



**Psychologische und genetische Einflussfaktoren auf die
Furchtkonditionierung und die Generalisierung konditionierter
Furcht**

*Psychological and Genetic Influence on Fear Conditioning and Generalization
of Conditioned Fear*

Dissertation zur Erlangung des naturwissenschaftlichen Doktorgrades
der Graduate School of Life Sciences,
Julius-Maximilians-Universität Würzburg,
Sektion Neurowissenschaften

Vorgelegt von

Christian Baumann

aus

Ichenhausen

Würzburg 2016

Eingereicht am:

Mitglieder des Promotionskomitees:

Vorsitzender: Prof. Dr. Michael Sendtner

1. Betreuer: Prof. Dr. Paul Pauli

2. Betreuer: Prof. Dr. Andreas Reif

3. Betreuer: PD Dr. Martin Herrmann

Tag des Promotionskolloquiums:

Doktorurkunde ausgehändigt am:

DANKSAGUNG

Zuallererst möchte ich mich bei Prof. Dr. Paul Pauli für die Betreuung dieser Arbeit und die langjährige Unterstützung mit guten Ideen und konstruktiver Kritik bedanken. Vielen Dank, dass Sie es mir ermöglicht haben, neben der Ausbildung zum Psychologischen Psychotherapeuten auch wissenschaftlich tätig zu sein und diese Arbeit zu realisieren.

Besonders bedanken möchte ich mich auch bei Prof. Dr. Andreas Reif für die umfassende Unterstützung und das in mich gesetzte Vertrauen. Neben den fachlichen Hilfen werde ich an die kollegiale und wertschätzende Zusammenarbeit zurückdenken, die mich stets ermutigt hat weiter zu machen.

Dr. Martin Herrmann möchte ich danken für die immer sehr schnellen Rückmeldungen und hilfreichen Ideen zu dieser Arbeit.

Ganz herzlich bedanke ich mich bei meinen früheren Kolleginnen und Kollegen am Lehrstuhl für Psychologie I. Dabei ganz besonders Matthias Wieser, Phillip Reicherts, Marta Andreatta und Johanna Brütting, nicht nur für den fachlichen Austausch, sondern v.a. für die gemeinsam verbrachte private Zeit außerhalb des Instituts.

Der größte Dank gebührt meiner Familie, der ich diese Arbeit widmen möchte. Allen voran meinen Eltern, die mir meinen bisherigen Lebensweg ermöglicht haben und mich stets unterstützt haben. Meiner Partnerin Samantha Kessler für ihre umfassende emotionale Unterstützung und Rückendeckung, für ihre grenzenlose Geduld und Nachsicht über die letzten Jahre hinweg. Und schließlich meinem Sohn Nicholas. Du überrascht und erfreust mich jeden Tag aufs Neue und erinnerst mich immer wieder daran, worauf es im Leben wirklich ankommt.

INHALTSVERZEICHNIS

ABBILDUNGSVERZEICHNIS	VI
TABELLENVERZEICHNIS	VII
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	VIII
ZUSAMMENFASSUNG	9
ABSTRACT	11
1 EINLEITUNG	13
2 THEORETISCHER HINTERGRUND	17
2.1 Furchtkonditionierung	17
2.2 Die Generalisierung konditionierter Furcht	20
2.3 Das Tripartite Modell von Angst und Depression	26
2.4 Stathmin1	29
2.5 COMT Val158Met	31
2.6 BDNF Val66Met	33
2.7 Zusammenfassung der Befundlage und Ziele der vorliegenden Arbeit	36
3 FRAGESTELLUNG UND HYPOTHESEN	39
4 METHODE	42
4.1 Technische Ausstattung	42
4.2 Experimentelles Design	42
4.2.1 Stimuli	42
4.2.1.1 Konditionierungsparadigma	42
4.2.1.2 Generalisierungstest	43
4.2.2 Ablauf des Experiments	44
4.3 Vorstudie	45
4.4 Stichprobenbeschreibung	47
4.5 Fragebögen	48

4.6 Ablauf der Untersuchung	50
4.7 Erfassung und Aufbereitung der physiologischen Daten	51
4.8 Statistische Datenanalyse	52
4.8.1 Deskriptive Statistiken	53
4.8.2 Faktorenmodell	53
4.8.3 Konditionierungsparadigma	54
4.8.4 Generalisierungstest	55
4.8.5 Genotypisierung	56
5 Ergebnisse	58
5.1 Deskriptive Statistiken - Fragebögen	58
5.2 Faktorenmodell	59
5.2.1 Hauptkomponentenanalyse	59
5.2.2 Strukturgleichungsmodelle	60
5.3 Furchtakquisition	63
5.3.1 Verbale Maße	63
5.3.2 SCR	65
5.4 Generalisierungstest	66
5.4.1 Verbale Maße	66
5.4.2 SCR	69
5.5 Modulation der konditionierten Furchtreaktion und deren Generalisierung durch den Faktor Angst	70
5.5.1 Furchtakquisition	70
5.5.1.1 Verbale Maße	70
5.5.1.2 SCR	73
5.5.2 Generalisierungstest	74
5.5.2.1 Verbale Maße	74
5.5.2.2 SCR	76

5.6 Modulation der konditionierten Furchtreaktion und deren Generalisierung durch genetische Faktoren	77
5.6.1 <i>Stathmin1</i> - Gesamtstichprobe	77
5.6.1.1 Furchtakquisition.....	77
5.6.1.1.1 <i>Verbale Maße</i>	77
5.6.1.1.2 <i>SCR</i>	79
5.6.1.2 Generalisierungstest	80
5.6.1.2.1 <i>Verbale Maße</i>	80
5.6.1.2.2 <i>SCR</i>	82
5.6.2 <i>Stathmin1</i> - Weibliche Stichprobe	83
5.6.2.1 Furchtakquisition.....	83
5.6.2.1.1 <i>Verbale Maße</i>	83
5.6.2.1.2 <i>SCR</i>	85
5.6.2.2 Generalisierungstest	86
5.6.2.2.1 <i>Verbale Maße</i>	86
5.6.2.2.2 <i>SCR</i>	89
5.6.3 <i>Stathmin1</i> - Männliche Stichprobe	89
5.6.3.1 Furchtakquisition.....	89
5.6.3.1.1 <i>Verbale Maße</i>	89
5.6.3.1.2 <i>SCR</i>	92
5.6.3.2 Generalisierungstest	93
5.6.3.2.1 <i>Verbale Maße</i>	93
5.6.3.2.2 <i>SCR</i>	95
5.6.4 <i>COMT Val158Met</i>	96
5.6.4.1 Furchtakquisition.....	96
5.6.4.1.1 <i>Verbale Maße</i>	96
5.6.4.1.2 <i>SCR</i>	98

5.6.4.2 Generalisierungstest	99
5.6.4.2.1 Verbale Maße	99
5.6.4.2.2 SCR	103
5.6.5 BDNF Val66Met	103
5.6.5.1 Furchtakquisition.....	103
5.6.5.1.1 Verbale Maße	103
5.6.5.1.2 SCR.....	106
5.6.5.2 Generalisierungstest	107
5.6.5.2.1 Verbale Maße	107
5.6.5.2.2 SCR.....	110
6 DISKUSSION	111
6.1 Die Generalisierung konditionierter Furcht	111
6.2 Der Einfluss eines angstspezifischen Faktors auf die Furchtkonditionierung und deren Generalisierung.....	116
6.2.1 Bestimmung eines Faktorenmodells von Angst und Depression.....	116
6.2.2 Die Modulation der Furchtkonditionierung und deren Generalisierung durch einen spezifischen angstassoziierten Faktor	120
6.3. Modulation der Furchtkonditionierung und deren Generalisierung durch genetische Faktoren	124
6.3.1 Stathmin1	124
6.3.2 COMT Val158Met.....	129
6.3.3 BDNF Val66Met	132
6.4 Einschränkungen	137
6.5 Zusammenfassung und Ausblick	141
7 LITERATUR	143
8 ANHANG	161
A Tabellen	162
B Verteilung der Fragebögen im Faktorenraum.....	167

C COMT Val158Met - Geschlechtsspezifische Auswertung	168
D Probandeninformation und Einverständnis.....	176
E Fragebogen - Soziodemographische Angaben.....	179
F Publikationsliste	182
G Curriculum Vitae.....	184
H Eidesstattliche Erklärung	186

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1. Konditionierte Stimuli (CS+/CS-) und schrittweise transformierte Generalisierungsstimuli.....	43
Abbildung 2. Experimentelles Design.....	44
Abbildung 3. Ergebnisse des Generalisierungstests aus der Vorstudie.....	46
Abbildung 4. Lineare Strukturgleichungs-modelle.....	61
Abbildung 5. Furchtkonditionierung: Verlauf der Bewertung von Valenz, Arousal und Kontingenzerwartung sowie SCR.....	65
Abbildung 6. Generalisierungstest: Bewertung von Valenz, Arousal und Kontingenzerwartung sowie SCR.....	68
Abbildung 7. Generalisierungstest getrennt in die erste und zweite Hälfte.....	70
Abbildung 8. Furchtkonditionierung stratifiziert nach dem Faktor Angst.....	71
Abbildung 9. Generalisierungstest stratifiziert nach dem Faktor Angst.....	74
Abbildung 10. Furchtkonditionierung: Weibliche Stichprobe stratifiziert nach dem Stathmin1 Genotyp.....	84
Abbildung 11. Generalisierungstest: Weibliche Stichprobe stratifiziert nach dem Stathmin1 Genotyp.....	87
Abbildung 12. Furchtkonditionierung: Männliche Stichprobe stratifiziert nach dem Stathmin1 Genotyp.....	91
Abbildung 13. Generalisierungstest: Männliche Stichprobe stratifiziert nach dem Stathmin1 Genotyp.....	94
Abbildung 14. Furchtkonditionierung stratifiziert nach dem COMT Val158Met Genotyp....	98
Abbildung 15. Generalisierungstest stratifiziert nach dem COMT Val158Met Genotyp....	100
Abbildung 16. Furchtkonditionierung stratifiziert nach dem BDNF Val66Met Genotyp.....	104
Abbildung 17. Generalisierungstest stratifiziert nach dem BDNF Val66Met Genotyp.....	108

TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1. Soziodemographische Merkmale der Gesamtstichprobe	47
Tabelle 2. Mittelwerte und Standardabweichungen der verwendeten Fragebögen.....	58
Tabelle 3. Produkt-Moment-Korrelationen nach Pearson.....	59
Tabelle 4. Strukturmatrix der Hauptkomponenten nach Promax-Rotation.....	60
Tabelle 5. Modellgüteindizes der Strukturgleichungsmodelle.....	62
Tabelle 6. Furchtkonditionierung: Deskriptive Statistiken	63
Tabelle 7. Generalisierungstes: Deskriptive Statistiken.....	67

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

5HTTLPR	Serotonintransportergen
ACQ	Agoraphobic Cognitions Questionnaire
ADS-K	Allgemeine Depressionsskala Kurzversion
AIC	Akaike Information Criterion
ALM	Allgemeines Lineares Modell
ANOVA	Varianzanalyse (Analysis of Variance)
ASI-3	Angstsensitivitätsindex 3
AV	Abhängige Variable
BDNF	Brain Derived Neurotrophic Factor
CFI	Comparative Fit Index
COMT	Catechol- <i>O</i> -Methyltransferase
CS	konditionierter Stimulus
CS+	Gefahrenreiz
CS-	Sicherheitsreiz
<i>DAT</i> u <i>VNTR</i>	Dopamintransportergen
DNS	Desoxyribonukleinsäure
DSM-IV	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4. Auflage
EDTA	Ethylendiamintetraacetat
EKP	Ereigniskorrelierte Potenziale
FDR	False Discovery Rate
FPS	Fear-Potentiated Startle
GS	Generalisierungsstimulus
HWE	Hardy-Weinberg Equilibrium
IAPS	International Affective Picture System
IADS	International Affective Digitized Sounds
MASQ	Mood and Anxiety Symptoms Questionnaire
M.I.N.I.	The Mini International Neuropsychiatric Interview
NA	Negativer Affekt
NGA	NoGo-anteriorization
nPA	niedriger Positiver Affekt
PANAS	Positive Affect and Negative Affect Schedule
PFC	Präfrontalkortex
PSWQ	Penn State Worry Questionnaire
PTBS	Posttraumatische Belastungsstörung
RMSEA	Root Mean Square Error of Approximation
RCMAS	Revised Children's Manifest Anxiety Scale
SCR	Hautleitfähigkeitsreaktion (Skin Conductance Response)
SNP	Einzelnukleotidpolymorphismus (Single Nucleotide Polymorphism)
SPAI	Soziale Phobie und Angst Inventar
STAI	State Trait Angstinventar
STMN1	Stathmin1 Genotyp
TLI	Tucker Lewis Index
UCS	unkonditionierter Stimulus
UV	Unabhängige Variable

ZUSAMMENFASSUNG

Bei der Entstehung und Aufrechterhaltung von Furcht und Angsterkrankungen stellt, neben der Furchtkonditionierung, die Generalisierung der konditionierten Furcht einen wesentlichen Mechanismus dar. Die der Generalisierung zugrunde liegenden psychologischen und biologischen Prozesse sind jedoch beim Menschen bisher nur wenig untersucht.

