beider Risiko-Allele (S + / T +) zeigten in CXT + im Vergleich zu CXT höhere Schreckreaktionen -. Im Gegensatz dazu wurden die Angstbewertungen nur durch die beeinflusst *NPSR1* Polymorphismus mit AA-Trägern, die im Vergleich zu CXT höhere Angstbewertungen bei CXT + zeigen -. Unsere Ergebnisse sprechen für eine zweistufige Darstellung der Angstkonditionierung mit unterschiedlichen Auswirkungen auf implizite und explizite Angstreaktionen. Eine verbesserte kontextbezogene Angstkonditionierung, wie sie sich in potenzierten Schreckreaktionen widerspiegelt, kann ein Endophenotyp für Angststörungen sein.

Schlüsselwörter: *5HTTLPR*, *NPSR1*, Gen × Geninteraktion, kontextuelle Angstkonditionierung, angstpotenzierter Schreck

EINFÜHRUNG

Assoziative Lernprozesse sind entscheidend für die Entwicklung von Angststörungen (Mineur und Zinbarg, 2006). Die Cued-Furcht-Konditionierung, die eine einfache Form des assoziativen Lernens darstellt, wird als Modell für phasische Angst und Phobien angesehen (Grillon, 2002). Bei der Cue-Angst-Konditionierung wird ein diskreter Cue (konditionierter Stimulus, CS) vorhersehbar mit einem aversiven Ereignis (nicht konditionierter Stimulus, US) gepaart. Im Gegensatz dazu kann die kontextbezogene Angstkonditionierung als Modell für anhaltende und chronische Angst dienen, da die USA nicht an einen bestimmten Hinweis gebunden sind und daher als unvorhersehbares Ereignis erlebt werden (Grillon, 2008). Tier- und Humanstudien zeigen, dass anhaltende Angstreaktionen auf Kontexte, die mit unvorhersehbaren Stressfaktoren verbunden sind, durch die Amygdala vermittelt werden, insbesondere durch den Bettkern der Stria terminalis (BNST) und des Hippocampus (Alvarez et al., 2008, 2011; Marschner et al., 2008; Barot et al., 2009; Luyten et al., 2011). Wichtig ist, dass eine erhöhte kontextbezogene Angst, die durch unvorhersehbare aversive Ereignisse hervorgerufen wird, wichtig sein kann

pathogener Marker für Panikstörung und posttraumatischen Stress Störung (PTBS) (Grillon et al., 2008, 2009).

Obwohl bedrohliche Erfahrungen und Lebensstress gewesen sind Berichten zufolge erhöht sich das Risiko für Angststörungen (Watanabe et al., 2005; Melchior et al., 2007) wird die Wirkung von Umweltstress auch durch eine genetische Diathese gemildert (Nugent et al., 2011). Unterstützt diese Ansicht, ein genetischer Beitrag zur Ätiologie von Angststörungen (Gordon und Hen, 2004; Leonardo und Hen, 2006) und Konditionierung zu fürchten (Merrill et al., 1999; Hettema et al., 2003; Lonsdorf und Kalisch, 2011) Wurde nachgewiesen. Insbesondere ein Polymorphismus innerhalb der Promotorregion des Serotonintransporter (5-HTT) -Gens (*SLC6A4*, *5HTT*) Es wurde gezeigt, dass sich auf Chromosom 17q11.1-q12 eine wichtige Rolle bei der Angst vor Merkmalen und bei Angststörungen spielt (Lesch et al., 1996; Amstadter et al., 2009; Skelton et al., 2012). Das kurze (S) Allel des *5HTT* Genpolymorphismus (*5HTTLPR*) führt zu weniger Ausdruck von *5HTT* mRNA führt vermutlich zu einer verringerten Serotonin-Wiederaufnahme im Vergleich zur langen (L) -Variante (Hariri und Holmes,

2006). Das S-Allel ist mit einer hohen Angst vor Merkmalen und einer erhöhten Amygdala-Aktivierung gegenüber emotionalen Reizen verbunden (Hariri et al., 2002; Heinz et al., 2005; Canli und Lesch, 2007; Dannlowski et al., 2010). Studien zur Cue-Angstkonditionierung unter Verwendung von Schreckreflex als Indikator für erlernte Angst zeigen eine stärkere Angstkonditionierung in S im Vergleich zu LL-Allelträgern (Lonsdorf et al., 2009; Klumbers et al., 2012), obwohl die Herunterregulierung der Angst nach dem Versatz eines Angst-Cues (CS +) nicht durch die *5HTTLPR*-Polymorphismen (Klumbers et al., 2012). Diese Ergebnisse legen nahe, dass S-Allelträger durch schnelleres Angstlernen und / oder stärkere Angstreaktivität gekennzeichnet sind als LL-Allelträger, aber die Angstregulation scheint durch diesen Genotyp nicht beeinflusst zu werden. Interessanterweise wird das Aussterben des angstpotenzierten Schreckens in S-Allelträgern zusätzlich durch die beeinflusst *COMT* val158met Polymorphismus des Katechol- O-Methyltransferase-Gen (*COMT*). Nur die S-Allelträger, die zusätzlich zwei Met-Allele (met / met) der *COMT* Der val158met-Polymorphismus zeigt während der Extinktion verstärkte Schreckreaktionen auf CS +, was ein Gen zeigt × Geninteraktion im Zusammenhang mit dem Aussterben der Angst (Lonsdorf et al., 2009).

Das kürzlich entdeckte Neuropeptid S (NPS) und sein Rezeptor (NPSR) scheinen auch die Erregungs-, Angst- und Angstreaktionen zu beeinflussen. *NPSR* Es wurde festgestellt, dass mRNA in der Amygdala, im Hippocampus und im paraventriculären hypothalamischen Kern im Rattenhirn stark exprimiert wird (Xu et al., 2007; Jüngling et al., 2008). Die Bindung von NPS an seinen Rezeptor führt zu einer erhöhten glutamatergen Übertragung auf interkalierte GABAerge Neuronen in der Amygdala (Jüngling et al., 2008). Bei Nagetieren hat die NPS-Injektion angstlösende Wirkungen, nämlich die Verringerung der kontextuellen Angst, die gezielte Angst und die Verbesserung des Aussterbens der Angst (Jüngling et al., 2008; Meis et al., 2008; Fendt et al., 2010; Pape et al., 2010). Ein Einzelnukleotidpolymorphismus (SNP; rs324981) im menschlichen NPS-Rezeptorgen, *NPSR1*, führt zu einem Aminosäureaustausch von Asn zu Ile an Position 107 des Proteins, was zu einer potenzierten Wirksamkeit von NPS bei NPSR im T-Allel (Ile107) im Vergleich zu den A-Allel (Asn107)-Trägern führt (Reinscheid et al., 2005). Studien am Menschen legen nahe, dass rs324981 mit Angststörungen assoziiert ist, da das aktivere T-Allel mit einer Panikstörung bei Frauen assoziiert ist (Domschke et al., 2011). Bei gesunden Freiwilligen zeigen T-Allelträger eine erhöhte basolaterale Amygdala-Aktivierung für ängstliche Gesichter (Dannlowski et al., 2011) und melden allgemein verbesserte Angstbewertungen sowohl an eine Angst (CS +) als auch an ein Sicherheitssignal (CS -) Während eines Cue-Angstkonditionierungsparadigmas unterscheiden sich T und homozygote AA-Träger nicht im differentiellen Angstlernen (Raczka et al., 2010).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass sowohl das S- als auch das T-Allel des *5HTTLPR* und *NPSR1* Polymorphismen scheinen die Anfälligkeit für Angstzustände und / oder Angststörungen zu erhöhen, aber nur das S-Allel beeinflusst die differentielle Cue-Angstkonditionierung (Lonsdorf et al., 2009; Raczka et al., 2010). Während Cue-Konditionierung ein gutes Modell für phobische Angst ist, ist kontextuelles Angstlernen ein besseres Modell für anhaltende Angst, und neuere Tierstudien legen die Bedeutung dieser beiden Polymorphismen für kontextuelle Angstkonditionierung nahe. Beispielsweise, *5HTTLPR* Knockout-Mäuse zeigen im Vergleich zu Wildtyp-Mäusen eine verbesserte kontextbezogene Angstkonditionierung und eine beeinträchtigte Angstauslöschung (Dai et al., 2008), und *NPSR1* Knockout-Mäuse zeigen ein verstärktes Einfrieren in einem Angstkontext (Fendt et al., 2011).

Die vorliegende Studie soll ein Gen untersuchen × Geninteraktion von *5HTTLPR* und *NPSR1* Polymorphismen zur kontextuellen Angstkonditionierung und zum Aussterben. Wir verwenden ein VR-Paradigma (Virtual Reality) mit zwei virtuellen Büroräumen, die als konditionierte Kontexte dienen (Glotzbach et al., 2012; Tröger et al., 2012). Wichtig ist, dass wir Angstreaktionen auf verbaler (Bewertungen), verhaltensbezogener (furchtpotenzierter Schreck) und physiologischer Ebene (Hautleitfähigkeit) messen. Ein gültiges Verhaltensmaß für Angst und Furcht, das spezieübergreifend angewendet werden kann, ist die angstpotenzierte Schreckreaktion (Fendt und Fanselow, 1999; Blumenthal et al., 2005). Schreckreaktionen, die beim Menschen mittels eines Elektromyogramms des M. gemessen werden können. *orbicularis oculi* (Blumenthal et al., 2005) werden durch Einflüsse der zentralen Amygdala (CeA) auf den retikulären Kern des kaudalen Pontin (PnC) potenziert (Übersichten siehe Koch, 1999; Davis, 2006). Negative, bedrohliche und angstauslösende Ereignisse führen daher zu einer erschreckenden Potenzierung (Lang et al., 1990). Da die Angstpotenzierung des Schreckreflexes ohne kortikale Prozesse erfolgt, wird angenommen, dass es sich um ein implizites Maß für Angst handelt, das weitgehend unabhängig von kognitiven Prozessen ist (Hamm et al., 2003; Hamm und Weike, 2005). Im Gegensatz dazu werden Angstbewertungen als explizites Maß für Angst angesehen und der Hautleitwert wird als physiologisches Maß für die Erregung angesehen (Bradley und Lang, 2007).

Genetische Beiträge zu kontextuellen Angstzuständen zu entwirren Wir untersuchen hier speziell ein potentiell Gen. × Geninteraktion von *5HTTLPR* und *NPSR1* und die Hypothese, dass Träger beider Risiko-Allele (S und T) durch eine verstärkte Erfassung von Kontextangst im Vergleich zu Nicht-Risiko-Allel-Trägern (LL oder AA) gekennzeichnet sind.

MATERIALEN UND METHODEN

STICHPROBE

Dreiundneunzig (kaukasische Abstammung, 60 Frauen; Durchschnittsalter 23,96 Jahre, *SD* = 3.14) gesunde Probanden wurden aus einer größeren Stichprobe gezogen (*N* = 497) im Rahmen des Sonderforschungsbereichs SFB TRR 58 (Domschke et al., 2012). Zur Genotypisierung wurde von jedem Teilnehmer eine Blutprobe (18 ml EDTA-Blut) entnommen. Die Teilnehmer wurden ausgeschlossen, wenn sie eine aktuelle oder vorherige Diagnose der DSM-IV-Achse I hatten (unter Verwendung des Mini-International Neuropsychiatric Interview (MINI)). Sheehan et al., 1998 ;; Deutsche Version: Ackenheil et al., 1999), jede neurologische oder somatische Störung, illegaler Drogenkonsum (bewertet durch ein Urin-Drogenscreening auf Amphetamin, Barbiturate, Benzodiazepine, Kokain, Ecstasy, Methamphetamin, Methadon, Opiate, trizyklische Antidepressiva, Tetrahydrocannabinol), Alkohol

Verbrauch von mehr als 140 g pro Woche, tägliches Rauchen von mehr als 20 Zigaretten pro Tag, tägliche Einnahme von Medikamenten (außer hormoneller Empfängnisverhütung), Schwangerschaft und Linkshändigkeit. Für die vorliegende Studie haben wir Psychologiestudenten aufgrund ihrer Vertrautheit mit Konditionierungsprotokollen zusätzlich ausgeschlossen.

Vor der Genotypisierung haben die Teilnehmer die Trait-Version abgeschlossen des State-Trait-Anxiety-Inventary (STAI); Spielberger et al., 1970 ;; Deutsche Version: Laux et al., 1981), der AnxietySensitivity-Index (ASI; Reiss et al., 1986 ;; Deutsche Version: Alpers und Pauli, 2001) und das Verhaltenshemmungssystem und das Verhaltensansatzsystem (BIS-BAS; Carver and White, 1994 ;; Deutsche Version: Strobel et al., 2001). Die Lebensstresshistorie wurde mit einem Zehn-Minuten-Selbstberichtsfragebogen zur Arbeit bewertet.

Umzug und Hausrenovierung, finanzielle und rechtliche Probleme, eigene schwere Krankheit oder eines Freundes oder Familienmitglieds, körperlicher oder sexueller Missbrauch usw. (siehe Canli et al., 2006; Herrmann et al., 2009). Die Teilnehmer mussten angeben, wie viele dieser stressigen Lebensereignisse sie erlebt hatten, und eine Summenbewertung wurde berechnet.

Alle Teilnehmer gaben ihre schriftliche Einverständniserklärung ab. Die Teilnehmer erhielten C50 für ihre Teilnahme. Die Studie wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Universität Würzburg genehmigt. 13 Teilnehmer mussten wegen technischer Probleme ausgeschlossen werden ($n = 7$), geringe Schreckreaktivität ($n = 3$) und übermäßige Artefakte in Startle-Daten ($n = 2$; zur Quantifizierung der Startle-Antwort siehe Datenreduktion) und VR-Simulator-Krankheit ($n = 1$). Somit bestand die endgültige Stichprobe aus 80 Teilnehmern.

