



Forschungsbericht

Anfängliche und anhaltende Gehirnreaktionen auf kontextbedingte Angstzustände beim Menschen



Marta Andreatta [ein](#), [**](#), [1](#), Evelyn Glotzbach-Schoon [ein](#), [1](#),
 Andreas Mühlberger [ein](#), [b](#), Stefan M. Schulz [ein](#), [c](#), Julian Wiemer [ein](#) und Paul
 Pauli [ein](#)

[ein](#) Institut für Psychologie (Biologische Psychologie, Klinische Psychologie und Psychotherapie), Universität

Würzburg, Würzburg

[b](#) Klinik für Klinische Psychologie und Psychotherapie, Universität Regensburg, Regensburg

[c](#) Umfassendes Herzinsuffizienz-Zentrum, Universität Würzburg

Artikel Information

Artikel Geschichte:

Eingegangen am 10. Februar 2014

Bewertet am 14. April 2014

Überarbeitet am 11. Juni 2014

Akzeptiert am 16. September 2014

Action Editor Ahmad Hariri Online

veröffentlicht am 2. Oktober 2014

Schlüsselwörter:

Kontextkonditionierung

Anfängliche und anhaltende Angst

fMRT

abstrakt

Eine kontextbezogene Angstkonditionierung findet statt, wenn das Auftreten einer Bedrohung nicht durch bestimmte Hinweise vorhergesagt werden kann. Infolgedessen wird der Kontext zum besten Prädiktor für die Bedrohung und löst später Angst aus (anhaltende Angstreaktion). Frühere Studien legen nahe, dass sowohl die Amygdala als auch der Hippocampus für die kontextbezogene Angstkonditionierung entscheidend sind. Zunächst wollten wir die neuronalen Korrelate einer lang anhaltenden kontextuellen Bedrohung in einem hochgradig ökologischen Umfeld, das in der virtuellen Realität (VR) geschaffen wurde, weiter untersuchen. Zweitens wollten wir zwischen anfänglichen und anhaltenden Komponenten der Angstreaktion auf eine bedrohliche Situation unterscheiden. Vierundzwanzig Teilnehmer wurden jeweils 30 Sekunden lang durch zwei virtuelle Büros geführt. Sie erhielten unvorhersehbare elektrische Reize (unkonditionierter Reiz, USA) in einem Büro (Angstkontext, CXT) β , aber niemals im zweiten Büro (Sicherheitskontext, CXT). Eine erfolgreiche kontextbezogene Angstkonditionierung wurde durch höhere Angstzustände und verbesserte US-Erwartungswerte für CXT indiziert β gegen CXT. Die anfängliche neuronale Aktivität wurde durch Modellierung der Einsätze beider Kontexte und die anhaltende neuronale Aktivität unter Berücksichtigung der gesamten Kontextdauer bewertet (Kontraste: CXT β > CXT). Amygdala und Hippocampus zeigten anhaltende Aktivität. Initiale und Anhaltende Aktivitäten wurden im mittleren Gyrus temporalis und im primären motorischen Kortex (M1) gefunden. Zusätzliche anfängliche Aktivität war im orbitofrontalen (OFC), dorsomedialen (dmPFC) und dorsolateralen präfrontalen Kortex (dlPFC) offensichtlich. Diese Ergebnisse legen nahe, dass das Betreten eines bedrohlichen Kontexts zunächst konditionierte Angstreaktionen (M1), Rückruf des Kontingenzbewusstseins (dlPFC) und explizite Bedrohungsbeurteilung (dmPFC, OFC) hervorruft. Während des Verbleibs im bedrohlichen Kontext können angstähnliche konditionierte Reaktionen (Amygdala, M1) und die Erstellung einer räumlichen Karte erforderlich sein, um vorherzusagen, wo und wann ein bedrohliches Ereignis auftreten kann (Hippocampus). Wir schließen daraus, dass beim Menschen anfängliche oder anhaltende Angstreaktionen, die durch einen bedrohungsbedingten Kontext ausgelöst werden, mit unterscheidbaren Gehirnaktivierungsmustern verbunden sind, an denen ein Angstnetzwerk und ein Angstnetzwerk beteiligt sind „kontingenzkognitiv“ Netzwerk jeweils.

© 2014 Elsevier Ltd. Alle Rechte vorbehalten.

* \ast Korrespondierender Autor. Institut für Psychologie, Universität Würzburg, Marcusstraße 9-11, D-97070 Würzburg. E-Mail-Adresse: marta.andreatta@mail.uni-wuerzburg.de (M. Andreatta).

[†] Diese Autoren haben gleichermaßen dazu beigetragen.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.cortex.2014.09.014>

0010-9452 / © 2014 Elsevier Ltd. Alle Rechte vorbehalten.

1. Einführung

Trotz einiger Ähnlichkeiten unterscheiden sich Angst und Furcht in bestimmten Schlüsseldimensionen (Davis, Walker, Miles & Grillon, 2010). Angst ist eine phasische und spezifische Reaktion, die durch unmittelbar bevorstehende und reale Bedrohungen ausgelöst wird, während Angst eine weniger spezifische Reaktion ist, die den Organismus auf eine potenzielle und distale Bedrohung aufmerksam macht. Angst beginnt und endet schnell, während Angst durch einen lang anhaltenden Zustand der Besorgnis (anhaltende Angst) gekennzeichnet ist. Aus klinischer Sicht sind Panikstörungen (PD) oder posttraumatische Belastungsstörungen (PTBS) durch eine Empfindlichkeit gegenüber unvorhersehbaren und unkontrollierbaren Bedrohungen gekennzeichnet, die in sehr unterschiedlichen Situationen zu verstärkter Angst führen (Grillon et al., 2009). Mit anderen Worten, Symptome von PD und PTBS scheinen besser durch anhaltende Angst modelliert zu sein (Mineka & Oehlberg, 2008).

In gleicher Weise spiegeln die Cue- und die kontextbezogene Angstkonditionierung die wesentlichen Merkmale der phasischen bzw. anhaltenden Angst wider (Davis et al., 2010). In einem Cue-Konditionierungsparadigma ist der konditionierte Stimulus (CS), z.B. eine geometrische Form, signalisiert zuverlässig einen aversiven unkontingierten Reiz (US, z.B. Schmerz, Pawlow, 1927). Anschließend zeigen Individuen Angstreaktionen auf diesen Hinweis, z.B. potenzierte Schreckreaktionen (Alvarez, Johnson & Grillon, 2007; Andreatta, Mühlberger, Yarali, Gerber & Pauli, 2010; Glenn, Lieberman & Hajcak, 2012; Hamm und Weike, 2005) und Amygdala-Aktivität (Andreatta et al., 2012; Büchel, Morris, Dolan & Friston, 1998; LaBar, Gatenby, Gore, LeDoux & Phelps, 1998; für eine aktuelle Überprüfung siehe Mechias, Etkin & Kalisch, 2010). In einem Kontextkonditionierungsparadigma werden die aversiven USs dargestellt, während sich das Individuum in einem bestimmten Kontext (CXT) befindet, oder Angstkontext, z.B. ein Raum, aber solche aversiven USs sind nicht an einen bestimmten Hinweis gebunden und die Person ist nicht in der Lage, die genaue Lieferung der USs vorherzusagen (Maren, Phan & Liberzon, 2013; Rudy, 2009). In der Folge löst dieser Kontext Angst aus, die sich in der Potenzierung des Schreckens widerspiegelt (Grillon, Baas, Cornwell & Johnson,

2006; Tröger, Ewald, Glotzbach, Pauli, & Mühlberger, 2012) und Amygdala-Aktivierung (Alvarez, Biggs, Chen, Pine & Grillon, 2008; Lang et al., 2009; Marschner, Kalisch, Vervliet, Vansteenwegen & Büchel, 2008; Pohlack, Nees, Ruttorf, Schad & Flor, 2012). Wichtig ist, dass sich die durch den Kontext ausgelöste Angst von der durch einen Hinweis ausgelösten Angst unterscheidet. Tatsächlich ist der Kern der Stria terminalis (BNST, Alvarez, Chen, Bodurka, Kaplan & Grillon, 2011) und der Hippocampus (Alvarez et al., 2011; Marschner et al., 2008; Pohlack et al., 2012) haben sich als entscheidende Gehirnstrukturen erwiesen, die nur am kontextuellen Angstlernen beteiligt sind (für eine aktuelle Übersicht siehe Maren et al., 2013). Insbesondere scheint die BNST Bedrohungsüberwachung und Hyper-Wachsamkeit zu vermitteln (Davis et al., 2010; Somerville, Whalen & Kelley, 2010), während der Hippocampus sowohl für die räumliche als auch für die zeitliche Abbildung von Ereignissen und Objekten im Kontext wichtig ist (Pohlack et al., 2012; Rudy, 2009). Unterstützend stören Läsionen des BNST das Einfrieren und die Potenzierung der Schreckreaktionen in einem konditionierten Kontext bei Ratten (Luyten, van Kuyck, Vansteenwegen & Nutton, 2011), und beim Menschen war die BNST speziell in einem Kontext aktiv, in dem die USA unvorhersehbar waren (Alvarez et al., 2011). Während die meisten Tierstudien räumliche Kontexte verwendeten, z.B. verschiedene Käfige, erzeugten die meisten früheren Humanstudien kontextuelle Reize (CXT), indem sie lang anhaltende Hinweise präsentierten

(Marschner et al., 2008) oder durch Ändern der Lichtfarbe im Versuchsraum (Pohlack et al., 2012). Diese letzteren CXT werden durch ihre zeitlichen Eigenschaften definiert und erfordern keine räumliche Darstellung. Im wirklichen Leben wird ein Kontext jedoch sowohl durch zeitliche als auch durch räumliche Merkmale definiert. Darüber hinaus sind Kontextreize durch zwei Arten von Darstellungen gekennzeichnet (Maren et al., 2013; Rudy, 2009). Einerseits etablieren Organismen eine Repräsentation der einzelnen Merkmale des Kontexts (dh eine elementare assoziative Repräsentation). Andererseits werden die einzelnen Merkmale miteinander verbunden, um den Kontext als einen bestimmten Ort oder eine bestimmte Einheit (dh eine hierarchische oder konfigurale Darstellung) zu erfahren.

Wir verwenden Virtual Reality (VR), um ökologisch gültige Kontexte zu erstellen, die diese Kriterien erfüllen (Glotzbach-Schoon et al., 2013; Tröger et al., 2012). Die Teilnehmer sind in diese eingetaucht Kontexte, die sie erforschen können, um eine räumliche Repräsentation zu bilden. In einem VR-Paradigma ist es möglich, solche angereicherten und vielfältigen Situationen auf vollständig kontrollierte Weise sowie in Kontingenzen mit beobachteten menschlichen Reaktionen zu erzeugen, wodurch reale Situationen genau imitiert werden (Sanchez-Vives & Slater, 2005). Tatsächlich können die Teilnehmer vollständig in die virtuelle Welt eintauchen und sogar die reale Umgebung vergessen, wodurch sie sich in der virtuellen Welt präsent fühlen (definiert als Präsenz). Bei einem hohen Maß an subjektiver Präsenz sind die Reaktionen des Einzelnen in der VR sehr wahrscheinlich mit dem realen Verhalten vergleichbar. Aus diesem Grund wurde VR als elegantes und innovatives Werkzeug vorgeschlagen, das Tiermodelle mit menschlichen Verhaltensweisen in der realen Welt verbindet (Huff et al., 2011; Sanchez-Vives & Slater, 2005).

