



Enthüllung kontextspezifisch konditionierter Angstgedächtnisse mit vollständiger virtueller Immersionsrealität

Nicole C. Huff¹, Jose Alba Hernandez¹, Matthew E. Fecteau¹, David J. Zielinski², Rachael Brady² und Kevin S. LaBar¹

*

¹Abteilung für Psychologie und Neurowissenschaften, Zentrum für kognitive Neurowissenschaften, Duke University, Durham, NC USA

²Pratt School of Engineering, Duke Universität, Durham, NC USA

Bearbeitet von:

Luke R. Johnson, Uniformed Services
Universität der Gesundheitswissenschaften,
USA

Rezensiert von:

Luke R. Johnson, Uniformed Services
Universität der Gesundheitswissenschaften,
USA

Fred J. Helmstetter, Universität
Wisconsin - Milwaukee, USA

* Korrespondenz:

Kevin S. LaBar, Zentrum für kognitive
Neurowissenschaften, Duke University, Box
90999, B247 LSRC-Gebäude, Research Drive,
Durham, NC 27708-0999, USA. E-Mail:
klabar@duke.edu

Das Aussterben konditionierter Angst ist als kontextspezifisch bekannt und wird oft als kontextbezogener angesehen als das Angstgedächtnis selbst (Bouton, 2004). Die jüngsten Erkenntnisse bei Nagetieren haben jedoch die Vorstellung in Frage gestellt, dass die kontextbezogene Angstretention zunächst verallgemeinert wird. Die kontextspezifische Angabe eines angedeuteten Angstgedächtnisses an den Lernkontext wurde in der menschlichen Literatur hauptsächlich aufgrund methodischer Einschränkungen nicht angesprochen. Hier adaptieren wir eine neuartige Technologie, um die kontextspezifische Cue-Angst-Konditionierung mithilfe der 3-D-Virtual-Reality (VR) mit vollständiger Immersion zu testen. Während des Akquisitionstrainings navigierten gesunde Teilnehmer durch virtuelle Umgebungen mit dynamischen Schlangen- und Spinnen-konditionierten Stimuli (CSs), von denen einer mit einer elektrischen Handgelenksstimulation gepaart war. Während eines 24-stündigen verzögerten Retentionstests kehrte eine Gruppe zum gleichen Kontext wie das Akquisitionstraining zurück, während eine andere Gruppe die CS in einem neuartigen Kontext erlebte. Unkonditionierte Stimuluserwartungsbewertungen wurden online während der Angstakquisition als Index für das Kontingenzbewusstsein getestet. Hautleitfähigkeitsreaktionen, die zeitlich an den Beginn der CS gebunden waren, waren das abhängige Maß für die Cue-Angst, und die Hautleitfähigkeitsniveaus während des Interstimulusintervalls waren ein Index für die Kontextangst. Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass die Teilnehmer zu Beginn des Akquisitionstrainings sowohl ein Kontingenzbewusstsein als auch eine differenzierte kontextbezogene Angst ausdrücken, während eine differenzierte Cue-Angst später in der Akquisition auftrat. Während des Retentionstests wurde die differentielle Cue-Angst-Retention in der Gruppe verbessert, die in Bezug auf die Kontextverschiebungsgruppe zum gleichen Kontext wie das Akquisitionstraining zurückkehrte. Die Ergebnisse erweitern die jüngsten Arbeiten von Nagetieren, um Unterschiede in der Erfassung von Cue- und Kontextangst und die kontextbezogene Spezifikation der jüngsten Angstgedächtnisse zu veranschaulichen.

Schlüsselwörter: Angstkonditionierung, virtuelle Realität, kontextuelle Angst, Gedächtniserhaltung, Hippocampus

EINFÜHRUNG

In der Literatur zum emotionalen Lernen ist allgemein bekannt, dass das Aussterben der konditionierten Angst zu einem diskreten Hinweis kontextspezifisch ist (zur Übersicht siehe Bouton et al., 2006). Experimentelle und klinische Ergebnisse der Angsterneuerung und des Rückfalls zeigen, dass das Extinktionslernen bei Nagetieren und Menschen (z. Mineka et al., 1999 ;; Corcoran und Maren, 2001 ;; Bouton, 2002, 2004 ;; Schiller et al., 2008 ;; Huff et al., 2009). Daher wurde argumentiert, dass das ursprüngliche Angstgedächtnis weniger kontextspezifisch ist als das konkurrierende Auslöschungsgedächtnis, da ausgelöschte Ängste zurückkehren, wenn ein Organismus wieder in den Erwerbskontext oder einen neuartigen Kontext versetzt wird (Bouton, 2004).

Neuere Nagetierstudien zeigen jedoch, dass es für das ursprüngliche Angstgedächtnis einen scharfen Kontextgradienten gibt, der die Vorstellung in Frage stellt, dass das Aussterben der Angst kontextspezifischer ist als das Angstgedächtnis selbst. Beispielsweise, Wiltgen und Silva (2007) zeigten, dass das kontextbezogene Angstgedächtnis zunächst spezifisch ist, sich jedoch im Laufe der Zeit verallgemeinert, wenn das Gedächtnis für einen Fußschock 1, 14, 28 oder 36 Tage nach der Kontexterkundung getestet wird. Darüber hinaus Mäuse, die zwischen ängstlichen und sicheren Kontexten unterscheiden können

verlassen sich auf den Hippocampus, während allgemeine Angst Erinnerungen sind Hippocampus-unabhängig (Wiltgen et al., 2010). Winocur et al. (2007) verwendeten ein vergleichendes kontextuelles Paradigma der Angst- und Nahrungspräferenzkonditionierung, indem Ratten in einem neuen Kontext oder im Konditionierungskontext nach 1 und 8 Tagen für das Nahrungspräferenzgedächtnis oder nach 1 und 28 Tagen für das Angstgedächtnis getestet wurden. In kurzen Abständen, aber nicht in langen Abständen, war es kontextspezifisch, sowohl auf das Essen als auch auf den Angst-Hinweis zu reagieren. Diese Abnahme der gelernten Antwort außerhalb des ursprünglichen Kontexts wird als bezeichnet *Kontextverschiebungseffekt* (überprüft in

Riccio und Joynes, 2007) und legt nahe, dass sowohl konditionierte Angst als auch die Beibehaltung des Gedächtnisses der Nahrungspräferenz anfänglich kontextspezifisch sind aufgrund der Einbeziehung von Hintergrundreizattributen in die Erinnerung (Perkins und Weyant, 1958 ;; McAllister und McAllister, 1963 ;; Feinberg und Riccio, 1990 ;; Zhou und Riccio, 1996 ;; Anderson und Riccio, 2005).

Es wurde argumentiert, dass die kontextbezogene Spezifikation in Nagetiermem-Orymodelle bieten eine evolutionäre Grundlage für komplexere Formen des episodischen Gedächtnisses beim Menschen. Das *Transformationshypothese* argumentiert, dass sich solche Erinnerungen von einer anfänglich vom Hippocampus abhängigen Repräsentation zu einem neokortikaleren Rahmen ändern

durch Konsolidierungsprozesse auf Systemebene (Winocur et al., 2007, 2010). Entgegengesetzte Ansichten, wie eine Theorie mit mehreren Gedächtnisspuren (Nadel und Moscovitch, 1997) von der Transformationshypothese abweichen und eine langfristige Beteiligung des Hippocampus für episodische und detaillierte räumliche Erinnerungen vorhersagen, während sich semantische Langzeitgedächtnisse im Neokortex befinden (Nadel et al., 2000). Beide theoretischen Positionen würden jedoch vorhersagen, dass Menschen kurz nach dem Erwerb von Angst ein kontextspezifisches Angstgedächtnis ausdrücken sollten. Es fehlen jedoch direkte Vergleiche der Cue-Angstkonditionierung sowohl innerhalb als auch außerhalb des ursprünglichen Lernkontexts, um diese vorhergesagte kontextspezifische Form der jüngsten Angstgedächtnisse zu bewerten. Hier untersuchen wir den 24-Stunden-verzögerten Rückruf eines konditionierten Angstgedächtnisses bei gesunden Menschen mithilfe einer Manipulation, die den Testkontext variiert, um die räumliche Spezifität der jüngsten angedeuteten Angstgedächtnisse zu bewerten.