GENOTYPISIERUNG

Die Probanden wurden für genotypisiert *5HTTLPR* und *NPSR1* rs324981 A / T (Asn107Ile)-Polymorphismen, wie von berichtet Domschke et al. (2011) und Klawns et al. (2011). Probanden mit einem oder zwei S-Allelen der *5HTTLPR*-Polymorphismen wurden zusammen gruppiert (S+). Ebenso Probanden mit einem oder zwei T-Allelen der *NPSR1* Polymorphismus (T+) wurden wie in früheren Studien gruppiert (Hariri et al., 2002; Lonsdorf et al., 2009; Racza et al., 2010; Domschke et al., 2011), was zu den folgenden vier kombinierten Genotypgruppen führt: S+ / T+, S+ / AA, LL / T+ und LL / AA. Der Experimentator war blind für den Genotyp.

STIMULI, GERÄT UND DESIGN

Eine detaillierte Beschreibung der VR-Ausrüstung, der Kontextstimuli, der USA, der Aufzeichnung physiologischer Daten sowie des Verfahrens und des Designs wird an anderer Stelle veröffentlicht (Tröger et al., 2012; Glotzbach-Schoon et al., 2013). Kurz gesagt, die VR-Umgebung wurde mit der Source Engine (Valve Corporation, Bellevue, USA) erstellt. Zwei verschiedene virtuelle Büroräume dienten als unterschiedliche Kontexte (Abbildung 1). Die VR-Umgebung, Anweisungen und Bewertungen wurden mit einem am Kopf montierten Z800 3D Visor-Display (HMD; eMagin, Hopewell Junction, USA) präsentiert. Die Kopfposition wurde mit einem elektromagnetischen Verfolgungsgerät (Patriot, Polhemus Corp., Colchester, USA) überwacht, um das Sichtfeld an Kopfbewegungen anzupassen und die Kopforientierung zu bewerten. Das experimentelle Verfahren

wurde von der Software Cyber Session (Version 5.3.38) gesteuert, die am Institut für Psychologie I der Universität Würzburg entwickelt wurde.

Die USA waren ein elektrischer Reiz, der durch eine konstante Strömung erzeugt wurde. Mietstimulator (Digitimer DS7A, Digitimer Ltd., Welwyn Garden City, UK) und mit einer Frequenz von 50 Hz und einer Dauer ausgelöst von 200ms durch die Software Cyber Session. Der elektrische Reiz wurde von einer Oberflächen-elektrode auf den dominanten Unterarm ausgeübt. Die Intensität des Stroms wurde wie zuvor individuell an die Schmerzschwelle jedes Teilnehmers angepasst (Andreata et al., 2010) und um 30% erhöht, um Gewöhnung zu vermeiden. Weder die aktuelle Intensität noch die Schmerzbewertungen der USA (auf einer Skala mit Anker bei 0 = *überhaupt kein Gefühl*, 4 = *nur spürbarer Schmerz*, und 10 = *sehr starker Schmerz*) wurden durch den Genotyp beeinflusst (alle $p > 0,2$; sehen **Tabelle 1**). Es gab jedoch einen Gruppeneffekt von *NPSR1* Polymorphismus bei US-Erregung (auf einer Skala von 0 = *überhaupt keine Erregung* bis 100 = *sehr hohe Erregung*) und ein Trend für das US-Valenzrating (am eine Skala von 0 = *sehr negativ* bis 100 = *sehr positiv*). AA-Carrier bewerteten die USA als erregender ($M = 54,40$, $SD = 21,99$), $F(1, 76) = 5,34$, $p = 0,024$, $\eta^2_p = 0,07$ und im Trend als negativer ($M = 35,25$, $SD = 16,52$), $F(1, 76) = 3,40$, $p = 0,069$, $\eta^2_p = 0,04$, als T+ -Träger (Erregung: $M = 42,62$, $SD = 23,37$; Wertigkeit: $M = 41,88$, $SD = 15,43$).

Es wurden Startle-Sonden mit 50 ms und weißem Rauschen von 103 dB (A) vorgestellt für physiologische Maßnahmen. Der Schreckreflex wurde durch elektromyographische Aktivität (EMG) des M. gemessen. *orbicularis oculi* mit Elektroden mittig unter und neben dem lateralen Canthus des linken Auges platziert. Masse- und Referenzelektroden wurden an den Mastoiden platziert. Die Impedanzen wurden unter 10 k gehalten. Das EMG-Signal wurde online mit einem 50-Hz-Notchfilter gefiltert und mit 1000 Hz abgetastet. Zu Beginn des Experiments wurden vier Schreckentöne in Intervallen von 15 bis 17 s präsentiert, um die anfängliche Schreckreaktivität zu verringern. Das Hautleitfähigkeitsniveau (SCL) wurde am Fuß der nicht dominanten Hand mit zwei Ag-AgCl-Elektroden gemessen. Physiologische Daten wurden mit der Vision Recorder-Software (Brain Products Inc., München, Deutschland) aufgezeichnet.

Das Experiment wurde an zwei aufeinanderfolgenden Tagen getrennt durchgeführt um 24 h (siehe **Figur 2**). Zwei Akquisitionsphasen (Akquisition 1, Akquisition 2) wurden am ersten Tag durchgeführt, wobei die USA nur in einem Büroraum (Angstkontext, CXT+), nicht jedoch in dem anderen (Sicherheitskontext, CXT-) verabreicht wurden. Der Korridor diente als

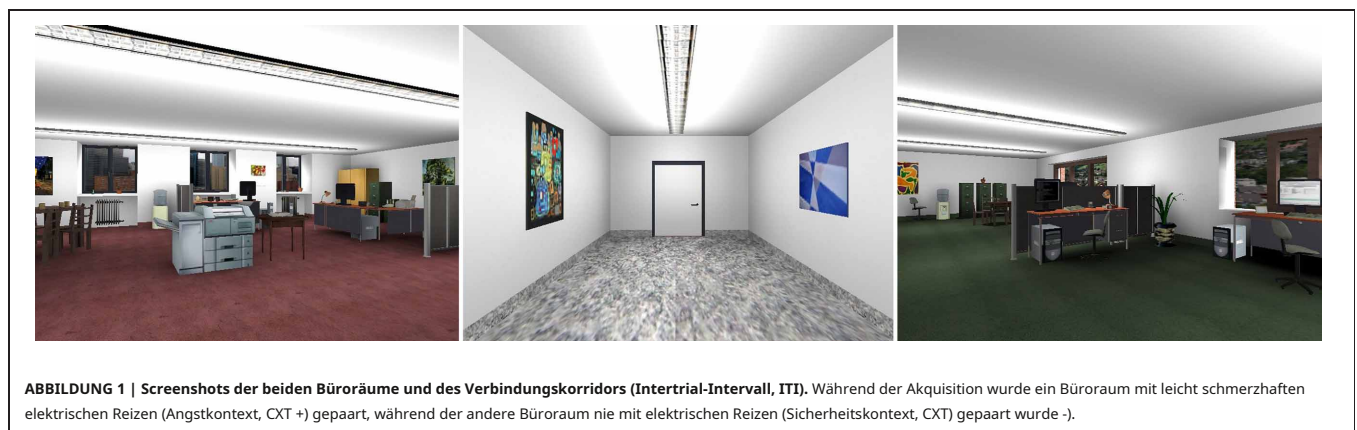


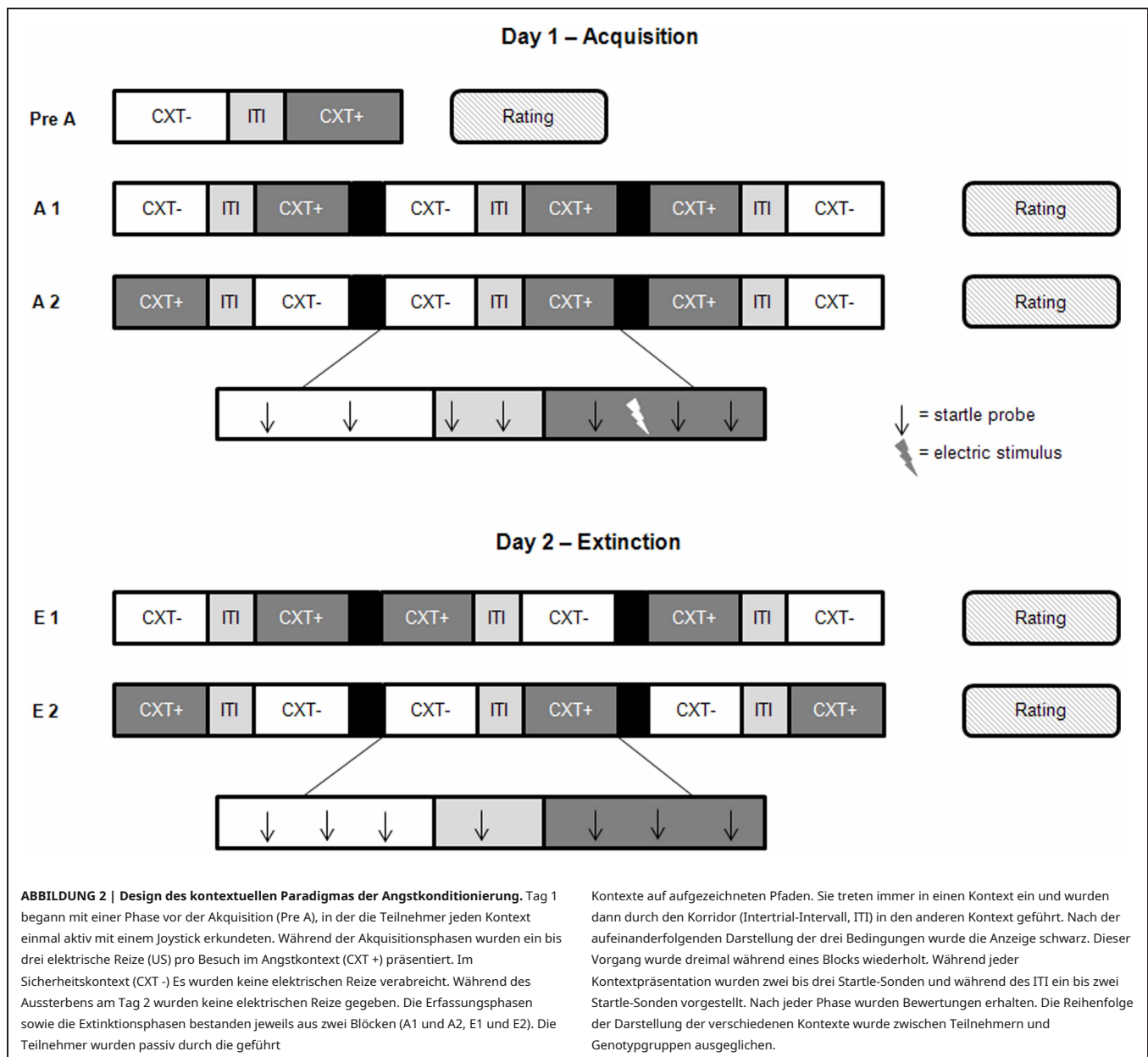
Tabelle 1 | Demografische und psychometrische Daten für Genotypgruppen.

<i>NPSR1</i>	<i>5HTTLPR</i>		Gesamt
	S +	LL	
T +	10 Frauen, 10 Männer Alter = 24,05 Jahre (2,46) STAI-Merkmal = 34,20 (6,61) ASI = 15,05 (6,25) BIS = 19,25 (2,59) BAS = 43,60 (3,95) Stromstärke = 2,85 mA (1,26) US-Schmerzbewertung = 5,10 (1,07) n = 20	11 Frauen, 9 Männer Alter = 24,20 Jahre (4,43) STAI-Merkmal = 32,50 (7,33) ASI = 13,65 (7,71) BIS = 18,20 (4,65) BAS = 41,85 (5,42) Stromstärke = 2,96 mA (1,99) US-Schmerzbewertung = 5,00 (0,92) n = 20	21 weiblich, 19 männlich Alter = 24,13 Jahre (3,54) STAI-Merkmal = 33,35 (6,95) ASI = 14,35 (6,97) BIS = 18,73 (3,76) BAS = 42,73 (4,77) Stromstärke = 2,91 mA (1,64) US-Schmerzbewertung = 5,05 (0,99) n = 40
AA	13 weiblich, 7 männlich Alter = 23,50 Jahre (2,65) STAI-Merkmal = 36,70 (6,73) ASI = 15,30 (7,12) BIS = 19,30 (3,05) BAS = 41,90 (3,89) Stromstärke = 2,72 mA (1,30) US-Schmerzbewertung = 4,90 (0,85) n = 20	15 Frauen, 5 Männer Alter = 24,35 Jahre (3,75) STAI-Merkmal = 36,35 (7,34) ASI = 16,75 (7,68) BIS = 20,05 (2,98) BAS = 42,60 (3,22) Stromstärke = 2,28 mA (1,04) US-Schmerzbewertung = 5,20 (1,61) n = 20	28 weiblich, 12 männlich Alter = 23,92 Jahre (3,23) STAI-Merkmal = 36,53 (6,95) ASI = 16,03 (7,34) BIS = 19,68 (3,00) BAS = 42,25 (3,54) Stromstärke = 2,50 mA (1,18) US-Schmerzbewertung = 5,05 (1,28) n = 40
Gesamt	23 weiblich, 17 männlich Alter = 23,78 Jahre (2,54) STAI-Merkmal = 36,70 (6,73) ASI = 15,18 (6,61) BIS = 19,28 (2,79) BAS = 42,75 (3,97) Stromstärke = 2,72 mA (1,30) US-Schmerzbewertung = 5,00 (0,96) n = 40	26 Frauen, 14 Männer Alter = 24,28 Jahre (4,05) STAI-Merkmal = 36,35 (7,34) ASI = 15,20 (7,76) BIS = 19,13 (3,97) BAS = 42,23 (4,42) Stromstärke = 2,28 mA (1,04) US-Schmerzbewertung = 5,10 (1,30) n = 40	49 weiblich, 31 männlich Alter = 24,03 Jahre (3,37) STAI-Merkmal = 34,94 (7,09) ASI = 15,19 (7,16) BIS = 19,20 (3,41) BAS = 42,49 (4,18) Stromstärke = 2,50 mA (1,18) US-Schmerzbewertung = 5,05 (1,14) n = 80

Frequenzen und Mittelwerte (SD). Signifikante Gruppenunterschiede sind fett gedruckt. STAI, State-Trait-Anxiety-Inventory; ASI, Angstempfindlichkeitsindex; BIS, Verhaltensorientierungsskala; BAS, Verhaltensvermeidungsskala; USA, bedingungsloser Reiz.