Ziel dieser Arbeit war, anhand eines neu entwickelten experimentellen Paradigmas den Einfluss eines psychometrisch bestimmbaren angstspezifischen Faktors sowie der mit Furcht und Angst assoziierten Genotypen *Stathmin1*, *COMT* Val158Met und *BDNF* Val66Met auf die Furchtkonditionierung und Generalisierung konditionierter Furcht zu untersuchen und somit mögliche Risikofaktoren für die Entstehung von Angsterkrankungen zu bestimmen. Hierfür wurden $N = 126$ gesunde Versuchspersonen ($n = 69$ weiblich; mittleres Alter $M = 23.05$, $SD = 3.82$) für die genannten Polymorphismen genotypisiert und zu ängstlichen und affektiven Symptomen befragt. In einer Akquisitionsphase wurden den Probanden zwei neutrale weibliche Gesichter präsentiert (CS), von denen eines mit einem Schrei sowie einem ängstlichen Gesichtsausdruck (UCS) gepaart wurde. Der anschließende Generalisierungstest erfolgte anhand von vier Gesichtern, die in der Ähnlichkeit zwischen den beiden CS schrittweise übergingen. Die Furchtreaktion wurde über die Bewertung von Valenz, Arousal und Kontingenzerwartung sowie über die Hautleitfähigkeitsreaktion (SCR) erfasst.

Die Analyse der Fragebögen anhand einer Hauptachsenanalyse und anhand von Strukturgleichungsmodellen erbrachte eine zweifaktorielle Lösung, die die Konstrukte Depression und Angst abbildete. Nur der Faktor Angst war mit einer veränderten Furchtkonditionierung und Furchtgeneralisierung assoziiert: Hoch Ängstliche zeigten eine stärkere konditionierte Furchtreaktion (Arousal) und wiesen eine stärkere Generalisierung der Valenzeinschätzung und Kontingenzerwartung auf. Für den *Stathmin1* Genotyp ergaben sich geschlechtsspezifische Effekte. Bei den männlichen Versuchspersonen zeigte sich in Folge der Akquisition ein stärkerer Abfall der Valenz für den CS+ in der Gruppe der *Stathmin1* T Allelträger, die ebenfalls eine stärkere Generalisierung der Furchtreaktion, abgebildet in allen verbalen Maßen, aufwiesen. Ein gegenteiliger Befund ergab sich für die Gruppe der Frauen, insofern eine mit dem *Stathmin1* C Allel assoziierte höhere Generalisierung der Valenz, des Arousals und der Kontingenzerwartung festgestellt werden

konnte. Für den *COMT* Val158Met Genotyp ergaben sich keine Einflüsse auf die Akquisition der konditionierten Furcht. Für Träger des *COMT* 158Val Allels zeigte sich jedoch eine stärkere Generalisierung der Valenz und der Kontingenzerwartung. Auch für den *BDNF* Val66Met Genotyp konnte keine Veränderung der Furchtakquisition beobachtet werden. Es ergaben sich jedoch Hinweise auf eine erhöhte Generalisierung der Kontingenzerwartung in der Gruppe der *BDNF* 66Val Homozygoten. Für keinen der beschriebenen Faktoren konnte ein Einfluss auf die Furchtkonditionierung oder deren Generalisierung anhand der SCR abgebildet werden.

Unsere Ergebnisse weisen auf einen psychometrisch erfassbaren Faktor und genetische Einflüsse hin, die über den Prozess einer stärkeren Generalisierung der konditionierten Furcht das Risiko für die Entstehung von Angsterkrankungen erhöhen können. Jedoch sollten die Befunde in größeren Stichproben repliziert werden. Neben der frühzeitigen Identifikation von Risikofaktoren sollten in zukünftigen Studien darüber hinaus wirksame Maßnahmen zur Prävention und Intervention entwickelt werden, um diesem Risiko entgegen zu wirken.

ABSTRACT

Besides fear-conditioning the generalization of conditioned fear plays a central role in the pathogenesis and maintenance of fear and anxiety disorders. However, the basic psychological and biological processes of generalization in humans are rarely investigated.

The aim of this work was the development of a new experimental paradigm to investigate the influence of a psychometric anxiety-specific factor, as well as of the genotypes *Stathmin1*, *COMT* val158met and *BDNF* val66met, that are associated with fear and anxiety, on fear-conditioning and fear-generalization, and accordingly to identify potential risk factors for the development of anxiety disorders. A sample of $N = 126$ healthy subjects ($n = 69$ female; mean age $M = 23.05$, $SD = 3.82$) were genotyped for the mentioned polymorphisms and were assessed for anxious and affective symptoms. In an acquisition part two neutral female faces were presented (CS), one of them was paired with a scream and an anxious emotional expression (UCS). For the following generalization test four faces were provided that transformed step-by-step in perceptual similarity between the CS. The fear reaction was assessed by ratings of valence, arousal and contingency expectation as well as by the measurement of skin conductance response (SCR).

The evaluation of the questionnaires by means of a factor analysis and by structural equation models provided a two factor solution, representing the constructs depression and anxiety. Variations in fear-conditioning and fear-generalization were solely associated with the anxiety factor: High anxious subjects exhibited a stronger conditioned fear reaction (arousal) and a stronger generalization in measures of valence and UCS-expectancy. Gender specific effects were found for the *stathmin1* genotype. Male carriers of the T allele exhibited a stronger decrease in ratings of CS+ valence as well as a stronger generalization of the fear reaction indicated by all rating measures. The female subgroup showed contrary results with an association of the *stathmin1* C allele with higher generalization of valence, arousal and UCS-expectancy. We found no influence of the *COMT* val158met polymorphism on the acquisition of conditioned fear. However, carriers of the *COMT* 158val allele exhibited a stronger generalization of valence and UCS-expectancy. No changes in fear acquisition were observed in relation to the *BDNF* val66met genotype, too. However, we found evidence for a higher generalization of UCS-expectancy in the subgroup of *BDNF* 66val homozygotes. No influence of the above mentioned factors on fear-conditioning and generalization could be represented by means of SCR measures.

Our results point to a psychometric factor and genetic influences associated with an elevated risk to develop anxiety disorders by the process of a stronger generalization of conditioned fear. However, the results need to be replicated in larger samples. Beside an early identification of risk factors, future studies should also develop effective prevention and intervention procedures to counteract this risk.

1 EINLEITUNG

Furcht und Angst sind adaptive Mechanismen, die über eine Aktivierung defensiver physiologischer, kognitiver und verhaltensbezogener Reaktionen das Überleben des Organismus in gefährlichen Situationen sichern sollen. Eine Angsterkrankung liegt dann vor, wenn Furcht und Angst diese Funktion verlieren, indem sie in Bezug auf die Anforderungen der Situation unangemessen und stark ausgeprägt sind und es durch die Furchtreaktion sowie das Vermeidungsverhalten zu einer emotionalen Belastung oder einer Beeinträchtigung der normalen Lebensführung kommt (Saß, Wittchen & Zaudig, 1996). Angsterkrankungen gehören zu den häufig auftretenden psychischen Störungen. In Deutschland leiden pro Jahr 14,5% der Erwachsenen (12-Monatsprävalenz) an einer klinisch relevanten Angst (Jacobi et al., 2002), was mit hohen, insbesondere indirekten Krankheitskosten einhergeht (Jacobi & Wittchen, 2006).

Die Furchtkonditionierung spielt bei der Entstehung und Aufrechterhaltung von Angststörungen eine wesentliche Rolle (Mineka & Oehlberg, 2008). Beispielsweise erlebt eine Person erstmals in einem Bus eine Panikattacke mit Herzrasen, Atemnot und Schwitzen, begleitet von einem starken Angstgefühl. Diese aversiven physiologischen Reaktionen werden in einem assoziativen Lernprozess an das Busfahren gekoppelt, wodurch dieses zu einem Hinweisreiz für Gefahr wird und die betroffene Person wird zukünftig aufgrund der Erwartung einer erneuten Panikattacke das Busfahren vermeiden. Die der Entstehung von Furcht und Angst zugrunde liegenden Lernprozesse zeichnen sich dabei durch eine leichtere Konditionierbarkeit und eine stärkere Furchtreaktion auf die konditionierten Reize, wie sie bei Angstpatienten beobachtet werden können, aus (Craske et al., 2009; Orr et al., 2000). Patienten weisen zudem eine beeinträchtigte Hemmung der konditionierten Furchtreaktion auf, was zu einer höheren Reaktionsbereitschaft auch auf Sicherheitssignale führt (Lissek et al., 2005). Zudem scheint die Generalisierung der konditionierten Furcht einen weiteren wesentlichen Mechanismus in der Pathogenese der Angststörungen darzustellen (Lissek et al., 2008, 2010). Dabei wird die Furchtreaktion nicht ausschließlich durch das ursprünglich mit einer aversiven Erfahrung assoziierte Objekt ausgelöst, sondern auch durch andere Reize, die diesem ähnlich sind. Und so wird die Person, die erstmals in einem Bus eine Panikattacke erlebt hat, in Folge auch in anderen öffentlichen Verkehrsmitteln Furcht und Angst zeigen. Erste Untersuchungen belegen, dass Patienten mit Angststörungen eine höhere Generalisierungsneigung aufweisen (s. Lissek, 2012) und somit in ihrem Alltag mit mehr

potentiellen Auslösern für Angstreaktionen konfrontiert werden. Jedoch gibt es bisher nur wenige Studien, die die Generalisierung der konditionierten Furcht systematisch beim Menschen untersucht haben.

Die Lernerfahrung alleine ist nicht ausreichend, um die Entstehung von Angsterkrankungen zu erklären. So entwickeln nicht alle Individuen in Folge einer aversiven Erfahrung Furcht und Phobien. Neben der biologischen Relevanz (Preparedness) des Objektes oder der Situation (Öhman & Mineka, 2001), tragen auch individuelle Lebenserfahrungen und dadurch bedingte Persönlichkeitsmerkmale (z.B. Temperament, Trait-Angst) zur Anfälligkeit für Ängste bei (Mineka & Zinbarg, 2006). Einen stabilen angstspezifischen Faktor *Hyperarousal* postulieren Clark und Watson (1991) in ihrem *Tripartite Modell* von Angst und Depression. Bisher liegen jedoch keine Untersuchungen vor, die einen Einfluss dieses Faktors auf die Furchtkonditionierung und die Generalisierung konditionierter Furcht untersucht haben.

In den letzten Jahren besteht ein zunehmendes Interesse an genetischen Einflussfaktoren auf die Entstehung von Furcht und Angst beim Menschen. Zwillingsstudien legen einen genetischen Einfluss auf die Furchtkonditionierung nahe (Hettema, Annas, Neale, Kendler & Fredrikson, 2003). Es gibt bisher jedoch verhältnismäßig wenige Untersuchungen, die den Einfluss spezifischer Genotypen auf die Furchtkonditionierung systematisch bestimmt haben (s. Lonsdorf & Kalisch, 2011). Mit Beginn der vorliegenden Arbeit lagen lediglich zwei Studien am Menschen vor, die die genetische Modulation der Generalisierung konditionierter Furcht anhand spezifischer Paradigmen untersucht haben (Hajcak et al., 2009; Torrents-Rodas et al., 2012).

Ein Ziel dieser Arbeit stellt die Untersuchung möglicher Einflüsse des angstspezifischen psychometrischen Faktors *Hyperarousal* auf die Furchtkonditionierung und die Generalisierung konditionierter Furcht dar. Hierfür wurde anhand einer Faktorenanalyse und anhand von Strukturgleichungsmodellen dieser Faktor bestimmt und sein Einfluss auf die Akquisition der Furchtreaktion und deren nachfolgende Generalisierung bestimmt. Zur Untersuchung genetischer Faktoren wurden drei funktionale Polymorphismen ausgewählt, die aufgrund theoretischer Überlegungen und Befunden aus Tierstudien potentielle Kandidaten für einen Einfluss auf die Furchtkonditionierung und deren Generalisierung darstellen. Im Tiermodell konnte ein Einfluss von *Stathmin* auf die Furchtkonditionierung und angstassoziiertes Verhalten nachgewiesen werden (Shumyatsky

et al., 2005). *Stathmin* wird im hohen Maße in der Amygdala exprimiert, der zentralen neuronalen Struktur für die Furchtkonditionierung, aber auch der Generalisierung. Erste Befunde beim Menschen zeigten eine durch den *Stathmin1* Genotyp beeinflusste Reaktion auf emotionale Reize (Brocke et al., 2010). Für den *COMT* Val158Met Genotyp wurden Assoziationen mit Angststörungen beschrieben (Domschke, Deckert, O'Donovan & Glatt, 2007). Zudem zeigte sich eine durch *COMT* Val158Met vermittelte Modulation bei der Verarbeitung emotionaler Reize (z.B. Domschke et al., 2008; Montag, Buckholtz, et al., 2008). In einem Modell zur Generalisierung konditionierter Furcht nimmt der Hippokampus eine zentrale Rolle ein (Lissek, 2012). Der *BDNF* Val66Met Genotyp, der u.a. im Hippokampus exprimiert wird, stellt deshalb einen möglichen biologischen Einflussfaktor auf die Generalisierungsneigung dar, was Bestätigung in ersten Untersuchungen findet (Hajcak et al., 2009). Jedoch sind die vorliegenden Befunde zu den möglichen genetischen Einflüssen auf die Furchtkonditionierung und deren Generalisierung insgesamt inkonsistent bzw. für die spezifischen Fragestellungen dieser Arbeit noch nicht untersucht.