Eine große Herausforderung bei der Beantwortung dieser Forschungsfrage ist die Fähigkeit, beim Menschen eine stabile kontextbezogene Angstretention hervorzurufen. Frühere Studien haben die Teilnehmer von einem physischen Raum in einen anderen gebracht (LaBar und Phelps, 2005; Huff et al., 2009), aber diese Methode ist in der Anzahl und Art der zu manipulierenden Kontexte sowie in ihrer Bedeutung begrenzt. Eine alternative Methode verwendet eine Single-Cue-Kontextmanipulation, z. B. das Ändern der Farbe eines Hintergrundlichts in einer Szene (Milad et al., 2005), aber diese Methode ist in Tiermodellen dafür bekannt, dass sie nicht dieselben vom Hippocampus abhängigen Mechanismen wie die Erforschung einer multisensorischen komplexen Umgebung nutzt (O'Keefe und Nadel, 1978; Knappe, 1992; Wiltgen et al., 2010; Winocur et al., 2010). Die Messung der konditionierten Angst in einem Kontext anstelle eines diskreten konditionierten Stimulus (CS) wurde erst kürzlich beim Menschen untersucht (z. Baas et al., 2004; Grillon et al., 2006) weil es technisch schwierig war, einen Kontext zu schaffen, der für den Teilnehmer ausgeprägter ist als das Labor, in dem eine Studie durchgeführt wird. In mehreren kürzlich durchgeführten Angstkonditionierungsstudien wurde auch die virtuelle 2D-Realität (VR) verwendet, bei der die Teilnehmer ein computergestütztes Szenario über ein am Kopf montiertes Display betrachten (z. Baas et al., 2004; Grillon et al., 2006; Alvarez et al., 2008; Marschner et al., 2008). Die VR-Literatur (Sanchez-Vives und Slater, 2005) legt nahe, dass am Kopf montierte Displays mit flachen 2D-Darstellungen nicht das gleiche Maß an „Präsenz“ oder subjektiven Gefühlen des „Seins“ erzeugen wie ein 3D-immersives VR-Erlebnis. Darüber hinaus konzentrierten sich diese ersten Studien zur kontextuellen Angstkonditionierung eher auf die Akquisitionsprozesse als auf die Angstretention.

Um diese methodischen Herausforderungen zu bewältigen, implementierte die vorliegende Untersuchung eine kontextreiche, vollständig immersive 3D-VR-Vorbereitung in der immersiven virtuellen Umgebung von Duke (DiVE). Die in diesen Studien verwendete einzigartige Technologie simuliert eine lebenssechte Erfahrung, indem sie die Teilnehmer durch 3D-Welten führt, die auf sie umgebende Filmleinwände zurückprojiziert werden, einschließlich Decken- und Bodenprojektion (Abbildung 1). Dynamische CSs werden in die Umgebung eingefügt und mit einer VR-Brille angezeigt (Huff et al., 2010). Dieser Aufbau simuliert, wie CSs in der realen Welt mithilfe umfangreicher kontextbezogener Manipulationen angetroffen werden, und bringt Studien am Menschen näher an Nagetierpräparate, in denen Probanden eine neuartige Konditionierungskammer erforschen.

Hinweise aus der Lern- und Gedächtnisliteratur legen nahe, dass in einem intakten neurobiologischen System das Lernen in einem Kontext befürchtet wird



ABBILDUNG 1 | Schema des Kontrollraums und der immersiven virtuellen Umgebung (DiVE) von Duke mit einem menschlichen Teilnehmer, der eine virtuelle Szene betrachtet.

und Stichwort kommt natürlich in a vor *Konjunktiv* oder ganzheitliche Art (Rudy und O'Reilly, 2001; Rudy et al., 2004). Das heißt, ein Nagetier erhält schnell eine Darstellung des Kontexts und der Merkmale des Kontexts, wie z. B. ein angstvorhersagendes Stichwort, in einer einheitlichen, vom Hippocampus abhängigen Darstellung. Wir stellten daher die Hypothese auf, dass die Angst vor der Beibehaltung der CS im ursprünglichen Kontext derjenigen überlegen wäre, die im ursprünglichen Kontext ohne die vorhandene CS oder der CS in einem neuartigen Kontext getestet wurde. Um zu testen, ob konditionierte Angst anfänglich kontextspezifisch ist und als Funktion einer kombinierten Cue- und Kontextdarstellung abgerufen wird, haben wir ein differenziertes Paradigma der Angstkonditionierung implementiert, das über 2 Tage durchgeführt wird. Die Hautleitfähigkeitsreaktionen (SCRs) auf eine zusammengesetzte audiovisuelle CS, gepaart mit einem milden, nicht konditionierten Stimulus (US), wurden 24 Stunden nach der Angstkonditionierung in einem neuartigen VR-Kontext, demselben VR-Kontext, analysiert, und auf den Kontext allein während des Interstimulusintervalls (ISI). Dieser Ansatz zur Bewertung von Kontexteffekten leitet sich aus der Nagetierliteratur ab (z. Phillips und LeDoux, 1992; Huff und Rudy, 2004; Rudy et al., 2004) um die Dissoziation von drei Aspekten der Beibehaltung des Angstgedächtnisses zu ermöglichen: *kontextuell aufgerufen* (CS + ursprünglicher Kontext),

cued (CS + neuartiger Kontext) und *kontextuell* (Kontext allein). Gegeben das reiche Gefühl der Präsenz in einer vollständig immersiven virtuellen Umgebung (Sanchez-Vives und Slater, 2005) ermöglicht diese neuartige Anwendung der VR-Technologie eine starke Untersuchung der kontextuellen Einflüsse auf das Angstgedächtnis bei menschlichen Teilnehmern.

MATERIALEN UND METHODEN

TEILNEHMER

Probanden bestanden aus 58 jungen Erwachsenen (28 Männer und 30 Frauen; Durchschnittsalter = 19 Jahre), die aus der Gemeinschaft der Duke University rekrutiert wurden. Die Teilnehmer wurden nach dem Zufallsprinzip entweder dem *Gleicher Kontext* oder *Anderer Kontext* Gruppen. *Gleicher Kontext* Die Teilnehmer erlebten an den Tagen 1 und 2 die gleiche VR-Einstellung. *Anderer Kontext* Die Teilnehmer erlebten eine Kontextverschiebung zwischen Tag 1 und Tag 2. Die Teilnehmer füllten einen Fragebogen aus, in dem die Einstellungen zu Schlangen und Spinnen bewertet wurden (Klorman et al., 1974). Keine Probanden erzielten innerhalb von 1 SD den Mittelwert der Patienten mit

spezifische Phobie. Die Teilnehmer erhielten entweder eine Gutschrift für einen Psychologiekurs oder wurden mit einem Satz von 10 USD / h entschädigt. Alle Teilnehmer gaben eine schriftliche Einverständniserklärung ab und die experimentellen Verfahren wurden vom Institutional Review Board der Duke University genehmigt.

ZUSTANDSVERFAHREN UND DESIGN

Die Teilnehmer saßen in der Mitte des DiVE, einem sechsseitigen, vollständig geschlossenen 10 Fuß 3 Würfel nach vorne gerichtet mit Kopfverfolgung am 3D-Headset (**Abbildung 1**). Während jeder Lernphase wurden die Teilnehmer auf einen festen virtuellen Spaziergang durch die vorgesehene Umgebung mitgenommen, in der sich dynamische virtuelle Schlangen und Spinnen (CS + / CS) befanden -) wurden angetroffen. Der Beginn jedes CS wurde auch mit einem akustischen Hinweis (Rasselgeräusch für Schlange und Klopfergeräusch für Spinne) gepaart, um den Teilnehmer an der Anwesenheit des CS in der Umgebung zu orientieren. Diese Haltungsbeschränkungen wurden vorgenommen, um Schwindel zu vermeiden, Schwankungen in der Höhe zu berücksichtigen, das Ausmaß des Kontexts und die Stimulusbelastung zwischen den Teilnehmern zu kontrollieren und sicherzustellen, dass die visuelle Anzeige entsprechend der Bewegung der Teilnehmer durch das Szenario realistisch aktualisiert wird. Eine Videodemonstration der Methodik finden Sie unter Huff et al. (2010).