Kontrollkontext und als Intertrial-Intervall (ITI) zwischen CXT + und CXT - - während jedes Laufs. Am Tag 2 wurden zwei Extinktionsphasen (Extinktion 1, Extinktion 2) durchgeführt, in denen keine USA vorgestellt wurden. Vor den experimentellen Sitzungen eines jeden Tages mussten die Teilnehmer die staatliche Version des STAI und den Plan für positive und negative Auswirkungen (PANAS) ausfüllen. Watson et al., 1988 ;; Deutsche Version: Krohne et al., 1996). Tag 1 begann mit einer Phase vor der Akquisition. Die Teilnehmer erkundeten jeden virtuellen Büroraum 2 Minuten lang, indem sie sich mit einem Joystick aktiv durch die VR bewegten. Anschließend wurden zwei aufeinanderfolgende Akquisitionsphasen gestartet, wobei jede Phase aus drei Präsentationen pro Kontextkategorie (CXT +, CXT) bestand -, ES I). Die Teilnehmer wurden passiv durch die VR-Umgebung bewegt, dh sie konnten den Weg durch die Büroräume und den Korridor nicht beeinflussen. Die Teilnehmer waren jedoch immer in der Lage, ihre Sichtlinie in der VR durch Kopfbewegungen anzupassen. Die Passagen durch CXT + und CXT - - dauerte jeweils etwa 85 s; Die ITI-Passage dauerte ca. 35 s. Pro Kontext wurden 15 Startle-Sonden und während des ITI neun Startle-Sonden in Intervallen von 10–34 s vorgestellt. Die Teilnehmer erhielten 1–3 leicht schmerzhaft elektrische Reize in CXT +, jedoch niemals in CXT -, was zu insgesamt

20 elektrische Reize während der Erfassung. Die USA wurden unvorhersehbar an verschiedenen Orten in CXT + präsentiert, was die Teilnehmer daran hinderte, bestimmte Hinweise in diesem Zusammenhang mit der Schockverwaltung in Verbindung zu bringen. Die Büroräume wurden zufällig den beiden Bedingungen (CXT + vs. CXT) zugeordnet -) und zwischen Teilnehmern und Gruppen ausgeglichen. Die Reihenfolge der Kontextpräsentationen war pseudozufällig und wurde auch zwischen Teilnehmern und Gruppen ausgeglichen. Vor der ersten Akquisitionsphase wurden die Teilnehmer angewiesen, die Beziehung zwischen dem Kontext und den USA herauszufinden (Schiller et al., 2010). Die experimentelle Sitzung am zweiten Tag war fast dieselbe. Alle Elektroden wurden angebracht, einschließlich der für die US-Präsentation. Zwei Extinktionsblöcke wurden durchgeführt, bei denen keine US verabreicht wurden. Wie an Tag 1 bestand jeder Block aus drei Läufen, bei denen die Teilnehmer einmal passiv durch jeden Kontext bewegt wurden. Die gleiche Anzahl von Schreckentönen wurde während CXT +, CXT präsentiert -, und ITI-Präsentationen wie am ersten Tag. Bewertungen für Angst und US-Erwartung für die beiden konditionierten Kontexte (CXT +, CXT -) wurden nach den verschiedenen Phasen des Experiments in Bezug auf die zuvor erlebten erhalten



Phase (Tag 1: Vorerwerb, Erwerb 1, Erwerb 2; Tag 2: Aussterben 1, Aussterben 2). Die Bewertungsskalen reichten von 0 (*überhaupt keine Angst / überhaupt keine Erwartung*) bis 100 (*sehr hohe Angst / definitiv erwartet*). Das Bewusstsein für die CXT + US-Kontingenz wurde nach Erwerb 1 und 2 von Tag 1 mit einer offenen Frage („In welchem Raum haben Sie elektrische Reize erhalten?“) Bewertet, und die Teilnehmer mussten den Raum beschreiben. Wenn die Teilnehmer nur den CXT + beschrieben, wurden sie als „bewusst“ gekennzeichnet, während sie angaben, dass in beiden Kontexten alle USA verwaltet wurden (CXT + und CXT -) Sie wurden als „unsicher“ bezeichnet. Insgesamt gab es neun unsichere Teilnehmer, die gleichmäßig verteilt waren *5HTT LPR* ($S +: n = 5$; $LL: n = 4$), $\chi^2(1, N = 80) = 0,13, p = 0,723$ und *NPSR1* Genotypgruppen ($T +: n = 5$; $AA: n = 4$), $\chi^2(1, N = 80) = 0,13, p = 0,723$.

DATENREDUZIERUNG

Erschreckende Antwort

Eyeblink-EMGData wurden mit der VisionAnalyzer-Software (Brain Products Inc., München, Deutschland) verarbeitet. Das Signal der Orbitalelektroden wurde mit einem 500-Hz-High-Cut-Off- und einem 30-Hz-Low-Cut-Off-Filter aus dem Filter gefiltert. Das Signal wurde gleichgerichtet und geglättet (50 ms gleitender Fensterdurchschnitt) und Grundlinie korrigiert (50 ms vor dem Einsetzen der Startle-Sonde). Die Peakgröße wurde innerhalb eines Zeitfensters von 20 bis 200 ms nach dem Einsetzen der Sonde identifiziert. Die Zurückweisung von Artefakten erfolgte von Hand, indem Antworten mit Grundlinienverschiebungen über oder unter 5 ausgeschlossen wurden μV und blinkt 50 ms vor dem Einsetzen der Sonde höher als 5 μV . Größen kleiner als 5 μV wurden als Null codiert. Responder vs. Non-Responder wurden auf der Grundlage ausreichend gültiger Antworten definiert

Artefaktfrei und höher als 5 μ V. Wenn es weniger als zwei gültige Antworten pro Stimuluskategorie gab (CXT +, CXT -, ITI) In einer bestimmten Phase (Akquisition 1, Akquisition 2, Extinktion 1 und Extinktion 2) wurde der Teilnehmer von der weiteren Analyse ausgeschlossen. Es gab 5 Teilnehmer, die aufgrund dieser Kriterien ausgeschlossen wurden. Die Größen in der Erfassungs- und Auslöschungsphase wurden standardisiert 7- Punkte für jeden Teilnehmer.

Hautleitwert

SCL-Daten wurden mit 1 Hz High Cut-Off gefiltert. Die mittlere tonische SCL wurde über jede Kontextdarstellung berechnet (ausgenommen) **ERWERB (TAG 1)**

Epochen von der US-Präsentation bis 10 s nach der US-Präsentation bis **Angst-potenzierter Schreck**

Vermeiden Sie einen erhöhten SCL aufgrund der US-Präsentation. SCL-Daten waren am wichtigsten, die ANOVA ergab eine signifikante Drei-Wege-Analyse log-transformiert [$\log_{10}(\text{SCL} + 1)$], um die Verteilung zu normalisieren.

statistische Analyse

Vor der statistischen Analyse wurden die physiologischen Daten für jede Phase (Erfassung 1, Erfassung 2, Auslöschung 1 und Auslöschung 2) über drei Läufe gemittelt. Der durch Angst potenzierte Schreck wurde als Differenzwert zwischen der mittleren Schreckreaktion während der Kontexte und dem ITI (CXT + -ITI oder CXT) bestimmt -- ES I). Während der Vorerfassung wurden SCL-Daten mit einer 2 bewertet (Kontext: CXT +, CXT -) \times 2 (*5HTTLPR*: S +, LL) \times 2 (*NPSR1*: T +, AA) Varianzanalyse (ANOVA). Erfassungs- und Extinktionsdaten wurden getrennt mit 2 analysiert (Kontext: CXT +, CXT -) \times 2 (Phase: 1, 2) \times 2 (*NPSR1*: T +, AA) \times 2 (*5HTTLPR*: S +, LL) ANOVAs. Um wichtige Haupteffekte oder Wechselwirkungen zu klären,

F. Kontraste wurden berechnet. In allen Analysen wurde das Alpha-Niveau auf festgelegt $p \leq 0,05$.

Die Effektgrößen wurden unter Verwendung des partiellen eta berechnet

((0,2 Am Tag 1 Bewertungsdaten nach Vorakquisition und Akquisition Phasen eines Teilnehmers (LL / T +) fehlten aufgrund technischer Probleme.

ERGEBNISSE

BEISPIELEIGENSCHAFTEN

Die endgültige Stichprobe bestand aus 80 Teilnehmern mit 20 Teilnehmern **AA** und **SL** als homozygoten Genotypen (*SS* (*n* = 15) oder *SL* (*n* = 15) oder *TA* (*n* = 25), Träger.

15), Träger als heterozygot, *SL* (*n* = 26) oder *TA* (*n* = 25), Träger. Homozygote *SS*-Träger waren jedoch gleichmäßig verteilt *NPSR1* Untergruppen (*SS* / *AA*: *n* = 6; *SS* / *TA*: *n* = 5; *SS* / *TT*: *n* =

3) und homozygote *TT*-Träger waren gleichmäßig verteilt *5HTTLPR*-Untergruppen (*SS* / *TT*: *n* = 3; *SL* / *TT*: *n* = 4; *LL* / *TT*: *n* = 8), $\chi^2(4, N = 80) = 0,58, p = 0,97$. Demografische und psychometrische Merkmale von Genotypgruppen werden in angezeigt **Tabelle 1**.

Es gab weniger männliche als weibliche Teilnehmer in der Endstichprobe (31 männliche, 49 weibliche), aber männliche Teilnehmer waren in keiner statistisch überrepräsentiert *NPSR1*, $\chi^2(1, N = 80) = 2,58, p = 0,108$ oder *5HTTLPR*-Genotypgruppe, $\chi^2(1, N = 80) = 0,47, p = 0,491$ (siehe **Tabelle 1**). Darüber hinaus unterschieden sich die Genotypgruppen nicht in Alter, ASI-, BIS- oder BAS-Werten (alle $p > 0,2$). *AA*-Allelträger der *NPSR1* Polymorphismus berichtete über eine höhere Angst vor Merkmalen als T + Allelträger, $F(1, 76) = 4.10, p = 0,046, \eta^2 p = 0,05$.

Zustandsangst, negative und positive Auswirkungen wurden gemessen. B.

\times vor jeder experimentellen Sitzung und Analyse Zustandsangst und negative Auswirkungen wurden von keinem Genotyp beeinflusst

(alle $p > 0,2$). Für einen positiven Effekt gab es nur eine signifikante Hauptleitung Wirkung des Tages, $F(1, 76) = 5,31, p = 0,024, \eta^2 p = 0,07$, mit höher positiver Effekt am Tag 1 ($M = 29,89, SD = 6.11$) im Vergleich zu Tag 2 ($M = 28,76, SD = 6,93$).

VORAUFNAHME

Es gab weder signifikante Unterschiede zwischen den Kontexten noch irgendwelche Auswirkungen des Genotyps während der Vorerfassung in SCL-Daten (alle)

$p > 0,2$) oder in Angstbewertungen (alle $p > 0,5$).