Ziel dieser Arbeit ist, mögliche psychometrisch bestimmbare und genetische Einflussfaktoren auf die Furchtkonditionierung und die Generalisierung konditionierter Furcht zu untersuchen und somit Risikofaktoren für die Entstehung von Angsterkrankungen zu bestimmen. Auf Grundlage eines experimentellen Designs zur Furchtkonditionierung (Lau et al., 2008) wurde zur Untersuchung der genannten Fragestellungen ein neues Generalisierungsparadigma entwickelt. Studien zur Generalisierung konditionierter Furcht verwendeten bisher überwiegend einfache Stimuli wie geometrischer Figuren (Hajcak et al., 2009; Lissek et al., 2008, 2010), die eine geringe ökologische Validität aufweisen. Für die vorliegende Untersuchung wurden deshalb Gesichter, die in ihrer perzeptuellen Ähnlichkeit variierten, als Stimulusmaterial verwendet und in einer Vorstudie deren Eignung für die Bestimmung der Generalisierung konditionierter Furcht geprüft.

In der vorliegenden Arbeit werden zunächst die Hypothesen vor dem theoretischen Hintergrund hergeleitet. Es wird die klassische Furchtkonditionierung als zentraler Lernmechanismus für die Entstehung von Furcht und Angsterkrankungen dargestellt. Dabei wird auch auf spezifische Befunde bei Angstpatienten sowie auf die neuronalen Grundlagen der Akquisition konditionierter Furcht eingegangen. Im Weiteren wird ein Überblick über die bisherigen empirischen Befunde zur Generalisierung konditionierter Furcht und die mit Angst einhergehende Übergeneralisierung gegeben sowie ein Modell zu den zugrunde

liegenden neuronalen Prozessen vorgestellt. Als nächstes wird Clark und Watson's (1991) Tripartite Modell von Angst und Depression und die hierzu vorliegenden Befunde besprochen und die Zusammenhänge des Faktors *Hyperarousal* mit Furcht und Angst abgeleitet. Schließlich werden die Zusammenhänge der drei Genotypen *Stahmin1*, *COMT* Val1458Met und *BDNF* Val66Met mit Furcht und Angst besprochen. Nach dem Abschnitt zu den Methoden, in dem u.a. das neu entwickelte Generalisierungsparadigma beschrieben wird, erfolgt die Darstellung der Ergebnisse entsprechend der Fragestellungen und Hypothesen. Den Abschluss der Arbeit bilden die Diskussion der Ergebnisse und der Ausblick auf weiterführende Forschungsfragen.

2 THEORETISCHER HINTERGRUND

2.1. Furchtkonditionierung

Die klassische Konditionierung stellt sowohl beim Tier als auch beim Menschen einen zentralen Lernmechanismus dar, der an der Entstehung von Furcht und Angsterkrankungen beteiligt ist (Bouton, Mineka & Barlow, 2001; Grillon, 2002; Lissek et al., 2005, Mineka & Zinbarg, 2006). Bei der Furchtkonditionierung wird ein affektiv neutraler Stimulus wiederholt mit einem aversiven Reiz (unkonditionierter Stimulus, UCS) gepaart. Dabei finden als neutrale Stimuli häufig Reize wie Lichter (z.B. Grillon & Ameli, 2001), Töne (z.B. Lipp, Siddle & Dall, 1998), geometrische Figuren (z.B. Lipp, Siddle & Dall, 2003) oder Fotografien mit Gesichtern (z.B. Lau et al., 2008, 2011) Verwendung. Neben einem schmerzhaften elektrischen Reiz, der sowohl in Tier- als auch Humanstudien am häufigsten als UCS eingesetzt wird, dienen auch laute Geräusche, wie beispielsweise Schreie (z.B. Lau et al., 2008, 2011) oder mit CO₂ angereicherte Atemluft (z.B. Forsyth & Eifert, 1998) als UCS. In Folge eines assoziativen Lernprozesses wird der ursprünglich neutrale Reiz zu einem konditionierten Stimulus (CS), der das nachfolgende Auftreten des UCS vorhersagt und zu einer konditionierten Furchtreaktion führt. Diese kann sich ausdrücken als eine Veränderung physiologischer Parameter (z.B. Anstieg der Herz- und Atemfrequenz, erhöhter Muskeltonus, Schwitzen), bestimmten Verhaltensweisen (z.B. Freezing, Flucht, Vermeidung), einem Anstieg negativer Valenzen (gemessen durch verbale Maße oder als die Potenzierung der emotionalen Startle-Reaktion) und veränderten Erwartungen (Einschätzung der CS-UCS Kontingenzen).

Im Vergleich zu neutralen Reizen führt die Verwendung phylogenetisch furchtrelevanter Stimuli wie Spinnen, Schlangen oder emotionaler Gesichtsausdrücke als CS zu spezifischeren Effekten. So lässt sich beispielsweise eine schnellere CS-UCS Assoziation bilden, die sich in Folge als lösungsresistenter erweist. Auch kann durch subliminal präsentierte Reize eine konditionierte Furchtreaktion ausgelöst werden, ohne dass die CS-UCS Kontingenzen bewusst werden müssen (Öhman & Mineka, 2001). Vor dem Hintergrund ethischer Bedenken bei der Verwendung schmerzhafter elektrischer Stimuli als UCS, insbesondere bei Kindern und Jugendlichen, entwickelten Lau et al. (2008) ein neues Paradigma zur Furchtkonditionierung, bei dem ein weiblicher Schrei, gepaart mit einem ängstlichen Gesichtsausdruck, als UCS dienten. Neben den ethischen Gesichtspunkten und dem Vorteil einer besseren Compliance der Versuchspersonen, stellt die Verwendung eines

mit einem Schrei gekoppelten emotionalen Gesichtsausdrucks einen biologisch relevanten und somit ökologisch validen Reiz für Bedrohung dar, der zu einer stärkeren und stabileren Furchtkonditionierung führt (Hamm, Vaitl & Lang, 1989).

Bei der *Cue*-Konditionierung erfolgt eine Assoziation zwischen einem einfachen, eng umgrenzten Stimulus mit einem aversiven Ereignis. Demgegenüber ist die Kontextkonditionierung durch eine Koppelung komplexer, multimodaler sensorischer Informationen mit einem UCS definiert. Bei Paradigmen zur Cue-Konditionierung lassen sich im Wesentlichen zwei unterschiedliche experimentelle Designs unterscheiden: Die einfache und die differentielle Konditionierung. Bei der einfachen Konditionierung, die vorwiegend in Tierstudien Anwendung findet, wird ein einzelner Stimulus mit dem UCS gepaart. Es wird dann die Reaktion auf diesen, in Folge konditionierten Stimulus, zwischen verschiedenen experimentellen Gruppen verglichen oder es erfolgt ein intraindividueller Vergleich der Reaktion auf den CS mit einer Baselinereaktion, die vor der Konditionierung oder zwischen den Stimuluspräsentationen erhoben wird (Mineka & Öhlberg, 2008). Im Vergleich zu gesunden Kontrollen zeigen Patienten mit Angststörungen in Paradigmen zur einfachen Konditionierung eine erhöhte konditionierte Furchtreaktion auf den CS (Lissek et al., 2005). Bei der differentiellen Konditionierung wird zusätzlich zum Stimulus, der zusammen mit dem UCS präsentiert wird (CS+), ein weiterer Reiz ohne die Präsentation eines UCS dargeboten (CS-). Die konditionierte Furcht bildet sich in Folge als die Differenz zwischen den beiden CS ab, wobei die Reaktion auf den CS+ im Vergleich zum CS- stärker ausgeprägt ist. Durch die Konditionierung wird der CS+ zu einem Hinweisreiz für Gefahr, während der CS- ein Sicherheitssignal darstellt. Patienten mit Angsterkrankungen zeigen sowohl für den CS+ als auch für den CS- eine erhöhte Furchtreaktion (Lissek et al., 2005). Dadurch ergibt sich für Patienten zwar eine mit gesunden Kontrollen vergleichbare CS Differenzierung, aber auch eine erhöhte Reaktionsbereitschaft für Furcht und Angst in ungefährlichen alltäglichen Situationen.

Bei der Verarbeitung furchtrelevanter Informationen sowie bei den angstassoziierten Lernprozessen sind verschiedene miteinander vernetzte Hirnregionen beteiligt, wie die Amygdala, die Insula, das Cingulum, das Striatum, der Hippokampus, der sensorische Kortex und der Präfrontalkortex (Phelps & LeDoux, 2005; Rauch, Shin & Phelps, 2006; Rauch, Shin & Whright, 2003; Stein, Simmons, Feinstein & Paulus, 2007). Bei der Furchtkonditionierung stellt die Amygdala die zentrale neuronale Struktur dar (Davis, 1992;

Pare, Quirk & LeDoux, 2004; Sigurdsson, Doyere, Cain & LeDoux, 2007; Wilensky, Schafe, Kristensen & LeDoux, 2006). Die für die Furchtkonditionierung relevanten Kerne der Amygdala bilden sich aus dem lateralen, basalen und zentralen Nukleus (Davis, 1992; Goosens & Maren, 2001; Wilensky et al., 2006). Die basolaterale Amygdala, bestehend aus dem lateralen und basalen Kern, spielt die entscheidende Rolle für die Akquisition konditionierter Furcht (Maren, 2001). Sie unterhält Verbindungen zu sensorischen kortikalen Arealen und zum Thalamus (Fendt & Fanselow, 1999; Sigurdsson et al., 2007). Über diese gelangen die Informationen über die konditionierten (CS) und unkonditionierten (UCS) Stimuli zur BLA, wo sie verbunden und gespeichert werden (Goosens & Maren, 2001; Wilensky et al., 2006). Entsprechend zeigen Läsionsstudien, wie die Akquisition und der Ausdruck konditionierter Furcht durch eine Funktionsbeeinträchtigung der basolateralen Amygdala gestört werden (Gale et al., 2004; Maren, 2001; Wilensky et al., 2006). Die weitere Einleitung der Furchtreaktion erfolgt über den zentralen Nukleus der Amygdala, der Informationen von der basolateralen Amygdala erhält und in verschiedene Regionen weiterleitet, die die physiologische und verhaltensbezogene Furchtreaktion auslösen (Fendt & Fanselow, 1999; Kalin, Shelton & Davidson, 2004). Dies sind beispielsweise der Hypothalamus, der eine Veränderung des Blutdruckes und der Hautleitfähigkeit initiiert, der Nukleus Reticularis Pontis Caudalis, der den Startle-Reflex steuert oder das Periaquäduktale Grau, das mit Freezing assoziiert ist (Lang, Davis & Öhman, 2000). Neben einer reinen Steuerung der Furchtreaktion ist der zentrale Nukleus über Verbindungen zu thalamischen und sensorischen Arealen, ähnlich wie die basolaterale Amygdala, zudem direkt an der Akquisition konditionierter Furcht beteiligt (Pare et al., 2004; Sigurdsson et al., 2007).

Bei der Kontextkonditionierung leitet der Hippokampus Informationen an die basolaterale Amygdala weiter, wo diese als Repräsentation des Kontextes mit dem UCS verbunden werden (Rosen, Fanselow, Young, Sitcoske & Maren, 1998; Scicli, Petrovich, Swanson & Thompson, 2004). Aber auch bei der Cue-Konditionierung ist der Hippokampus beteiligt. So ist beispielsweise eine *Trace*-Konditionierung, bei der die Präsentationen des CS und UCS zeitlich nicht kontingent erfolgen, nur mit einem intakten Hippokampus möglich (McEchron, Tseng & Disterhoft, 2000). Aber auch bei der *Delay*-Konditionierung, bei der der CS den UCS durch eine zeitliche Kontingenz unmittelbar vorhersagt, leisten Teile des Hippokampus einen wesentlichen Beitrag (Bast, Zhang & Feldon, 2001; Zhang, Bast & Feldon, 2001).

Eine Erklärung für die erhöhte Furchtreaktion auch auf Sicherheitssignale (CS-) bei Angstpatienten stellt eine beeinträchtigte Hemmung der konditionierten Furchtreaktion dar (Gottfried & Dolan, 2004; Jovanovic et al., 2009; Rauch et al., 2006). Studien zeigen beispielsweise eine gesteigerte Furchtreaktion, abgebildet durch eine Potenzierung des emotionalen Startle-Reflexes, auf den CS- bei Angstpatienten bzw. hoch Ängstlichen, jedoch nicht bei Gesunden bzw. niedrig ängstlichen Kontrollen (Grillon & Ameli, 2001; Grillon & Morgan, 1999). Auch wurde bei Angstpatienten eine erhöhte Hautleitfähigkeitsreaktion (Orr et al., 2000; Peri, Ben-Shakhar, Orr & Shalev, 2000) sowie eine höhere Einschätzung subjektiver Angst (Hermann, Ziegler, Bierbaumer & Flor, 2002) auf den CS- beschrieben. Auf der neuronalen Verarbeitungsebene zeigte sich entsprechend bei Angstpatienten mit einer Posttraumatischen Belastungsstörung eine veränderte Aktivierung im orbitofrontalen und medialen Präfrontalkortex sowie im Hippokampus (Bremner et al., 2005; Rauch, Shin, Whalen & Pitman, 1998; s. Rauch et al., 2006). Diese Areale sind als top-down Kontrollmechanismen der Amygdala an der Regulation der Furchtreaktion beteiligt (Rauch et al., 2006) und erhöhen, in Folge einer beeinträchtigten Inhibition, die Reaktionsbereitschaft auch auf Sicherheitssignale. Dies kann zudem eine Erklärung für die erhöhte Generalisierungsneigung bei Angstpatienten darstellen (s. Abschnitt 2.2).