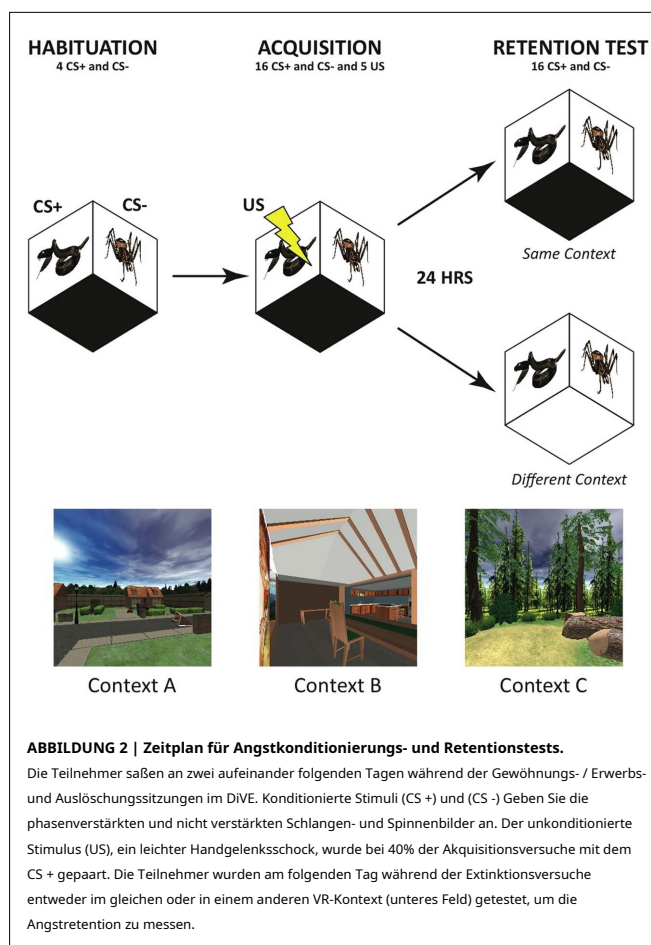
PSYCHOPHYSIOLOGISCHE AUFNAHME IN DER DIVE

Die Hautleitfähigkeit, das abhängige Maß für die Angst, wurde an den mittleren Phalangen der zweiten und dritten Stelle der nicht dominanten Hand unter Verwendung von Ag-AgCl-Elektroden, die an Klettbandern befestigt waren, erfasst. Ein Armband wurde entlang des Nervus medianus am dominanten Unterarm befestigt, um die elektrischen Stimulationsimpulse zu übertragen, aus denen die USA bestanden. Das Aufzeichnen und Stimulieren von Ableitungen erreichte das physiologische Aufzeichnungssystem BIOPAC (Goleta, CA, USA) bzw. den Schockgenerator direkt außerhalb des DiVE im Kontrollraum, wo dieses Gerät mit dem Stimuluspräsentationscomputer verbunden ist, auf dem die Virtools-Software ausgeführt wird. Der digitale Eingang des BIOPAC wurde an den parallelen Anschluss des Steuercomputers angeschlossen. Die SCR-Daten wurden kontinuierlich überwacht und die Daten wurden auf einem Laptop gesammelt, der über eine parallele Schnittstelle mit dem BIOPAC-System verbunden war.

SCHULUNGS- UND PRÜFPHASEN

Die Angstakquisition folgte einer anfänglichen Gewöhnungsphase am Tag 1, um eine Eingewöhnung in die experimentelle Umgebung und eine Verringerung der Orientierungsreaktionen auf die CS zu ermöglichen. Die Gewöhnung bestand aus vier Versuchen jedes CS-Typs, die ohne Verstärkung in einem virtuellen Hintergrund mit grauem Bildschirm präsentiert wurden. Die Angstakquisitionsphase bestand aus 16 gemischten Studien jedes CS-Typs (5 der 16 CS + -Studien wurden mit den USA verstärkt). Ungefähr 24 Stunden später wurde die Angstretention in einer Extinktionssitzung getestet, die aus 16 unverstärkten Versuchen jedes CS-Typs in einer pseudozufälligen Reihenfolge bestand. Die Teilnehmer erlebten den Angstretentionstest entweder im selben virtuellen Kontext wie am Tag zuvor im Angstakquisitionskontext oder sie wurden in einen neuartigen Kontext versetzt (randomisiert zwischen den Teilnehmern). **Figur 2**.

Die Pfadlänge und der Navigationskurs wurden zwischen den virtuellen Welten abgeglichen, ebenso wie die Anzahl und Platzierung der Objekte in den verschiedenen Umgebungen.



STIMULUS-PARAMETER

Die dynamischen Schlangen- und Spinnen-CSs wurden mit der Maya-Grafikdesign-Anwendung erstellt und in die Virtools-Software importiert (Virtools SA, The Behavior Company, Paris, Frankreich), die einzeln für eine Dauer von 4 s in der Mitte und in der Mitte des Frontbildschirms des DiVE erscheinen. Der ISI war 12 ± 2 s. Die Sequenz der CS war pseudozufällig, unter der Bedingung, dass nicht mehr als zwei Versuche mit derselben CS nacheinander durchgeführt werden (um verwirrende Induktionen von Zustandsangst und kognitiver Erwartung zu vermeiden). Eine teilweise Verstärkung des CS + wurde verwendet, um das schnelle Aussterben zu verzögern, das normalerweise bei menschlichen Teilnehmern nach einer 100% igen CS + -Verstärkung auftritt (LaBar et al., 1998 ;; Phelps et al., 2004). Darüber hinaus bietet eine teilweise Verstärkung eine realistischere Konditionierungsmöglichkeit, da nach einem drohenden Reiz nicht immer aversive Konsequenzen auftreten.

Die USA waren ein kurzer elektrischer Schlag (200 ms Lieferzeit) transkutan verabreicht durch eine bipolare oberflächenstimulierende Elektrode mit einem Elektrodenabstand von 21 mm (Grass-Telefactor Modell FE 10S2, West Warwick, RI, USA). Die Elektrodenleitungen wurden mit einem Gummiband gesichert und über Koaxialkabelleitungen, die über einen Hochfrequenzfilter abgeschirmt und geerdet wurden, an einem Grass-Telefactor SD-9-Stimulator befestigt. Ein Gel auf Salzbasis (Sigma Gel, Parker Laboratories, Fairfield, NJ, USA) wurde als Elektrolytleiter verwendet. Elektrische Stimulation

wurde vor Beginn des Experiments an das Toleranzniveau jedes Probanden angepasst, um Gruppenvergleiche zu erleichtern und verwirrende Einflüsse der Unterschiede im Erregungsniveau zwischen den Gruppen zu beseitigen (LaBar et al., 2004; LaBar und Phelps, 2005). Das Stimulationsniveau wurde von jedem Teilnehmer so gewählt, dass es seine Wahrnehmung von „sehr ärgerlich, aber nicht schmerzhaft“ bei Verwendung einer aufsteigenden Treppe wahrnimmt. Die Spannung wurde anfänglich auf ein niedriges Niveau von 30 V eingestellt und in Schritten von 5 V erhöht, bis die Teilnehmer ihr Toleranzniveau angaben war erreicht worden, ohne Schmerzen zu verursachen.

AUFGABENANLEITUNG - US-ERWARTUNG

Vor jeder experimentellen Phase wurden die Teilnehmer darüber informiert, dass sie in der virtuellen Umgebung auf Schlangen und Spinnen treffen würden und dass sie zu jedem Zeitpunkt während der Studie eine elektrische Stimulation auf dem Niveau erhalten können, das vor der Konditionierung festgelegt wurde. Die Teilnehmer wurden angewiesen, mit ihrer dominanten Hand einen Knopf auf einem VR-Handstab zu drücken, um ihre Erwartung eines Schocks anzuzeigen, der zu Beginn jeder CS-Präsentation auftritt (1 = am wenigsten wahrscheinlich, 4 = am wahrscheinlichsten). Sie wurden angewiesen, direkt nach vorne zu schauen und sich um die auf dem Frontbildschirm dargestellten Schlangen- und Spinnenbilder zu kümmern. Die Probanden wurden auch angewiesen, ihre Hand ruhig zu halten, um Bewegungsartefakte in der SCR-Aufzeichnungselektrode zu vermeiden. Sie wurden daran erinnert, dass sie keine Kontrolle über ihre eigene Bewegung durch die Welt hatten. Sie konnten auch das Auftreten einer elektrischen Stimulation nicht kontrollieren. Sie wurden auch darüber informiert, dass sie jederzeit ohne Strafe kündigen können.

PSYCHOPHYSIOLOGISCHE MESSUNGEN

Die Hautleitfähigkeit wurde bei 250 Hz abgetastet, verstärkt und zur Flammenanalyse unter Verwendung der AcqKnowledge-Software (BIOPAC Systems) gespeichert. Die aufgezeichneten Wellenformen werden unter Verwendung eines Blackman-Fensters (Grenzfrequenz = 31 Hz) tieffpassgefiltert und über drei aufeinanderfolgende Datenpunkte geglättet. Die SCR-Amplituden waren zeitlich auf den Beginn jedes CS relativ zur Basislinie vor dem Stimulus festgelegt, um ein abhängiges Maß für die Cue-Angst abzuleiten (LaBar et al., 1998, 2004; LaBar und Phelps, 2005; Zorawski et al., 2005). Für die Einbeziehung in die Datenanalyse wurden die folgenden Kriterien festgelegt: Latenz = 1–4 s, Dauer = 0,5–5 s und minimale Amplitude = 0,02 μ S. Antworten, die diese Kriterien nicht erfüllen, wurden mit Null bewertet. Kontextangst in Abwesenheit von CS +, CS -, oder die US-Präsentation wurde als mittlerer Hautleitwert während des ISI berechnet (12 ± 2 s) während der die Teilnehmer durch die Umgebung navigierten, aber keine explizite CS präsentiert wurde. ISIs unmittelbar nach einer US-Präsentation wurden zur Analyse verworfen, da die verbleibenden Einflüsse der unkontingierten Reaktion topotial verwirrend waren.