Wie oben erwähnt, wurde die heterogene Symptomatik von Angststörungen mit Stichwort und kontextueller Angst modelliert. Die Angstreaktion, die durch einen bedrohlichen Kontext nach einer kontextuellen Angstkonditionierung sehr wahrscheinlich hervorgerufen wird, ist sowohl durch eine anfängliche (dh zu Beginn des Kontexts beim Betreten) als auch eine anhaltende (dh während des gesamten Besuchs des Kontexts) Komponente gekennzeichnet. Es gibt nur wenige Studien am Menschen, die die neuronalen Mechanismen untersuchten, die dem kontextuellen Angstlernen zugrunde liegen (Alvarez et al., 2008; Maren et al., 2013; Marschner et al., 2008; Pohlack et al., 2012) und noch weniger Studien konzentrierten sich auf eine klare Unterscheidung zwischen anfänglichen und anhaltenden Reaktionen auf den bedrohlichen Kontext (Alvarez et al., 2011; Somerville et al., 2013). Wir gehen davon aus, dass ein besseres Verständnis der Gehirnbereiche, die durch Kontexte hervorgerufene anfängliche oder anhaltende Angst vermitteln, ein besseres Verständnis der Mechanismen hinter Angststörungen wie PD und PTBS ermöglichen würde (Mineka & Oehlberg, 2008). Darüber hinaus kann dies die Entwicklung einer effizienteren Therapie für diese Störungen ermöglichen (Graham & Milad, 2011). Daher war das erste Ziel dieser Studie, die anfänglichen und anhaltenden Komponenten der Angstreaktion auf einen bedrohlichen Kontext unter Verwendung einer ökologisch gültigen Technik wie VR zu entwirren.

Psychologische Therapien bei Angststörungen konzentrieren sich darauf, den Patienten dem gefürchteten Objekt oder der gefürchteten Situation auszusetzen. Expositionsbehandlung, die sowohl in vivo als auch in VR effektiv durchgeführt werden kann (z. Mühlberger, Weik, Pauli & Wiedemann, 2006; Shiban, Pauli & Mühlberger, 2013) ermöglicht das Erlernen eines neuen Zusammenhangs zwischen den angstauslösenden Ereignissen und der Sicherheit. Dieses neue Lernen wird als Extinktionslernen bezeichnet und wurde als Abnahme der defensiven Konditionierung definiert

Reaktion auf einen Reiz (CS β) zuvor mit einem aversiven Ereignis (USA) verbunden (Herry et al., 2010; Milad & Quirk, 2012). Diese neu gebildete Assoziation zwischen der CS β und keine USA hemmen die früher erlernte Angstreaktion Toastimulus (Milad & Quirk, 2012). Somit löscht das Extinktionslernen nicht das Angstgedächtnis, sondern die beiden Erinnerungen existieren nebeneinander. Eine solche Koexistenz wurde durch die Wiederherstellung konditionierter Angstreaktionen durch Kontextwechsel (Erneuerung), Zeitablauf (spontane Wiederherstellung) und erneute Exposition gegenüber den aversiven USA (Wiedereinsetzung) bestätigt (Bouton, 2004). Der Kontext fungiert als Anlassgeber, der entweder Angst- oder Auslöschungsgedächtnisse aufgreift (Bouton, 2004; Milad & Quirk, 2012). In Übereinstimmung mit dieser Ansicht, Kalisch et al. (2006) fanden einen Zusammenhang zwischen Kontextinformationen und dem Rückruf von Aussterben oder Angstgedächtnis. Nach ihren Erkenntnissen verarbeitet der Hippocampus den Kontext, in dem die CS β wird präsentiert und abhängig von den im Hippocampus aktivierten Informationen reagieren Individuen auf die CS β mit größerer Amygdala (Angstgedächtnis) oder vmPFC (Extinktionsgedächtnis) Aktivierung. Eine solche Koexistenz von Angst- und Auslöschungserinnerungen kann Rückfälle nach Expositionstherapien bei Angstpatienten erklären (Graham & Milad, 2011). Ähnlich wie bei der kontextuellen Konditionierung wird das kontextuelle Aussterben der Angst bei Tieren erheblich weniger untersucht (Maren et al., 2013; Milad & Quirk, 2012) und noch weniger beim Menschen (Lang et al., 2009; Pohlack et al., 2012). Daher war das zweite Ziel dieser Studie die Untersuchung der Mechanismen, die dem Aussterbenlernen der kontextuellen Angst beim Menschen zugrunde liegen.

Um diese Annahmen zu testen, haben wir ein VR-Paradigma entwickelt, bei dem die Teilnehmer gelernt haben, ein virtuelles Büro (CXT) zuzuordnen β , dh der Angstkontext) mit dem Auftreten aversiver Ereignisse (USA, dh schmerzhafter elektrischer Schlag), jedoch nicht eines anderen virtuellen Büros (CXT, dh der Sicherheitskontext). Wichtig ist, dass die Teilnehmer nicht zuverlässig vorhersagen konnten, wann die Lieferung der USA während des CXT erfolgte β Präsentation. In einer folgenden Auslöschungsphase erfuhren die Teilnehmer, dass der CXT β war nicht mehr mit den aversiven USA verbunden.

Während der kontextuellen Konditionierungsphase vermuteten wir eine größere Amygdala sowie eine Aktivierung des Hippocampus für den CXT β im Vergleich zu CXT Anzeige konditioniert Angst (Lang et al., 2009; Marschner et al., 2008; Pohlack et al., 2012). Um anfängliche und anhaltende Komponenten der konditionierten Angstreaktion zu entwirren, bewerteten wir den Beginn des Kontexts, dh als die Teilnehmer in den Kontext eintraten, um die anfängliche Angstreaktion zu untersuchen, und den dauerhaften Kontext, um die anhaltende Angstreaktion zu untersuchen. Wir erwarteten eine Amygdala-Aktivierung, insbesondere beim Eingeben (dh beim Einsetzen) des CXT β im Einklang mit den Ergebnissen von

Alvarez et al. (2011), während wir während des gesamten Besuchs des CXT eine Aktivierung des Hippocampus erwarteten β , beides im Vergleich zum CXT. Während der Extinktionsphase nahmen wir eine stärkere Aktivierung des vmPFC für den CXT an β im Vergleich zu CXT.

2. Material und Methoden

2.1. Teilnehmer

vor dem Experiment, das von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Julius-Maximilians-Universität Würzburg genehmigt wurde. Alle Teilnehmer waren Rechtshänder und frei von neurologischen oder psychiatrischen Störungen, die im Selbstbericht angegeben sind. Die Teilnehmer erhielten 25 € für ihre Teilnahme.

Für die Analyse wurden 24 Teilnehmer berücksichtigt (13 Frauen; Durchschnittsalter \bar{x} 23,17 Jahre; SD \bar{x} 3,67; Reichweite \bar{x} 19–34 Jahre). Drei Teilnehmer wurden ausgeschlossen, weil sie die Aufzeichnung unterbrochen hatten, einer, weil sich die US-Elektrode gelöst hatte, und zwei, weil sie sich der Eventualitäten nicht bewusst waren (siehe 2.3 Verfahren).

2.2. Reizmaterial

Der Aversive unkontingierter Reiz (US) bestand aus einer elektrischen Impulsstimulation bei 50 Hz von 200 ms Dauer. Die Elektroschocks wurden auf die linke Wade über Oberflächenstangenelektroden aufgebracht, die aus zwei haltbaren vergoldeten Edelstahlscheiben mit 9 mm Durchmesser, 30 mm Abstand und einer Impedanz von 5 bestanden U. Die elektrische Stimulation wurde durch einen Konstantstromstimulator (Digitimer DS7A, Digitimer Ltd., Welwyn Garden City, UK) erzeugt, der maximal 400 V und 10 mA lieferte. Die Intensität des elektrischen Schlags wurde individuell eingestellt. Das Schmerzschwellenverfahren bestand aus zwei aufsteigenden und absteigenden Reihen. Ab 0 mA wurde die Schockintensität in Schritten von 0,5 mA erhöht oder verringert (Andreatta et al., 2010). Die Teilnehmer bewerteten die US-Intensitäten auf einer Skala von 0 (überhaupt keine Schmerzen) bis 10 (unerträglicher Schmerz). Die individuelle US-Intensität für das Experiment bestand aus dem Mittelwert der vier Intensitäten (zwei aus der aufsteigenden Reihe und zwei aus der absteigenden Reihe), bewertet als „nur spürbarer Schmerz“ (dh 4) und wurde um 30% erhöht, um eine Gewöhnung zu vermeiden, die zu einer mittleren Intensität von führte

2,86 (SD \bar{x} 1,78 mA; Mittelwert der subjektiven Schmerzhaftigkeit vor Beginn der Konditionierung: 5.13, SD \bar{x} 1,23).

Die VR-Umgebungen wurden mit Source Engine (Valve Corporation, Bellevue, USA) erstellt und bestanden aus zwei Büroräumen, die als CXT dienten. Die Büroräume hatten die gleiche Fläche, unterschieden sich jedoch in ihrer Aufteilung (breiter

vs. länger), Bodenfarbe (grün vs. rot), Fensteransicht (Dorf vs. Stadt) und die Anordnung der Möbel (siehe GlotzbachSchoon et al., 2013; Troger et al., 2012). Die Bodenfarben waren

zwischen den beiden Büroräumen ausgetauscht und zwischen den Teilnehmern ausgeglichen. Die beiden Räume waren durch einen Korridor getrennt, der eine graue Bodenfarbe hatte und bis auf ein paar Bilder an der Wand leer war. In einem Büroraum (CXT β oder Angstkontext) konnten die Teilnehmer auf unvorhersehbare Weise 0 bis 2 US erhalten (siehe 2.3 Vorgehensweise); Im anderen Büroraum (CXT oder Sicherheitskontext) wurden keine USA ausgeliefert. Die Zuordnung von Büroräumen zu Bedingungen (CXT β vs. CXT) und die Reihenfolge der Büroräume wurden zwischen den Teilnehmern ausgeglichen. Die eigens entwickelte Software CyberSession (Version 5.3.38) diente als Controller für die VR. Die virtuellen Umgebungen wurden von einem am Kopf montierten Z800 3D Visor-Display (HMD; eMagin, Hopewell Junction, USA) außerhalb des Scanners in unserem VR-Labor und über eine MRT-kompatible Schutzbrille (VisuaStim; Magnetic Resonance Technologies, Northridge, CA, USA) angezeigt) im Scanner.

2.3. Verfahren

Das Experiment fand an zwei aufeinander folgenden Tagen statt. Am ersten Tag wurden die Teilnehmer in unserem VR-Labor außerhalb des Scanners mit der VR und ihren Geräten vertraut gemacht. Am zweiten Tag wurden sie im fMRT-Scanner einer kontextuellen Angstkonditionierung und Auslöschung unterzogen.

Tag 1: Nach der Ankunft im Labor füllten die Teilnehmer einen soziodemografischen Fragebogen aus, die deutsche Version des Positive And Negative Affect Schedule (PANAS, [Krohne, Egloff, Kohmann & Tausch, 1996](#)) und sowohl das Merkmal als auch der staatliche Teil der deutschen Version des State-Trait Anxiety Inventory (STAI, [Laux, Glanzmann, Schaffner & Spielberger, 1981](#)). Anschließend wurden die Teilnehmer mittels HMD in die VR eingewiesen und zwei Phasen unterzogen. Während der Phase

1 konnten die Teilnehmer mit einem Joystick frei in der VR navigieren. Sie wurden angewiesen, die beiden Büros jeweils 2 Minuten lang zu erkunden. Dies wurde realisiert, um die Bildung einer räumlichen Karte der Kontexte zu ermöglichen ([O'Keefe & Dostrovsky, 1971](#)). Während der Phase 2 wurden die Teilnehmer einmal für jeweils 30 Sekunden auf einem zuvor aufgezeichneten Weg durch jedes Büro geführt. Es wurden keine aversiven USA ausgeliefert. Während beider Phasen wurde das Sichtfeld des Teilnehmers auf die virtuellen Umgebungen mittels eines elektromagnetischen Patriot-Verfolgungsgeräts (Polhemus Corp., Colchester, USA) ständig entsprechend seiner Kopforientierung angepasst.