2.2 Die Generalisierung konditionierter Furcht

Dass eine konditionierte Reaktion nicht ausschließlich auf den ursprünglich mit dem UCS gepaarten Stimulus erfolgt, sondern ebenfalls durch andere Reize, die Ähnlichkeiten mit dem originalen CS aufweisen, ausgelöst werden kann, wurde bereits von Pavlov (1927) beobachtet. Er beschrieb damit bereits einen Mechanismus, der in der Pathogenese von Angsterkrankungen auftreten kann, nämlich die Generalisierung der konditionierten Furchtreaktion. Dabei bleibt die in Folge der Furchtkonditionierung mit einem Reiz assoziierte aversive Valenz nicht auf diesen beschränkt, sondern überträgt sich durch Generalisierungsprozesse auf weitere, dem ursprünglichen Reiz perzeptuell ähnliche, Stimuli (Bouton et al., 2001; Mineka & Zinbarg, 2006). So erlebt beispielsweise eine Person erstmals eine Panikattacke (UCS) während des Einkaufs in einem Supermarkt, der dadurch zu einem Hinweisreiz für Gefahr wird (CS+). Nun wird die Person in Folge die konditionierte Furchtreaktion (z.B. Herzrasen, Schwitzen, Atemnot) nicht nur in diesem einen Supermarkt erleben, sondern auch in anderen Supermärkten und Kaufhäusern, da diese

durch ihre perzeptuelle Ähnlichkeit ebenfalls zu einem Hinweisreiz für Furcht und Angst geworden sind, ohne dass diese zuvor direkt mit dem UCS assoziiert waren. Ebenso wie das Furchtlernen wird die Generalisierung konditionierter Furcht generell als eine adaptive Funktion angesehen. Sie ermöglicht eine schnelle Reaktion auf eine potentiell gefährliche Situation oder ein bedrohliches Objekt, die in Bezug zu einer Gefahr steht, ohne dass jedoch eine aversive Erfahrung mit dieser neuen Situation oder dem Objekt gemacht werden muss. Erfolgt jedoch die Furchtreaktion bereits auf harmlose Reize, rein aufgrund der Ähnlichkeit zur ursprünglichen gelernten Gefahrensituation, geht die Funktionalität verloren und führt vielmehr, über eine Anhäufung von Auslösern für Furcht und Angst, zu einer erhöhten Beeinträchtigung und subjektivem Leid.

Ein erstes Experiment zur Furchtgeneralisierung beim Menschen erfolgte durch Hovland (1937). Versuchspersonen wurden dabei mit Tönen unterschiedlicher gleichabständiger Frequenzen konfrontiert, von denen einer (CS+) an einen elektrischen Schock als UCS gekoppelt war. In einem darauffolgenden Generalisierungstest wurde die konditionierte Furchtreaktion, gemessen anhand der Hautleitfähigkeitsreaktion (SCR), dann nicht nur durch den ursprünglich konditionierten Stimulus (CS+) ausgelöst, sondern auch durch die anderen Töne, die zuvor nicht mit dem UCS gepaart waren. Dabei ergaben sich die stärksten Reaktionen auf die in der Frequenz dem CS+ ähnlichsten Töne, die dann schrittweise als eine Funktion der Ähnlichkeit zum CS+ abnahmen. Der daraus resultierende exponentielle Kurvenverlauf stellt einen typischen Generalisierungsgradienten dar, dessen Verlauf und Form auch in aktuellen Untersuchungen zur Generalisierung konditionierter Furcht beschrieben wird (z.B. Lissek et al., 2008, 2010).

Eine der ersten systematischen Untersuchungen zur Generalisierung konditionierter Furcht beim Menschen in der jüngeren Vergangenheit erfolgte durch Lissek et al. (2008). Den Versuchspersonen wurden dabei während einer Akquisitionsphase ein großer und ein kleiner Kreis präsentiert, wovon einer der Kreise in 75% der Fälle mit einem elektrischen Schock als UCS gepaart wurde (CS+), während für den Anderen (CS-) keine Koppelung mit dem UCS erfolgte (die CS-UCS Zuordnung war für die einzelnen Versuchspersonen randomisiert). In einem sich anschließenden Generalisierungstest wurden acht weitere Kreise, in der Größe zwischen CS+ und CS- ab- bzw. zunehmend, als Generalisierungsstimuli (GS) gezeigt, ohne dass diese von einem UCS gefolgt wurden. Der als Furchtreaktion aufgezeichnete Startle-Reflex (FPS) sowie die Bewertung der CS-UCS-

Kontingenzerwartungen wies dabei einen steil abfallenden Kurvenverlauf zwischen CS+ und CS-, mit linearen und quadratischen Anteilen, auf. Dabei zeigte sich die stärkste Furchtreaktion für die dem CS+ in der Größe ähnlichsten Stimuluskategorie und verringerte sich graduell, je weiter sich die GS vom CS+ unterschieden. In einer Folgestudie wurden die Unterschiede in der Generalisierungsneigung zwischen Angstpatienten und gesunden Kontrollen anhand dieses Paradigmas untersucht (Lissek et al., 2010). Dabei zeigten Panikpatienten eine Generalisierung der konditionierten Furchtreaktion auf drei (schrittweise in der Ähnlichkeit von CS+ abnehmend) von insgesamt vier Klassen an Generalisierungsreizen, während dies bei den gesunden Kontrollen nur auf eine, dem CS+ ähnlichsten, Generalisierungsklasse erfolgte (Lissek et al., 2010). Für die Patientengruppe resultierte daraus ein flacherer, linearer Abfall des Generalisierungsgradienten im Vergleich zu den gesunden Kontrollen. Diese Übergeneralisierung (*Overgeneralization*, Lissek et al., 2010) führt dazu, dass auch Reize, die in ihrer Ähnlichkeit weiter vom konditionierten Stimulus (CS+) entfernt sind, bereits zu einer, wenn auch schwächeren, Furchtreaktion führen, auch wenn diese nie mit der aversiven Konsequenz (UCS) direkt assoziiert waren. Der experimentelle Nachweis dieser stärkeren Generalisierungsneigung fand sich auch für Patienten mit Generalisierter Angststörung (Lissek, 2012). Die stärkere Generalisierungsneigung von Angstpatienten spiegelt sich ebenfalls in Paradigmen zur differentiellen Konditionierung wider, in denen, wie in Abschnitt 2.1. bereits beschrieben, eine generell erhöhte Furchtreaktion auf Sicherheitssignale (CS-) beobachtet wurde (s. Lissek et al., 2005).

Kopp, Schlimm und Hermann (2005) konnten zeigen, dass das Ausmaß der Generalisierung furchtspezifisch ist. In einer Lernphase wurden Spinnen- und Schlangenphobiker sowie gesunde Kontrollen auf jeweils eines von zwei Spinnen- oder Schlangenbildern konditioniert. Die beiden Bilder (CS+, CS-) unterschieden sich durch die Größe des Hinterleibs (Spinne) bzw. die Größe des Nackenschildes (Kobra). In einem Generalisierungstest wurden den Probanden neben diesen Bildern weitere, in diesen Merkmalen schrittweise ineinander übergehende, Zwischenstufen (Morphs) präsentiert. Dabei ergab sich für die Spinnenphobiker eine stärkere Generalisierungsneigung, in Form eines *Peak-Shift*, auf die Spinnenbilder, nicht aber auf die Schlangenbilder (hier war die Reaktion mit der der Kontrollgruppe vergleichbar), während sich dies für die Schlangenphobiker genau umgekehrt darstellte. Ein Peak-Shift ergibt sich als Folge des Diskriminationslernens zwischen zwei intradimensional ähnlichen Stimuli, wenn die stärkste

Reaktion (*Peak*) nicht mehr auf den CS+ erfolgt, sondern sich von diesem weg verschiebt. Erfolgt diese Verlagerung der konditionierten Reaktion in Richtung des CS-, deutete dies auf eine Generalisierung auf das Sicherheitssignal hin (Ghirlanda & Enquist, 2003).

Studien zur Furchtgeneralisierung nutzen überwiegend Verfahren der klassischen, differentiellen Konditionierung. Vor dem eigentlichen Generalisierungstest wird dabei in einer Akquisitionsphase ein neutraler Stimulus mit einem aversiven Reiz (UCS) gekoppelt (CS+), während ein weiterer Reiz ohne den UCS präsentiert wird (CS-). Dabei kommen als CS bisher überwiegend neutrale physikalische Stimuli, wie unterschiedliche geometrische Formen (Vervliet, Vansteenwegen & Eelen, 2006), Tonfrequenzen (Hovland, 1937) und Größen einer bestimmten geometrischen Figur (Lissek et al., 2008, 2010) als neutrale Stimuli zum Einsatz, die von einem elektrischen Schock als UCS gefolgt werden und eine konditionierte Furchtreaktion hervorrufen. Die Untersuchung der Generalisierung erfolgt dann anhand von Reizen, die in der Ähnlichkeit zwischen CS+ und CS- variieren. Unter Verwendung derartiger Stimuli kann relativ einfach gezeigt werden, dass die Generalisierung als eine Funktion der Ähnlichkeit entlang einer perzeptuellen physikalischen Dimension der CS eintritt. Im Hinblick auf die ökologische Validität ist aber davon auszugehen, dass die für die Entstehung von Angsterkrankungen verantwortlichen Lernprozesse in der Regel nicht mit derartigen Reizen erfolgen. Vielmehr spielen dabei biologisch relevante Objekte wie Spinnen oder Gesichter eine entscheidendere Rolle (s. Abschnitt 2.1).

Neben der beschriebenen Studie von Kopp et al. (2005), die eine Generalisierung auf phobiespezifisches Bildmaterial untersuchte, gibt es erste Paradigmen, die menschliche Gesichter als Stimulusmaterial verwenden (Dunsmoor, Mitroff & LaBar, 2009; Glenn et al., 2012) und hierdurch die ökologische Validität erhöhen. Dunsmoor et al. (2009) untersuchten, inwieweit die Furchtgeneralisierung durch die Intensität des emotionalen Ausdrucks eines Gesichtes beeinflusst wird. Die Versuchspersonen wurden in einer Akquisitionsphase auf ein Gesicht mittlerer Furchtintensität (55%) konditioniert, indem dieses mit einem elektrischen Schock als UCS gekoppelt wurde. Als CS- diente das Gesicht des gleichen Darstellers mit einem beinahe neutralen Emotionsausdruck (11% Furchtintensität), das nicht mit dem UCS gepaart war. Anschließend wurden in einem Generalisierungstest fünf, in der emotionalen Intensität zwischen 11% und 100% (maximaler Ausdruck von Furcht) abgestufte, Gesichter des gleichen Darstellers präsentiert. Es zeigte

sich, ausgehend vom CS-, eine der zunehmenden Intensität des Emotionsausdrucks folgende schrittweise Erhöhung der SCR auf die nichtkonditionierten Stimuli (GS). Dabei ergab sich aber kein glockenförmiger Verlauf mit der höchsten Furchtreaktion auf den CS+ mit einem Abfall auf die benachbarten Generalisierungsreize (vgl. Ghirlanda & Enquist, 2003; Kopp et al., 2005) sondern ein weiterer Anstieg mit dem höchsten Wert für die größte Furchtintensität (100%). Eine Mehrheit der Versuchspersonen identifizierte zudem diesen Stimulus fälschlicherweise als den CS+ und wies erhöhte Reaktionszeiten auf diesen Reiz auf. Es bildete sich somit eine Generalisierung der konditionierten Furchtreaktion auf einen Stimulus höherer emotionaler Intensität. Glenn et al. (2012) untersuchten eine Gruppe 8 bis 13-jähriger mit einer Variante eines Paradigmas zur Konditionierung von Kindern (Lau et al., 2008). Nachdem die Kinder in einer Akquisitionsphase auf eines von zwei Gesichtern mit neutralem Emotionsausdruck konditioniert wurden, wurde in einem anschließenden Generalisierungstest zusätzlich eine Zwischenstufe der zuvor gezeigten Bilder als Generalisierungsstimulus präsentiert, der jeweils 50% Merkmalsanteile des CS+ und CS- enthielt. Ältere Kinder (> 10 Jahre) wiesen eine stärkere differentielle Furchtreaktion, gemessen anhand des FPS, auf den CS+ im Vergleich zum CS- auf. Im Generalisierungstest zeigten die älteren Kinder einen linear ansteigenden Verlauf der Furchtreaktion vom CS- über den GS zum CS+. Für die jüngeren Kinder (< 11 Jahre) konnte dieser für die Generalisierung typische Verlauf nicht nachgewiesen werden. Im Vergleich zum GS ergab sich für diese Gruppe sogar eine höhere Reaktion auf den CS- im Vergleich zum GS. Die Autoren schließen aus den Ergebnissen, dass erst ältere Kinder in der Lage sind, bedrohliche Reize von Sicherheitssignalen zu unterscheiden und die für Erwachsene typischen Reaktionsmuster auf perzeptuell ähnliche Reize zeigen können.