DATENANALYSE

Drei abhängige Maßnahmen wurden analysiert, um Hinweise auf ein differenziertes Angstlernen am ersten Tag zu erhalten: SCR für CS + und CS - definiert als *Stichwort Angst*, SCR zum Kontext während des ISI definiert als *Kontextangst*, und *US-Erwartung* definiert als deklaratives Maß für die Angstkontingenz mit einer Knopfdruckantwort auf CS + und CS -. Am 2. Tag (Langzeitspeicher) wurden drei abhängige Maße für die Angstretention extrahiert: *kontextuell angedeutete Angst* wurde als SCR für die CS definiert, die im selben Kontext wie das Akquisitionstraining betrachtet wurde (Gleicher Kontext Gruppe); *Stichwort Angst* wurde als SCR für die CS definiert

in einem neuartigen Kontext (Anderer Kontext Gruppe); und *Kontextangst* wurde während des ISI als Hautleitfähigkeitsniveau für den gleichen oder einen anderen Kontext definiert. Über alle drei Maßnahmen hinweg *Angst vor Retention* wurde berechnet, indem Daten extrahiert wurden, die während der ersten Hälfte (16 gemischte Stimuluspräsentationen oder ISIs) von Extinktionstrainingsversuchen am Tag gesammelt wurden

2. Die zweite Hälfte der Versuche am zweiten Tag wurde aufgrund von Verwechslungen mit Extinktionsprozessen nicht analysiert. Wiederholte Maßnahmen MANOVAs wurden durchgeführt, um zu bestimmen, wie sich die abhängigen Angstmaße innerhalb jeder Trainingsphase und des CS-Typs über Gruppen hinweg verändert haben.

Fischers PLSD und Bonferroni-Dunn *post hoc* Es wurden Analysen zu Daten zur Erfassung von Angst und zur Beibehaltung von Angst durchgeführt. Die US-Erwartung wurde am zweiten Tag aufgrund technischer Fehler in der Datenerfassung nicht extrahiert.

Lektion. Für alle statistischen Kontraste wurde ein Alpha-Level von 0,05 festgelegt.

Da SCR-Daten typischerweise gegen Null verschoben sind, waren die Daten Quadratwurzel transformiert vor der statistischen Analyse, um eine Normalverteilung zu erreichen. Die Daten von jedem CS-Typ (virtuelle Schlangen oder Spinnen) wurden in Testblöcke „frühe“ (erste Hälfte - 16 Präsentationen mit gemischten Stimuli) und „späte“ (zweite Hälfte - 16 Präsentationen mit gemischten Stimuli) jeder Phase (Erfassung am Tag 1) zusammengefasst oder Aufbewahrung am Tag 2), da das Lernen in der Regel innerhalb jeder Lernphase zeitlich variiert. Die Daten wurden normalisiert, indem jeder Wert durch die maximale US-Antwort der Teilnehmer geteilt wurde, um individuelle Unterschiede in der Antwort zu berücksichtigen und Gruppenunterschiede in den allgemeinen Erregungsniveaus zu minimieren. Die US-Erwartungsantworten wurden ebenfalls auf die maximale Antwort von vier normalisiert, um Statistiken zu erstellen.

Vergleichen Sie alle drei abhängigen Variablen. Aufgrund technischer Fehler bei der Datenerfassung umfasste die endgültige statistische Analyse 58 Teilnehmer für Stichwortangst, 54 Teilnehmer für Kontextangst und 28 Teilnehmer für US Expectancy.

ERGEBNISSE

Angst vor dem Erwerb

Wiederholte Messungen MANOVA wurde unter Verwendung der Faktoren Fear Acquisition Block (früh, spät) nach abhängiger Variable (US-Erwartung, Cued Fear, Context Fear) nach CS-Typ (CS +, CS) berechnet -. Die Analyse ergab einen Haupteffekt des CS-Typs. $F(1, 272) = 33,793$, $P < 0,001$, was darauf hinweist, dass erwartungsgemäß stärker auf das CS + über Variablen hinweg reagiert wird. Ein Haupteffekt der abhängigen Variablen, $F(2, 272) = 538,288$, $P < 0,001$ zeigten einen Unterschied in der Reaktionsgröße zwischen den Maßnahmen an, wobei Context Fear und US Expectancy sowohl bei der frühen als auch bei der späten Akquisition die größten differenzierten Reaktionen zeigten. Fischers PLSD *post hoc* Tests ergaben, dass die Kontextangst sowohl bei der frühen als auch bei der späten Erfassung größer ist als die Cued-Angst. $P < 0,001$; $P < 0,001$. Ebenso US-Erwartung Die Antworten waren größer als die Antworten von Cued Fear. $P < 0,001$; $P < 0,01$. Umgekehrt zeigten Bonferroni-Dunn-Follow-up-Tests, dass sich Context Fear und US Expectancy nicht von jedem unterscheiden andere zu jedem Zeitpunkt, $P = 0,967$; $P = 0,248$. Dementsprechend gab es eine signifikante Wechselwirkung des CS-Typs \times Abhängige Variable, $F(2, 272) = 12,457$, $P < 0,001$. Bei allen Analysen sollte jedoch die relativ geringe Anzahl von Probandendaten berücksichtigt werden, die für die US-Erwartungsanalyse verfügbar sind.

Wie vorhergesagt gab es eine signifikante Interaktion von FearAcquisition Block und CS-Typ, $F(1, 272) = 12,756$, $P < 0,001$, was auf eine stärkere Reaktion auf das CS + bei der späten Erfassung über alle abhängigen Maßnahmen hinweg hinweist. Schließlich gab es einen bedeutenden Dreiweg

Interaktion von Fear Acquisition Block \times CS-Typ \times Abhängige Variable, $F(2, 272) = 4,575$, $P < 0,02$, was zeigte, wann in der Lernphase über abhängige Maßnahmen hinweg unterschiedliche Ängste auftraten. Nachverfolgen *post hoc* Tests zeigten, dass Context Fear und US Expectancy bei der Early Fear Acquisition nach CS-Typ unterschieden und bei der Late Acquisition beibehalten wurden, während Differential Cued Fear nur bei der Late Acquisition auftrat (Figur 3). *Post hoc* Die Bonferroni-Dunn-Analyse ergab unterschiedliche Kontextängste ($P < 0,002$; $P < 0,001$) und US-Erwartung ($P = 0,035$; $P = 0,001$) sowohl während der frühen als auch der späten Akquisition. Differential Cued Fear trat jedoch erst während der späten Akquisition auf ($P = 0,043$).

Angst zurückhalten

Eine MANOVA mit wiederholten Messungen wurde für Tag-Extinktions-SCRs am Tag 2 als Index für die Angstretention unter Verwendung der Faktoren CS-Typ (CS +, CS) berechnet -, Kontextgruppe (gleich, unterschiedlich) und DependentVariable (Cued Fear, Context Fear). Analysen ergaben einen signifikanten Effekt des CS-Typs. $F(1, 108) = 18,859$, $P < 0,001$, was auf eine stärkere Beibehaltung des Angstgedächtnisses für das CS + im Vergleich zum CS - hinweist - gruppenübergreifend. In Übereinstimmung mit der primären Vorhersage gab es eine signifikante Wechselwirkung des CS-Typs \times Kontextgruppe, $F(1, 108) = 9,158$, $P < 0,03$, was darauf hinweist, dass die unterschiedliche Angst bei den Teilnehmern des gleichen Kontexts größer war als bei den Teilnehmern der Kontextverschiebung. Um unsere primäre Hypothese weiter zu untermauern, gab es schließlich eine signifikante Wechselwirkung des CS-Typs \times Kontextgruppe \times Abhängige Variable, $F(1, 108) = 4,174$, $P < 0,05$. Diese Drei-Wege-Interaktion bedeutet, dass Cued Fear für das CS + in derselben Gruppe spezifisch war und nur für diese Gruppe ein kontextbezogenes Angstgedächtnis enthüllte, während die während des ISI im Kontext gemessene Angst ein verallgemeinertes Angstgedächtnis über den CS-Typ in beiden Gleichen widerspiegelte und verschiedene Kontexte (Figur 4). *Post hoc* Fischers PLSD bestätigte, dass es ein Differential gab, das nur auf die Cue-Stimuli im gleichen Kontext reagierte (CS-Typ nach abhängiger Variable). $P < 0,01$. Wichtig ist, dass Bonferroni-Dunn-Tests weiter zeigten, dass auf CS reagiert wurde - - war je nach abhängiger Variable und Kontextgruppe unterschiedlich, $P < 0,02$, aber nicht zum CS +, $P = 0,052$. Dieses Muster legt nahe, wie in zu sehen Figur 3, dass der Kontext dazu diente, die allgemeine Angst auf den nicht verstärkten Reiz (CS) zu reduzieren -).