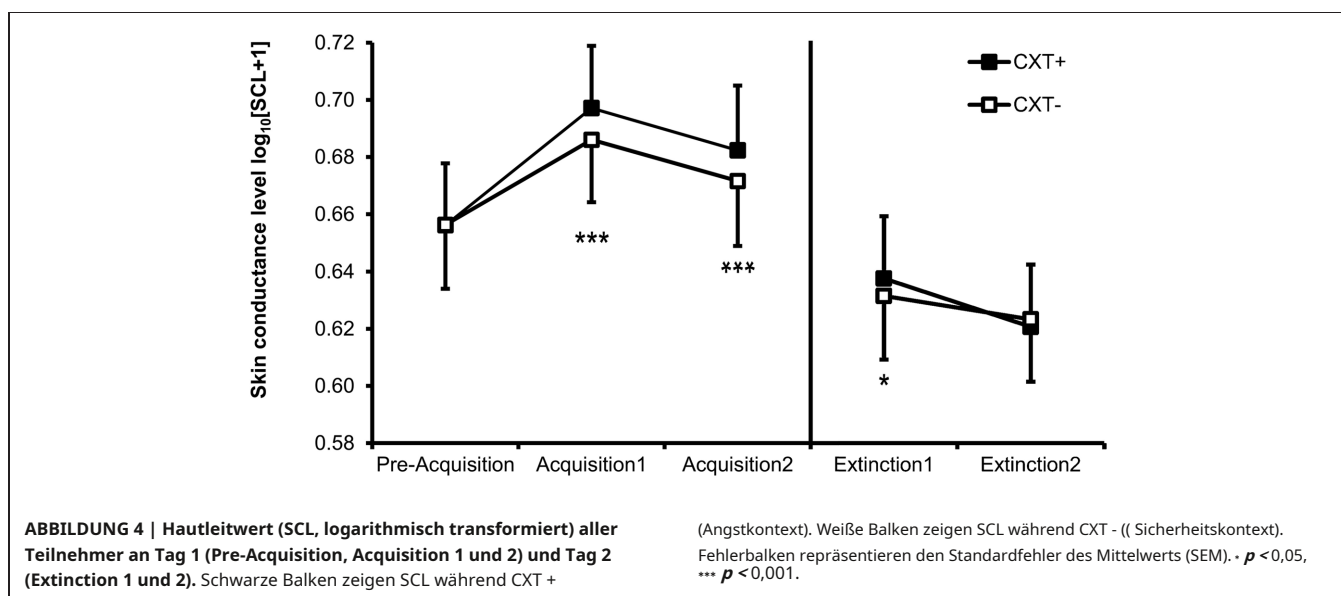
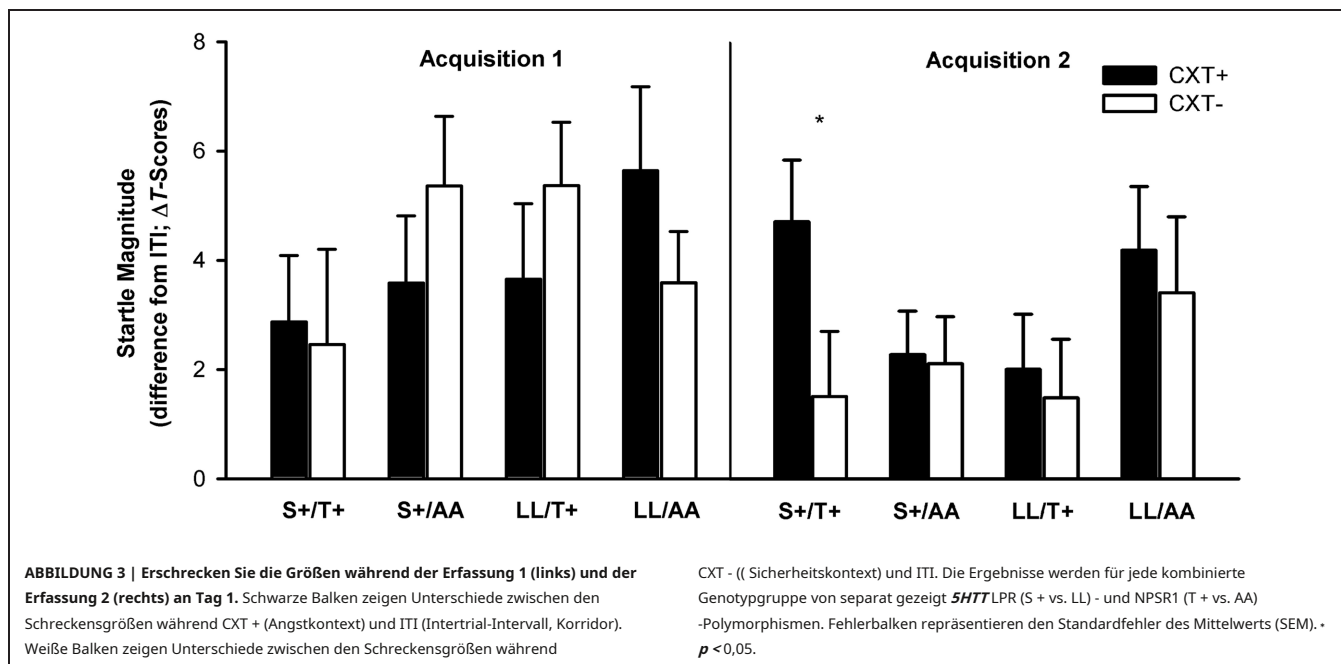
Interaktion des Kontextes \times *5HTTLPR* \times *NPSR1*, $F(1, 76) = 7.00, p = 0,010, \eta^2 p = 0,08$. Diese Interaktion wurde durch die Tatsache angetrieben, dass Angst-potenzierter Schreck in CXT + im Vergleich zu CXT - - war nur offensichtlich in den Trägern beider Risiko-Allele, S + / T +, $F(1, 19) = 3,94, p = 0,062, \eta^2 p = 0,17$, während Träger eines Risiko-Allels (S + / *AA*, LL / T +) oder Allel ohne Risiko (LL / *AA*) zeigten keine unterschiedliche kontextuelle Angstkonditionierung (alle $p > 0,2$). Der marginale Konditionierungseffekt innerhalb der S + / T + -Gruppe war auf die Mittelung der Schreckreaktionen über beide Akquisitionsphasen zurückzuführen. Als charakteristisch für das Lernen war der Konditionierungseffekt während signifikant Erwerb 2, $F(1, 19) = 6,94, p = 0,016, \eta^2 p = 0,27$, aber nicht während Extinktion 2, $F(1, 19) = 1,14, p = 0,29, \eta^2 p = 0,05$, die gerade das Signifikanzniveau nicht erreicht hat Hinweis auf eine Gewöhnung von Schreckreaktionen aus Akquisition 1 ($M = 4,02, SD = 4,95$) zu Akquisition 2 ($M = 2,69, SD = 4.24$).

Hautleitfähigkeit

Erfolgreiche kontextuelle Angstkonditionierung spiegelt sich in einer signifikanten Weise wider. ican Haupteffekt des Kontextes, $F(1, 76) = 48,24, p < 0,001, \eta^2 p = 0,39$, mit erweiterter SCL in CXT + ($M = 0,690, SD = 0,198$) im Vergleich zu CXT - ($M = 0,679, SD = 0,198$) (siehe **Figur 4**). Darüber hinaus hat sich SCL an Akquisition 1 gewöhnt ($M = 0,691, SD = 0,195$) zu Akquisition 2 ($M = 0,677, SD = 0,203$), Haupteffekt von Phase $F(1, 76) = 10.32, p = 0,002, \eta^2 p = 0,12$. Keiner der Haupt oder Interaktionseffekte, an denen ein Genotyp beteiligt ist, erreichten Signifikanz (alle $p > 0,1$).

Angstbewertung

Die ANOVA enthüllte signifikante Haupteffekte des Kontextes, $F(1, 75) = 14.21, p < 0,001, \eta^2 p = 0,16$ und Phase, $F(1, 75) = 14,74, p < 0,001, \eta^2 p = 0,16$ sowie signifikante Wechselwirkungen des Kontextes \times *NPSR1*, $F(1, 75) = 5,67, p = 0,020, \eta^2 p = 0,07$, und Phase \times *5HTTLPR*, $F(1, 75) = 7.05, p = 0,010, \eta^2 p = 0,09$. Der Haupteffekt des Kontexts zeigte eine erfolgreiche kontextbezogene Angst an Konditionierung; Der CXT + wurde als angstaussösender eingestuft ($M = 25,92, SD = 26,27$) als der CTX- ($M = 20,23, SD = 23.37$) bei allen Teilnehmern. Der Haupteffekt der Phase spiegelte eine allgemeine Abnahme der Angst durch Akquisition 1 wider ($M = 25,70, SD = 25.69$) zu Akquisition 2 ($M = 20.45, SD = 23,68$). Das Kontext \times *NPSR1* Die Interaktion war auf die Tatsache zurückzuführen, dass *AA*-Träger Lernen zeigten. *AA*-Träger berichteten über eine höhere Angst in CXT + im Vergleich zu CXT -, $F(1, 39) = 15,65, p < 0,001, \eta^2 p = 0,29$, während T + -Träger dies nicht taten, $F(1, 38) = 1,19, p = 0,281,$



$\eta^2 = 0,03$, wie in dargestellt **Abbildung 5**. Der Konditionierungseffekt in der AA-Gruppe war nicht auf die Tatsache zurückzuführen, dass nur die Untergruppe von S + / AA-Trägern zeigten höhere Angstbewertungen für CXT + gegenüber CXT -, und nicht LL / AA-Träger. Tatsächlich, *5HTT* LPR-Polymorphismus hatte keinen Einfluss auf die Konditionierung der Angstbewertungen. Während beide S + / AA ($p = 0,003$) und LL / AA ($p = 0,039$) Träger zeigten unterschiedliche Konditionierungseffekte, beide T + Allelgruppen, dh S + / T + ($p = 0,961$) und LL / T + ($p = 0,160$) nicht. *Post-hoc* Tests bezüglich der Phase \times *5HTT* LPR-Interaktion ergab, dass die Angstbewertungen bei LL-Trägern ab Akquisition 1 abnahmen ($M = 30,71$, $SD = 26,20$) zum Erwerb 2 ($M = 21,74$, $SD = 23,50$), $F(1, 38) = 12,43$, $p = 0,001$, $\eta^2 = 0,25$, aber nicht in S + -Trägern, $F(1, 39) = 2,41$, $p = 0,128$, $\eta^2 =$

0,06, (Erwerb 1: $M = 20,81$, $SD = 24,52$; Erwerb 2: $M = 19,19$, $SD = 24,10$).

US-Erwartungsbewertung

Es gab einen signifikanten Haupteffekt des Kontextes, $F(1, 75) = 246,48$, $p < 0,001$, $\eta^2 = 0,77$ und signifikante Wechselwirkungen der Phase \times Kontext, $F(1, 75) = 56,64$, $p < 0,001$, $\eta^2 = 0,43$ und Kontext \times *NPSR1* \times *5HTT* LPR, $F(1, 75) = 5,64$, $p = 0,020$, $\eta^2 = 0,07$. Nach Akquisition 1 und 2 bewerteten alle Teilnehmer die Erwartung des Erhalts eines US in der CXT + (Akquisition 1: $M = 74,81$, $SD = 25,22$; Erwerb 2: $M = 90,44$, $SD = 17,45$) als höher

Erwerb 2: $M = 19,87$, $SD = 26,89$), $F(1, 38) = 56,43$, $p < 0,001$, $\eta^2 = 0,77$ im Vergleich zu CXT - ((Erwerb 1: $M = 36,86$, $SD = 31,31$;

0,001, $\eta^2_p = 0,46$ und $F(1, 78) = 316,37$, $p < 0,001$, $\eta^2_p = 0,80$, beziehungsweise. Dieser Unterschied erhöhte sich jedoch gegenüber der Akquisition 1 bis Akquisition 2, $F(1, 78) = 58,48$, $p < 0,001$, $\eta^2_p = 0,43$, indifferente kontextuelle Angstkonditionierung (siehe **Abbildung 6**). Der Kontext \times *NPSR1* \times *HTR* LPR-Interaktion zeigte, dass obwohl alle vier kombinierten Genotypgruppen eine höhere US-Erwartung in CXT + im Vergleich zu CXT - über beide Akquisition Phasen (alle $p < 0,001$) zeigten S + / AA-Träger einen größeren Unterschied in den Erwartungsbewertungen zwischen CXT + ($M = 91,00$, $SD = 12,55$) und CXT - ($M = 20,25$, $SD = 18,19$) im Vergleich zu allen anderen kombinierten Genotypgruppen (alle $p \leq 0,05$).

Korrelationsanalyse

Aufklärung der Wechselwirkung zwischen Genotyp und Lebensstress unabhängig von der *HTR* LPR-Genotyp, weil er keine inkontextuelle Angstkonditionierung aufwies und Aufschluss über die fehlende Übereinstimmung mit Bewertungsdaten gab. Die Ergebnisse zeigten keine signifikanten Korrelationen, die den Effekt hinsichtlich der Angstbewertungen bei T + Allelträgern beeinflussen, zwischen den Konditionierungseffekten in den Startle-Daten und der Anzahl der

Korrelationen mit der Anzahl stressiger Lebensereignisse wurden kalibriert berechnet, da festgestellt wurde, dass stressige Ereignisse die Auswirkungen von modulieren *HTR* LPR und *NPSR1* Polymorphismen auf Angstniveaus (Klauke et al., 2011, 2012; Klucken et al., 2013). Zu diesem Zweck wurden kontextbezogene Angstkonditionierungseffekte als Unterschied zwischen Angstreaktionen in CXT + und CXT - bewertet. Diese Differenzwerte für Startle- und Bewertungsdaten wurden dann mit der Anzahl der von den Teilnehmern gemeldeten stressigen Lebensereignisse korreliert. Für Startle-Daten wurden vier Korrelationsanalysen für jede kombinierte Genotypgruppe separat durchgeführt (S + / T +, S + / AA, LL / T +, LL / AA), da die Interaktion zwischen beiden Genotypen die Startle-Daten beeinflusste. Für Angstbewertungen wurden Korrelationsanalysen für jede separat durchgeführt *NPSR1* Genotypgruppe (T +, AA),