Es finden sich vergleichsweise wenige Studien beim Menschen, die die neuronalen Grundlagen der Generalisierung konditionierter Furcht untersucht haben. Tiermodelle gehen davon aus, dass der Hippokampus eine zentrale Rolle bei der Differenzierung zwischen unterschiedlichen Reizen einnimmt (O'Reilly & Rudy, 2011) und diese Struktur somit das Ausmaß der Generalisierung mit beeinflussen kann (Lissek, 2012). Beispielsweise konnte eine Generalisierung der konditionierter Furchtreaktionen, in Folge einer Läsion des Hippokampus (Wild & Blampied, 1972) oder damit verbundener Strukturen, wie dem postrhinalen und perirhinalen Kortex, die bei der Reizdifferenzierung sowie Lern- und Gedächtnisprozessen beteiligt sind (Bucci, Sadoris & Burwell, 2002), beobachtet werden. Zu einer verstärkten Generalisierung kam es ebenfalls nach Läsionen in sensorischen

Arealen, die die Stimuluseigenschaften der CS und GS repräsentieren, wie dem auditorischen Kortex oder Teilen des Thalamus (Antunes & Moita, 2010; Teich et al., 1988). Weniger über die Differenzierung direkt, als vielmehr über eine Inhibition der Furchtreaktion auf einen dem CS+ ähnlichen Stimulus, nehmen auch Strukturen des Präfrontalkortex (PFC) bei der Generalisierung eine Schlüsselrolle ein. So führten beispielsweise Läsionen des medialen Orbitofrontalkortex zu einer Generalisierung von Freezing von einem konditionierten Furchtkontext zu einem neuen Kontext, der nicht mit einem Schock assoziiert war (Zelinski, Hong, Tyndall, Halsall & McDonald, 2010). Bei Angstpatienten führt eine veränderte Aktivierung im orbitofrontalen und medialen PFC sowie im Hippokampus über eine beeinträchtigte Inhibition zu einer erhöhten Reaktionsbereitschaft auch auf Sicherheitssignale (Bremner et al., 2005; Rauch et al., 1998; s. Rauch et al., 2006).

Auf Grundlage der beschriebenen Tierstudien erstellte Lissek (2012) ein Modell zu den neuronalen Grundlagen der Generalisierung konditionierter Furcht. In diesem Modell wird angenommen, dass bei Präsentation der Stimuli (CS und die unterschiedlichen Stufen der GS) der Thalamus die sensorischen Informationen an den Kortex weiter leitet, was zu einer Repräsentation der Stimuli im sensorischen Kortex führt (Teich et al., 1988). Im Hippokampus wird anschließend die kortikale Repräsentation des jeweils unmittelbar präsentierten Stimulus (z.B. GS) mit dem zuvor konditionierten CS+, der als Gedächtnisspur im Hippokampus gespeichert ist, hinsichtlich einer Übereinstimmung abgeglichen (Eichenbaum, Otto & Cohen, 1992). Bei ausreichender Übereinstimmung der Repräsentationen der GS mit dem CS+ kommt es im Hippokampus zu einer Mustervervollständigung (*Pattern Completion*; Lissek, 2012), in Folge dessen er ein dem CS+ zugeordnetes Aktivitätsmuster aktiviert (Nakazawa, McHugh, Wilson & Tonegawa, 2004), was zu einer Auslösung der Furchtreaktion über die Amygdala und die anteriore Insula führt und der Generalisierung der konditionierten Furcht vom CS+ auf die GS entspricht. Bei unzureichender Übereinstimmung leitet der Hippokampus eine Mustertrennung ein (*Pattern Separation*; Lissek, 2012). Dies hat eine Aktivierung des medialen PFC zur Folge, über dessen Projektionen zur Amygdala eine Inhibition der Furchtreaktion bewirkt wird und damit eine geringere Generalisierung der konditionierten Furcht vom CS+ auf die GS resultiert.

Teile dieses Modells wurden in ersten Bildgebungsstudien beim Menschen bestätigt. Unter Anwendung eines Paradigmas zur Generalisierung der emotionalen Intensität (s. Dunsmoor et al., 2009) zeigte sich mit steigender Furchtintensität des Emotionsausdrucks eine zunehmende Aktivierung u.a. der Insula und der Amygdala, deren Umfang mit dem generalisierten Kurvenverlauf der SCR korreliert war (Dunsmoor, Prince, Murty, Kragel & LaBar, 2011). Ein umgekehrtes Reaktionsmuster ließ sich für den ventromedialen PFC bestimmen, für den eine zunehmende Aktivierung mit sinkender Ähnlichkeit der GS zum CS+ auftrat (Greenberg, Carlson, Cha, Hajcak & Mujica-Parodi, 2012a, 2012b) und eine Abschwächung der Furchtreaktion bewirkte.

2.3 Das Tripartite Modell von Angst und Depression

Angst und Depression werden phänomenologisch als trennbare Störungsbilder klassifiziert. Gleichzeitig besitzen sie eine hohe Komorbidität (Mineka, Watson & Clark, 1998; Pine, Cohen, Gurley, Brook & Ma, 1998) und sind empirisch schwer zu differenzieren. Fragebogendaten sprechen eher für Überschneidungen von ängstlichen und depressiven Symptomen (Brady & Kendall, 1992; Clark & Watson, 1991; Seligman & Ollendick, 1998). Messinstrumente für Angst und Depression korrelieren mit Werten zwischen .45 und .70 (Clark & Watson, 1991), was auf eine schlechte diskriminative Validität der verwendeten Verfahren hinweist. Dies könnte auf psychometrische und taxonomische Probleme der verwendeten Skalen sowie der zugrunde liegenden Konstrukte zurückzuführen sein. So treten beispielsweise Symptome wie Konzentrationsstörungen, Schlafstörungen oder sorgenvolles Grübeln sowohl bei der Depression als auch bei der generalisierten Angst auf (Borkovec, Ray & Stöber, 1998; Gotlieb & Cane, 1989). Diese gemeinsamen Eigenschaften finden sich entsprechend in Fragebögen zur Erfassung dieser Störungsbilder wieder, was zu den Korrelationen zwischen den verwendeten Diagnostikinstrumenten beitragen könnte. Ein häufig verwendeter Fragebogen im Bereich der Angstforschung ist die *Trait*-Skala des State-Trait-Angstinventars (STAI, Laux, Glanzmann, Schaffner & Spielberger, 1981). Inhaltlich betrachtet enthält dieser jedoch auch Items zur Erfassung von Stimmung, Selbstwert und Gefühlen der Enttäuschung, also emotionaler Zustände, die mehr für die Depression als für Angst charakteristisch sind. Folglich ist fraglich, inwieweit dieses Messinstrument überhaupt eine klare Aussage im Bezug auf Ängste treffen kann, sondern vielmehr neben Angst auch Depression und andere

negative Affekte misst (Bieling, Antony & Swinson, 1998; Mathews, Ridgeway & Williamson, 1996).

Eine Überschneidung der Items kann die Assoziation zwischen Angst und Depression aber nicht vollständig erklären. Nach Ausschluss von Items, die gemeinsame Merkmale erfassen, ergab sich nach wie vor ein Zusammenhang der verwendeten Verfahren (Cole, Truglio. & Peeke, 1997; Stark & Laurent, 2001). Watson, Clark und Carey (1988) gehen daher davon aus, dass Angst und Depression die gemeinsame unspezifische Komponente *Negativer Affekt* teilen, welche eine Überschneidung der beiden Konstrukte erklären kann. Negativer Affekt repräsentiert Gefühle von Aufregung und Anspannung und wird als genereller Faktor für subjektiv erlebtes Leid angesehen, der einen weiten Bereich negativer Emotionen wie Furcht, Trauer, Ärger, Schuld und Ekel umfasst (Watson & Clark, 1984). Demgegenüber steht *Positiver Affekt*, der das Gefühl von Freude, Interesse, Wachheit und Zuversicht beinhaltet (Watson & Clark, 1984). Diese Komponente ist depressionsspezifisch, da Depression im Gegensatz zu Angst durch das Fehlen von positivem Affekt bzw. durch Anhedonie gekennzeichnet ist (Clark & Watson, 1991; Watson, Clark & Carey, 1988). Empirische Belege stützen dieses Modell dahingehend, dass negativer Affekt sowohl mit Angst als auch mit Depression assoziiert ist, wohingegen positiver Affekt negative Korrelationen ausschließlich mit depressiven, nicht aber mit ängstlichen Symptomen, aufweist (Ahrens & Haaga, 1993; Dyck, Jolly & Kramer, 1994; Watson, Clark & Carey, 1988). Clark und Watson (1991) erweiterten dieses Modell um den angstspezifischen Faktor *Physiologisches Hyperarousal*, der Zustände körperlicher Aktivierung wie Anspannung, Kurzatmigkeit, Schwindel und Benommenheit repräsentiert. Das daraus resultierende *Tripartite Modell* (Clark & Watson, 1991) differenziert somit zwischen Depression und Angst über einen depressionsspezifischen geringen positiven Affekt und ein angstspezifisches physiologisches Hyperarousal.

Empirische Bestätigung findet das Tripartite Modell in einer Reihe von Untersuchungen, in denen negativer Affekt als eine gemeinsame Komponente von Depression und Angst, geringer positiver Affekt als Charakteristikum für Depression und hohes physiologisches Arousal als Merkmal von Angst nachgewiesen wurden (Cook, Orvaschel, Simco, Hersen & Joiner, 2004; Cox, Enns, Walker, Kjernisted, & Pitlubny, 2001; Joiner, 1996; Marshall, Sherbourne, Meredith, Camp & Hays, 2003; Teachman, Siedlecki & Magee, 2007; Tully, Zajac & Venning, 2009; Turner & Barrett, 2003; Watson, Clark et al.,

1995). So fand sich für negativen Affekt eine starke Assoziation mit Fragebogenwerten sowohl für Depression als auch für Angst, während Depression nur durch einen geringen positiven Affekt charakterisiert war (Cook et al., 2004; Crook, Beaver & Bell, 1998). Gleichzeitig ergab sich neben einem starken positiven Zusammenhang zwischen Angst und negativem Affekt nur ein geringer Zusammenhang mit positivem Affekt (Cook et al., 2004; Lonigan, Hooe, David & Kistner, 1999). Schließlich konnten Joiner und Lonigan (2000) zeigen, dass ein hoher negativer Affekt kombiniert mit einem niedrigen positiven Affekt einen Risikofaktor für die Entstehung und Aufrechterhaltung von depressiven, nicht aber ängstlichen Symptomen darstellt.

Die Angstspezifität der Komponente Hyperarousal konnte empirisch nicht konsistent nachgewiesen werden (Buckby, Cotton, Cosgrave, Killackey & Yung, 2008; Burns & Eidelson, 1998; Ollendick, Seligman, Goza, Byrd & Singh, 2003). Daher wurde der im Tripartite Modell postulierte Faktor Hyperarousal in der Folge nicht mehr als ein einheitliches Charakteristikum aller Angststörungen gesehen, sondern als eine spezifische Komponente der Panikstörung (Brown, Chorpita & Barlow, 1998; Chorpita, 2002; Mineka et al., 1998). Daraus folgt auch, dass dieser Faktor, anders als von Clark und Watson (1991) postuliert, nicht zuverlässig Angst von depressiven Symptomen trennen kann.

In Bezug auf das Konstrukt Hyperarousal zeigte sich, dass Personen mit hoher *State*-Angst, einem Symptomkomplex der diesem Faktor annähernd entsprechen könnte, eine geringere Habituation der SCR auf neue Stimuli aufwiesen (Lader & Wing, 1964), was zu einer stärkeren konditionierten Furchtreaktion sowie einer beeinträchtigten Inhibition dieser auf Sicherheitssignale führen kann (s. Lissek et al., 2005). Jedoch liegen bisher keine empirischen Untersuchungen vor, die den Einfluss eines, wie im Tripartite Modell postulierten, spezifischen Angstfaktors auf die der Entstehung von Furcht und Angst zugrunde liegenden Lernmechanismen untersucht haben. Bisherige Studien stützen sich bei der Bestimmung psychometrisch erfassbarer Risikofaktoren überwiegend auf unspezifische Messinstrumente oder Faktoren (z.B. Trait-Angst, Neurotizismus, Negativer Affekt). So weisen beispielsweise Individuen mit hohen Werten für diese Traits bei der Bewertung emotionaler Gesichter eine erhöhte Aktivität in der Amygdala und Insula auf (Etkin et al., 2004; Stein et al., 2007). Zudem zeigte sich in Paradigmen zur Furchtkonditionierung, dass eine höhere Trait-Angst mit einer schnelleren und stärkeren Akquisition konditionierter Furcht einherging (Zinbarg & Mohlman, 1998). Bildgebungsuntersuchungen zur

Furchtkonditionierung konnten entsprechend zeigen, dass eine höhere Trait-Angst sowohl mit einer stärkeren Amygdalaaktivität, wie auch beeinträchtigten Kontrollmechanismen konditionierter Furcht, vermittelt über den PFC, assoziiert war (Barrett & Armony, 2009; Indovina, Robbins, Nunez-Elizalde, Dunn & Bishop, 2011; Sehmeyer et al., 2011) und somit sowohl die Akquisition als auch die Extinktion konditionierter Furcht beeinflussen kann.