DISKUSSION

Die Charakterisierung, wie Umweltkontexte den Ausdruck erworbener Ängste steuern, hat wichtige Auswirkungen auf das Verständnis von Mechanismen, die die Aufrechterhaltung von Angststörungen fördern. Die aktuelle Studie verwendete vollständig immersive VR auf neuartige Weise, um Tiermodelle der kontextuellen Angstkonditionierung und des realen Ausdrucks menschlicher Ängste mit biologisch vorbereiteten Reizen zu verbinden. Durch die Simulation, wie Ängste erworben und für dynamische Schlangen oder Spinnen, die in realen Umgebungen angetroffen werden, erhalten bleiben, erweiterte die vorliegende Studie frühere Forschungen des Menschen zur kontextuellen Angstkonditionierung (z. Baas et al., 2004 ; Kalisch et al., 2006 ; Alvarez et al., 2008) zum ersten Mal nach einer Verzögerung von 24 Stunden eine kontextspezifische Angstretention aufzudecken. Darüber hinaus weisen die Ergebnisse darauf hin, dass Kontextangst und US-Erwartung früh im Lernen auftraten, während differenzielle Cue-Angst später im Lernen spezifiziert wurde. Die Ergebnisse der Angstakquisition stimmen mit empirischen Befunden bei Nagetieren und Rechenmodellen überein, die den Hippocampus belegen

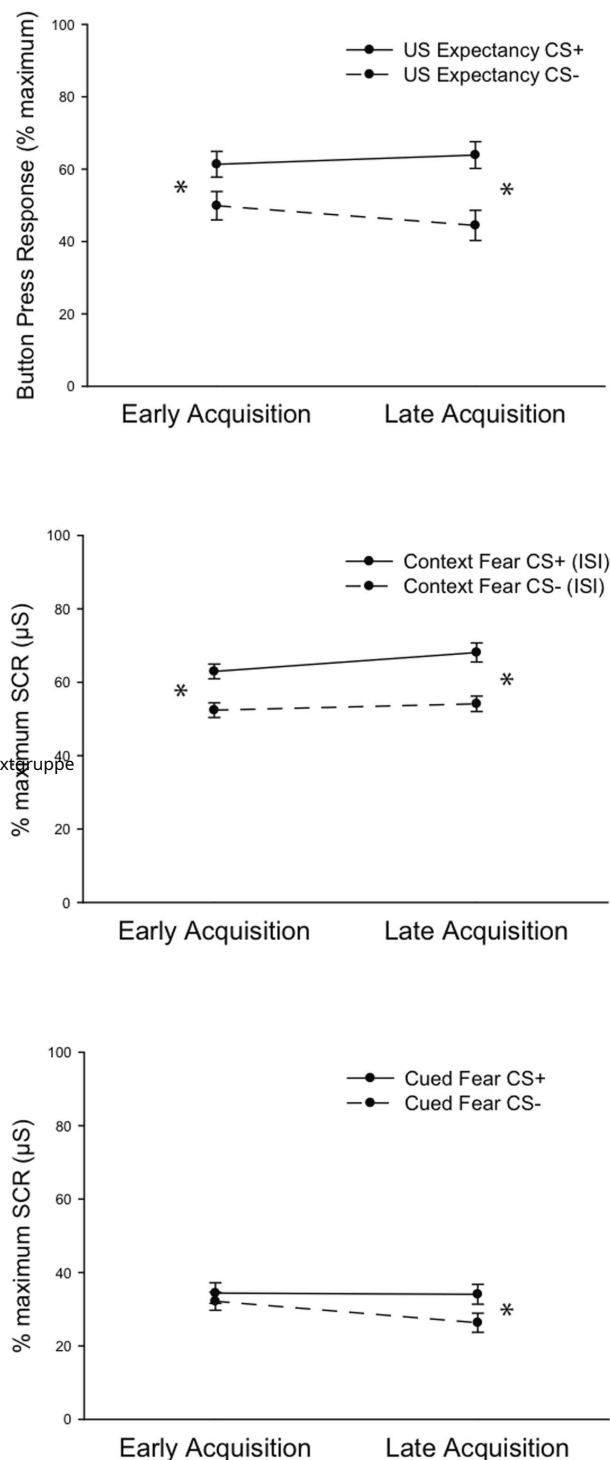
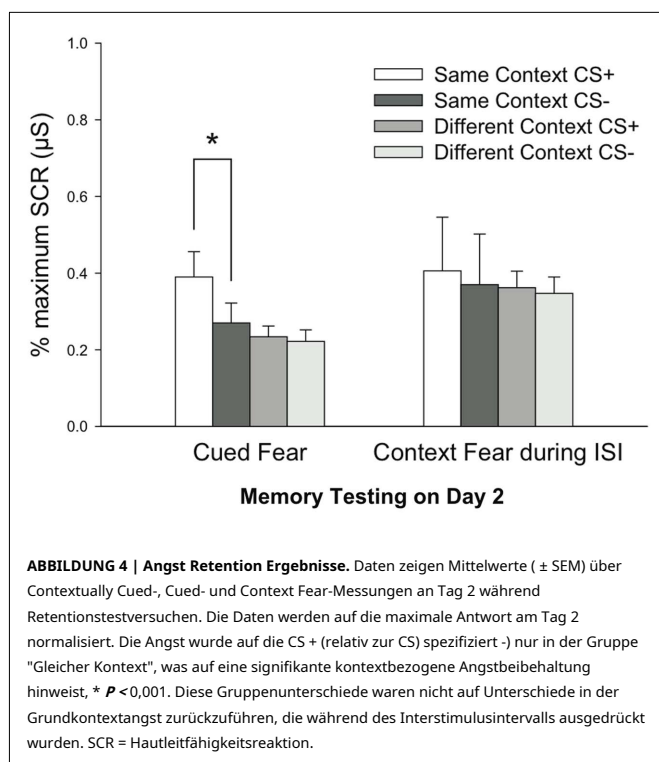


ABBILDUNG 3 | Angst Akquisitionsergebnisse. Daten zeigen Mittelwerte (\pm SEM) über die drei abhängigen Maßnahmen hinweg normalisiert auf die maximale Reaktion am ersten Tag, wenn die differenzielle Angstkontingenz anfänglich gelernt wird. Bei der frühen Akquisition spiegelt sich die unterschiedliche Angst in den US-Erwartungsbewertungen (oberes Feld) und der Kontextangst (mittleres Hautleitfähigkeitsniveau während des Interstimulusintervalls; mittleres Feld) wider. Differential Cued Fear (Hautleitfähigkeitsreaktion auf die CS + relativ zur CS -) tritt bei später Akquisition auf (Bottom Panel). ** $P < 0,01$. SCR = Hautleitfähigkeitsreaktion.



speichert schnell und automatisch einen Kontextspeicher (Rudy und O'Reilly, 2001 ;; Rudy, 2009), und dass die Aktivierung des medialen Temporallappens für prädiktive CS beim Menschen früh während des Trainings auftritt (LaBar et al., 1998 ;; Lang et al., 2009). In Nagetierstudien kann die kontextbezogene Konditionierung länger dauern als das Cue-Lernen (z. LaBar und LeDoux, 1996); Diese Studien verwenden jedoch selten unterschiedliche Trainingsverfahren, bei denen zwischen CS + und CS - unterschieden wird - braucht Zeit, um aufzutauchen. Insgesamt deuten die Ergebnisse darauf hin, dass die Kontextangst und die US-Erwartung zu Beginn des Lernens schnell im Kurzzeitgedächtnis konsolidiert werden, während die unterschiedliche Angst vor dem verstärkten Hinweis langsamer auftritt, aber im Langzeitgedächtnis stark erhalten bleibt. Die US-Erwartungsergebnisse sollten mit Vorsicht behandelt werden, da die Daten weniger Teilnehmer enthielten als die anderen Maßnahmen. Durch die Verwendung mehrerer 3D-Umweltkontexte, die in einer vollständig immersiven VR-Umgebung auftreten, wird in der aktuellen Studie die Machbarkeit dieser innovativen Methode zur Dissoziation von kontextbezogener und Stichwortangst beim Menschen nachgewiesen, die den Nagetierparadigmen der Angstkonditionierung ähnlicher ist (Phillips und LeDoux, 1992 ;; Rudy et al., 2004 ;; Fanselow, 2010) und dynamische, reale Begegnungen von CS und Verstärkern.