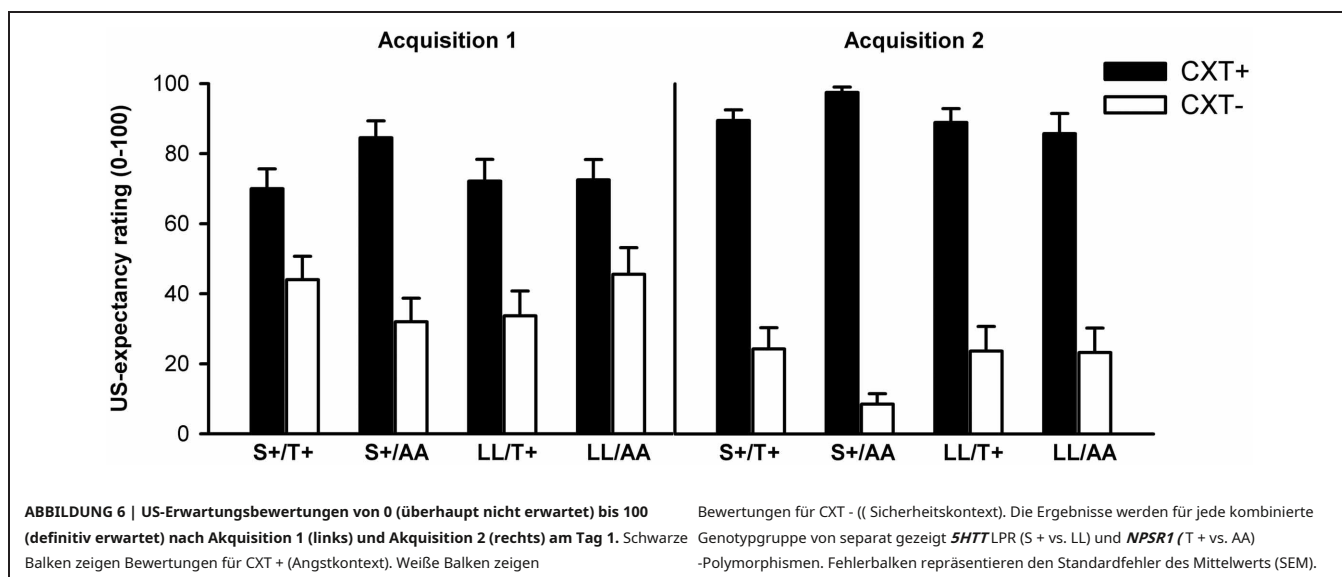
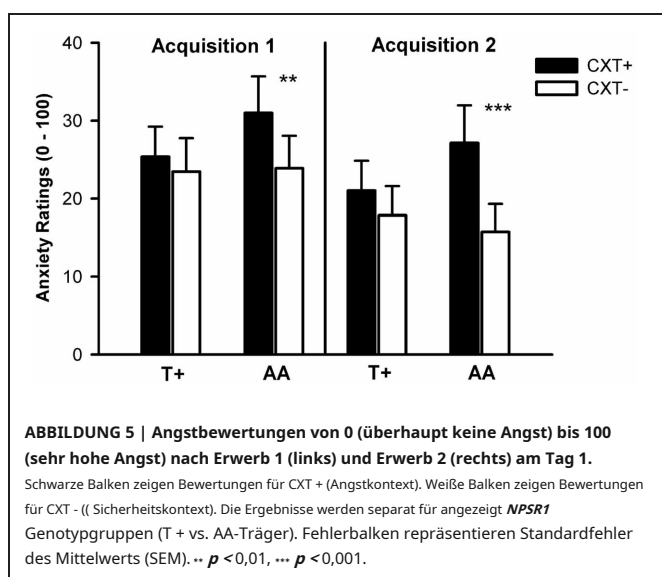
LL / AA), da die Interaktion zwischen beiden Genotypen die Startle-Daten beeinflusste. Für Angstbewertungen wurden Korrelationsanalysen für jede separat durchgeführt *NPSR1* Genotypgruppe (T +, AA),

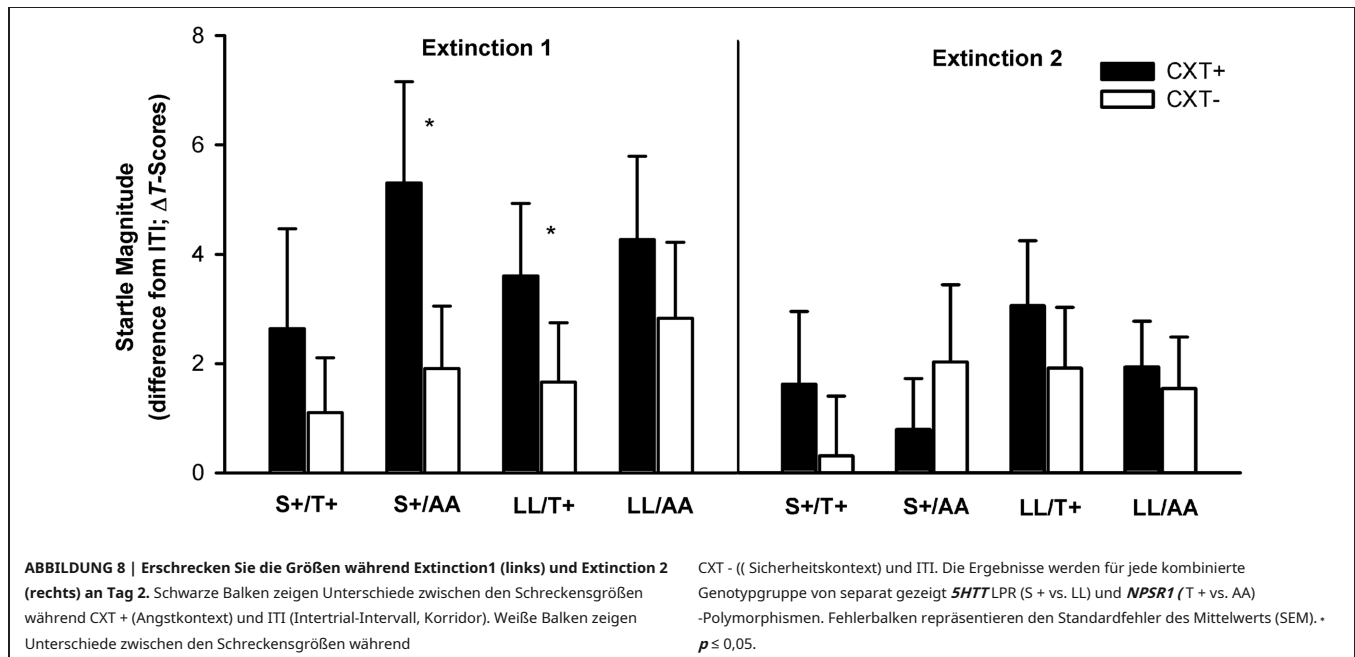
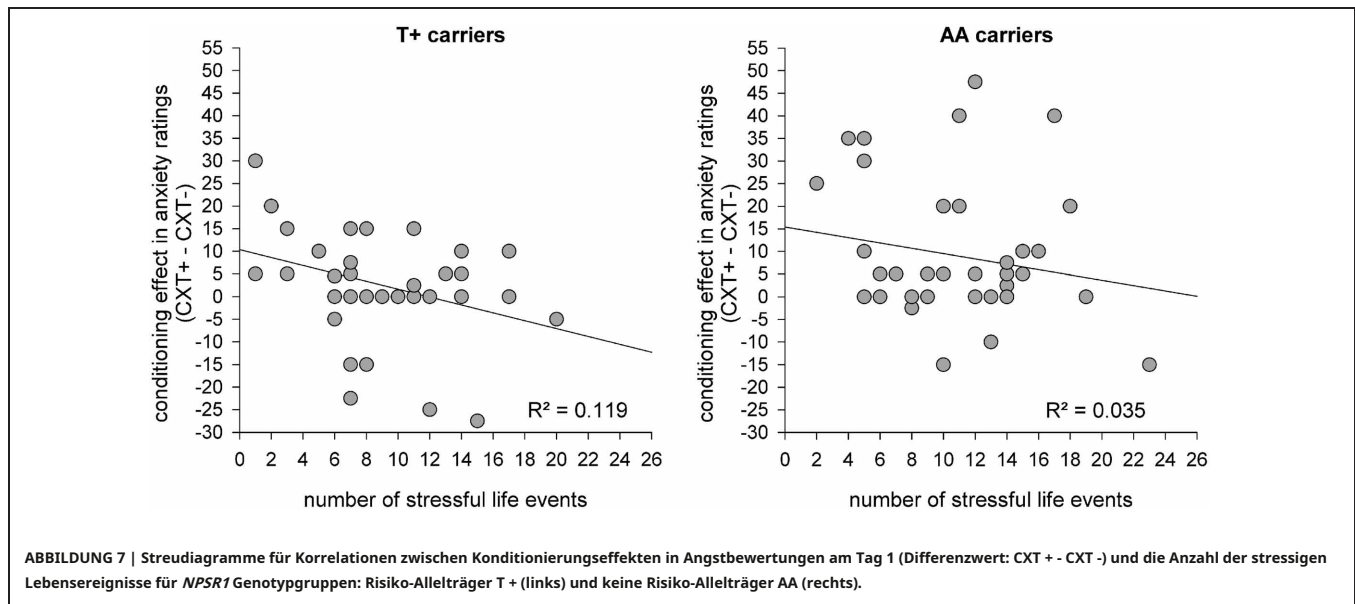
stressige Lebensereignisse in jeder Genotypgruppe (alle $p > 0,1$). Im Gegensatz dazu ist der Unterschied zwischen den Angstbewertungen für CXT + und CXT - korrelierte negativ mit der Anzahl der stressigen Lebensereignisse in der T + Allelgruppe ($r = -0,345$, $p = 0,032$), jedoch nicht in der AA-Allelgruppe ($r = -0,186$, $p = 0,251$). In der T + Allelgruppe war daher eine Zunahme der Anzahl erlebter Lebensereignisse mit einer Abnahme der kontextuellen Angstkonditionierung verbunden, was sich in den Angstbewertungen widerspiegelte (siehe **Abbildung 7**).

Aussterben (Tag 2)

Angst-potenzierter Schreck

Die ANOVA enthüllte einen signifikanten Haupteffekt des Kontextes, $F(1, 76) = 5,94$, $p = 0,017$, $\eta^2_p = 0,07$ und eine signifikante Wechselwirkung Phase \times Kontext, $F(1, 76) = 6,17$, $p = 0,015$, $\eta^2_p = 0,08$, Hinweis auf erfolgreiches Aussterben. Während die Schreckensgrößen in CXT + höher waren ($M = 3,96$, $SD = 7,18$) im Vergleich zu CXT - ($M = 1,93$, $SD = 5,46$), $F(1, 79) = 10,49$, $p = 0,002$, $\eta^2_p = 0,12$, Während der Auslöschung 1 verlor dieser Effekt während der Auslöschung an Bedeutung 2, CXT + ($M = 1,94$, $SD = 5,03$) und CXT - ($M = 1,59$, $SD = 5,28$), $F(1, 79) < 1$. Es gab keine signifikanten Interaktionseffekte





mit einem beliebigen Genotyp (alle $p > 0,1$). Da wir jedoch eine Modulation beider Genotypen beim Erwerb eines angstpotenzierten Schreckens fanden, analysierten wir als explorative Operation den zeitlichen Verlauf des Aussterbens der vier Genotypgruppen getrennt (siehe **Abbildung 8**). Während des Aussterbens 1 trugen Träger nur eines Risiko-Allels (S+) oder T+ dh die Gruppen S+/AA und LL/T+ zeigten höhere Startle-Größen in CXT+ im Vergleich zu CXT-, $F(1, 19) = 5,84$, $p = 0,026$, $\eta^2 p = 0,24$ und $F(1, 19) = 4,37$, $p = 0,050$, $\eta^2 p = 0,19$, während Träger beider Risiko-Allele (S+/T+) und kein Risiko-Allel (LL/AA) dies nicht taten (alle $p > 0,3$). Alle vier Genotypgruppen löschten während Extinction 2 den angstpotenzierten Schreck aus (alle $p > 0,2$).

Hautleitfähigkeit

SCL nahm von Extinction 1 ab ($M = 0,635$, $SD = 0,235$) bis zum Aussterben 2 ($M = 0,622$, $SD = 0,228$), $F(1, 76) = 5,78$, $p = 0,019$, $\eta^2 p = 0,07$ (Haupteffekt der Phase). Zusätzlich gab es eine geringfügig signifikante Interaktion des Kontexts \times Phase, $F(1, 76) = 3,50$, $p = 0,065$, $\eta^2 p = 0,04$, was auf ein insgesamt erfolgreiches Aussterben hinweist. Während Extinction 1 war SCL in CXT+ höher ($M = 0,638$, $SD = 0,236$) im Vergleich zu CXT- ($M = 0,632$, $SD = 0,234$), $F(1, 79) = 6,15$, $p = 0,015$, $\eta^2 p = 0,07$, aber das ist anders während Extinction 2 verschwunden, $F(1, 79) < 1$, (CXT+: $M = 0,621$, $SD = 0,228$; CXT-: $M = 0,623$, $SD = 0,230$, siehe **Figure 4**). Es gab auch einen signifikanten Haupteffekt von *5HTTLPR*

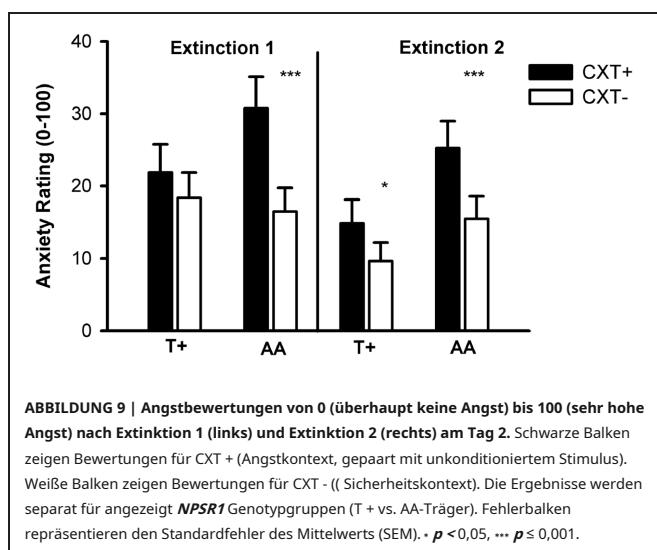
Genotyp, $F(1, 76) = 5,48$, $p = 0,022$, $\eta^2_p = 0,07$, aufgrund von LL-Abnahme von Extinktion 1 auf Extinktion 2, $F(1, 79) = 27,48$, Riers mit einem höheren Gesamt-SCL während des Aussterbens ($M = 0,688$, $p < 0,001$, $\eta^2_p = 0,26$, was auf ein Aussterben hinweist. $SD = 0,222$) im Vergleich zu S + -Trägern ($M = 0,569$, $SD = 0,226$).