2.4 Stathmin1

Stathmin ist ein Phosphoprotein, das die Strukturierung und den Abbau von Mikrotubuli innerhalb einer Zelle reguliert (Belmont & Mitchison, 1996; Curmi et al. 1997). Mikrotubuli sind aus Proteinen bestehende strukturelle Komponenten der Zelle, die als Teil des Cytoskeletts diese stabilisieren und u.a. für Transportvorgänge innerhalb der Zelle mitverantwortlich sind (Hirokawa & Takemura, 2005). Es wird zudem angenommen, dass sie die synaptische Aktivität beeinflussen, indem sie in den Transport verschiedener Moleküle in die Nähe von Synapsen eingebunden sind. Bei *Stathmin* Knockout Mäusen findet sich im Vergleich zum Wildtyp eine erhöhte Anzahl an Mikrotubuli in der Amygdala, was eine Herabsetzung der Dynamik der Mikrotubuli in dieser Struktur bedeutet (Shumyatsky et al., 2005). Dabei zeigen sich keine morphologischen Veränderungen bei den Knockout Mäusen, ebenso wenig wie eine unmittelbar veränderte synaptische Übertragung (Shumyatsky et al., 2005). Im Vergleich zum Wildtyp wurde in Zellen der lateralen Amygdala der *Stathmin* Knockout Mäuse jedoch eine herabgesetzte Langzeitpotenzierung festgestellt (Shumyatsky et al., 2005). Diese stellt auf der zellulären Ebene ein Maß für die synaptische Plastizität und somit für Lernen dar, indem die synaptische Übertragung dauerhaft erhöht wird.

Stathmin wird u.a. stark im lateralen Kern der Amygdala exprimiert sowie in damit verbundenen thalamischen und kortikalen Strukturen (Shumyatsky et al., 2002, 2005) und stellt somit einen geeigneten Kandidaten für die Untersuchung von Einflüssen auf Angst und Furchtlernen dar. Entsprechend konnte bei *Stathmin* Knockout Mäusen eine Beeinträchtigung der Akquisition konditionierter Furcht festgestellt werden, die sich durch ein geringeres Freezing ausdrückte (Shumyatsky et al., 2005). Auch zeigten die Mäuse eine geringere Angstreaktion und ein reduziertes Vermeidungsverhalten im Open Field Test und der Elevated Plus Maze (Shumyatsky et al., 2005). Weibliche *Stathmin* Knockout Mäuse

wiesen zudem in natürlichen Gefahrensituationen ein eingeschränktes Schutz- und Fürsorgeverhalten für die Nachkommen auf sowie im Sozialverhalten eine Annäherung an mit Gefahr assoziierte Eindringlinge, was für eine reduzierte Angst bei diesen Tieren spricht (Martel, Nishi & Shumyatsky, 2008).

Beim Menschen liegen bisher nur wenige Untersuchungen zu *Stathmin* im Bereich Furcht und Angsterkrankungen vor. Die bisherigen Studien beziehen sich dabei auf die beiden funktionalen Einzelnukleotidpolymorphismen rs182455 (SNP1) und rs213641 (SNP2) des menschlichen *Stathmin1* Gens (*STMN1*). Diese beiden SNPs, die nahe der transkriptionalen Kontrollregion lokalisiert sind, tragen vermutlich zu Unterschieden in der Amygdalaktivität und damit der Akquisition und dem Ausdruck von Furcht und Angst bei. So beschreiben beispielsweise Brocke et al. (2010) einen geschlechtsabhängigen Einfluss der beiden *Stathmin1* Polymorphismen auf die Verarbeitung emotionaler Reize. Für das *STMN1* C Allel (SNP1) homozygote Frauen wiesen beim Betrachten emotionaler Bilder insgesamt, über alle Bedingungen hinweg (negativ, neutral, positiv), eine höhere Startle-Reaktion im Vergleich zu *STMN1* C homozygoten Männern auf. Nicht nachgewiesen wurde eine zwischen den *STMN1* Varianten unterschiedlich stärkere Startle-Reaktion für die unangenehmen Bilder. Für den SNP2 ergaben sich entsprechende Ergebnisse mit insgesamt erhöhten Startle-Reaktionen der *STMN1* T homozygoten Frauen im Vergleich zu den *STMN1* T homozygoten männlichen Versuchspersonen. Eine Interaktion mit der verbalen Bewertung der Bilder zeigte sich für die *STMN1* C homozygoten (SNP1) weiblichen Versuchspersonen, insofern sie die negativen Bilder signifikant höher erregend einschätzten. Für die *STMN1* T homozygoten Frauen (SNP2) ergab sich ein Trend für eine höhere Arousalbewertung der negativen Bilder. Die Versuchspersonen durchliefen zudem einen standardisierten Stresstest. Männliche *STMN1* T Allelträger (SNP1, SNP2) zeigten dabei in Folge der Stressinduktion einen stärkeren Cortisolanstieg im Vergleich zu weiblichen T-Allelträgern (Brocke et al., 2010). Der *Stathmin1* Genotyp moduliert, neben der Reaktion auf emotionale Reize, auch die durch den PFC vermittelte kognitiv-affektive Verarbeitung. Auf der Verhaltensebene ergab sich für weibliche homozygote *STMN1* T Allelträger (SNP1) eine signifikant erhöhte Hemmung in einem *GoNogo* Paradigma, was für eine höhere Aktivierung im medialen PFC spricht (Ehrlis et al., 2011). In einem emotionalen Stroop-Test, den die Versuchspersonen ebenfalls durchliefen, zeigten nur die für das *STMN1* T Allel homozygoten Probanden im Vergleich zu *STMN1* C Allelträgern in den evozierten Potenzialen eine Modulation der P300, mit wiederum einem stärkeren Effekt für die

weiblichen Versuchspersonen, was eine bessere affektive Kontrolle während der Aufgabe belegt (Ehrlis et al., 2011).

2.5 COMT Val158Met

Genvarianten, die mit dem serotonergen und noradrenergen Neurotransmittersystem in Zusammenhang stehen, nehmen in der Ätiologie und Pathogenese von Angst und Angststörungen eine zentrale Rolle ein (Charney, 2003; Domschke & Reif, 2012; Ressler & Nemeroff, 2000). Über seinen Einfluss auf die Metabolisierung von Katecholaminen (Bilder, Volavka, Lachman & Grace, 2004; Weinshilboum, Otterness & Szumlanski, 1999) stellt das Catechol-*O*-Methyltransferase (*COMT*) Gen, das auf Chromosom 22q11.2 lokalisiert ist, einen geeigneten Kandidaten dar, den genetischen Einfluss auf psychische Störungen zu untersuchen. Der funktionale Einzelnukleotidpolymorphismus rs4680 in der codierenden Sequenz des menschlichen *COMT* Gens führt zu einem Wechsel der Aminosäure von Valin (Val) zu Methionin (Met) an Position 158 (Val158Met). Das *COMT* 158Val Allel geht im Vergleich zum *COMT* 158Met Allel mit einer etwa vierfach erhöhten Enzymaktivität einher, was zu einer Reduktion peripherer und insbesondere präfrontal-kortikaler und hippocampaler Dopaminspiegel führt (Chen, Lipska et al., 2004; Lachman et al., 1996; Matsumoto et al., 2003), also Regionen, die mit der Steuerung und Generalisierung von Furchtreaktionen assoziiert sind. Dies findet Bestätigung in Bildgebungsuntersuchungen, die eine veränderte Verarbeitung emotionaler Reize in angstassoziierten kortikalen und subkortikalen Hirnregionen als eine Funktion des *COMT* Val158Met Genotyp nachweisen (Domschke et al., 2008; Drabant et al., 2006; Kempton et al., 2009; Smolka et al., 2005). Bei der Präsentation von Gesichtern mit ängstlichem Emotionsausdruck zeigte sich beispielsweise in einer Gruppe von Patienten mit Panikstörung eine erhöhte Aktivität der rechten Amygdala, wenn die Probanden Träger mindestens eines *COMT* 158Val Allels waren (Domschke et al., 2008). Auch konnte in der gleichen Untersuchung eine mit dem *COMT* 158Val Allel assoziierte Aktivierung im orbitofrontalen und ventromedialen PFC, die über Projektionen zur Amygdala einen regulierenden Einfluss auf die Emotionsverarbeitung ausüben, auf emotionale Gesichter beobachtet werden. In einer Aufgabe zur Diskrimination zwischen ängstlichen und neutralen Gesichtern ergab sich eine höhere Amygdalaaktivierung für Probanden homozygot für das *COMT* 158Val Allel (Kempton et al., 2009).

Im Gegensatz dazu konnten Drabant et al. (2006) in einer Stichprobe gesunder Probanden zeigen, dass das *COMT* 158Met Allel mit einer erhöhten Aktivität und Konnektivität kortikolimbischer Strukturen einherging. Im Speziellen wurde nachgewiesen, dass *COMT* 158Met Homozygote im Vergleich zu *COMT* 158Val Homozygoten beim Betrachten emotionaler Gesichter eine erhöhte Aktivität im Hippokampus und ventrolateralen PFC aufwiesen. Auch bestand für diese Gruppe eine erhöhte Konnektivität zwischen Amygdala, Hippokampus und PFC. Smolka et al (2005) stellten zudem fest, dass bei der Konfrontation mit negativen Bildern (aus dem International Affective Picture System IAPS) die Höhe der Aktivität im Hippokampus, in der Amygdala, im Thalamus sowie im ventromedialen und dorsolateralen PFC mit der Anzahl der *COMT* 158Met Allele assoziiert war. Auch wurde eine veränderte Verarbeitung emotionaler Reize in Form einer höheren Potenzierung des Startle-Reflexes in Abhängigkeit vom *COMT* Val158Met Genotyp beschrieben, insofern Versuchspersonen homozygot für das *COMT* 158Met Allel auf negative Bilder eine höhere Startle-Reaktion zeigten (Montag, Buckholz et al., 2008). Für eine stärkere emotionale Verarbeitung negativer Reize bei Trägern des *COMT* 158Met-Allels und somit für ein erhöhtes Risiko eine Angsterkrankungen zu entwickeln, spricht ebenfalls ein Befund, der eine gestörte Fähigkeit zur Löschung konditionierter Furchtreaktionen beschreibt (Lonsdorf et al, 2009). Dabei wurde in einem Paradigma zur differentiellen Konditionierung einer Stichprobe gesunder junger Erwachsener Bilder mit Gesichtern präsentiert, von denen eines mit einem elektrischen Schock gepaart wurde (CS+). In einer darauf folgenden Extinktionsphase sahen die Probanden die gleichen Gesichter, diesmal jedoch ohne den aversiven Reiz. Während die Akquisition der konditionierten Furchtreaktion nicht durch Varianten des *COMT* Val158Met Genotyp beeinflusst war und in allen Gruppen eine vergleichbare Furchtreaktion hervorgerufen wurde, zeigte sich für Probanden homozygot für das *COMT* 158Met Allel im Vergleich zu den *COMT* 158Val Trägern nach erfolgter Extinktion weiterhin eine erhöhte Startle-Reaktion auf den CS+. Die zuvor gelernte Furchtreaktion wurde in dieser Gruppe somit weiter aufrechterhalten.

Eine Reihe von Assoziationsstudien beschreiben Zusammenhänge zwischen dem *COMT* Val158Met Genotyp und Angststörungen mit insgesamt jedoch inkonsistenten Befunden (s. Domschke et al., 2007; s. Zintzaras & Sakelaridis, 2007). Es zeigte sich einerseits, dass das *COMT* 158Val Allel bei weiblichen Panikpatienten überrepräsentiert war (Domschke et al., 2004; Hamilton et al., 2002; Rothe et al., 2006). Auch wurde es mit einem erhöhten Risiko für phobische Ängste in Verbindung gebracht (McGrath et al., 2004).

Andererseits ergaben sich gegenteilige Assoziationen zwischen dem weniger aktiven *COMT* 158Met Allel und der Panikstörung (Woo, Yoon & Yu, 2002, Woo et al., 2004). Wiederum andere Studien fanden keine Zusammenhänge zwischen dem *COMT* Val158Met Polymorphismus und Angststörungen (Ohara, Nagai, Suzuki, Ochiai & Ohara, 1998; Samochowiec et al., 2004).

2.6 BDNF Val66Met

Der *Brain Derived Neurotrophic Factor* BDNF ist ein Wachstumsfaktor aus der Gruppe der Neurotrophine, der in großen Teilen des Gehirns exprimiert wird. Für die neuronale Plastizität und Lernprozesse nimmt er sowohl im Tiermodell als auch beim Menschen eine zentrale Rolle ein (Braham & Messaoudi, 2005; Egan et al., 2003; Hariri et al., 2003; Korte et al., 1995; Poo, 2001; Thoenen, 1995; Tyler, Alonso, Bramham & Pozzo-Miller, 2002) und entsprechend finden sich hohe Konzentrationen in Regionen die mit Lernen und Gedächtnis assoziiert sind, wie der Amygdala und dem Hippokampus. Ein funktionaler Einzelnukleotidpolymorphismus (rs6265) des menschlichen *BDNF* Gens führt zu einem Austausch der Aminosäure Valin (Val) durch Methionin (Met) an Position 66 (Val66Met; Bath & Lee, 2006; Egan et al., 2003; Thoenen, 1995).

Im Tiermodell konnte gezeigt werden, dass das *BDNF* Met Allel mit einer beeinträchtigten Gedächtnisfunktion einherging, was durch eine geringere Aktivierung des Hippokampus erklärt werden konnte (Dempster et al., 2005; Egan et al., 2003; Hariri et al., 2003). Auf zellulärer Ebene ergab sich für das *BDNF* Met Allel entsprechend eine reduzierte Sekretion des Neurotrophins BDNF (Chen, Patel et al., 2004; Chiaruttini et al., 2009; Egan et al., 2003). Auch morphologisch zeigten sich Unterschiede insofern das *BDNF* Met Allel mit einem geringeren Volumen des Hippokampus assoziiert war (Chen et al., 2006; Frodl et al., 2007). Die mit dem *BDNF* Genotyp einhergehende Veränderung in der synaptischen Funktionalität, durch die verringerte BDNF Expression des Met Allels sowie die anatomischen Veränderungen, führen zu einer erhöhten Vulnerabilität für kognitive und affektive Dysregulationen, was in Folge ängstliche Verhaltensweisen und Angsterkrankungen begünstigen kann (Chen et al., 2006; Gilbertson et al., 2002, 2006).