Die kontextabhängigen Ergebnisse der Angstretention stellen die Annahme in Frage, dass die Angstkonditionierung auf einen Hinweis zunächst nicht kontextspezifisch in Bezug auf Extinktionsgedächtnisse ist, und legen nahe, dass das Abrufen des Angst- oder Extinktionsgedächtnisses abhängig vom Zustand des Organismus zum Zeitpunkt des Tests möglich ist (z. Bouton, 2002, 2004 ;; Bouton und Moody, 2004). Aus theoretischer Sicht unterstützen die aktuellen Ergebnisse die Transformationsansicht der Speicherspeicherung, die besagt, dass die anfängliche Speicherung eines episodischen Ereignisses kontext- und hippocampusabhängig ist und eine spezifische räumlich-zeitliche Darstellung aufweist (z. Gardiner und Java, 1991 ;; Knowlton und Knappe,

1995 ;; Tunney und Bezzina, 2006 ;; Wiltgen und Silva, 2007 ;; Winocur et al., 2007). Darüber hinaus nach der Zwei-Prozess-Theorie der kontextuellen Angstkonditionierung (O'Reilly und Rudy, 2001 ;; Rudy et al., 2004) werden Angstgedächtnisse an die CS in einer konjunktiven hippocampusabhängigen Weise codiert, die im ursprünglichen Kontext eine bessere Angstretention für die CS ergeben sollte als in einem neuartigen Kontext, der weniger Merkmale des Lernkontexts aufweist. Diese Perspektive stimmt auch mit der Rolle des Hippocampus bei den Funktionen zur Vervollständigung von Mustern überein, da der Grad der Ähnlichkeit der Kontextmerkmale zwischen Akquisition- und Retentionstests die Vervollständigung des Musters anregen sollte, was zur Wiederherstellung des ursprünglichen Angstgedächtnisses führt. Die Ergebnisse stützen in der Nagetierliteratur zunehmend Beweise dafür, dass Kontextangst zunächst spezifisch ist (Biedenkapp und Rudy, 2007 ;; Riccio und Joynes, 2007 ;; Wiltgen und Silva, 2007 ;; Winocur et al., 2007).

Wir schlagen vor, dass der Mangel an vergleichbaren Ergebnissen in der menschlichen Literatur auf schwache Kontextmanipulationen im Vergleich zu solchen zurückzuführen ist, die in Tierstudien durchgeführt wurden, für die Ratten physisch in multisensorischen Umgebungen navigieren. Eine frühere Studie (Eftting und Kindt, 2007) fanden größere mündliche Berichte über die US-Erwartung während des Extinktionstrainings in einer Gruppe, die im selben Kontext blieb wie diejenigen, die in einen neuartigen Extinktionskontext versetzt wurden. Dieser Effekt verallgemeinerte sich jedoch sowohl auf CS + als auch auf CS -, und es wurden keine physiologischen Indizes der differentiellen Angstretention genommen. Unsere frühere Studie, in der die differentielle SCR-Konditionierung und -Retention gegenüber angstrelevanten Stimuli über 2 Testtage unter Verwendung eines praktisch identischen Paradigmas untersucht wurde, zeigte keine kontextspezifische Genauigkeit.

Auswirkungen, wenn Teilnehmer physisch von einem Laborraum in einen anderen umgezogen sind (Huff et al., 2009). Unter Verwendung eines 2-D-VR-Angstkonditionierungsparadigmas mit einem Headmounted-Display in einem fMRI-Scanner Alvarez et al. (2007) berichteten über einen leichten Verlust der Angstreaktion (erschreckende Größe) in Kontext B sowie im 24-Stunden-Re-Test in Kontext A, was darauf hindeutet, dass abgeflachte Anzeigen nicht leistungsfähig genug sind, um zu erzeugen.

eine dauerhafte Darstellung von Kontext A erstellen. Es ist möglich, dass diese Arten von Labormanipulationen, die üblicherweise eingesetzt werden, sind nicht effektiv genug, um eine konjunktive Repräsentation durchzuführen, sondern die Paradigmen unterstützten nur eine merkmalsbasierte Repräsentation des Kontexts (Rudy et al., 2004). Die Verwendung von vollständig immersiven 3-DVR-Umgebungen scheint effektiver zu sein als herkömmliche Manipulationen des Laborkontexts, um robuste kontextbezogene Angstgedächtniseffekte zu erzeugen. Menschliche Teilnehmer können so eine starke kontextbezogene Repräsentation erwerben und beibehalten, die mit einem konditionierten Hinweis verbunden ist, wenn sie in einem experimentellen Umfeld, das reale Erfahrungen genauer simuliert, mit ausreichenden sensorischen Eingaben versorgt werden.

Angesichts der Generierung von translationaler Forschung ist es wichtig zu bestimmen, warum es selten vorkommt, langfristig einen robusten Kontext zu finden Cue-Angst beim Menschen, während Nagetierstudien leicht zeigen, dass die Angst vor einem konditionierten Cue im ursprünglichen Kontext gut in Erinnerung bleibt (z. Phillips und LeDoux, 1994 ;; Corcoran und Maren, 2001, 2004 ;; Maren and Chang, 2006). Ein Unterschied besteht darin, dass die Nagetierforschung dazu neigt, getrennte Tests der Stichwort- und Kontextangst durchzuführen. In vielen Studien am Menschen bestehen Trainingsparameter darin, einen ungepaarten Schock US und CS in 2-DVR-Kontexten darzustellen, um in nur einer Umgebung kontextbezogene Angst zu erzeugen, oder alternativ einen Schock mit zu kombinieren *entweder* ein Hinweis *oder* ein Kontext (Baas et al., 2004 ;; Alvarez et al., 2008 ;; Marschner et al., 2008). Die Stärke der USA kann auch

spielen eine Rolle bei der Entstehung konditionierter Reaktionen (siehe Morris und Bouton, 2006), da der Einsatz von Schock in der Humanforschung ethisch auf die Toleranzwerte des Teilnehmers beschränkt ist. In Studien am Menschen variiert die Stärke der elektrischen Stimulation jedoch, und selbst wenn eine normalisierte Bewertung verwendet wird, um individuelle Unterschiede in der Gesamtreaktivität zu berücksichtigen, sind die Kontexteffekte minimal (z. Grillon, 2002; Huff et al., 2009). Die Verstärkungsrate variiert auch zwischen den Studien sowie der Art der eingesetzten CS. Der aktuelle paradigmusedapartielle Verstärkungsplan und die multisensorische angstrelevante CS, die beide zusätzliche Speicherprozesse in Anspruch nehmen können, um eine stabile Kontextdarstellung zu erstellen. Schließlich sollte die Rolle der Navigation in einer Umgebung berücksichtigt werden. Während die Nagetierstudien und die aktuelle immersive VR-Humanstudie die Reize und Verstärker präsentieren, während die Teilnehmer in ihrer Umgebung navigieren, erfordern typische Humanstudien keine Navigation in der Umgebung und damit die Verwendung von Navigationsbasierte idiothetische Hinweise und die Codierung räumlicher Beziehungen der Reize in Bezug auf Hintergrundkontextmerkmale werden nicht unbedingt vorgenommen. Unter Berücksichtigung dieser methodischen Aspekte Marschner et al., 2008;

Lang et al., 2009) um langfristige kontextbezogene und gezielte Angstassoziationen beim Menschen zu unterstützen.

Da Hinweise bei Nagetieren darauf hinweisen, dass das Angstgedächtnis zunächst kontextgebunden ist, sich jedoch im Laufe der Zeit verallgemeinert (Riccio et al., 1992; Biedenkapp und Rudy, 2007; Wiltgen und Silva, 2007) wäre es in zukünftigen Humanstudien wichtig, das Aufbewahrungsintervall zwischen Erwerbs- und Auslöschungstraining zu variieren, um verschiedene theoretische Perspektiven hinsichtlich Mechanismen zur Unterstützung des Fernangstgedächtnisses zu testen. Es wird auch wichtig sein zu bestimmen, inwieweit die hier vorgestellten Ergebnisse für angstrelevante CS spezifisch sind oder ob sie sich auf Reize verallgemeinern, die nicht biologisch darauf vorbereitet sind, mit Aversiv assoziiert zu werden

Ergebnisse. Darüber hinaus kann der Mensch kognitive Prozesse höherer Ordnung verwenden, um eine emotionale Lernerfahrung zu verallgemeinern (Huff und LaBar, 2010) und der Beitrag solcher Verallgemeinerungsprozesse sollte weiter bewertet werden. Schließlich könnte dieses neuartige VR-Paradigma verwendet werden, um zu bestimmen, ob Angststörungen selbst bei kurzen Verzögerungen durch eine weniger kontextspezifische Angstretention gekennzeichnet sind.