Schließlich bewerteten die Teilnehmer das Angstniveau, das sie in den beiden virtuellen Räumen erlebt hatten, auf einer visuellen Analogskala (VAS) im Bereich von 0 (überhaupt keine Angst) bis 100 (sehr hohe Angst), und füllte den Merkmalsteil der deutschen STAI aus ([Laux et al., 1981](#)) (M. $\frac{1}{4}$ 39,42, SD $\frac{1}{4}$ 9,84), deutsche Version der Skala für Verhaltenshemmung und Verhaltensaktivierung (BIS-BAS, [Strobel, Beauducel, Debener & Brocke, 2001](#)) (BIS: M. $\frac{1}{4}$ 2,91, SD $\frac{1}{4}$ 5,6; BAS: M. $\frac{1}{4}$ 3,10, SD $\frac{1}{4}$ 3,8) und die deutsche Version des Anxiety Sensitivity Index (ASI, [Alpers und Pauli, 2001](#)) (M. $\frac{1}{4}$ 17,25, SD $\frac{1}{4}$ 7,84). Schließlich der Igroup Presence Questionnaire (IPQ, [Schubert, Friedmann & Regenbrecht, 2001](#)) wurde angewendet, um die Fähigkeit der Personen zu überprüfen, sich in der virtuellen Umgebung präsent zu fühlen (M. $\frac{1}{4}$ 5,37, SD $\frac{1}{4}$ 10,20).

Tag 2: 24 Stunden später wurden die Teilnehmer zum fMRT-Scannen eingeladen. Vor Beginn des Experiments sowie nach dem Experiment haben die Teilnehmer den Zustandsteil abgeschlossen

der STAI und der PANAS. Die Beurteilung der Schmerzschwelle wurde im Scanner wie oben beschrieben durchgeführt. Anschließend wurden die Teilnehmer zunächst ohne Stimulation einem anatomischen Scan unterzogen. Zweitens haben wir eine GRE-Feldkartierung angewendet, um die Homogenität des Magnetfelds zu überprüfen, und dann hat das Experiment begonnen. Das Experiment bestand aus zwei Phasen: der Konditionierungsphase und der Extinktionsphase. Nach jeder Phase berichteten die Teilnehmer über ihr Angstniveau auf demselben VAS wie am ersten Tag beschrieben sowie über ihr Kontingenzbewusstsein auf einem VAS im Bereich von 0 (keine US-Erwartung) bis 100 (US sicherlich erwartet). Zusätzlich wurden die Teilnehmer gebeten, sich daran zu erinnern, in welchem Büro die USA ausgeliefert worden waren. Das Kontingenzbewusstsein zeigt die verbale Fähigkeit der Teilnehmer an, CXT-US-Assoziationen anzugeben. Zwei Teilnehmer konnten sich nicht an den richtigen Raum erinnern; Sie wurden als ahnungslos angesehen und von der Analyse ausgeschlossen.

Während Konditionierung ([Abb. 1](#)) Jeder Lernversuch hatte die folgende Reihenfolge. Die Teilnehmer standen vor der Tür eines Büroraums. Sobald sich die Tür öffnete, wurden sie auf aufgezeichneten Wegen durch die Tür geführt. Es gab sechs verschiedene Pfade pro Raum, und jeder Pfad wurde zweimal pro Raum abgeschlossen. Die Teilnehmer haben CXT eingegeben β und CXT jeweils 12 Mal und verbrachte 30 Sekunden in jedem virtuellen Büro (insgesamt bestand die Konditionierungsphase aus 24 Versuchen). Reihenfolge der CXT β und CXT-Besuche waren zwischen den Teilnehmern ausgeglichen. In vier von 12 CXT β Studien wurden keine USA geliefert (CXT β ungepaart); in vier CXT β Versuche wurde ein US geliefert, und in den verbleibenden vier CXT β Versuche zwei USs wurden geliefert. Die USA wurden zufällig und unvorhersehbar zwischen 8 und 23 Sekunden nach Beginn des Kontexts ausgeliefert. Wichtig ist der erste CXT β Der Prozess wurde immer mit einem US gepaart.

Während Aussterben, Die Testsequenz war dieselbe, aber es wurden keine USA geliefert. Die Teilnehmer wurden erneut in die beiden Büros geführt (CXT) β , CXT). Die Wege, die durch die virtuellen Räume führten, waren die gleichen wie während der Konditionierung und dauerten jeweils 30 Sekunden. Die Teilnehmer haben CXT eingegeben β und CXT jeweils 8 mal.

Das Inter-Trial-Intervall (ITI), definiert als die Zeit zwischen dem Verlassen eines Kontexts und dem Eintritt des nächsten, dauerte für beide Phasen durchschnittlich 10 Sekunden (dh zwischen 7,5 Sekunden und 12,5 Sekunden).

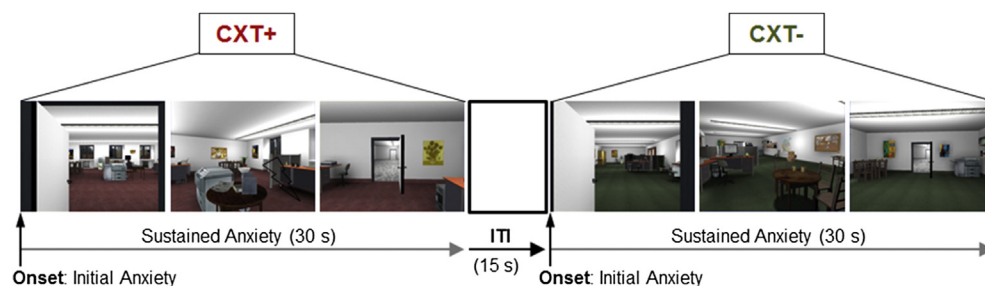


Abb. 1 e Experimentelles Design. Die Teilnehmer betraten zwei virtuelle Räume, die sich in der Farbe des Teppichs (rot, grün), der Anordnung der Möbel und der Sicht aus den Fenstern unterschieden. In einem Raum (CXT β oder Angstkontext), 0 bis 2 schmerzhaftes Elektroschocks (aversive US) könnten unvorhersehbar abgegeben worden sein, während sie sich im anderen Raum (CXT) befanden; oder Sicherheitskontext) wurde kein Schock abgegeben. Der Besuch jedes Raumes dauerte 30 Sekunden. Jeder Versuch begann mit einem 15-Sekunden-Intervall zwischen den Versuchen (ITI), in dem der VR-Bildschirm schwarz war. Der Raumeintritt beginnt mit dem Öffnen der Zimmertür und endet mit dem Verlassen des Raums durch diese Tür. Die Extinktionsphase war ähnlich der Konditionierungsphase, außer dass keine US geliefert wurden. Während der Konditionierung wurde jeder Kontext 12 Mal eingegeben, während während der Auslöschung 8 Mal.

2.4. Magnetresonanztomographie

Gehirnbilder wurden unter Verwendung eines 1,5-T-MR-Scanners (Avanto) aufgenommen (1.5T, Siemens, Erlangen, Deutschland) mit einer Standardkopfspule. Die Strukturbildaufnahme bestand aus 160 T1-gewichteten sagittalen Magnetisierungs-präparierten 3D-MRT-Sequenzen mit schneller Gradientenecho-Bildgebung (MP-RAGE) (MPRAGE, 1 mm Schichtdicke, TR ¼ 2250 ms, TE ¼ 3,93 ms, 8 Flipwinkel, FOV ¼ 250 mm, Matrix ¼ 256 256, Voxelgröße ¼ 1 1 1 mm). Für die funktionelle Bildgebung insgesamt 420 Volumina für die Konditionierungsphase und insgesamt 280 Volumina für die Extinktion

Phase wurden mit einem T^{*}-registriert 2-gewichtete echoplanare Gradientenbildgebungssequenz (EPI) mit 25 geneigten axialen Schnitten ca. 30 zur AC-PC-Linie und bedeckt das gesamte Gehirn (5 mm Scheibendicke; 1 mm Spalt, absteigende Reihenfolge, TA ¼ 100 ms; TE ¼ 40 ms, TR ¼ 2500 ms, Flipwinkel ¼ 90, Sichtfeld ¼ 240

240 mm, Matrixgröße ¼ 64 64, Voxelgröße ¼ 3.1 3.1 5 mm). Die ersten acht Bände jeder Sitzung wurden verworfen, um eine T1-Äquilibration zu ermöglichen.

2.5. Datenreduktion und statistische Analyse

fMRI-Daten wurden unter Verwendung von Statistical Parametric Mapping (SPM8, Wellcome Department für kognitive Neurologie, London, UK) in MatLab R2008b (MathWorks Inc., Sherborn, MA, USA) analysiert. Neuausrichtung (B-Spline-Interpolation) und Schnittzeitkorrekturen wurden durchgeführt (Ashburner & Friston, 2005). Um die Lokalisierung der Funktionsaktivierung auf den strukturellen MRTs der Teilnehmer zu ermöglichen, wurden T1-Scans gemeinsam mit dem Durchschnittsbild jedes Teilnehmers der neu ausgerichteten Funktionsbilder registriert. Koregistrierte T1-Bilder wurden dann segmentiert, und im nächsten Schritt wurden EPI-Bilder unter Verwendung der aus dem Segmentierungsverfahren erhaltenen Normalisierungsparameter (Voxelgröße 2 2 2 mm) räumlich in den Raum des Montreal Neurological Institute (MNI) normalisiert und räumlich geglättet mit einem 8 mm Gaußschen Kernel mit voller Breite und halbem Maximum (FWHM). Die voxelbasierten Zeitreihen wurden mit einem Hochpassfilter (128 s Zeitkonstante) gefiltert.

Konditionierungs- und Extinktionsphasen wurden getrennt analysiert. Um anfängliche Angstreaktionen von anhaltenden Angstreaktionen zu unterscheiden, haben wir die hämodynamische Reaktion für den Beginn der beiden Ereignisse (eventrelierte Analyse) und für die gesamte Dauer der beiden Kontexte (jeweils 30 Sekunden, blockweise Analyse) getrennt analysiert. Anfängliche Angstreaktionen wurden modelliert, indem Stick-Funktionen mit der kanonischen hämodynamischen Antwortfunktion (HRF) zum Zeitpunkt des Öffnens der Tür gefaltet wurden (siehe auch Abb. 1). Für die blockweise Analyse der Konditionierungsphase haben wir berücksichtigt

alle CXT-Versuche, aber nur der CXT β ungepaart Versuche, in denen keine USA geliefert wurden, um eine Kontamination der nachhaltigen zu verhindern Angstreaktion mit US-evozierten Reaktionen. Sowohl in der blockweisen als auch in der ereignisbezogenen Analyse wurden die sechs Bewegungsparameter der Starrkörpertransformation als Kovariaten eingeführt. Für jeden Teilnehmer haben wir die folgende Stichprobe berechnet t-Kontraste getrennt für die Bedingungen

und die Auslöschungsphasen: ungepaart CXT β gegen

alle CXT (anhaltend) und alle CXT β gegen alle CXT (initial).

Zum a priori erwartete Aktivierungen, Region of Interest (ROI) Es wurden Analysen für Amygdala, Hippocampus, Striatum (Caudate und Putamen), Insula und anterioren cingulären Cortex durchgeführt

(dACC, BA 24), ventromediale PFC (vmPFC, BA 10) unter Verwendung von Masken aus der WFU Pickatlas-Software (Version 2.4, Wake Forest University, Medizinische Fakultät, NC, USA) getrennt für die beiden Hemisphären. Wir haben Effekte insbesondere in der rechten Hemisphäre erwartet, da berichtet wurde, dass die rechte Amygdala besonders und stärker an der Konditionierung mit sensorisch aversiven Reizen beteiligt ist (Mechias et al., 2010; Phelps, Delgado, Nearine & LeDoux, 2004). Basierend darauf haben wir alle ROI-Analysen für die linke und die rechte Hemisphäre getrennt durchgeführt. Da unser Scanner nicht geeignet war, kleine strukturelle Unterschiede zu identifizieren, wurde für das BNST keine ROI-Analyse durchgeführt. Für alle ROI-Analysen war eine Mindestclustergröße von 5 Voxeln erforderlich (Tabbert, Stark, Kirsch & Vaitl, 2006). Der statistische Schwellenwert für die Aktivierung wurde auf gesetzt $p < .05$ (korrigiert um familienbezogenen Fehler, FWE). Um erweiterte Aktivierungen außerhalb der ROIs aufzudecken, wurde eine Analyse des gesamten Gehirns (WB) durchgeführt, indem der statistische Schwellenwert für die Aktivierung auf eingestellt wurde $p < .001$ (unkorrigiert) mit einer minimalen Clustergröße von 10 Voxeln und anschließend mit Monte-Carlo-Simulation korrigiert (die neu abgetastete Clustergröße ergab 55 Voxel, was einer Falschentdeckungsrate des gesamten Gehirns von entspricht $p \approx .05$,

Slotnick, Moo, Segal & Hart, 2003).