Angstbewertung

Die ANOVA zeigte signifikante Haupteffekte der Phase, $F(1, 76) = 13,60$, $p < 0,001$, $\eta^2_p = 0,15$ und Kontext, $F(1, 76) = 21,60$, $p < 0,001$, $\eta^2_p = 0,22$ und signifikante Wechselwirkungen des Kontexts \times NPSR1, $F(1, 76) = 4,71$, $p = 0,033$, $\eta^2_p = 0,06$ und Phase \times Kontext \times NPSR1, $F(1, 76) = 3,93$, $p = 0,051$, $\eta^2_p = 0,05$. Kontraste bezüglich der Drei-Wege-Wechselwirkung zeigten, dass AA-Träger im Vergleich zu CXT + höhere Angstbewertungen für CXT + berichteten CXT - - nach beiden Aussterben 1, $F(1, 39) = 18,88$, $p < 0,001$, $\eta^2_p = 0,33$ und Extinktion 2, $F(1, 39) = 16,39$, $p < 0,001$, $\eta^2_p = 0,30$. Im Gegensatz dazu berichteten T + -Träger nur über eine höhere Angst vor CXT + im Vergleich zu CXT - - nach dem Aussterben 2, $F(1, 39) = 4,18$, $p = 0,048$, $\eta^2_p = 0,10$, aber die Angstbewertungen für CXT + nach Extinktion 2 waren bei AA höher als bei T + -Trägern. $F(1, 78) = 4,39$, $p = 0,039$, $\eta^2_p = 0,05$, (siehe **Abbildung 9**).

US-Erwartungsbewertung

Es gab signifikante Haupteffekte der Phase, $F(1, 76) = 16,14$, $p < 0,001$, $\eta^2_p = 0,18$ und Kontext, $F(1, 76) = 112,56$, $p < 0,001$, $\eta^2_p = 0,60$ und signifikante Wechselwirkungen der Phase \times Kontext, $F(1, 76) = 27,11$, $p < 0,001$, $\eta^2_p = 0,26$ und Kontext \times NPSR1, $F(1, 76) = 4,38$, $p = 0,040$, $\eta^2_p = 0,06$. AA-Carrier meldeten höhere US-Erwartung für CXT + ($M = 63,91$, $SD = 19,84$) im Vergleich zu T + -Trägern ($M = 51,48$, $SD = 24,28$) nach den Auslöschungsphasen, $F(1, 78) = 6,29$, $p = 0,014$, $\eta^2_p = 0,08$. Trotzdem AA, $F(1, 39) = 86,56$, $p < 0,001$ sowie T + -Träger, $F(1, 39) = 35,54$, $p < 0,001$, $\eta^2_p = 0,48$, berichtete über eine höhere US-Erwartung bei CXT + com auf CXT reduziert - ((AA: $M = 25,26$, $SD = 24,85$; T +: $M = 25,56$, $SD = 27,08$). Post-hoc Kontraste bezüglich der Phase \times Die Kontextinteraktion ergab, dass die US-Erwartung für CXT + höher war als für CXT - - nach beiden Aussterbungsphasen (alle p s $< 0,001$), aber der Unterschied zwischen den Bewertungen für CXT + und CXT - -



DISKUSSION

Die Modulation der kontextuellen Angstkonditionierung und des Aussterbens durch 5HTTLPR und NPSR1 Polymorphismen wurden mit untersucht ein VR-Paradigma mit zwei Büroräumen als konditionierten Kontexten. Untersuchungen an Menschen und Tieren legen nahe, dass das T-Allel des NPSR1 Polymorphismus (Pape et al., 2010; Raczka et al., 2010; Domschke et al., 2011) und das S-Allel der 5HTTLPR polymorphismus (Canli und Lesch, 2007; Lonsdorf et al., 2009; Klumbers et al., 2012) sind Anfälligkeitsfaktoren für erhöhte Angstzustände und Angststörungen, vermutlich aufgrund von erleichterter Angst Konditionierung (Orr et al., 2000; Mineka und Oehlberg, 2008). Schon seit Die kontextbezogene Angstkonditionierung ist ein wichtiges Modell für nachhaltige Angst und als Merkmal von Angststörungen haben wir erwartet dass Träger dieser beiden Risiko-Allele eine erleichterte kontextbezogene Angstkonditionierung aufweisen würden.

Zunächst und vor allem fanden wir heraus, dass die kontextbezogene Angstkonditionierung, gemessen mit dem „nicht-kognitiven“ Verhaltensmaß des angstpotenzierten Schreckens, durch eine Interaktion der NPSR1 und der 5HTTLPR-Polymorphismen.

Nur Teilnehmer, die beide Risiko-Allele (S + / T +) trugen, zeigten im Vergleich zum Sicherheitskontext während der Konditionierung eine verbesserte Schreckreaktion in der Angst. Da dieser Effekt in der besonders deutlich wurde Spätere Akquisitionsphase schließen wir, dass es das Lernen durch widerspiegelt Erfahrung. Der angstpotenzierte Schreckreflex bleibt artenübergreifend erhalten und wird als translatorisches Maß für die Angst verwendet. Diese Reaktion spiegelt die Aktivierung des durch die Amygdala vermittelten angeborenen Abwehrsystems wider, das besonders für implizites und automatisches Angstlernen relevant ist (Mineka und Öhman, 2002; Hamm und Weike, 2005). Daher das Gen. \times Die Geninteraktion auf dem angstpotenzierten Schreckreflex unterstreicht weiter die Bedeutung sowohl von Polymorphismen als auch von Transmittersystemen für das amygdaladependente Angstlernen. Darüber hinaus könnte dieser erhöhte Verhaltensausdruck konditionierter kontextueller Angst in Trägern des S + - und des T + -Allels als Endophenotyp der Angst fungieren Störungen, insbesondere solche, die durch anhaltende Angstzustände gekennzeichnet sind. Um diese Ansicht zu unterstützen, studieren zunächst von Grillon et al. (2008, 2009) zeigten, dass Panikstörung und PTBS durch verstärkte kontextbezogene Angst gekennzeichnet sind, was durch einen durch Angst potenzierten Schreck angezeigt wird. Zweitens krankheitsspezifische genetische Assoziationen zwischen 5HTTLPR und PTBS (Kolassa et al., 2010; Wang et al., 2011) und dazwischen NPSR1 und Panikstörung (Domschke et al., 2011) wurden angezeigt. Interessanterweise zeigten 24 Stunden nach der Konsolidierung des Angstgedächtnisses nur Träger eines Risiko-Allels (S + / AA, T + / LL) eine konditionierte Schreck-Diskriminierung, während der Angst-potenzierte Schreck bereits bei Trägern beider Risiko-Allele ausgelöscht war. Das Tragen beider Risiko-Allele scheint nicht nur das Lernen von Angst zu erleichtern, sondern auch das Aussterben der Angst auf Verhaltensebene zu beschleunigen. Im Gegensatz dazu scheint das Tragen eines Risiko-Allels den Ausdruck kontextueller Angst zu verzögern.

Zweitens weisen unsere Ergebnisse auf eine erfolgreiche kontextbezogene Angstkonditionierung hin, die sich in einer verstärkten physiologischen Erregung (SCL, **Figure 4**) im Angstkontext im Vergleich zum Sicherheitskontext. Hautleitfähigkeitseffekte werden häufig als verlässlicher Indikator für erfolgreiches Lernen im Stichwort interpretiert (Olsson und Phelps, 2004;

Schiller et al., 2010; Tabbert et al., 2011) sowie kontextuelle Angstkonditionierung (Tröger et al., 2012; Glotzbach-Schoon et al., 2013). Wir fanden jedoch keine Modulation dieses Konditionierungseffekts durch die untersuchten genetischen Polymorphismen. Die SCL unterschied sich auch nicht zwischen den Genotypgruppen vor dem Experiment (dh während der Phase vor der Akquisition), was auf ein gleiches Erregungsniveau unter allen Teilnehmern hinweist. Da frühere Studien zur Cue-Konditionierung auch keine Modulation des konditionierten SCR durch finden konnten *5HTTLPR* oder *NPSR1* Polymorphismen (Lonsdorf et al., 2009; Racza et al., 2010; Klucken et al., 2013) könnte der Schluss gezogen werden, dass die Hautleitfähigkeit durch diese genetischen Varianten selten beeinflusst wird. Unterschiedliche Hautleitfähigkeitsreaktionen bei der Angstkonditionierung hängen vermutlich vom Kontingenzbewusstsein ab, dh von der explizit erlernten Assoziation zwischen CS und den USA (Hamm und Vaitl, 1996), und die Teilnehmer der vorliegenden Studie waren sich der Eventualitäten sehr gut bewusst (siehe US-Erwartungsbewertung, **Abbildung 6**). Tatsächlich zeigten US-Erwartungsbewertungen und SCL bereits in der ersten Akquisitionsphase kontextbezogene Angstkonditionierungseffekte, was darauf hinweist, dass die Teilnehmer Eventualitäten recht früh kognitiv erkannten. Es erscheint daher vernünftig zu schließen, dass genetische Einflüsse auf die SCL nicht zu erwarten sind, zumindest wenn die Eventualitäten klar und leicht zu erfassen sind, wie in der vorliegenden Studie.

Überraschenderweise fanden wir einen Einfluss von *NPSR1* aber keine Wechselwirkung zwischen beiden Polymorphismen bei expliziten Angstbewertungen. AA-Träger (kein Risiko-Allel) berichteten über eine höhere Angst im Angstkontext im Vergleich zum Sicherheitskontext nach kontextueller Angstkonditionierung. Dieser unterschiedliche Lerneffekt konnte noch während des Aussterbens am Tag 2 festgestellt werden. Vermutlich war aufgrund dieses verstärkten Konditionierungseffekts bei AA-Trägern das Aussterben expliziter Angstbewertungen auch bei AA-Trägern verzögert. Bemerkenswerterweise waren die US-Erwartungswerte für CXT + bei AA im Vergleich zu T + -Trägern nach dem Aussterben ebenfalls höher. Dies könnte ein Hinweis auf eine schnelle kontextbezogene Angstkonditionierung in Kombination mit Auslöschungsdefiziten bei AA-Trägern auf verbaler, expliziter Ebene sein. Dieses Ergebnis steht im Gegensatz zu den verstärkten Konditionierungseffekten des angstpotenzierten Schreckens bei S + - und T + -Trägern in unserer Studie.

Um diesen Befund zu erklären, müssen drei Punkte berücksichtigt werden. Erstens kann eine Angstreaktion auf zwei Ebenen variieren: einer impliziten Verhaltensebene (dh einem durch Angst potenzierten Schreckreflex) gegenüber einer expliziten / kognitiven Ebene (dh verbalen Bewertungen) (Hamm und Weike, 2005). Diese beiden Ebenen können unabhängig voneinander beeinflusst und sogar dissoziiert werden. In den Bereichen des Aussterbens der Angst wurden bereits unterschiedliche Reaktionen auf expliziter und impliziter Ebene berichtet (Vansteenwegen et al., 1998) und Schmerzlinderung lernen (Andreatta et al., 2010). Hier fanden wir eine Dissoziation von impliziten und expliziten Angstniveaus nach dem *NPSR1* Genotyp. T + Allelträger (zusätzlich mit einem S + Allel der *5HTTLPR*-Genotyp) zeigte einen Angst-potenzierten Schreck, aber keine explizite Angst, während AA-Allelträger keinen Angst-potenzierten Schreck zeigten, aber explizite Angst berichteten. In jedem Fall unterstreichen unsere Ergebnisse die Wichtigkeit der Messung verschiedener Angstniveaus.

Zweitens sollte angemerkt werden, dass AA im Vergleich zu T + -Trägern eine höhere Erregung durch die USA meldete. Dieser Unterschied in der expliziten Bewertung der USA könnte zu den unterschiedlichen Konditionierungseffekten bei expliziten Angstbewertungen in beigetragen haben

AA aber keine T + Träger. Um zu bestätigen, ob US-Erregung mit Angstbewertungen und nicht mit Schreckdaten assoziiert war, korrelierten wir unterschiedliche Konditionierungseffekte in Angstbewertungen und Schreckdaten mit US-Erregung. Interessanterweise fanden wir eine signifikante positive Korrelation zwischen der US-Erregung und dem Ausmaß der differentiellen Konditionierung bei Angstbewertungen, jedoch nicht mit differentiellen Konditionierungseffekten bei angstpotenziertem Schrecken¹. Daher könnte die US-Erregung einen größeren Einfluss auf die explizite Ebene gehabt haben als auf die implizite angstpotenzierte Schreckreaktion.