FAZIT

Zusammengenommen legen Daten aus der vorliegenden Studie nahe, dass es möglich ist, mit vollständig immersiver VR über 24 Stunden hinweg eine robuste kontextbezogene Angstretention beim Menschen hervorzurufen. Zusammenfassend implizieren die Ergebnisse, dass: (1) das Lernen von Kontextangst beim Menschen schnell erfolgt, was mit den Ergebnissen von Nagetieren übereinstimmt, (2) in einer reichen Umgebung das Lernen von differenziertem Cue-Angst beim Menschen langsamer auftritt als die Kontextangst, aber in einem Kontext beibehalten wird -spezifische Art und Weise 24 Stunden nach dem Training, (3) kontextuell hervorgerufene Angstgedächtnisretention vor kurzem nach dem Lernen unterstützt die Transformationsansicht, die in die Nagetiergedächtnisforschung verwickelt ist; und (4) eine stärkere kontextbezogene Angstretention als ein Hinweis oder ein Kontext allein unterstützt eine konjunktive Darstellung der Konditionierung. Zusammen genommen, 3-DVR. Diese Studie stellt einen Paradigmenwechsel in der Art des Menschen dar. Die pawlowsche Angstkonditionierung könnte in zukünftigen Studien implementiert werden, mit wichtigen Anwendungen, um zu verstehen, wie Kontexteffekte auf den Angstaussdruck bei Angststörungen gestört sind.

Danksagung

Die Autoren möchten Christian Paret für die Unterstützung bei der Bewertung der Hautleitfähigkeitsdaten danken. Eine Videoversion des methodischen Setups in der DiVE wurde zuvor veröffentlicht (Huff et al., 2010). Diese Arbeit wurde teilweise von NIH F32 MH078471 an Nicole C. Huff und RO1 DA027802 an Kevin S. LaBar unterstützt.

VERWEISE

- Alvarez, RP, Johnson, L. und Grillon, C. (2007). Kontextspezifische Auslöschung mit kurzer Verzögerung beim Menschen: Erneuerung des angstpotenzierten Schreckens in einer virtuellen Umgebung. *Lernen. Mem.* 14, 247–253.
- 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.
- Anderson, MJ und Riccio, DC (2005). Ontogenetisches Vergessen von Reizattributen. *Lernen. Behav.* 33, 444–453.
- Baas, JM, Nugent, M., Lissek, S., Pine, DS und Grillon, C. (2004). Angstkonditionierung in Virtual-Reality-Kontexten: ein neues Werkzeug zur Untersuchung von Angstzuständen. *Biol. Psychiatrie* 55, 1056–1060.
- Biedenkapp, JC, und Rudy, JW (2007). Die Kontextvorbelichtung verhindert das Vergessen eines kontextuellen Angstgedächtnisses: Implikation für die Region
- Änderungen der Gehirnaktivierungsmuster im Zusammenhang mit kürzlich durchgeführten und Remote-Gedächtnistests. *Lernen. Mem.* 14, 200–203.
- Bouton, ME (2002). Kontext, ambiguität und Verlernen: Rückfallquellen nach Aussterben des Verhaltens. *Biol. Psychiatrie* 52, 976–986.
- Bouton, ME (2004). Kontext und Verhaltensprozesse beim Aussterben. *Lernen. Mem.* 11, 485–494.
- Bouton, ME, und Moody, EW (2004). Gedächtnisprozesse in der klassischen Konditionierung. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 28, 663–674.
- Bouton, ME, Westbrook, RF, Corcoran, KA und Maren, S. (2006). Kontextuelle und zeitliche Modulation des Aussterbens: Verhaltens- und biologische Mechanismen. *Biol. Psychiatrie* 60, 352–360.
- Corcoran, KA und Maren, S. (2001). Die Inaktivierung des Hippocampus stört kontextuelles Abrufen des Angstgedächtnisses nach dem Aussterben. *J. Neurosci.* 21, 1720–1726.
- Corcoran, KA und Maren, S. (2004). Faktoren, die die Auswirkungen der Inaktivierung des Hippocampus auf die Erneuerung der bedingten Angst nach dem Aussterben regulieren. *Lernen. Mem.* 11, 598–603.
- Effting, M. und Kindt, M. (2007). Kontextkontrolle menschlicher Angstassoziationen in einem Erneuerungsparadigma. *Behav. Res. Ther.* 45, 2002–2018.
- Fanselow, MS (2010). Aus dem Kontext Angst vor einer dynamischen Sicht auf Speichersysteme. *Trends Cogn. Sci. (Regul. Ed.)* 14, 7–15.
- Feinberg, G. und Riccio, DC (1990). Änderungen im Gedächtnis für Stimulusattribute: Auswirkungen auf Tests der Morphintoleranz. *Psychol. Sci.* 1, 265–267.
- Gardiner, JM und Java, RI (1991). Vergessen im Erkennungsgedächtnis mit und ohne Erinnerungserfahrung. *Mem. Cognit.* 19, 617–623.
- Grillon, C. (2002). Erschrecken Reaktivität und Angststörungen: aversive Konditionierung, Kontext und Neurobiologie. *Biol. Psychiatrie* 52, 958–975.
- Grillon, C., Baas, JM, Cornwell, B. und Johnson, L. (2006). Kontextkonditionierung und Verhaltensvermeidung in einer Virtual-Reality-Umgebung: Effekt der Vorhersagbarkeit. *Biol. Psychiatrie* 60, 752–759.
- Huff, NC, Hernandez, JA, Bland-ing, NQ und LaBar, KS (2009). Das verzögerte Aussterben mildert die bedingte Erneuerung der Angst und die spontane Genesung beim Menschen. *Behav. Neurosci.* 123, 834–843.
- Huff, NC und LaBar, KS (2010). „Verallgemeinerung und Spezialisierung des konditionierten Lernens“, in *Verallgemeinerung des Wissens: Multidisziplinäre Perspektiven*, eds MT Banich und D. Caccamise (New York: Psychology Press), 3–30.
- Huff, NC und Rudy, JW (2004). Das Amygdala moduliert Hippocampus-abhängig Kontext Erinnerung Bildung und speichert Cue-Shock-Assoziationen. *Behav. Neurosci.* 118, 53–62.