Wir führten ferner eine explorative Analyse der endlichen Impulsantwort (FIR) durch, um den zeitlichen Verlauf der Gehirnaktivität während der Kontextpräsentationen (30 Sekunden) aufzudecken. Das fMRI-Signal wurde in der blockweisen Analyse (anhaltende Angst) für den Kontrast für signifikant aktivierte ROIs neu geschätzt

ungepaart CXT β während der Konditionierung. Basierend auf Voxel über dem Schwellenwert ($p < .05$, FWE-korrigiert, $k = 5$ Voxel) Die prozentuale Signaländerung wurde berechnet und dann dieses Signal mit der rfxplot-Toolbox extrahiert (Glaeser & Scher, 2009) für jede Wiederholungszeit vom Einsetzen des Kontexts bis zum Versatz des Kontexts. Angesichts der Tatsache, dass unser Ziel darin bestand, die anfängliche und anhaltende Angstreaktion zu entwirren, 2 Zusätzlich haben wir mit getrennten ANOVAs für jeden der signifikanten Cluster überprüft, ob das BOLD-Signal zu Beginn des Kontexts oder während des gesamten Kontextbesuchs spezifisch größer war (siehe Ergänzungsmaterial).

Zuletzt haben wir nach den blockweisen und ereignisbezogenen Analysen die Beta-Werte der signifikanten Cluster für die jeweiligen Kontraste CXT exportiert β CXT- und berechnete Pearson-Korrelationsanalysen mit der Trait-Version des STAI (Laux et al., 1981).

Die Angst- und Kontingenzbewusstseinsbewertungen wurden getrennt mit ANOVAs mit dem Faktor-Kontext (Angst, Sicherheit) und der Phase innerhalb der Probanden analysiert, die drei Stufen (Vorkonditionierung, Nachkonditionierung, Nachauslöschung) für die Angstbewertungen und zwei Stufen aufwiesen (Nachkonditionierung, Nachauslöschung) für die Kontingenzbewertungen. Bei Bedarf die Greenhouse-Geisser-Korrektur (GG- ϵ) der Freiheitsgrade wurde angewendet und der Teil h^2 Werte werden als angegeben

² Zu diesem Zweck haben wir in derselben Analyse zusätzlich die anfänglichen und die anhaltenden neuronalen Angstreaktionen modelliert, wobei wir eine gemischte block- / ereignisbezogene Analyse angewendet haben (Petersen & Dubis, 2012). Das gemischte block- / ereignisbezogene Design. NeuroImage 62: 1177–1184. Die Ergebnisse nach dieser Analyse stimmen mit den im Manuskript angegebenen überein. Für weitere Informationen wenden Sie sich bitte an die Autoren.

Maße der Effektgröße. Das Alpha (ein) Das Niveau für alle statistischen Tests wurde auf eingestellt $p < .05$ (zweiseitig).

3. Ergebnisse

3.1. Fragebögen

Die Analyse zeigt eine signifikante Veränderung des Positivs der Teilnehmer Stimmung [$F(2,40) = 6,17$, $GG-\epsilon = .752$, $p = .010$, $h^2_p = .236$], aber nicht in ihre negative Stimmung [$F(2,40) = 2,21$, $GG-\epsilon = .674$, $p = .143$, $h^2_p = .099$] oder ihre momentane Angst [$F(2,40) = .25$, $p = .777$, $h^2_p = .013$]. Die positive Stimmung der Teilnehmer unterschied sich nicht wesentlich von Tag 1 ($M = 29,57$, $SD = 5,46$) bis Tag 2 [$M = 28,95$, $SD = 5,99$; $t(20) = .73$, $p = .475$], aber die Teilnehmer berichten von einer Abnahme ihrer positiven Stimmung von Anfang bis Ende ($M = 26,00$, $SD = 7,48$) des Experiments [$t(20) = 2,99$, $p = .007$].

3.2. Bewertungen

3.2.1. Angst (Abb. 2)

Die Analyse zeigt einen signifikanten Haupteffekt des Kontextes [$F(1,23) = 27,95$, $p < .001$, $h^2_p = .549$] und Phase [$F(2,46) = 16,45$,

$p < .001$, $h^2_p = .418$]. Der Haupteffekt des Kontextes zeigt dies an

Der Angstkontext führt zu einem allgemein höheren Grad an Angst im Vergleich zum Sicherheitskontext. Die Angst der Teilnehmer ist nach der Konditionierungsphase am zweiten Tag signifikant höher als bei beiden Bewertungen nach der Einarbeitungsphase

am Tag 1 [$F(1,23) = 33,94$, $p < .001$, $h^2_p = .596$] und die nach dem Aussterbungsphase am Tag 2 [$F(1,23) = 5,24$, $p = .032$, $h^2_p = .185$]. Darüber hinaus ist das Angstniveau nach dem Aussterben immer noch höher als nach der Einarbeitungsphase am Tag 1 [$F(1,23) = 10,82$, $p = .003$, $h^2_p = .320$].

Der Interaktionseffekt zwischen Kontext und Phase stellt sich heraus von Bedeutung [$F(2,46) = 25,25$, $GG-\epsilon = .8001$, $p < .001$, $h^2_p = .523$], siehe Abb. 2. Post-hoc t- Tests zeigen, dass sich das selbst berichtete Angstniveau vor der Konditionierungsphase am ersten Tag zwischen den beiden Räumen nicht unterscheidet [$t(23) = .07$, $p = .948$]. Wie erwartet berichten die Teilnehmer nach der Konditionierungsphase am zweiten Tag über ein deutlich höheres Angstniveau im Angstkontext als im Sicherheitskontext [$t(23) = 7,54$, $p < .001$]. Unterstützend steigen die Angstbewertungen der Teilnehmer für den Angstkontext von vor bis nach der Konditionierung signifikant an [$t(23) = 7,04$,

$p < .001$], jedoch nicht für den Sicherheitskontext [$t(23) = .62$, $p = .54$]. Nach dem Aussterben berichten die Teilnehmer immer noch über ein höheres Maß an Angst um den Angstkontext im Vergleich zum Sicherheitskontext [$t(23) = 2,83$, $p = .009$]. Ihre Angstbewertungen für den Angstkontext nehmen jedoch von nach der Konditionierung bis nach dem Aussterben signifikant ab [$t(23) = 4,09$, $p < .001$], während sich die Angstbewertungen für den Sicherheitskontext nicht ändern [$t(23) = 1,47$, $p = .156$].

3.2.2. Kontingenzbewusstsein

Die Analyse zeigt signifikante Haupt Auswirkungen des Kontextes [$F(1,22) = 119,04$, $p < .001$, $h^2_p = .844$] und Phase [$F(1,22) = 23,46$, $p < .001$, $h^2_p = .516$]. Darüber hinaus finden wir eine signifikante Interaktionseffekt zwischen Kontext und Phase [$F(1,22) = 27,93$, $p < .001$, $h^2_p = .559$]. Nachverfolgen t- Tests zeigen, dass nach Zustand Die Teilnehmer konnten korrekt angeben, in welchem Kontext die aversiven USA ausgeliefert wurden. Die Kontingenzbewertungen sind nämlich für den Angstkontext signifikant höher ($M = 85,22$, $SD = 2,80$) im Vergleich zum Sicherheitskontext [$M = 13,22$, $SD = 4,78$; $t(22) = 12,10$, $p < .001$]. Die Teilnehmer berichten nach dem Aussterben immer noch von einer höheren Assoziation zwischen dem Angstkontext und den USA ($M = 37,52$, $SD = 5,32$) als zwischen dem Sicherheitskontext und den USA [$M = 20,96$, $SD = 5,93$; $t(22) = 2,50$, $p = .020$]. Die Kontingenzbewertungen der Teilnehmer nehmen jedoch von nach der Konditionierung bis nach dem Aussterben signifikant ab, jedoch nur für den Angstkontext [$t(22) = 8,87$, $p < .001$] und nicht für den Sicherheitskontext [$t(22) = 1,0$, $p = .329$].

3.3. Neuronale Aktivitäten

Die signifikanten Aktivierungen für die ereignisbezogenen (anfängliche Reaktion) und die blockweisen (anhaltende Reaktion) Analysen sind in angegeben Abb. 3 und Tabelle 1 für die Konditionierungsphase und in Tabelle 2 für die Auslöschungsphase.

3.3.1. Konditionierung

Die ereignisbezogenen ROI-Analysen ($p < .05$, $k = 5$, FWE-korrigiert) konzentrieren auf anfängliche neuronale Antwort im Zusammenhang mit den Kontexten ' Beginn (Kontrast alle CXT $p >$ alle CXT) zeigen keine signifikanten Aktivierungen. Die WB-Analyse ($p < .001$, unkorrigiert, $k = 55$,

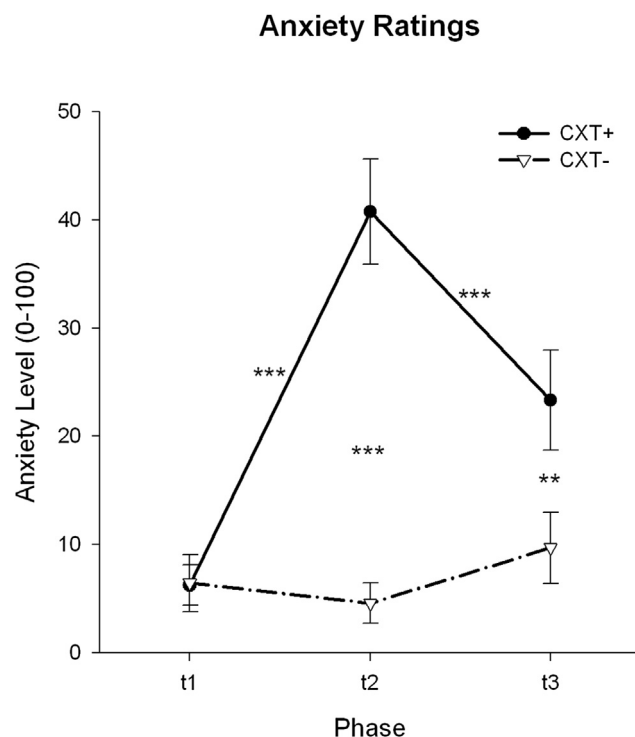


Abb. 2 e Angstbewertungen. Die Linien (mit Standardfehlern) zeigen die Angstbewertungen für den Angstkontext (CXT $+$, durchgezogene Linie) und den Sicherheitskontext (CXT $-$, Strichpunktlinie). Am Tag 1 (t1) vor der Konditionierung lösten beide Kontexte ähnliche Angstzustände aus. Nach der Konditionierung (t2) berichteten die Teilnehmer über signifikant höhere Angstzustände bei CXT $+$ im Vergleich zu CXT $-$, und dieser Unterschied war nach dem Aussterben noch vorhanden (t3). Insbesondere die Angstzustände der Teilnehmer in CXT $+$ von vor bis nach dem Konditionieren signifikant erhöht und dann bis nach dem Aussterben signifikant verringert. ***, $p < .001$, **, $p < .01$.