Auf behavioraler Ebene konnte eine Beeinträchtigung des hippokampusabhängigen Kontextlernens bei Mäusen, die Träger des *BDNF* Met Allels waren, im Vergleich zum

Wildtyp nachgewiesen werden (Chen et al., 2006; Liu, Lyons, Mamounas & Thompson, 2004) und auch die amygdalaabhängige Furchtkonditionierung (Cue-Konditionierung) zeigte sich durch den *BDNF* Genotypen beeinflusst (Monfils, Cowansage & LeDoux, 2007; Ou & Gean, 2006; Rattiner, Davis, French & Ressler, 2004; Rattiner, Davis, & Ressler, 2005; Ressler & Davis, 2003). Während der Furchtkonditionierung wird BDNF in der Amygdala exprimiert (Chhatwal, Stanek-Rattiner, Davis & Ressler, 2006; Jones, Stanek-Rattiner, Davis & Ressler, 2007) und speziell die Expression in der basolateralen Amygdala legt nahe, dass BDNF die Akquisition der konditionierten Furchtreaktion beeinflussen kann (Ou & Gean, 2006; Rattiner, Davis, French & Ressler, 2004; Rattiner, Davis & Ressler, 2004; s. Abschnitt 2.1). Eine Modulation der neuronalen Aktivität durch BDNF erfolgt zudem innerhalb des medialen Präfrontalkortex (Graybeal et al., 2011; Pattwell et al., 2012), wodurch die Steuerung emotionaler Netzwerke und insbesondere der Amygdala beeinflusst ist.

Assoziationsstudien weisen auf einen Zusammenhang zwischen dem *BDNF* 66Met Allel und Angst (Fielingsdorf et al., 2010) sowie angstbezogenen Persönlichkeitsmerkmalen (Montag, Basten, Stelzel, Fiebach & Reuter, 2010) hin. Gesunde Träger des *BDNF* 66Met Allels wiesen in Folge einer Konfrontation mit emotionalen Reizen und bei fronto-hippokampal gesteuerten Informationsverarbeitungsprozessen eine veränderte Aktivität in der Amygdala, im PFC und im Hippokampus auf (Montag, Reuter, Newport, Elger & Weber, 2008; Schofield et al., 2009). Lau et al. (2010) fanden diese durch *BDNF* modulierte Aktivierung in einer Patientengruppe mit affektiven Erkrankungen, nicht aber bei gesunden Kontrollen. Dabei wiesen in der Patientengruppe Träger des *BDNF* 66Met Allels eine höhere neuronale Aktivierung der Amygdala und des Hippokampus bei der Bewertung emotionaler Gesichter im Vergleich zu *BDNF* 66Val Homozygoten auf.

Studien zur Furchtkonditionierung zeigen inkonsistente Ergebnisse. In einer großen Stichprobe konnte kein Einfluss des *BDNF* Val66Met Genotyp auf die Akquisition konditionierter Furcht nachgewiesen werden (Torrents-Rodas et al., 2012). In einem Paradigma zur differentiellen Konditionierung betrachteten gesunde Versuchspersonen Bilder mit Gesichtern von denen eines (CS+) mit einem elektrischen Schock gepaart wurde (Lonsdorf et al., 2010). Nach 24 Stunden sahen die Probanden die gleichen Bilder, ohne elektrischen Schock (Extinktion). Dabei fand sich bei Trägern des *BDNF* 66Met Allels im Vergleich zu den *BDNF* 66Val Homozygoten eine eingeschränkte Potenzierung der emotionalen Startle Reaktion auf den CS+, sowohl in der späten Phase der Akquisition als

auch in der frühen Phase der Extinktion. Ähnliche Effekte beschreiben Hajcak et al (2009), die eine beeinträchtigte CS-Differenzierung für Träger des *BDNF* 66Met Allels im Vergleich zu *BDNF* 66Val Homozygoten, ausgedrückt durch eine fehlende Potenzierung der emotionalen Startle-Reaktion, beschreiben. Diese Ergebnisse deuten auf eine Beeinträchtigung der amygdalaabhängigen Furchtkonditionierung und somit auf einen protektiven Einfluss des *BDNF* 66Met Allels hin. Im Gegensatz dazu konnten Soliman et al. (2010), ebenfalls in einem Paradigma zur differentiellen Konditionierung, keinen Einfluss des *BDNF* Val66Met Genotyp auf die Akquisition der Furchtreaktion, gemessen anhand der SCR, feststellen. Hier zeigte sich in der Extinktionsphase jedoch eine verlangsamte Löschung der konditionierten Furchtreaktion, was auf ein erhöhtes Risiko für die Entstehung von Furcht und Angsterkrankungen des *BDNF* 66Met Allels hinweist.

Durch die hohe Expression von BDNF im Hippokampus ist anzunehmen, dass der *BDNF* Val66Met Genotyp, neben der amygdalaabhängigen Furchtkonditionierung, auch deren Generalisierung beeinflussen kann, da diese Struktur hierbei eine zentrale Rolle einnimmt (Lissek, 2012). Bisher liegen jedoch kaum Studien vor, die diese Fragestellung explizit untersucht haben. In einem Paradigma zur Generalisierung konditionierter Furchtreaktionen wurden den Versuchspersonen sieben unterschiedlich große Rechtecke präsentiert (Hajcak et al., 2009). Das Rechteck mittlerer Größe (CS+) wurde mit einem elektrischen Schock als UCS gepaart. Die weiteren Rechtecke, die in ihrer Größe ausgehend vom CS+ in 20%-Schritten zu- bzw. abnahmen, dienten als Generalisierungsstimuli und wurden ohne UCS präsentiert. Versuchspersonen homozygot für das *BDNF* 66Val Allel zeigten sowohl in der physiologischen Furchtreaktion (FPS), als auch in der Einschätzung der CS-UCS Kontingenzen, einen für die Generalisierung typischen steilen Anstieg, je mehr sich die Größe der GS dem CS+ annäherte. Bei Trägern des *BDNF* 66Met Allels konnte dieser Gradient nicht festgestellt werden und diese Gruppe wies zudem die bereits beschriebenen Defizite in der differentiellen Furchtkonditionierung (s. Lonsdorf et al., 2010) auf, insofern keine Unterschiede zwischen dem CS+ und dem unähnlichsten GS (entspricht dem CS-) auftraten. Eine weitere Studie (Torrents-Rodas et al., 2012) untersuchte den möglichen Einfluss des *BDNF* Val66Met Genotyp auf die Generalisierung konditionierter Furcht anhand des von Lissek et al. (2008) etablierten Paradigmas mit Kreisen unterschiedlicher Größe. Hier ergab sich jedoch weder in der Startle-Reaktion noch in der SCR und der Einschätzung der CS-UCS Kontingenzerwartung ein Nachweis für eine

veränderte Generalisierung konditionierter Furcht in Abhängigkeit vom *BDNF* Val66Met Genotyp.

2.7 Zusammenfassung der Befundlage und Ziele der vorliegenden Arbeit

Bei der Entstehung von Furcht und Angsterkrankungen stellt die Furchtkonditionierung einen wesentlichen Lernmechanismus dar. Patienten mit Angststörungen weisen eine höhere und stabilere konditionierte Furchtreaktion auf. Für die Furchtkonditionierung spielt die Amygdala eine zentrale Rolle, über die die Assoziationsbildung zwischen dem konditionierten Reiz und dem aversiven Stimulus stattfindet. Des Weiteren trägt die nachfolgende Generalisierung der konditionierten Furcht dazu bei, dass die konditionierte Furcht sich von dem ursprünglichen angstassoziierten Stimulus auf andere Reize ausweitet und das Individuum in Folge mit einer großen Anzahl an potentiellen Angstauslösern in seiner Umwelt konfrontiert ist. Und so zeigen beispielsweise Angstpatienten neben einer erhöhten konditionierten Furchtreaktion auch eine stärkere Generalisierung der konditionierten Furcht auf andere, dem konditionierten Stimulus ähnliche, Reize. Für die Generalisierung der konditionierten Furcht zeichnen sich auf neuronaler Ebene die Amygdala, Teile des Präfrontalkortex und insbesondere der Hippokampus mit verantwortlich. Dabei erfolgt im Hippokampus ein Abgleich der einzelnen Reize und führt im Weiteren, wenn eine hohe Ähnlichkeit zum konditionierten Stimulus besteht, zur einer Aktivierung der Furchtreaktion über die Amygdala, oder im Fall einer schlechten Passung zu einer Hemmung der Reaktion durch den PFC. Sowohl genetische als auch psychologische Faktoren sind bei der Pathogenese von Furcht und Angsterkrankungen beteiligt. Jedoch ist deren spezifischer Einfluss auf die Furchtkonditionierung und insbesondere die Furchtgeneralisierung bisher nur unzureichend untersucht.

Aus dem Tripartite Modell von Clark und Watson (1991) lässt sich ableiten, dass die Differenzierung von Angst und Depression über spezifische Faktoren, insbesondere durch geringen positiven Affekt und physiologisches Arousal, verbessert werden kann. Während der Zusammenhang zwischen geringem positivem Affekt und Depression in einer Reihe von Untersuchungen empirische Bestätigung findet, konnte die Angstspezifität der Komponente Hyperarousal nicht konsistent nachgewiesen werden. Jedoch gibt es Hinweise, dass mit diesem Faktor assoziierte Maße, wie die State-Angst, mit einer stärkeren Verarbeitung (z.B. in Form einer erhöhten Aktivität der Amygdala und Insula) emotionaler Reize einhergehen

und der Faktor Hyperarousal somit einen Risikofaktor für Angst und Furchtlernen darstellen könnte. In der vorliegenden Arbeit soll auf Grundlage von Fragebögen dieser Faktor bestimmt werden und sein Einfluss auf die Furchtkonditionierung und die Generalisierung konditionierter Furcht untersucht werden. Hierdurch ließe sich ein einfach zu bestimmender Risikofaktor für die Entstehung von Furcht und Angsterkrankungen ableiten.

Über ihre Wirksamkeit in Hirnarealen, die mit dem Furchtlernen und der Generalisierung konditionierter Furcht assoziiert sind, wie die Amygdala, der Hippokampus und der PFC sowie ihren Assoziationen mit Angst und emotionalen Verarbeitungsprozessen wurden drei funktionale Polymorphismen als potentielle biologische Risikofaktoren für die Pathogenese von Furcht und Angsterkrankungen ausgewählt: *Stathmin1*, *COMT* Val158Met und *BDNF* Val66Met.

Stathmin, das stark in der Amygdala exprimiert wird, wurde im Tiermodell mit einer beeinträchtigten Akquisition konditionierter Furcht sowie einem geringeren ängstlichen Verhalten in Verbindung gebracht. Erste Untersuchungen beim Menschen weisen darauf hin, dass das T Allel des *Stathmin1* Gens bei Frauen, über eine geringere physiologische Reaktion bei der Verarbeitung emotionaler Reize und über eine stärkere affektive Kontrolle und Inhibition, einen protektiven Faktor darstellt, während es bei Männern über eine Aktivierung der hormonellen Stressachse ein erhöhtes Risiko darstellen könnte.

Assoziationsstudien weisen Zusammenhänge zwischen Varianten des *COMT* Val158Met Genotyp und Angsterkrankungen (Panikstörung, Phobien) nach, mit insgesamt jedoch inkonsistenten Befunden. Auch gibt es gegenteilige Aussagen darüber, welches Allel mit einer stärkeren neuronalen Verarbeitung emotionaler Reize einhergeht. In gesunden Stichproben weist dabei eine Mehrheit der Studien auf einen Zusammenhang des niedrig aktiven *COMT* 158Met Allels mit einem erhöhten Risiko für Furcht und Angsterkrankungen hin. *COMT* Val158Met wird in hohem Maße im PFC exprimiert, der sich für die Kontrolle der Furchtreaktion verantwortlich zeichnet und es somit zu einer *COMT* 158Met vermittelten stärkeren Furchtreaktion, einer beeinträchtigten Löschung und einer Übergeneralisierung der konditionierten Furcht kommen kann.

Ein funktionaler Einzelnukleotidpolymorphismus des *BDNF* Gens wird mit morphologischen und funktionalen Veränderungen in Hirnarealen in Zusammenhang gebracht, die für Lernen und Gedächtnis zuständig sind und führt in Folge zu einer erhöhten

Vulnerabilität für affektive Dysregulation und somit Furcht und Angsterkrankungen. Assoziationsstudien zeigen einen Zusammenhang zwischen dem *BDNF* 66Met Allel und Angst. Über eine mit dem *BDNF* 66Met Allel einhergehende höhere neuronale Aktivierung im Hippokampus und der Amygdala ist ein Einfluss auf die Aquisition der konditionierten Furchtreaktion und deren Generalisierung anzunehmen. Erste Befunde zeigen für Träger des *BDNF* 66Met Allels eine Beeinträchtigung der amygdalaabhängigen Furchtkonditionierung, was jedoch nicht konsistent nachgewiesen werden konnte. Zu einem möglichen Einfluss des *BDNF* Gens auf die Generalisierung konditionierter Furcht liegen kaum systematische Untersuchungen vor. Nur die Ergebnisse einer Studie legen eine erhöhte Vulnerabilität für Generalisierungseffekte, über eine gestörte Differenzierungsfähigkeit, für Träger des *BDNF* 66Met Allels nahe. Eine weitere Studie konnte keine Zusammenhänge zwischen dem *BDNF* Val66Met Genotyp und der Generalisierung konditionierter Furcht nachweisen.