- Huff, NC, Zielinski, DJ, Fecteau, M. E., Brady, R. und LaBar, KS (2010). Konditionierung menschlicher Angst in vollständiger Immersion 3-dimensionale virtuelle Realität durchgeführt. *J. Vis. Exp.* 42, 3–29.
- Kalisch, R., Korenfeld, E., Stephan, KE, Weiskopf, N., Seymour, B. und Dolan, RJ (2006). Das kontextabhängige menschliche Extinktionsgedächtnis wird durch ein ventromediales präfrontales und hippocampales Netzwerk vermittelt. *J. Neurosci.* 26, 9503–9511.
- Klorman, R., Hastings, E., Weerts, T., Melamed, B. und Lang, P. (1974). Psychometrische Beschreibung einiger spezifischer Angstfragebögen. *Behav. Acad. Sci. USA* 102, 10706–10711. *Ther.* 5, 401–409.
- Knowlton, BJ und Squire, LR (1995). Erinnern und Wissen: zwei verschiedene Ausdrücke des deklarativen Gedächtnisses. *J. Exp. Psychol. Lernen. Mem. Cogn.* 21, 699–710.
- LaBar, KS, Cook, CA, Torpey, D. C. und Wallisch-Böhmer, KA (2004). Einfluss von gesundem Altern auf Bewusstsein und Angstkonditionierung. *Behav. Neurosci.* 118, 905–915.
- LaBar, KS, Gatenby, JC, Gore, J. C., LeDoux, JE und Phelps, EA (1998). Aktivierung der menschlichen Amygdala während des Erwerbs und Aussterbens konditionierter Angst: eine gemischte fMRI-Studie. *Neuron* 20, 937–945.
- LaBar, KS und LeDoux, JE (1996). Teilweise Störung der Angstkonditionierung bei Ratten mit einseitiger Amygdala-Schädigung: Korrespondenz mit einseitiger temporaler Lobektomie beim Menschen. *Behav. Neurosci.* 110, 991–997.
- LaBar, KS und Phelps, EA (2005). Die Wiederherstellung der konditionierten Angst beim Menschen ist kontextabhängig und bei Amnesie beeinträchtigt. *Behav. Neurosci.* 119, 677–686.
- Lang, S., Kroll, A., Lipinski, SJ, Wessa, M., Ridder, S., Christmann, C., Schad, LR und Flor, H. (2009). Kontextkonditionierung und Aussterben beim Menschen: Unterschiedlicher Beitrag von Hippocampus, Amygdala und präfrontalem Cortex. *EUR. J. Neurosci.* 29, 823–832.
- Maren, S. und Chang, CH (2006). Die jüngste Angst ist vom Aussterben bedroht. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 103, 18020–18025.
- Marschner, A., Kalisch, R., Vervliet, B., Vansteenwegen, D. und Buchel, C. (2008). Dissoziierbare Rollen für den Hippocampus und die Amygdala im menschlichen Cue versus Kontext Angstkonditionierung. *J. Neurosci.* 28, 9030–9036.
- McAllister, WR und McAllister, D. E. (1963). Zunahme der Stimulus-Generalisierung von erworbenen im Laufe der Zeit Angst. *J. Exp. Psychol.* 65, 576–582.
- Milad, MR, Quinn, BT, Pitman, R. K., Orr, SP, Fischl, B. und Rauch, SL (2005). Die Dicke des ventromedialen präfrontalen Kortex beim Menschen korreliert mit dem Extinktionsgedächtnis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 102, 10706–10711.
- Mineka, SS, Mystkowski, JLL, Hladek, DD und Rodriguez, B. BI (1999). Die Auswirkungen sich ändernder Kontexte auf die Rückkehr der Angst nach einer Expositionstherapie gegen Spinnenangst. *J. Consult. Clin. Psychol.* 67, 599–604.
- Morris, RW und Bouton, ME (2006). Auswirkung der unkonditionierten Reizgröße auf das Auftreten einer konditionierten Reaktion. *J. Exp. Psychol. Anim. Behav. Prozess.* 32, 371–385.
- Nadel, L. und Moscovitch, M. (1997). Speicherkonsolidierung, rückläufige Amnesie und der Hippocampus-Komplex. *Curr. Meinung. Neurobiol.* 7, 217–227.
- Nadel, L., Samsonovich, A., Ryan, L., und Moscovitch, M. (2000). Multiple-Trace-Theorie des menschlichen Gedächtnisses: Computer, Neuroimaging, andneuropsychologische Ergebnisse. *Hüfte-pocampus* 10, 352–368.
- O'Keefe, J. und Nadel, L. (1978). *Das Hippocampus als kognitive Karte*. Oxford: Oxford University Press.
- O'Reilly, RC und Rudy, JW (2001). Konjunktivdarstellungen in Lernen und Gedächtnis: Prinzipien der kortikalen und hippocampalen Funktion. *Psychol. Rev.* 108, 311–345.
- Perkins, CC Jr. und Weyant, RG (1958). Das Intervall zwischen Trainings- und Testversuchen als Bestimmungsfaktor für die Steigung von Generalisierungsgradienten. *J. Comp. Physiol. Psychol.* 51, 596–600.
- Phelps, EA, Delgado, MR, Near-KI und LeDoux, JE (2004). Extinktionslernen beim Menschen: Rolle von Amygdala und vmPFC. *Neuron* 43, 897–905.
- Phillips, RG und LeDoux, JE (1992). Unterschiedlicher Beitrag von Amygdala und Hippocampus zur konditionierten und kontextuellen Angstkonditionierung. *Behav. Neurosci.* 106, 274–285.
- Phillips, RG und LeDoux, JE (1994). Läsionen der dorsalen Hippocampus-Formation stören den Hintergrund, aber nicht die kontextbezogene Angstkonditionierung im Vordergrund. *Lernen. Mem.* 1, 34–44.
- Riccio, DC, Ackil, J. und Burch-Vernon, A. (1992). Reizattribute vergessen: methodisch Implikationen für die Bewertung assoziativer Phänomene. *Psychol. Stier.* 112, 433–445.
- Riccio, DC und Joynes, RL (2007). Vergessen von Reizattributen: einige Implikationen für Hippocampus-Gedächtnismodelle. *Lernen. Mem.* 14, 430–432.
- Rudy, JW (2009). Kontextrepräsentationen, Kontextfunktionen und das parahippocampal-hippocampal-System. *Lernen. Mem.* 16, 573–585.
- Rudy, JW, Huff, NC und Matus-Amat, P. (2004). Kontextuelle Angstkonditionierung verstehen: Erkenntnisse aus einem Zwei-Prozess-Modell. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 28, 675–685.
- Rudy, JW und O'Reilly, RC (2001). Konjunktivdarstellungen, die Hippocampus und kontextuelle Angstkonditionierung. *Cogn. Beeinflussen. Behav. Neurosci.* 1, 66–82.
- Sanchez-Vives, MV und Slater, M. (2005). Von der Präsenz zum Bewusstsein durch virtuelle Realität. *Nat. Rev. Neurosci.* 6, 332–339.
- Schiller, D., Cain, C., Curley, N., Schwartz, J., Stern, S., Ledoux, J. und Phelps, E. (2008). Hinweise auf Wiederherstellung der Angst nach sofortigem Aussterben bei Ratten und Menschen. *Lernen. Mem.* 6, 394–402.
- Squire, LR (1992). Speicher und der Hippocampus: eine Synthese aus Befunden mit Ratten, Affen und Menschen. *Psychol. Rev.* 99, 195–231.
- Tunney, RJ und Bezzina, G. (2006). Auswirkungen von Aufbewahrungsintervallen auf die Betriebseigenschaften des Empfängers beim künstlichen Grammatiklernen. *Acta Psychol. (Amst.)* 125, 37–50.
- Wiltgen, BJ und Silva, AJ (2007). Der Speicher für den Kontext wird mit der Zeit weniger spezifisch. *Lernen. Mem.* 14, 313–317.
- Wiltgen, BJ, Zhou, M., Cai, Y., Bal-Aji, J., Karlsson, MG, Parivash, S. N., Li, W. und Silva, AJ (2010). Der Hippocampus spielt eine selektive Rolle beim Abrufen detaillierter kontextbezogener Erinnerungen. *Curr. Biol.* 20, 1336–1344.
- Winocur, G., Moscovitch, M. und Bon-Tempi, B. (2010). Gedächtnisbildung und Langzeitretention bei Mensch und Tier: Konvergenz hin zu einem Transformationskonto von Hippocampus-Neokortikalis Wechselwirkungen. *Neuropsychologia* 48, 2339–2356.
- Winocur, G., Moscovitch, M. und Sekeres, M. (2007). Gedächtniskonsolidierung oder -transformation: Kontextmanipulation und Hippocampus-Repräsentationen des Gedächtnisses. *Nat. Neurosci.* 10, 555–557.
- Zhou, Y. und Riccio, DC (1996). Manipulation von Kontextkomponenten: der Kontextverschiebungseffekt und das Vergessen von Stimulusattributen. *Lernen. Motiv.* 27, 400–407.
- Zorawski, M., Cook, CA, Kuhn, CM, und LaBar, KS (2005). Sex, Stress und Angst: individuelle Unterschiede beim konditionierten Lernen. *Cogn. Beeinflussen. Behav. Neurosci.* 5, 191–201.

Interessenkonflikterklärung: Die Autoren erklären, dass die Untersuchung ohne kommerzielle oder finanzielle Beziehungen durchgeführt wurde, die als potenzieller Interessenkonflikt ausgelegt werden könnten.

Eingegangen am 24. Mai 2011; Papier ausstehend veröffentlicht: 17. August 2011; akzeptiert: 20. Oktober 2011; Online veröffentlicht am 07. November 2011.

Zitat: Huff NC, Hernandez JA, Fecteau ME, Zielinski DJ, Brady R und LaBar KS (2011) Aufdecken kontextspezifischer konditionierter Angstgedächtnisse mit vollständiger virtueller Immersionsrealität. *Vorderseite. Behav. Neurosci.* 5: 75. doi: 10.3389/fnbeh.2011.00075

Copyright © 2011 Huff, Hernandez, Fecteau, Zielinski, Brady und LaBar. Dies ist ein Open-Access-Artikel, der einer nicht exklusiven Lizenz zwischen den Autoren und Frontiers Media SA unterliegt, die die Verwendung, Verbreitung und Reproduktion in anderen Foren ermöglicht, sofern die ursprünglichen Autoren und die Quelle gutgeschrieben werden und andere Frontiers-Bedingungen eingehalten werden.