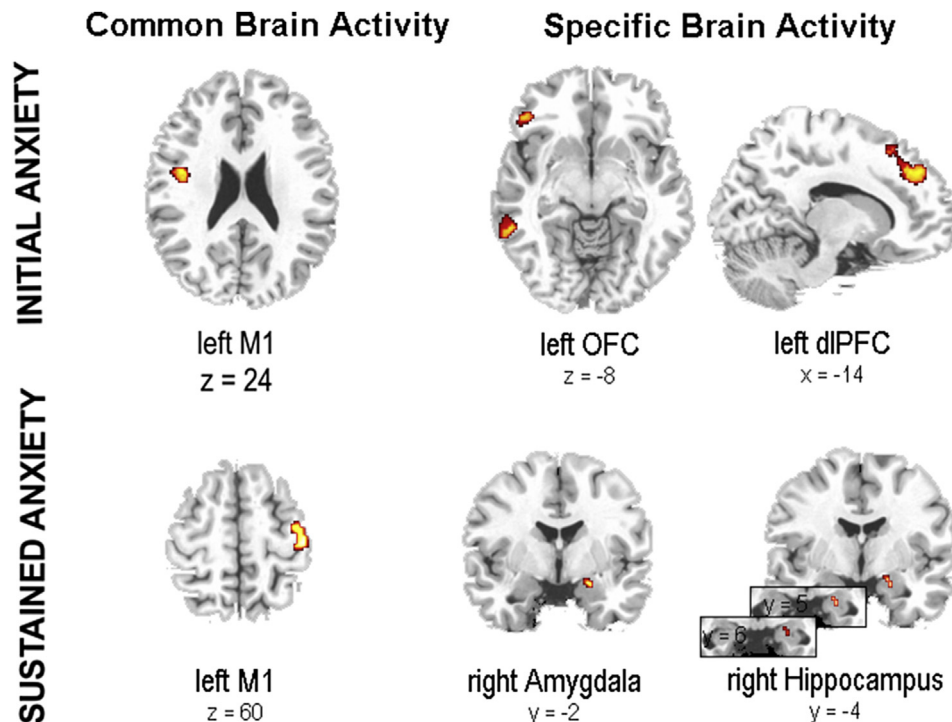


Abb. 3 e Anfängliche und anhaltende Gehirnaktivität während der kontextuellen Angstkonditionierung. Anfängliche Angstreaktionen (auf dem Panel) wurden zu Beginn des Angstkontexts im Gegensatz zum Sicherheitskontext festgestellt. Anhaltende Angstreaktionen (unteres Feld) wurden als Kontraste zwischen dem Angst- und dem Sicherheitskontext während der 30 Sekunden der Kontextpräsentation offenbart. Der motorische Bereich wurde sowohl durch anfängliche als auch durch anhaltende Angst aktiviert (linkes Feld). OFC und dlPFC waren zu Beginn des Bedrohungskontexts (auf der rechten Seite) spezifisch aktiv. Amygdala- und Hippocampus-Aktivitäten waren besonders für anhaltende Angstreaktionen (rechtes unteres Feld).

nach Monte-Carlo-Simulation) zeigt eine erhöhte Aktivierung in einem verteilten präfrontalen Netzwerk, das aus orbitofrontalem Kortex (OFC; BA 11, 47), dorsolateralem präfrontalem Kortex (dlPFC: oberer Frontalgyrus), dorsomedialen präfrontalem Kortex (dmPFC: mittlerer temporaler Gyri) und bestand primärer motorischer Kortex (M1:

vorzentral Gyrus). Das rückgängig gemacht Kontrast

((alle CXT > alle CXT p) ergibt keine signifikanten Aktivierungen. Schließlich keine signifikante Korrelation zwischen dem oben genannten Gehirn Aktivitäten und das Angstmerkmal wird gefunden ($p > 0,079$).

Die ROI-Analysen für die anhaltende neuronale Reaktion (Kontrast ungepaart CXT p > alle CXT) zeigen eine erhöhte Aktivität in der rechten Amygdala und im rechten Hippocampus an ($p < 0,05$, FWE-korrigiert).³ Die nachfolgenden FIR-Analysen bestätigen, dass sowohl die Amygdala (Abb. 4) und die Hippocampus-Aktivierungen sind für CXT höher p im Vergleich zu CXT bei Analyse über die gesamte Kontextdarstellung (weitere FIR-Analysen der signifikanten Cluster siehe [Ergänzungsmaterial](#)). Amygdala ($r = 0,401$, $p = 0,052$), aber nicht Hippocampus ($r = 0,334$, $p = 0,111$)

Die Aktivierung korreliert negativ mit der Angst vor den Merkmalen der Teilnehmer. Erweiterte neuronale Aktivierung (WB-Analyse, $p < 0,001$, unkorrigiert, $k = 55$, nach Monte-Carlo-Simulation) gefunden in der primäre motorische Kortex (M1; präzentraler Gyri). Für die umgekehrte Kontrast (alle CXT > ungepaart CXT p) wir finden größer Aktivierung im linken Zusatzmotorbereich (SMA).

3.3.2. Aussterben

Sowohl die ROI- als auch die WB-Analyse von Initiale und nachhaltig konditionierte neuronale Reaktionen zeigen keine signifikante Aktivierung. für den Kontrast alle CXT p > alle CXT. Anhaltende Aktivierungen für den umgekehrten Kontrast alle CXT > alle CXT p sind im rechten Frontalnetzwerk (Gyrus inferiorer und mittlerer Frontalbereich; WB: $p < 0,001$, unkorrigiert, $k = 55$, nach Monte-Carlo-Simulation).

4. Diskussion

Diese Studie wurde entwickelt, um die neuronalen Mechanismen zu untersuchen, die an der Erfassung und Auslöschung von anfänglichen und anhaltenden Komponenten der Angstreaktion beteiligt sind, die durch einen bedrohungsbedingten Kontext ausgelöst werden. Mithilfe von VR als ökologisch gültigem Paradigma zur Implementierung einer kontextuellen Angstkonditionierung in einer stark kontrollierten und dennoch nahezu realistischen Umgebung lernten die Teilnehmer einen Zusammenhang zwischen einem aversiven Ereignis (USA, ein schmerzhafter elektrischer Schlag) und einem lang anhaltenden Anreiz, der aus dem Besuch eines virtuellen Raums besteht (der CXT p oder Angstkontext).

³ Insbesondere haben wir auch eine Analyse durchgeführt, die die 4 kontrastiert

ungepaart CXT p Studien und die 4 übereinstimmenden CXT-Studien zeigten nur vergleichbare Ergebnisse. Tatsächlich ergab die ROI-Analyse für Sowohl die Amygdala als auch der Hippocampus verstärkten die Aktivität des CXT p im Vergleich zum CXT. Währenddessen bestätigten die WB-Analysen die durch den CXT ausgelöste Aktivierung im rechten präzentralen Gyri (BA 3, M1) p im Vergleich zum CXT-, obwohl dieser Cluster nach Monte-Carlo-Simulation nicht überlebte ($x = 0,46$, $x = 0,22$, $x = 0,60$; $k = 0,16$).

Tabelle 1 e Koordinaten und Statistiken zur Analyse der Konditionierungsphase.

Kontrast	Gehirnstruktur	x	y	z	Z.	Clustergröße	p
Initiale							
alle CXT β > alle CXT	Mittlerer temporaler Gyrus L (BA 21)	56	44	4	4,80	287	< .001
	Präzentraler Gyrus L (BA 6)	42	4	24	4,38	105	< .001
	Oberer Frontalgyrus L (BA 9) OFC L (BA 11, BA 47)	14	44	36	4,12	222	< .001
		46	34	8	3,83	73	< .001
alle CXT > alle CXT β Nachhaltig	Keine wesentlichen Aktivierungen						
ungepaart CXT β > alle CXT	Präzentraler Gyrus R (BA 3, BA 4)	46	22	60	3,80	192	< .001
	* Hippocampus R.	18	4	16	3,66	8	.020
	* Amygdala R.	18	2	16	3,62	14	.007
alle CXT > ungepaart CXT β	Zusatzmotorbereich L (BA 8)	0	24	54	4,14	94	< .001
Schwelle bei p = .001 unkorrigiert für die Analyse des gesamten Gehirns mit einer minimalen Clustergröße von k = 55 (nach Monte-Carlo-Simulation), sofern nicht mit einem Sternchen versehen; * p < .05 FWE-korrigiert für ROI-Analyse (k = 5); L: ¼ links, R: ¼ rechte Hemisphäre. Koordinaten x, y, und z der Peak-Voxel sind im Raum des Montreal Neurological Institute (MNI) angegeben. BA = Brodmann Bereich. OFC = orbitofrontaler Kortex.							

Wichtig ist, dass die aversiven USA auf unkontrollierbare und unvorhersehbare Weise ausgeliefert wurden, so dass wir ein Gefühl anhaltender Angst hervorriefen (Davis et al., 2010). Ein zweiter und anderer virtueller Raum umfasste einen Sicherheitskontext (CXT), in dem keine USA ausgeliefert wurden. Im Vergleich zum Sicherheitskontext löste der Angstkontext eine verstärkte Angst aus, was sich in Bewertungen und stärkeren Aktivierungen in Amygdala, Hippocampus und primärem motorischem Kortex (M1) zeigte. Diese Ergebnisse deuten eindeutig darauf hin, dass unser VR-Paradigma erfolgreich kontextuelles Angstlernen induziert hat. Die Amygdala und der Hippocampus wurden als entscheidende Gehirnbereiche für den Erwerb und Ausdruck konditionierter Angstreaktionen vorgeschlagen, nicht nur auf ein Stichwort (Büchel et al., 1998; LaBar et al., 1998; Mechias et al., 2010), sondern auch zu einem Kontext (Alvarez et al., 2008, 2011; Maren et al., 2013; Marschner et al., 2008; Pohlack et al., 2012). Die Aktivierung motorischer Bereiche legt die Absicht nahe, verhaltensmäßig auf den bedrohlichen Kontext zu reagieren, was Vermeidungsverhalten beinhalten könnte (Büchel et al., 1998).

Ziel der Studie war es, anfängliche und anhaltende Komponenten der konditionierten Angstreaktion zu entwirren und ein gemeinsames Hirnnetzwerk aufzudecken, das sowohl an anfänglichen als auch an anhaltenden Angstreaktionen beteiligt ist. Insbesondere wurde festgestellt, dass der M1 sowohl für den Eintritt in den bedrohlichen Kontext (dh die erste Reaktion) als auch während seines gesamten Besuchs (dh die anhaltende Reaktion) aktiviert war, während die Amygdala und der Hippocampus während des lang anhaltenden Besuchs von stark aktiv waren CXT β nur und nicht zu Beginn. In Anbetracht dessen, dass die Amygdala für das Codieren, Speichern und Abrufen von Angstgedächtnissen von entscheidender Bedeutung ist (Mechias et al., 2010) legen diese Ergebnisse nahe, dass die Amygdala für die Verarbeitung anhaltender Angst wichtig ist (Alvarez et al., 2008, 2011; Pohlack et al., 2012). Darüber hinaus ist diese Studie die erste, die zeigt, dass die Amygdala-Aktivierung negativ mit der Angst vor den Merkmalen der Teilnehmer korreliert, dh je ängstlicher der Teilnehmer ist, desto weniger diskriminierend ist die Aktivierung zwischen CXT β und CXT wurde gefunden. Interessanterweise stimmt dieses Ergebnis mit früheren Studien überein, die darauf hinwiesen, dass Angstpatienten weniger in der Lage sind, zwischen Bedrohung und Sicherheit zu unterscheiden (Lissek et al., 2005; Mineka & Oehlberg, 2008). Insbesondere die fehlende anfängliche Amygdala-Aktivierung als Reaktion auf den CXT β Der Beginn schließt seine entscheidende Rolle bei der Koordinierung der anfänglichen Angstreaktion nicht aus. Tatsächlich wird in der klassischen Literatur zur Cue-Konditionierung bei CS manchmal eine Amygdala-Aktivierung gefunden β Beginn (Büchel

et al., 1998; LaBar et al., 1998; Marschner et al., 2008), aber manchmal nicht (Knight, Cheng, Smith, Stein & Helmstetter, 2004; Merz, Hermann, Stark & Wolf, 2013). Möglicherweise ist diese Inkonsistenz auf Unterschiede im Signal-Rausch-Verhältnis oder auf methodische Unterschiede zwischen den Studien zurückzuführen.