Drittens eine Wechselwirkung zwischen Stress und dem NPS-System wurde bei zwei Nagetieren berichtet (Ebner et al., 2011; Jüngling et al., 2012) und eine Humanstudie (Klauke et al., 2012). In Übereinstimmung mit dieser Untersuchung wurde in unserer Studie der Konditionierungseffekt bei expliziten Angstbewertungen nicht nur durch beeinflusst *NPSR1* Genotyp, aber zusätzlich durch die Menge an stressigen Lebensereignissen. Im Angstkonditionierungseffekt auf das explizite Angstniveau und der Anzahl stressiger Lebensereignisse. Diese negative Assoziation konnte nur bei T + -Trägern gefunden werden, was bedeutet, dass der Konditionierungseffekt umso schwächer ist, je höher die Anzahl der stressigen Lebensereignisse ist. T + -Risiko-Allelträger mit vielen Lebensereignissen neigten sogar dazu, den Sicherheitskontext als angstausslösender als die Angst zu bewerten. Insbesondere nicht nur schnellere und höhere Angstzustände. Die Fähigkeit wird als Diathese für Angststörungen diskutiert (Orr et al., 2000), aber auch das Versagen, Angstreaktionen bei vorhandener Sicherheit zu hemmen (Lissek et al., 2005, 2009). Das Tragen des T-Risiko-Allels zusätzlich zu hohem Lebensstress kann das Sicherheitslernen auf kognitiv expliziter Ebene beeinträchtigen. Dies ist jedoch sehr spekulativ, da die Teilnehmer nicht aufgrund von Lebensereignissen vorausgewählt wurden und diese negative Assoziation in größeren Stichproben wiederholt werden muss.

Eine Einschränkung unserer Studie könnte dieser angstverstärkte Schreck sein. Die Effekte waren nicht sehr stark und konnten nicht bei allen 80 Teilnehmern beobachtet werden, sondern nur in der Untergruppe mit hohem Risiko. Die Gründe für diese Diskrepanz könnten sein, dass wir nicht genug gelernt haben. oder dass die USA nicht abstoßend genug waren. Unser Paradigma war jedoch effektiv genug, um schnelle kontextbezogene Ängste hervorzurufen. Träger der beiden Risiko-Allele für Angststörungen, während Träger nur eines Risiko-Allels eine verzögerte Angst-Expression zeigten. Wir schlagen vor, dass zukünftige Studien unser Paradigma verwenden sollten, um eine ängstlichere Probe zu untersuchen, die möglicherweise stärkere Konditionierungseffekte aufzeigt (Glotzbach-Schoon et al., 2013) insbesondere auf kognitiver Ebene auch bei T + Allelträgern.

Zusammenfassend fanden wir einen Effekt beider Risiko-Allele des *5HTTLPR* und die *NPSR1* Polymorphismen beim Erwerb kontextueller Angst gemessen mit einem impliziten Verhaltensmaß, dem angstpotenzierten Schrecken. Auf einer expliziten Ebene wird das untersucht *5HTTLPR*-Polymorphismus hatte keinen Einfluss auf die Angstbewertungen. Nur die Allelträger ohne Risiko der *NPSR1* Der Genotyp wies auf expliziter Ebene unterschiedliche kontextuelle Angstkonditionierungs- und Aussterbungsdefizite auf. Das Serotoninsystem könnte nur modulieren

¹ Unterschiedliche Konditionierungseffekte bei Angstbewertungen und Schreckdaten wurden als Differenzwert zwischen Angstbewertungen / Schreckreaktion bei CXT + und CXT bewertet - - am Tag 1. Korrelation zwischen Angstbewertungen und USarousal: $r = 0,223$, $p = 0,047$; und zwischen erschreckender Reaktion und US-Erregung: $r = 0,074$, $p = 0,512$.

Amygdala-abhängiges Angstlernen, aber nicht die explizite Bewertung eines bedrohlichen Kontextes, während das NPS-System möglicherweise gegensätzliche Auswirkungen auf explizite und implizite Angstreaktionen hat. Weitere Studien sind erforderlich, um die Rolle der *NPSR1* in expliziter und impliziter kontextueller Angstkonditionierung. Wir haben jedoch gezeigt, dass beide genetischen Polymorphismen eine wichtige Rolle bei der kontextuellen Angstkonditionierung spielen, die ein Modell für unvorhersehbare Bedrohungen und anhaltende Angstzustände darstellt, die für Panikstörungen oder PTBS charakteristisch sind. Zusammenfassend kann eine verbesserte kontextbezogene Angstkonditionierung als Endophenotyp für diese Angststörungen fungieren.

VERWEISE

- Ackenheil, M., Stotz, G., Dietz-Bauer, R. und Vossen, A. (1999). *Deutsche Fassung des Mini-International Neuropsychiatric Interview*. München: Psychiatrische Universitätsklinik München.
- Alpers, GW und Pauli, P. (2001). *Angstsensitivitäts-Index*. Würzburg: Julius-Maximilians-Universität.
- Alvarez, RP, Biggs, A., Chen, G., Pine, DS und Grillon, C. (2008). Kontextuelle Angstkonditionierung beim Menschen: kortikal-hippocampal und Amygdala Beiträge. *J. Neurosci.* 28, 6211–6219.
- Alvarez, RP, Chen, G., Bodurka, J., Kaplan, R. und Grillon, C. (2011). Phasische und anhaltende Angst beim Menschen löst unterschiedliche Muster der Gehirnaktivität aus. *Neuroimage* 55, 389–400.
- Amstadter, AB, Nugent, NR und Koenen, KC (2009). Genetik der PTBS: Angstkonditionierung als Modell für zukünftige Forschung. *Psychiatr. Ann.* 39, 358–367.
- Andreatta, M., Mühlberger, E., Yalali, A., Gerber, B. und Pauli, P. (2010). Eine Kluft zwischen impliziter und explizit konditionierter Wertigkeit beim Lernen zur Schmerzlinderung beim Menschen. *Proc. Biol. Sci.* 277, 2411–2416.
- Barot, SK, Chung, A., Kim, J. J. und Bernstein, IL (2009). Funktionelle Bildgebung der Reizkonvergenz in Amygdalar-Neuronen während der pawlowschen Angstkonditionierung. *PLoS ONE* 4, e6156. doi: 10.1371/journal.pone.0006156
- Blumenthal, TD, Cuthbert, BN, Filion, DL, Hackley, S., Lipp, OV und Van Bortel, A. (2005). Bericht des Ausschusses: Leitlinien für elektromyographische Studien zu Eyeblink beim Menschen. *Psychophysiology* 42, 1–15.
- Bradley, MM und Lang, PJ (2007). "Emotion und Motivation", in *Handbuch der Psychophysiology*, eds JT Cacioppo, LG Tassinari und GG Berntson (New York, NY: Cambridge University Press), 581–607.
- Canli, T. und Lesch, K.-P. (2007). Lange Kurz gesagt: Der Serotonintransporter in der Regulierung von Emotionen und in der sozialen Wahrnehmung. *Nat. Neurosci.* 10, 1103–1109.
- Canli, T., Qiu, M., Omura, K., Congdon, E., Haas, BW, Amin, Z. et al. (2006). Neuronale Korrelate der Epigenese. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 103, 16033–16038.
- Carver, CS und White, TL (1994). Verhalten Hemmung, Verhalten iorale Aktivierung und affektive Reaktionen auf bevorstehende Belohnung und Bestrafung: die BIS / BAS-Skala. *J. Pers. Soc. Psychol.* 67, 319–333.
- Dai, J.-X., Han, H.-L., Tian, M., Cao, J., Xiu, J.-B., Song, N.-N., et al. (2008). Verbessertes kontextuelles Angstgedächtnis bei Mäusen mit zentralem Serotoninmangel. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 105, 11981–11986.
- Dannlowski, U., Konrad, C., Kugel, H., Zwieterlood, P., Domschke, K., Schöning, S., et al. (2010). Emotionsspezifische Modulation der automatischen Amygdala-Reaktionen durch den 5-HTTLPR-Genotyp. *Neuroimage* 53, 893–898.
- Dannlowski, U., Kugel, H., Franke, F., Stuhmann, E., Hohoff, C., Zwanzer, P. et al. (2011). Neuropeptid-S (NPS)-Rezeptor Genotyp moduliert basolateral Amygdala Reaktion auf aversive Reize. *Neuropsychopharmakologie* 36, 1879–1885.
- Davis, M. (2006). Neuronale Systeme beteiligt an Angst und Furcht gemessen mit angstpotenziertem Schrecken. *Am. Psychol.* 61, 741–756.
- Domschke, K., Gajewska, A., Winter, B., Herrmann, MJ, Warrings, B., A. Mühlberger et al. (2012). ADORA2A-Genvariation, Koffein und emotionale Verarbeitung: eine mehrstufige Interaktion beim Schreckreflex. *Neuropsychopharmakologie* 37, 759–769.
- Domschke, K., Reif, A., Weber, H., Richter, J., Hohoff, C., Ohrmann, P. et al. (2011). Neuropeptid-S-Rezeptor-Gen-konvergierende Beweise für eine Rolle bei Panikstörung. *Mol. Psychiatry* 16, 938–948.
- Ebner, K., Rjabokon, A., Pape, H.-C., und Singewald, N. (2011). Erhöht *in vivo* Freisetzung von Neuropeptid S in der Amygdala frei beweglicher Ratten nach lokaler Depolarisation und emotionalem Stress. *Aminosäuren* 41, 991–996.
- Fendt, M., Büchi, M., Bürki, H., Imobersteg, S., Ricoux, B., Suply, T. et al. (2011). Der Mangel an Neuropeptid-S-Rezeptoren moduliert die spontane Bewegungsaktivität und die akustische Schreckreaktion. *Behav. Brain Res.* 217, 1–9.
- Fendt, M. und Fanselow, MS (1999). Die neuroanatomische und neurochemische Basis konditionierter Angst. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 23, 743–760.
- M. Fendt, S. Imobersteg, H. Bürki, McAllister, KH und Sailer, A. W. (2010). Intra-Amygdala-Injektionen von Neuropeptid S blockieren den angstpotenzierten Schreck. *Neurosci. Lett.* 474, 154–157.
- Glottbach, E., Ewald, H., Andreatta, M., Pauli, P. und Mühlberger, A. (2012). Kontextuelle Angstkonditionierung anschließend Vermeidungsverhalten in einer Virtual-Reality-Umgebung. *Cogn. Emotional.* 26, 1256–1272.
- Glottbach-Schoon, E., Tadda, R., Andreatta, M., Tröger, C., Ewald, H., Grillon, C. et al. (2013). Verstärkte Diskriminierung zwischen bedrohliche und sichere Kontexte in ängstlichen Situation Einzelpersonen. *Biol. Psychol.* 93, 159–166.
- Gordon, JA und Hen, R. (2004). Genetische Ansätze zur Untersuchung von Angstzuständen. *Annu. Rev. Neurosci.* 27, 193–222.
- Grillon, C. (2002). Erschrecken Reaktivität und Angststörungen: aversive Konditionierung, Kontext und Neurobiologie. *Biol. Psychiatrie* 52, 958–975.
- Grillon, C. (2008). Modelle und Mechanismen der Angst: Beweise aus erschreckende Studien. *Psychopharmakologie* 199, 421–437.
- Grillon, C., Lissek, S., Rabin, S., McDowell, D., Dvir, S. und Pine, D. S. (2008). Erhöhte Angst während der Erwartung unvorhersehbarer, aber nicht vorhersehbarer aversiver Reize als psychophysiologischer Marker für Panikstörungen. *Am. J. Psychiatrie* 165, 898–904.
- Grillon, C., Pine, DS, Lissek, S., Rabin, S., Bonne, O. und Vythilingam, M. (2009). Erhöhte Angst während der Antizipation unvorhersehbarer aversiver Reize bei posttraumatischer Belastungsstörung, jedoch nicht bei generalisierter Angststörung. *Biol. Psychiatrie* 66, 47–53.
- Hamm, AO und Vaitl, D. (1996). Affektives Lernen: Bewusstsein und Abneigung. *Psychophysiology* 33, 698–710.
- Hamm, AO und Weike, AI (2005). Die Neuropsychologie des Angstlernens und der Angstregulation. *Int. J. Psychophysiol.* 57, 5–14.
- Hamm, AO, Weike, AI, Schupp, HT, T. Treig, A. Dressel und C. Kessler (2003). Affektives Blindsight: intakte Angstkonditionierung zu einem visuellen Hinweis bei einem kortikal blinden Patienten. *Gehirn* 126, 267–275.
- Hariri, AR und Holmes, A. (2006). Genetik der emotionalen Regulation: Die Rolle des Serotonintransporters bei der neuronalen Funktion. *Trends Cogn. Sci.* 10, 182–191.
- Hariri, AR, Mattay, VS, Tessitore, A., Kolachana, B., Fera, F., Goldman, D. et al. (2002). Genetische Variation des Serotonintransporters und die Reaktion der menschlichen Amygdala. *Wissenschaft* 297, 400–403.
- Heinz, A., Braus, DF, Smolka, M. N., Wrase, J., Puls, I., Hermann, D. et al. (2005). Die Amygdaloprefrontale Kopplung hängt von einer genetischen Variation des Serotonintransporters ab. *Nat. Neurosci.* 8, 20–21.
- Herrmann, MJ, Würflein, H., Schreppe, T., Koehler, S., Mühlberger, E., Reif, E.,