In unserer Studie waren die Teilnehmer in die VR eingetaucht, ohne den realen Versuchsraum oder den Scanner zu sehen, während das eigentliche Experiment lief. Es ist möglich, dass sie gewesen sein könnten „vorhanden“ in den virtuellen Räumen und irgendwie den externen realen Raum vergessen (Riva et al., 2007; Sanchez-Vives & Slater, 2005). Im Gegensatz dazu haben frühere Studien eine Farbschwankung von mehreren Sekunden verwendet (Pohlack et al., 2012) oder präsentierte die Räume auf einem Computerbildschirm (Alvarez et al., 2008, 2011). In diesen Fällen konnten die Teilnehmer den realen Versuchsraum für die gesamte Dauer des Versuchs sehen und folglich kein vollständiges Eintauchen oder keine vollständige Präsenz in den experimentell unterschiedlichen Kontexten erfahren. Wie in früheren Studien vorgeschlagen (Huff et al., 2011; Sanchez-Vives & Slater, 2005) kann Präsenz eine Funktion des Bewusstseins innerhalb der VR sein. Je mehr Präsenz das Individuum empfindet, desto realistischer oder realitätsbezogener sind seine Reaktionen. Daher ist es verlockend, die durch die virtuellen Kontexte ausgelösten Gehirnaktivierungen, insbesondere die in den motorischen Bereichen beobachteten, als Korrelate des Angstverhaltens zu interpretieren, die eine realitätsbezogene Reaktion widerspiegeln könnten. Das Eintauchen in einen bedrohlichen virtuellen Kontext, wie er in dieser Studie realisiert wurde, könnte daher ein vielversprechendes und zuverlässiges Werkzeug für die Untersuchung realer Kontexteffekte sein. Obwohl die Teilnehmer über Präsenz in der VR berichteten, müssen wir anerkennen, dass die Wiedergabe eines VR-Pfades, wie er in der vorliegenden Studie realisiert wurde, dem Ansehen eines Films aus der Perspektive der ersten Person gleicht. Deshalb, Wir können nicht sicher sein, ob unsere Ergebnisse auf eine reale VR-Umgebung übertragen werden können, sodass sich die Teilnehmer frei in den virtuellen Räumen bewegen können. Unglücklicherweise,

⁴ Interessanterweise korrelierten die Präsenzwerte des IPQ signifikant und positiv mit den unterschiedlichen Angstbewertungen (Angstbewertungen im Angstkontext) e Angstbewertungen im Sicherheitskontext) sowohl nach der Konditionierung (r = .451, p = .027) und nach dem Aussterben (r = .478, p = .018). Diese Ergebnisse stützen die Idee, dass der Konditionierungseffekt umso stärker war, je mehr Präsenz der Teilnehmer berichtete.

Tabelle 2 e Koordinaten und Statistiken zur Analyse der Extinktionsphase.

Kontrast	Gehirnstruktur	x	y	z	Z.	Clustergröße	p
Initiale							
CXT β > CXT	Keine wesentlichen Aktivierungen						
CXT > CXT β	Keine signifikante Aktivierung						
Nachhaltig							
CXT β > CXT	Keine wesentlichen Aktivierungen						
CXT > CXT β	Minderwertiger Frontalgyrus R.	34	28	24	4.23	97	< .001
	Mittlerer Frontalgyrus R (BA 6,8)	34	6	56	3.95	71	< .001
Schwelle bei p .001 unkorrigiert für die Analyse des gesamten Gehirns mit einer minimalen Clustergröße von k $\frac{1}{4}$ 55, sofern nicht mit einem Sternchen versehen (nach Monte Carlo simulation); L. $\frac{1}{4}$ links, R. $\frac{1}{4}$ rechte Hemisphäre. Koordinaten x, y, und z der Peak-Voxel sind im Raum des Montreal Neurological Institute (MNI) angegeben. BA $\frac{1}{4}$ Brodmann Bereich. ACC $\frac{1}{4}$ anteriorer cingulierter Kortex. vmPFC $\frac{1}{4}$ ventromedialer präfrontaler Kortex.							

Dies ist in der Scannerumgebung aufgrund von Bewegungseinschränkungen sehr kompliziert zu realisieren.

Obwohl sich die Teilnehmer während des Konditionierens nicht frei in der virtuellen Welt bewegen konnten, war das Öffnen der virtuellen Tür möglicherweise der Moment, in dem sie erkannten, ob sie in den Bedrohungs- oder Sicherheitskontext eintreten wollten. Alle Teilnehmer, die in unsere Analyse einbezogen wurden, waren sich bewusst und konnten die Assoziation zwischen dem CXT korrekt melden β und den USA. Darüber hinaus könnte die Sicht auf den bedrohlichen Kontext, wie aus den Angstbewertungen hervorgeht, zu Stress geführt haben, und die Personen haben möglicherweise nach der am besten geeigneten Reaktion gesucht, nämlich der Vermeidung. Wir glauben, dass die beobachtete Aktivität in M1 sehr wahrscheinlich vermeidungähnliche Reaktionen widerspiegelt. Unsere Teilnehmer haben gelernt, dass sie nicht aktiv sein können

Vermeiden Sie es, in den bedrohlichen Kontext einzutreten, und dies könnte zu einem größeren Wunsch geführt haben, diesen Kontext zu vermeiden. Diese Schlussfolgerung wird durch eine frühere Studie von uns gestützt, in der wir die Teilnehmer gebeten haben, einen von drei virtuellen Räumen erneut zu betreten (CXT) β , CXT und ein neuartiger Kontext) nach kontextueller Angstkonditionierung. In einer Bedingung konnten die Teilnehmer den Raum mit einem Joystick aktiv betreten (oder meiden), während sie in der anderen Bedingung den Raum auswählten und dann passiv in ihn geführt wurden. Die Teilnehmer zeigten stärkere Vermeidungsreaktionen, dh mehr Teilnehmer vermieden den Angstkontext, wenn sie passiv in den bedrohlichen Kontext geführt wurden, als wenn sie aktiv in den Kontext eintreten konnten (Glottbach, Ewald, Andreatta, Pauli & Mühlberger, 2012). Insbesondere wird die M1-Aktivierung häufig in berichtet

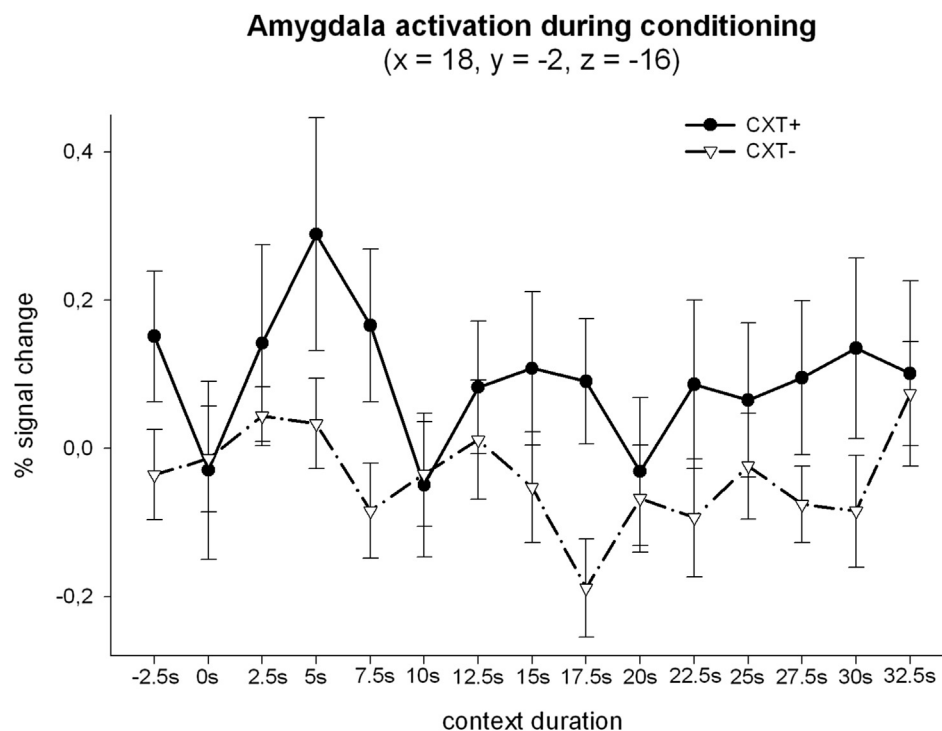


Abb. 4 e FIR der rechten Amygdala bei Kontextpräsentationen (30 Sek \pm 2,5 s). Die Zeilen (mit Standardfehlern) zeigen die anhaltende Aktivierung (auf der y-Achse, % Signaländerung) in der Amygdala während der Konditionierung während der 30 Sekunden (auf der x-Achse) des Angstkontexts (durchgezogene Linie) bzw. des Sicherheitskontexts (Strichpunktlinie). Amygdala zeigte eine stärkere Aktivierung als Reaktion auf den CXT β als auf CXT β , und vor allem war diese Aktivierung während des Besuchs des bedrohlichen Kontextes offensichtlich.

Studien mit diskreten Stimuli, die Bedrohungen signalisieren (dh die klassische Cue-Angst-Konditionierung, Büchel et al., 1998; Tabbert et al., 2006) darauf hindeuten, dass das Einsetzen eines bedrohlichen Kontextes als Hinweis auf eine potenziell gefährliche Situation dienen könnte. Da wir diese Reaktionen auch während des gesamten Besuchs des Bedrohungsraums beobachtet haben, scheint es möglich, dass die Teilnehmer den starken und anhaltenden Wunsch verspürt haben, den Bedrohungsraum während ihres gesamten Besuchs zu verlassen. Daher könnte der erzwungene Aufenthalt in einer bedrohlichen Situation zusammen mit dem starken Wunsch, aus dieser belastenden Situation herauszukommen, die Aktivierung von Amygdala bzw. M1 bestimmt haben. Insbesondere wird häufig über die Beteiligung des motorischen Kortex am assoziativen aversiven Lernen berichtet (Büchel et al., 1998; Mechias et al., 2010; Tabbert et al., 2006), aber es wird ebenfalls in den Hintergrund gestellt (Butler et al., 2007). Aus klinischer Sicht wäre es interessant, die neuronalen und Verhaltensreaktionen der Teilnehmer zu überprüfen, wenn sie die Möglichkeit hätten, den Bedrohungsraum frei zu meiden. Tatsächlich führt die Möglichkeit, eine bedrohliche Situation zu vermeiden, zu einem Gefühl der Erleichterung, und folglich wirkt dieses positive Gefühl als negativer Verstärker (Kim, Shimojo & O'Doherty, 2006; Mowrer, 1951, 1956). Wie oben vorgeschlagen, hat unsere VR-Einstellung möglicherweise Reaktionen auf die Bedrohungssituation gefördert, die im Vergleich zu experimentellen Einstellungen in früheren Studien näher am realen Leben liegen. Unsere Ergebnisse zeigten spezifische Hirnregionen mit anhaltender Aktivierung des lang anhaltenden Kontexts, was auf eine koordinierte neuronale Aktivität und vermutlich auf das Lernen in der gesamten Bedrohungssituation hindeutet. Dies ist insbesondere sehr ähnlich zu realen Situationen, in denen Personen traumatische Ereignisse erleben. Beispielsweise dauern traumatische Ereignisse während eines Krieges normalerweise mehrere Minuten bis Stunden. Insbesondere die Entwicklung von PTBS nach einem solchen Trauma (für eine aktuelle Übersicht über PTBS siehe Jovanovic & Norrholm, 2011) wurde mit veränderten Lern- und Gedächtnisprozessen in Verbindung gebracht (Parsons & Ressler, 2013; Trezza & Campolongo, 2013). Obwohl eine aversive klassische Konditionierung als Biomarker für Angststörungen vorgeschlagen wurde (Mineka & Oehlberg, 2008) und Patienten mit Angststörungen, insbesondere PTBS, scheinen besonders anfällig für Bedrohungen zu sein (Jovanovic et al., 2010) können wir immer noch in Betracht ziehen, dass eine anhaltende Amygdala-Aktivierung auch bei anderen Erkrankungen wie der Major Depression (MDD) eine Rolle spielen könnte (Siegle, Steinhauer, Thase, Stenger & Carter, 2002).

Die beobachtete anhaltende Aktivierung des Hippocampus im Angstkontext bestätigt und erweitert frühere Studien an Tieren (Kim & Fanselow, 1992; Rudy, 2009) und Menschen (Alvarez et al., 2008, 2011; Lang et al., 2009; Marschner et al., 2008; Pohlack et al., 2012). Während des kontextuellen Angstlernens ist es von entscheidender Bedeutung, eine zeitliche Spur zu bilden (Knight et al., 2004; Marschner et al., 2008) sowie eine räumliche (Maguire et al., 1998; O'Keefe & Dostrovsky, 1971) und eine Konfiguration (Fanselow, 2009; Rudy, 2009) Karte des Kontextes. Diese drei Aspekte sind entscheidend, um die aversiven USA mit einem komplexen und lang anhaltenden Anreiz wie einem Kontext in Verbindung zu bringen. Die räumliche Karte bezieht sich auf die räumliche Organisation eines Kontexts (O'Keefe & Dostrovsky, 1971) bezieht sich die Konfigurationskarte auf eine Darstellung des Kontexts als Ganzes, der aus seinen einzelnen Komponenten besteht (z. B. einzelne Objekte der Möbel im virtuellen Büro, Rudy, 2009), und die zeitliche Spur bezieht sich auf die zeitliche Darstellung des (lang anhaltenden) Kontextes (Eichenbaum, 2013). Wegen des Fehlens spezifischer und definierter Hinweise, die das signalisieren

aversive USA, die Verfolgung des eigenen Standorts in einem bestimmten Kontext und das Auswendiglernen der zeitlichen Lücke zwischen den schmerzhaften Ereignissen können die einzige Möglichkeit sein, eine gewisse Kontrolle bei der Vorhersage der USA zu erlangen. Der Hippocampus scheint den Kontext als ein einheitliches Element zu verarbeiten und kann entscheidend für die Assoziation des gesamten Kontexts mit den aversiven USs sein.

Zusätzlich fanden wir eine Aktivierung in präfrontalen Regionen (dh dlPFC und OFC) als Reaktion auf CXT p Beginn (für die Spezifikation von dlPFC und OFC in der anfänglichen Angstverarbeitung siehe [Ergänzungsmaterial](#)). Nach der von Rudy (2009) Ein Kontext erfordert zwei Arten der Verarbeitung. Einerseits ist eine Darstellung des Kontextes als kohärente Einheit erforderlich, die durch Aktivierung in der Hippocampus-Formation wie oben beschrieben unterstützt wird. Andererseits ist eine Darstellung der einzelnen Komponenten dieses bestimmten Kontexts erforderlich. Diese Verarbeitung befindet sich höchstwahrscheinlich in der PFC. Möglicherweise wird der Kontext als einheitlicher Reiz erlebt, wenn die Individuen durch die virtuellen Räume geführt werden, was wahrscheinlich mit der Darstellung der oben genannten Karten im Hippocampus zusammenhängt. Im Gegensatz dazu kann der Moment des Eintritts in einen Kontext ein bestimmtes Ereignis darstellen, das eine Art Bindung beinhaltet, die eine präfrontale Aktivierung impliziert. Insbesondere wurde die dlPFC mit Arbeitsspeicherprozessen einschließlich Bindung (Baddeley, 2003). Darüber hinaus wurde das OFC in die Ergebniserwartung einbezogen

Bestimmen flexibel Verhaltensweisen ((Schönbaum, Roesch, Stanaker & Takahashi, 2009)). Es ist daher denkbar, dass die Objekte in einem Raum vorübergehend im Arbeitsgedächtnis gehalten wurden, um miteinander verbunden und als einheitlicher Reiz verarbeitet zu werden. Gleichzeitig erkannten die Teilnehmer beim Betreten des Bedrohungsraums den aversiven Kontext und erwarteten den schmerzhaften Stromschlag. Die Bindung der Objekte könnte von der dlPFC bereitgestellt werden, und die Erwartung der USA könnte vom OFC bereitgestellt werden.

Diese Studie untersucht auch die Gehirnreaktionen, die dem Aussterben der kontextuellen Angst beim Menschen zugrunde liegen. Überraschenderweise fanden wir keine signifikante anfängliche oder anhaltende Aktivierung des CXT p wie auf das CXT während des Aussterbens bezogen. Unerwarteterweise fanden wir eine präfrontale Aktivierung als Reaktion auf den Sicherheitskontext (CXT) im Vergleich zum Angstkontext (CXT) p während des Aussterbens. Interessanterweise berichteten mehrere frühere Studien auch über stärkere Aktivierungen des Sicherheits-Cues (CS) im Vergleich zum Bedrohungs-Cue (CS) p (Merz et al., 2013; Phelps et al., 2004), aber keine dieser Studien hat diese Ergebnisse diskutiert. Eine plausible Erklärung könnte sein, dass während des Aussterbens der konditionierte Reiz (CS p oder CXT p) wird ohne die USA präsentiert und dies führt zu neuem hemmendem Lernen. In unserer Studie haben wir unseren Teilnehmern gegenüber keine Änderung der Eventualitäten von einer Phase (dh der Konditionierung) zur nächsten (dh dem Aussterben) erwähnt. Es ist daher möglich, dass die Teilnehmer immer noch glaubten, dass sie den schmerzhaften Schock auch in der Auslöschungsphase erhalten würden. Daher könnten sie anfangen zu denken, dass die USA in den anderen Raum kommen werden, dh in den Sicherheitskontext. Dies scheint im Einklang mit der anhaltenden Aktivierung zu stehen, die wir während des Besuchs des Sicherheitsraums in den präfrontalen Bereichen festgestellt haben. Zur Unterstützung dieser Spekulation beobachteten wir, dass die Kontingenzbewertungen für den CXT nach dem Aussterben leicht anstiegen, obwohl dieser Unterschied das Signifikanzniveau nicht erreichte.

Zusammenfassend fanden wir unterscheidbare Aktivierungsmuster für die anfängliche und die anhaltende Komponente einer Angstreaktion beim Menschen, an der ein Angstnetzwerk (dh Amygdala, Hippocampus und M1) beteiligt ist, und ein „kontingenzkognitiv“ Netzwerk (dh dlPFC bzw. OFC). Wir konnten jedoch keine eindeutigen Beweise für Hirnregionen finden, die am Aussterben der kontextuellen Angst beteiligt sind. Das von uns verwendete VR-Paradigma erwies sich als vielversprechender methodischer Ansatz, da es verschiedene Aspekte realer Kontexte und Verhaltensweisen in Kontexten widerspiegelt. Unsere Ergebnisse sind ein wichtiger Schritt zum Verständnis der Mechanismen des Lernens und der Veränderung der kontextuellen Angst, die bei der Planung effizienterer und effektiver Therapieansätze hilfreich sein können.

Interessenkonflikt

PP und AM sind Anteilseigner eines Handelsunternehmens, das Forschungssysteme für virtuelle Umgebungen für empirische Studien auf dem Gebiet der Psychologie, Psychiatrie und Psychotherapie entwickelt. Es bestehen keine weiteren potenziellen Interessenkonflikte.

Danksagung

Wir bedanken uns herzlich bei Herrn Müller für seine technische Unterstützung und P. Reicherts S. Geuter für seine Hilfe bei der Analyse. Die Arbeit wurde vom Sonderforschungsbereich unterstützt „Angst, Angst, Angststörungen“, SFB-TRR 58 Projekt B1 an PP und AM.

Zusätzliche Angaben

Ergänzende Daten zu diesem Artikel finden Sie unter <http://dx.doi.org/10.1016/j.cortex.2014.09.014>.

Verweise

- Alpers, G. & Pauli, P. (2001). Angstsensitivitäts-Index. Würzburg: Julius-Maximilians-Universität Würzburg.
- RP Alvarez, A. Biggs, G. Chen, DS Pine & C. Grillon (2008). Kontextuelle Angstkonditionierung beim Menschen: Beiträge von Corticalhippocampus und Amygdala. *Das Journal of Neuroscience*, 28, 6211 e 6219.
- RP Alvarez, G. Chen, J. Bodurka, R. Kaplan & C. Grillon (2011). Phasische und anhaltende Angst beim Menschen löst unterschiedliche Muster der Gehirnaktivität aus. *NeuroImage*, 55, 389 e 400.
- Alvarez, RP, Johnson, L. & Grillon, C. (2007). Kontextspezifikation des kurzfristigen Aussterbens beim Menschen: Erneuerung des angstpotenzierten Schreckens in einer virtuellen Umgebung. *Lernen & Gedächtnis*, 14, 247 e 253.
- Andreatta, M., Fendt, M., Mühlberger, A., Wieser, MJ, S. Imobersteg, A. Yarali et al. (2012). Das Einsetzen und Versetzen von aversiven Ereignissen schafft unterschiedliche Erinnerungen, die ein Netzwerk von Angst und Belohnung erfordern. *Lernen & Gedächtnis*, 19, 518 e 526.
- Andreatta, M., Mühlberger, A., Yarali, A., Gerber, B. & Pauli, P. (2010). Eine Kluft zwischen impliziter und explizit konditionierter Valenz nach schmerzlinderndem Lernen beim Menschen. *Verfahren der Royal Society B: Biological Sciences*, 277, 2411 e 2416.
- Ashburner, J. & Friston, KJ (2005). Einheitliche Segmentierung. *NeuroImage*, 26, 839 e 851.
- Baddeley, A. (2003). Arbeitsgedächtnis: zurückblicken und schauen nach vorne. *Nature Review Neuroscience*, 4, 829 e 839.
- Bouton, ME (2004). Kontext- und Verhaltensprozesse in Aussterben. *Lernen & Gedächtnis*, 11, 485 e 494.
- C. Büchel, J. Morris, RJ Dolan & KJ Friston (1998). Gehirn Systeme, die aversive Konditionierung vermitteln: eine ereignisbezogene fMRI-Studie. *Neuron*, 20, 947 e 957.
- Butler, T., Pan, H., Tuescher, O., Engelen, A., Goldstein, M., J. Epstein et al. (2007). Menschliche angstbedingte motorische Neuroschaltung. *Neuroscience*, 150, 1 e 7.
- Davis, M., Walker, DL, Miles, L. & Grillon, C. (2010). Phasische vs. anhaltende Angst bei Ratten und Menschen: Rolle der erweiterten Amygdala bei Angst gegen Angst. *Neuropsychopharmacology*, 35, 105 e 135.
- Eichenbaum, H. (2013). Speicher pünktlich. *TRENDS in der kognitiven Sciences*, 17, 81 e 88.
- Fanselow, MS (2009). Von der kontextuellen Angst zu einer dynamischen Sicht auf Speichersysteme. *TRENDS in Cognitive Sciences*, 14, 7 e fünfzehn.
- Glaser, J. (2009). Visualisierung von Gruppendaten im funktionellen Neuroimaging. *Neuroinformatik*, 7, 73 e 82.
- Glenn, CR, Lieberman, L. & Hajcak, G. (2012). Elektrisch vergleichen Schock und ein ängstlich schreiendes Gesicht als bedingungslose Anregungen für das Angstlernen. *Internationale Zeitschrift für Psychophysiologie*, 86, 214 e 219.
- E. Glotzbach-Schoon, R. Tadda, M. Andreatta, Troger, C., H. Ewald, C. Grillon et al. (2013). Verstärkte Diskriminierung zwischen bedrohlichen und sicheren Kontexten bei Personen mit hoher Angst. *Biologische Psychologie*, 93, 159 e 166.
- E. Glotzbach, H. Ewald, M. Andreatta, P. Pauli & A. Mühlberger (2012). Kontextuelle Angstkonditionierungseffekte sagen ein nachfolgendes Vermeidungsverhalten voraus. *Kognition & Emotion*, 26 (7), 1256 e 1272.
- Graham, BM & Milad, MR (2011). Das Studium des Aussterbens der Angst: Implikation für Angststörungen. *The American Journal of Psychiatry*, 168, 1255 e 1265.
- Grillon, C., Baas, JM, Cornwell, B. & Johnson, L. (2006). Kontext Konditionierung und Verhaltensvermeidung in einer Virtual-Reality-Umgebung: Effekt der Vorhersagbarkeit. *Biologische Psychiatrie*, 60, 752 e 759.
- Grillon, C., Pine, DS, Lissek, S., Rabin, S., Bonne, O. & Vythilingam, M. (2009). Erhöhte Angst während der Antizipation unvorhersehbarer aversiver Reize bei posttraumatischer Belastungsstörung, jedoch nicht bei generalisierter Angststörung. *Biologische Psychiatrie*, 66, 47 e 53.
- Hamm, AO & Weike, AI (2005). Die Neuropsychologie der Angst Lernen und Angstregulierung. *Internationale Zeitschrift für Psychophysiologie*, 57, 5 e 14.
- Herry, C., Ferraguti, F., Singewald, N., Letzkus, JJ, Ehrlich, I. & Lüthi, A. (2010). Neuronale Schaltkreise des Aussterbens der Angst. *European Journal of Neuroscience*, 31, 599 e 612.
- N. Huff, J. Alba Hernandez, M. Fecteau, D. Zielinski, R. Brady & LaBar, KS (2011). Enthüllung kontextspezifischer konditionierter Angstgedächtnisse mit vollständiger virtueller Immersionsrealität. *Grenzen der Verhaltensneurowissenschaften*, 5.
- Jovanovic, T. & Norrholm, SD (2011). Neuronale Mechanismen von beeinträchtigte Angsthemmung bei posttraumatischer Belastungsstörung. *Grenzen der Verhaltensneurowissenschaften*, 5.
- T. Jovanovic, SD Norrholm, NQ Blanding, M. Davis, E. Duncan, B. Bradley et al. (2010). Eine beeinträchtigte Angsthemmung ist ein Biomarker für PTBS, jedoch keine Depression. *Depression und Angst*, 27, 244 e 251.
- Kalisch, R., Korenfeld, E., Stephan, KE, Weiskopf, N., Seymour, B., & Dolan, RJ (2006). Das kontextabhängige menschliche Extinktionsgedächtnis wird durch ein ventromediales präfrontales und hippocampales Netzwerk vermittelt. *Das Journal of Neuroscience*, 26, 9503 e 9511.
- Kim, H., Shimojo, S. & O'Doherty, J. (2006). Vermeidet eine aversive Ergebnis lohnend? Neuronale Substrate des Vermeidungslernens im menschlichen Gehirn. *PLOS Biology*, 4, 1453 e 1461.