- et al. (2009). Catechol-O-Methyltransferase Val (158) Met Der Genotyp beeinflusst neuronale Korrelate der Verarbeitung aversiver Reize. *Cogn. Beeinflussen. Behav. Neurosci.* 9, 168–172.
- Hettema, JM, Annas, P., Neale, MC, Kendler, KS und Fredrikson, M. (2003). Eine Doppelstudie zur Genetik der Angstkonditionierung. *Bogen. Gen. Psychiatrie* 60, 702–708.
- Jüngling, K., Liu, X., Lesting, J., Coulon, P., Sosulina, L., Reinscheid, RK et al. (2012). Aktivierung von Neuropeptid S-Ausdruck Neuronen im Locus coeruleus durch Corticotropin-Releasing-Faktor. *J. Physiol.* 590, 3701–3717.
- Jüngling, K., Seidenbecher, T., Sosulina, L., Lesting, J., Sangha, S., Clark, S. D. et al. (2008). Neuropeptid S mediierte Kontrolle der Angstaussprägung und -auslöschung: Rolle interkalierter GABAerger Neuronen in der Amygdala. *Neuron* 59, 298–310.
- B. Klauke, J. Deckert, A. Reif, Pauli, P., Zwanzger, P., Baumann, C. et al. (2011). Serotonin-Transporter-Gen und Kindheitstrauma - a G. x E Wirkung auf die Angstempfindlichkeit. *Drücken Sie. Angst* 28, 1048–1057.
- B. Klauke, J. Deckert, Zwanzger, P., Baumann, C., Arolt, V., Pauli, P. et al. (2012). Neuropeptid-S-Rezeptor-Gen (NPSR) und Lebensereignisse: G. x E Auswirkungen auf die Angstempfindlichkeit und ihre Subdimensionen. *World J. Biol. Psychiatrie* doi: 10.3109 / 15622975.2011.646302. [Epub vor Druck].
- Klucken, T., Alexander, N., J. Schwackendiek, C, Merz, S. Kagerer, R. Osinsky et al. (2013). Individuelle Unterschiede in den neuronalen Korrelaten der Angstkonditionierung als Funktion von 5-HTTLPR und stressigen Lebensereignissen. *Soc. Cogn. Beeinflussen. Neurosci.* 8, 318–325.
- Klumpers, F., Heitland, I., Oosting, RS, Kenemans, JL und Baas, JMP (2012). Die genetische Variation der Serotonintransporterfunktion beeinflusst die menschliche Angstaussprägung, die durch einen angstpotenzierten Schreck indiziert wird. *Biol. Psychol.* 89, 277–282.
- Koch, M. (1999). Die Neurobiologie von erschrecken. *Prog. Neurobiol.* 59, 107–128.
- Kolassa, I.-T., Ertl, V., Eckart, C., Glöckner, F., Kolassa, S., Papassotiropoulos, A., et al. (2010). Assoziationsstudie zur Traumabelastung und zum Polymorphismus des SLC6A4-Promotors bei posttraumatischer Belastungsstörung: Beweise von Überlebenden des Völkermords in Ruanda. *J. Clin. Psychiatrie* 71, 543–547.
- Krohne, HW, Egloff, B., Kohlmann, C.-W. und Tausch, A. (1996). Untersuchungen mit einer deutschen Version des „Positiven und Negativen Affektplans“ (PANAS). *Diagnostica* 42, 139–156.
- Lang, PJ, Bradley, MM und Cuthbert, BN (1990). Emotion, Aufmerksamkeit und der erschreckende Reflex. *Psychol. Rev.* 97, 377–395.
- Laux, L., Glanzmann, P., Schaffner, P. und Spielberger, CD (1981). *Das State-Trait-Angstinventar [Das State-Trait-Anxiety-Inventory]*. Weinheim: Beltz.
- Leonardo, ED und Hen, R. (2006). Genetik von affektiven und Angststörungen. *Annu. Rev. Psychol.* 57, 117–137.
- KP Lesch, D. Bengel, A. Heils, Sabol, SZ, BD Greenberg, S. Petri et al. (1996). Assoziation von angstbezogenen Merkmalen mit einem Polymorphismus in der Regulationsregion des Serotonintransportergens. *Wissenschaft* 274, 1527–1531.
- Lissek, S., Powers, AS, McClure, E. B., Phelps, EA, Woldehawariat, G., Grillon, C., et al. (2005). Klassische Angstkonditionierung bei Angststörungen: eine Metaanalyse. *Behav. Res. Ther.* 43, 1391–1424.
- Lissek, S., Rabin, SJ, McDowell, D. J., Dvir, S., Bradford, DE, Geraci, Metall. (2009). Beeinträchtigte diskriminierende Angstkonditionierung resultiert von erhöhter Angst, die auf erlernte Sicherheitsmerkmale bei Personen mit Panikstörung reagiert. *Behav. Res. Ther.* 47, 111–118.
- Lonsdorf, TB und Kalisch, R. (2011). Ein Überblick über experimentelle und klinische genetische Assoziationsstudien zu Angstkonditionierung, Aussterben und kognitiv-verhaltensbezogener Behandlung. *Übersetzen. Psychiatrie* 1: e41. doi: 10.1038 / tp.2011.36
- Lonsdorf, TB, Weike, AI, Nikamo, P., Schalling, M., Hamm, AO und Öhman, A. (2009). Genetisches Gating des Lernens und Aussterbens menschlicher Angst: mögliche Auswirkungen für die Gen-Umwelt-Interaktion bei Angststörung. *Psychol. Sci.* 20, 198–206.
- Luyten, L., van Kuyck, K., Vansteenwegen, D. und Nuttin, B. (2011). Elektrolytische Läsionen des Bettkerns der Stria terminalis stören das Einfrieren und erschrecken in einem konditionierten Kontext. *Behav. Brain Res.* 222, 357–362.
- Marschner, A., Kalisch, R., Vervliet, B., Vansteenwegen, D. und Büchel, C. (2008). Dissozierbare Rollen für den Hippocampus und die Amygdala im menschlichen Cue versus Kontext Angstkonditionierung. *J. Neurosci.* 28, 9030–9036.
- Meis, S., Bergado-Acosta, JR., Yanagawa, Y., Obata, K., Storch, O. und Munsch, T. (2008). Identifizierung einer auf Neuropeptid S ansprechenden Schaltung, die die Amygdala-Aktivität über den endopiriformen Kern formt. *Plus eins* 3: e2695. doi: 10.1371 / journal.pone.0002695
- Melchior, M., Caspi, A., Milne, BJ, Danese, A., Poulton, R. und Moffit, TE (2007). Arbeitsstress führt bei jungen, berufstätigen Frauen und Männern zu Depressionen und Angstzuständen. *Psychol. Med.* 37, 1119–1129.
- Merrill, KA, Steinmetz, JE, Viken, RJ und Rose, RJ (1999). Genetische Einflüsse auf die Konditionierbarkeit des Menschen: eine Doppelstudie der konditionierten Eyeblick-Reaktion. *Behav. Genet.* 29, 95–102.
- Mineka, S. und Oehlberg, K. (2008). Die Relevanz der jüngsten Entwicklungen in der klassischen Konditionierung für das Verständnis der Ätiologie von Angststörungen. *Acta Psychol.* 127, 567–580.
- Mineka, S. und Öhman, A. (2002). Phobien und Bereitschaft: die selektive, automatische und gekapselte Natur der Angst. *Biol. Psychiatrie* 52, 927–937.
- Mineka, S. und Zinbarg, R. (2006). EIN Perspektive der zeitgenössischen Lerntheorie auf die Ätiologie von Angststörungen: Es ist nicht das, was Sie dachten. *Am. Psychol.* 61, 10–26.
- Nugent, NR, Tyrka, AR, Zimmermann, LL und Price, LH (2011). Genumgebung Interaktion nationen: Stress im frühen Leben und Risiko für depressive Störungen und Angststörungen. *Psychopharmakologie* 214, 175–196.
- Olsson, A. und Phelps, EA (2004). Erlernte die Angst vor „unsichtbaren“ Gesichtern nach pawlowschen, beobachtenden und unterwiesenen Ängsten. *Psychol. Sci.* 15, 822–828.
- Orr, SP, Metzger, LJ, Lasko, NB, Macklin, ML, Peri, T. und Pitman, RK (2000). De-novo-Konditionierung bei traumatisch exponierten Personen mit und ohne posttraumatische Belastungsstörung. *J. Abnorm. Psychol.* 109, 290–298.
- Pape, H.-C., Jüngling, K., Seidenbecher, T., Lesting, J. und Reinscheid, R. K. K. (2010). Neuropeptid S: Ein Sendersystem im Gehirn, das Angst und Furcht reguliert. *Neuropharmakologie* 58, 29–34.
- Raczka, KA, Gartmann, N., Mechias, M.-L., Reif, A., Büchel, C., Deckert, J. et al. (2010). Eine Neuropeptid-S-Rezeptor-Variante, die mit einer Überinterpretation von Angstreaktionen verbunden ist: eine potenzielle neurogenetische Grundlage für eine Katastrophe. *Mol. Psychiatrie* 15, 1067–1074.
- Reinscheid, RK, Xu, Y.-L., Okamura, N., J. Zeng, S. Chung, R. Pai et al. (2005). Pharmakologische Charakterisierung von humanen und murinen Neuropeptid-S-Rezeptorvarianten. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 315, 1338–1345.
- Reiss, S., Peterson, RA, Gursky, DM, und McNally, RJ (1986). Angstempfindlichkeit, Angsthaftigkeit und Vorhersage von Angstzuständen. *Behav. Res. Ther.* 24, 1–8.
- Schiller, D., Mon fi ls, M.-H., Raio, CM, Johnson, DC, Ledoux, JE und Phelps, EA (2010). Verhinderung der Rückkehr der Angst beim Menschheit Rückverfestigung Aktualisierungsmechanismen. *Natur* 463, 49–53.
- Sheehan, DV, Lecrubier, Y., Sheehan, KH, Amorim, P., Janavs, J., Weiller, E. et al. (1998). Das MiniInternational Neuropsychiatrisch Interview (MINI): Entwicklung und Validierung eines strukturierten diagnostischen psychiatrischen Interviews für DSM-IV und ICD-10. *J. Clin. Psychiatrie* 59, 22–33.
- Skelton, K., Ressler, KJ, Norrholm, SD, Jovanovic, T. und BradleyDavino, B. (2012). PTBS und Genvarianten: neue Wege und neues Denken. *Neuropharmakologie* 62, 628–637.
- Spielberger, CD, Gorsuch, RL, und Edward, LR (1970). *STAI-Handbuch für das State-Trait-Anxiety-Inventar*. Palo Alto, Kalifornien: Consulting Psychologists Press.
- Strobel, A., Beauducel, A., Debener, S. und Brocke, B. (2001). Eine deutschsprachige Ausführung des BIS / BAS-Fragebogen von Carver und Weiß. *Z. Diff. Diagn. Psychol.* 22, 216–227.
- Tabbert, K., Merz, CJ, Klucken, T., Schwackendiek, J., Vaitl, D., Wolf, OT, et al. (2011). Einfluss des Kontingenzbewusstseins auf neuronale, elektrodermale und evaluative Reaktionen während der Angstkonditionierung. *Soc. Cogn. Beeinflussen. Neurosci.* 6, 495–506.
- Tröger, C., Ewald, H., Glottbach, E., Pauli, P. und Mühlberger, A. (2012). Hemmt die Vorbelichtung die Konditionierung des Angstkontexts? Eine Virtual-Reality-Studie. *J. Neural Transm.* 119, 709–719.
- Vansteenwegen, D., Crombez, G., Baeyens, F. und Eelen, P. (1998). Aussterben bei Angstkonditionierung: Auswirkung auf erschrecken modula- und auswertende Selbstberichte. *Psychophysiologie* 35, 729–736.
- Wang, Z., Baker, DG, Harrer, J., Hamner, M., Price, M. und Amstadter, A. (2011). Die Beziehung zwischen kampfbedingt

- posttraumatische Belastungsstörung und die 5-HTTLPR / rs25531 Polymorphismus. *Drücken Sie. Angst* 28, 1067–1073.
- Watanabe, A., Nakao, K., Tokuyama, M. und Takeda, M. (2005). Vorhersage der ersten Panikattacke bei Angestellten. *Psychiatrie Clin. Neurosci.* 59, 119–126.
- Watson, D., Clark, LA und Tellegen, A. (1988). Entwicklung und Validierung von Kurzmaßnahmen für positive und negative Auswirkungen: Die PANAS-Skalen. *J. Pers. Soc. Psychol.* 54, 1063–1070.
- Xu, Y.-L., Gall, CM, Jackson, V. R., Civelli, O. und Reinscheid, R. K. (2007). Verteilung der Neuropeptid-S-Rezeptor-mRNA und neurochemische Eigenschaften von Neuropeptid S-exprimierende Neuronen im Rattenhirn. *J. Comp. Neurol.* 500, 84–102.
- Interessenkonflikterklärung:**
Prof. Paul Pauli ist Anteilseigner eines Handelsunternehmens, das Forschungssysteme für virtuelle Umgebungen für empirische Studien auf dem Gebiet der Psychologie, Psychiatrie und Psychotherapie entwickelt. Prof. Andreas Mühlberger ist Gesellschafter und Geschäftsführer desselben Unternehmens. Die anderen Autoren erklären, dass die Untersuchung ohne kommerzielle oder finanzielle Beziehungen durchgeführt wurde, die als potenzieller Interessenkonflikt ausgelegt werden könnten.
- Eingegangen am 14. Januar 2013; Papier ausstehend veröffentlicht: 09. März 2013; akzeptiert: 01. April 2013; Online veröffentlicht am 23. April 2013.
- Zitat:** Glotzbach-Schoon E, Andreatta M, Reif A, Ewald H, Tröger C, Baumann C, Deckert J, Mühlberger A und Pauli P (2013) Kontextuelle Angst
- Die Konditionierung in der virtuellen Realität wird durch 5HTTLPR- und NPSR1-Polymorphismen beeinflusst: Auswirkungen auf den durch Angst potenzierten Schreck. *Vorderseite. Behav. Neurosci.* 7: 31. doi: 10.3389 / fnbeh . 2013.00031
- Copyright © 2013 Glotzbach-Schoon, Andreatta, Reif, Ewald, Tröger, Baumann, Deckert, Mühlberger und Pauli. Dies ist ein Open-Access-Artikel, der unter den Bedingungen des Creative Commons Namensnennung-Lizenz Dies ermöglicht die Verwendung, Verbreitung und Reproduktion in anderen Foren, sofern die ursprünglichen Autoren und die Quelle gutgeschrieben sind und Urheberrechtshinweisen in Bezug auf Grafiken Dritter usw. unterliegen.