- Kim, JJ & Fanselow, MS (1992). Modalitätsspezifisch retrograd Amnesie der Angst. *Science*, 256, 675 e 677 .
- Ritter, DC, Cheng, DT, Smith, CN, Stein, EA & Helmstetter, FJ (2004). Neuronale Substrate, die die Verzögerung des Menschen vermitteln und die Angstkonditionierung verfolgen. *Das Journal of Neuroscience*, 24, 218 e 228 .
- Krohne, HW, Egloff, B., Kohmann, CW & Tausch, A. (1996). Untersuchungen mit einer deutschen Version der „ Positiver und negativer Affektplan “ (PANAS). *Diagnostica*, 42, 139 e 156 .
- LaBar, KS, Gatenby, JC, Gore, JC, LeDoux, JE & Phelps, EA (1998). Aktivierung der menschlichen Amygdala während des Erwerbs und Aussterbens konditionierter Angst: eine gemischte Studie mit fMRI. *Neuron*, 20, 937 e 945 .
- Lang, S., Kroll, A., Lipinski, SJ, Wessa, M., Ridder, S., Christmann, C. et al. (2009). Kontextkonditionierung und Aussterben beim Menschen: Unterschiedlicher Beitrag von Hippocampus, Amygdala und präfrontaler Cortex. *European Journal of Neuroscience*, 29, 823 e 832 .
- L. Laux, P. Glanzmann, P. Schaffner & CD Spielberger (1981). Das Staatsmerkmal Angstinventar. Weinheim: Beltz-Test.
- Lissek, S., Powers, AS, McClure, EB, Phelps, EA, G. Woldehawariat, C. Grillon et al. (2005). Klassische Angstkonditionierung bei Angststörungen: eine Metaanalyse. *Verhaltensforschung und -therapie*, 43, 1391 e 1424 .
- Luyten, L., van Kuyck, K., Vansteenwegen, D. & Nuttin, B. (2011). Elektrolytische Läsionen des Bettkerns der Stria terminalis stören das Einfrieren und erschrecken in einem konditionierten Kontext. *Behavioral Brain Research*, 222, 357 e 362 .
- Maguire, EA, Burgess, N., Donnett, JG, Frackowiak, RSJ, Frith, CD & O'Keefe, J. (1998). Wissen, wo und dorthin gelangen: ein menschliches Navigationsnetzwerk. *Science*, 280, 921 e 924 .
- Maren, S., Phan, KL & Liberzon, I. (2013). Das kontextuelle Gehirn: Auswirkungen auf Angstkonditionierung, Aussterben und Psychopathologie. *Nature Review Neuroscience*, 14, 417 e 428 .
- Marschner, A., Kalisch, R., Vervliet, B., Vansteenwegen, D. & Büchel, C. (2008). Dissoziierbare Rollen für den Hippocampus und die Amygdala im menschlichen Cue versus Kontext Angstkonditionierung. *Das Journal of Neuroscience*, 28, 9030 e 9036 .
- Mechias, ML, Etkin, A. & Kalisch, R. (2010). Eine Meta-Analyse von angewiesene Angststudien: Implikationen für die bewusste Einschätzung der Bedrohung. *NeuroImage*, 49, 1760 e 1768 .
- Merz, CJ, Hermann, A., Stark, R. & Wolf, OT (2013). Cortisol modifiziert das Aussterbenlernen der kürzlich erworbenen Angst bei Männern. *Soziale kognitive und affektive Neurowissenschaften*, 8 .
- Milad, MR & Quirk, G. (2012). Angst vor dem Aussterben als Vorbild für translationale Neurowissenschaften: zehn Jahre Fortschritt. *Jahresrückblick Psychologie*, 63, 129 e 151 .
- Mineka, S. & Oehlberg, K. (2008). Die Relevanz der jüngsten Entwicklungen in der klassischen Konditionierung zum Verständnis der Ätiologie und Aufrechterhaltung von Angststörungen. *Acta Psychologica*, 127, 567 e 580 .
- Mowrer, OH (1951). Zwei-Faktor-Lerntheorie: Zusammenfassung und Kommentar. *Psychological Review*, 58, 350 e 354 .
- Mowrer, OH (1956). Zwei-Faktor-Lerntheorie überdacht, unter besonderer Berücksichtigung der Sekundärbewehrung und des Gewohnheitsbegriffs. *Psychological Review*, 63, 114 e 128 .
- A. Mühlberger, A. Weik, P. Pauli & G. Wiedemann (2006). Eiersitzung Virtual-Reality-Expositionsbehandlung aus Angst vor dem Fliegen: 1Jahres-Follow-up und Abschlussflugbegleitungseffekte. *Psychotherapieforschung*, 16, 26 e 40 .
- O'Keefe, J. & Dostrovsky, J. (1971). Der Hippocampus als räumlicher Karte. Vorläufiger Nachweis der Aktivität der Einheit bei der frei beweglichen Ratte. *Gehirnforschung*, 34, 171 e 175 .
- Parsons, RG & Ressler, KJ (2013). Implikationen des Gedächtnisses Modulation für posttraumatische Stress- und Angststörungen. *Nature Neuroscience*, 16, 146 e 153 .
- Pavlov, IP (1927). Bedingte Reflexe: Eine Untersuchung der physiologische Aktivität der Großhirnrinde. London: Oxford University Press .
- Petersen, SE & Dubis, JW (2012). Der gemischte Block / Event-verwandtes Design. *NeuroImage*, 62, 1177 e 1184 .
- Phelps, EA, Delgado, MR, Nearing, KI & LeDoux, JE (2004). Extinktionslernen beim Menschen: Rolle von Amygdala und vmPFC. *Neuron*, 43, 897 e 905 .
- ST Pohlack, F. Nees, M. Ruttorf, LR Schad & H. Flor (2012). Aktivierung des ventralen Striatum während der aversiven kontextuellen Konditionierung beim Menschen. *Biologische Psychologie*, 91, 74 e 80 .
- Riva, G., Mantovani, F., Capideville, CS, Preziosa, A., F. Morganti, D. Villani et al. (2007). Affektive Interaktionen mit virtueller Realität: die Verbindung zwischen Präsenz und Emotionen. *CyberPsychology & Behavior*, 10, 45 e 56 .
- Rudy, JW (2009). Kontextdarstellungen, Kontextfunktionen, und das parahippocampale Hippocampus-System. *Lernen & Gedächtnis*, 16, 573 e 585 .
- Sanchez-Vives, MV & Slater, M. (2005). Von der Anwesenheit bis Bewusstsein durch virtuelle Realität. *Nature Review Neuroscience*, 6, 332 e 339 .
- G. Schönbaum, MR Roesch, TA Stanaker & YK Takahashi (2009). Eine neue Perspektive auf die Rolle des orbitofrontalen Kortex im adaptiven Verhalten. *Nature Reviews Neuroscience*, 10, 885 e 892 .
- Schubert, T., Friedmann, F. & Regenbrecht, H. (2001). Das Erfahrung der Präsenz: faktoranalytische Erkenntnisse. *Teleoperatoren und virtuelle Umgebungen*, 10, 266 e 281 .
- Y. Shibata, P. Pauli & A. Mühlberger (2013). Wirkung von mehreren Kontextexposition bei Erneuerung bei Spinnenphobie. *Verhaltensforschung und -therapie*, 51, 68 e 74 .
- Siegle, GJ, Steinhauer, SR, Thase, ME, Stenger, VA & Carter, CS (2002). Kann dieses Gefühl nicht erschüttern: ereignisbezogene fMRI-Bewertung der anhaltenden Amygdala-Aktivität als Reaktion auf emotionale Informationen bei depressiven Personen. *Biologische Psychiatrie*, 51, 693 e 707 .
- Slotnick, SD, Moo, LR, Segal, JB & Hart, J., Jr. (2003). Deutlich präfrontale Kortexaktivität im Zusammenhang mit dem Objektspeicher und dem Quellspeicher für visuelle Formen. *Kognitive Hirnforschung*, 17, 75 e 82 .
- Somerville, LH, Wagner, DD, Perücke, GS, Moran, JM, Whalen, PJ & Kelley, WM (2013). Interaktionen zwischen transienten und anhaltenden neuronalen Signalen unterstützen die Erzeugung und Regulierung von ängstlichen Emotionen. *Hirnrinde*, 23, 49 e 60 .
- Somerville, LH, Whalen, PJ & Kelley, WM (2010). Menschliches Bett Der Kern der Stria terminalis indiziert die Überwachung der hypervigilanten Bedrohung. *Biologische Psychiatrie*, 68, 416 e 424 .
- A. Strobel, A. Beauducel, S. Debener & B. Brocke (2001). Eine deutschsprachige Version des BIS / BAS-Fragebogens von Carver und White. *Zeitschrift für Differentielle und Diagnostische Psychologie*, 22, 216 e 227 .
- K. Tabbert, R. Stark, P. Kirsch & D. Vaitl (2006). Dissoziation von Neuronale Reaktionen und Hautleitfähigkeitsreaktionen während der Angstkonditionierung mit und ohne Kenntnis von Reizkontingenzen. *NeuroImage*, 32, 761 e 770 .
- Trezza, V. & Campolongo, P. (2013). Das Endocannabinoidsystem als mögliches Ziel, um sowohl die kognitiven als auch die emotionalen Merkmale einer posttraumatischen Belastungsstörung zu behandeln. *Grenzen der Verhaltensneurowissenschaften*, 7 .
- Tr € Oger, H. Ewald, E. Glotzbach, P. Pauli & A. Mühlberger (2012). Hemmt die Vorbelichtung die Konditionierung des Angstkontexts? Eine Virtual-Reality-Studie. *Journal of Neural Transmission*, 119, 709 e 719 .