Zusammenfassend ist das Ziel dieser Arbeit zum einen, einen psychometrisch einfach zu erhebenden angstspezifischen Risikofaktor zu bestimmen und erstmals seinen Einfluss auf die Generalisierung konditionierter Furcht zu untersuchen. Zum anderen geht es darum, genetische Risiken für die Entstehung von Furcht und Angst weiter zu spezifizieren. Eine Modulation der Generalisierung konditionierter Furcht durch *Stathmin1* und *COMT* Val158Met ist bisher noch nicht untersucht und die wenigen bisher vorliegenden Befunde zum *BDNF* Val66Met Genotyp erwiesen sich als nicht konsistent.

3 FRAGESTELLUNG UND HYPOTHESEN

Die vorliegende Arbeit entstand im Rahmen des Sonderforschungsbereichs Transregio 58 „Furcht, Angst, Angsterkrankungen“ (SFB-TRR 58, Projekt Z2). Ziel ist es, den Einfluss eines anhand von Fragebögen extrahierten angstspezifischen Faktors sowie dreier mit Angst assoziierter Genvarianten auf die Furchtkonditionierung und die Generalisierung konditionierter Furcht zu untersuchen und somit psychologische und biologische Risikofaktoren für die Pathogenese von Furcht und Angsterkrankungen zu bestimmen.

Neben der Hautleitfähigkeitsreaktion als psychophysiologisches Maß werden die verbalen Angaben der Versuchspersonen zur Valenz, dem Stresserleben (Arousal) und der CS-UCS-Kontingenzerwartung als abhängige Variable (AV) herangezogen. Eine höhere Furchtreaktion spiegelt sich dabei wider in einer negativeren Valenzbewertung, einer höheren Einschätzung von Arousal und Kontingenzerwartung sowie einer Erhöhung der SCR. Eine stärkere Generalisierung liegt vor, wenn sich ausschließlich lineare Anteile im Verlauf der AVs zeigen (flacher Generalisierungsgradient) im Vergleich zu steilen Verläufen mit sowohl linearen als auch quadratischen Anteilen, die für eine geringere Generalisierungsneigung sprechen. Des Weiteren ist die Generalisierung der konditionierten Furchtreaktion durch eine signifikante Differenz des jeweiligen GS zum CS- definiert, wobei die Generalisierung stärker ist, je mehr schrittweise in der Ähnlichkeit zum CS+ abnehmende GS diese Differenz aufweisen.

Da für die Untersuchung der Generalisierung konditionierter Furcht ein neues Paradigma (s. Abschnitt 4.2) entwickelt wurde, bezieht sich die erste Fragestellung auf dessen Anwendbarkeit:

1. Es werden in allen AVs die für die differentielle Furchtkonditionierung und Generalisierung typischen Verläufe erwartet:

a, Während sich in allen AVs keine Unterschiede in der Präaquisitionsphase ergeben, wird in Folge der Konditionierung ein differentieller Verlauf der Furchtreaktion erwartet. Diese zeigt sich in einer im Vergleich zum CS- erhöhten Furchtreaktion auf den CS+ hin.

b, Im Generalisierungstest ergibt sich ein typischer steiler Verlauf der AVs mit signifikanten quadratischen und linearen Anteilen, sowie mindestens eines signifikanten Unterschieds des zum CS+ ähnlichsten GS im Vergleich zum CS-.

2. Die Bestimmung der Tripartite Faktoren (s. Abschnitt 2.3) erfolgt in einem explorativen Ansatz. Es wird davon ausgegangen, dass die verwendeten Fragebögen zu Angst und Depression mittel bis hoch korrelieren. Erwartet wird die Extraktion von mindestens zwei diskriminativen depressions- und angstspezifischen Faktoren. Beide Faktoren korrelieren hoch mit der Skala *Negativer Affekt* des PANAS. Nur der depressionsspezifische Faktor korreliert hoch negativ mit der Skala *Positiver Affekt* des PANAS. Im Weiteren wird der angstspezifische Faktor mit den AVs der experimentellen Untersuchung in Beziehung gesetzt. Hierfür ergeben sich folgende Hypothesen:

a, Während sich in der Präakquisition keine Unterschiede zwischen hoch und niedrig Ängstlichen zeigen, weisen die hoch Ängstlichen im Vergleich zu den niedrig Ängstlichen in Folge der Akquisition eine stärkere konditionierte Furchtreaktion auf den CS+ hin auf. Zudem wird eine höher Furchtreaktion der hoch Ängstlichen auf den CS- hin erwartet und somit keine Unterschiede in der differentiellen Konditionierung zwischen hoch und niedrig ängstlichen.

b, Im Generalisierungstest weisen die hoch Ängstlichen im Vergleich zu den niedrig Ängstlichen eine stärkere Generalisierungsneigung auf.

3. Für das *Stathmin1* Gen ist aufgrund der Vorbefunde davon auszugehen, dass das T Allel einen protektiven Faktor, über eine stärkere Affektkontrolle und geringere emotionale Reagibilität, darstellt. Es wird erwartet, dass die Effekte geschlechtsspezifisch und in der Gruppe der Frauen stärker ausgeprägt sind.

a, Es wird somit erwartet, dass Träger des *Stathmin1* T Allels im Vergleich zu C Allelträgern in der Akquisition eine geringere konditionierte Furchtreaktion auf den CS+ hin aufweisen und ebenso, über eine stärkere Hemmung, eine geringere Furchtreaktion auf den CS- zeigen.

b, Für den Generalisierungstest sollte bei Trägern des *Stathmin1* T Allels, über eine bessere Inhibition der konditionierten Furchtreaktion, eine geringere Generalisierungsneigung im Vergleich zu *Stathmin1* C Allelträgern auftreten.

4. Für den *COMT* Val158Met Genotyp wird erwartet, dass das Met Allel mit einem erhöhten Risiko für Furcht und Angst einhergeht. Als Hypothesen ergeben sich somit:

a, Während sich in der Präakquisition keine Unterschiede zwischen den einzelnen Allelgruppen zeigen, weisen Träger des *COMT* 158Met Allels eine stärkere konditionierte Furchtreaktion auf den CS+ hin auf. Zudem wird eine höhere Furchtreaktion der *COMT* 158Met Allelträger auf den CS- hin erwartet und somit keine Unterschiede in der differentiellen Konditionierung zwischen den Allelgruppen.

b, Im Generalisierungstest weisen die Träger des *COMT* 158Met Allels eine stärkere Generalisierung auf.

5. Aufgrund der gegensätzlichen Vorbefunde ist unklar welches Allel des *BDNF* Val66Met Genotyp über seinen Einfluss auf die Furchtkonditionierung und -Generalisierung einen Risikofaktor für Furcht und Angsterkrankungen darstellt. Als Hypothesen ergeben sich:

a, Träger des *BDNF* 66Val Allels zeigen in Folge der Akquisition eine erhöhte konditionierte Furchtreaktion im Vergleich zu *BDNF* 66Met Allelträgern.

b, Aufgrund einer beeinträchtigten Differenzierungsfähigkeit weisen Träger des *BDNF* 66Met Allels eine stärkere Generalisierungsneigung auf.

4 METHODE

4.1 Technische Ausstattung

Die Steuerung des Experiments und die Aufzeichnung der physiologischen Daten erfolgten über jeweils einen feststehenden Computer (FSC Esprimo P7935 E80+, IntelCore 2 Duo E8400, 2GB DDR2). Die visuellen Stimuli wurden über einen 19“ Monitor präsentiert, der sich in einem Abstand von 60cm auf Augenhöhe der Versuchsperson befand. Der unkonditionierte Stimulus (UCS) wurde mittels eines Yamaha AX-397 Verstärkers auf eine Lautstärke von 95dB verstärkt und über einen geschlossenen Sennheiser® On-Ear Kopfhörer (HP 25 SP) dargeboten. Der Ablauf des Experiments sowie die Aufzeichnung der verbalen Maße wurde durch die Software Presentation (Version 14.2, Neurobehavioral Systems, Albany, CA) gesteuert. Für die Messung der Hautleitfähigkeitsreaktion wurden zwei 4 mm Ag/AgCl Napfelektroden mit einem Klettverschluss am jeweils mittleren Glied des Zeige- und Mittelfingers der linken Hand befestigt. In beide Elektroden war eine 0,5% NaCl EDA-Paste (TD-246, PAR Medizintechnik, Berlin) eingebracht. Die Aufzeichnung der SCR erfolgte über ein MP-150 BIOPAC® System (BIOPAC Systems Inc., Goleta, CA) und der Software AcqKnowledge® (V 3.7.3, BIOPAC Systems Inc., Goleta, CA). Die physiologischen Daten wurden anschließend offline mit der Software Ledalab (Version 3.4.3; Benedek & Kaernbach, 2010) und Matlab® ausgewertet. Die statistischen Auswertungen erfolgten mit den Programmen SPSS (IBM SPSS Statistics für Windows, Version 21, IBM Corp., Armonk, NY, USA) und AMOS (Version 4.0, Arbuckle & Wothke, 1999).

4.2 Experimentelles Design

4.2.1 Stimuli

4.2.1.1 Konditionierungsparadigma

Das Paradigma zur Untersuchung der Akquisition der konditionierten Furchtreaktion orientierte sich an einer von Lau et al. (2008) erstmals beschriebenen experimentellen Untersuchung zur differentiellen Furchtkonditionierung. Dabei wurden den Versuchspersonen zwei weibliche Gesichter mit emotional neutralem Gesichtsausdruck einzeln präsentiert. Eines dieser Gesichter, der spätere CS+, wurde mit einem UCS

gekoppelt, das andere Gesicht, der spätere CS-, wurde nie mit den UCS gepaart. Als UCS dienten der CS+ Darsteller, mit einem ängstlichen emotionalen Ausdruck, sowie die gleichzeitige Präsentation eines 95dB lauten weiblichen Schreis, der über einen Kopfhörer präsentiert wurde.

Für die vorliegende Untersuchung wurden drei Gesichter aus dem NimStim Set of Facial Expression (Tottenham et al., 2009; Neutraler Emotionsausdruck: Gesicht Nr. 01F_NE_C, 03F_NE_C, 10F_NE_C; Ängstlicher Emotionsausdruck: Gesicht Nr. 01F_FE_O, 03F_FE_O, 10F_FE_O) ausgewählt. Hiervon wurden immer zwei Gesichter randomisiert dem CS+ und CS- zugeordnet. Der Schrei wurde aus den International Affective Digitized Sounds (IADS; Bradley & Lang, 1999; FemScream2, Nr. 276) gewählt und auf die Dauer von 1,5 Sekunden gekürzt.

4.2.1.2 Generalisierungstest

Für den Generalisierungstest wurden vier Generalisierungsstimuli mit der Software SquirrelzMorph (Version 2.0, Xiberpix, Freeware) erstellt. Dabei wurden in den als CS verwendeten Gesichtern identische Merkmale wie die Form der Augen, der Nase, des Mundes und die Kopfform mit Fixpunkten markiert. Das Programm erzeugte anschließend eine zuvor festgelegte Anzahl an Morph-Bildern, die in der Ähnlichkeit von dem einen zu dem anderen Gesicht übergingen. Auf diese Weise wurden vier Generalisierungsstimuli erzeugt (s. Abbildung 1) indem eine Überblendung zwischen den beiden ursprünglichen Bildern in 20%-Schritten erfolgte. Dabei wies der GS1 die höchste Ähnlichkeit mit dem CS+ und der GS4 die höchste Ähnlichkeit mit dem CS- auf.



Abbildung 1. Konditionierte Stimuli (CS+/CS-) und schrittweise transformierte Generalisierungsstimuli (GS1 bis GS4).

4.2.2 Ablauf des Experiments

Das Experiment war in die folgenden Phasen aufgeteilt: Präakquisition, Akquisition, und Generalisierungstest (s. Abbildung 2). In jeder dieser Phasen wurden die entsprechenden Bilder (CS und GS) jeweils für eine Dauer von 7 Sekunden präsentiert. Die CS+/CS- Zuordnung erfolgte für jede Versuchsperson randomisiert. Die Bildfolge war insofern randomisiert, als dass kein identischer CS oder GS mehr als zweimal in Folge präsentiert wurde. Zwischen den Bildpräsentationen erschien ein Fixationskreuz auf dem Bildschirm für eine zwischen 10 und 14 Sekunden randomisierten Dauer. Während der Präakquisition sahen die Probanden vier CS+ und vier CS- (8 Trials) ohne dass der UCS präsentiert wurde. Während der Akquisition erfolgte die Präsentation von 12 CS+ und 12 CS- wobei neun der CS+ unmittelbar durch den UCS gefolgt wurden (75% Verstärkung). Die Dauer der UCS-Präsentation betrug 1,5 Sekunden. Im sich anschließenden Generalisierungstest wurden 12 CS+ und 12 CS- präsentiert sowie jeweils 12 der vier Generalisierungsstimuli (72 Trials). Um eine vorzeitige Löschung der konditionierten Furchtreaktion zu verhindern, wurde während des Generalisierungstests die Hälfte der CS+ nochmals mit dem UCS gepaart (50% Verstärkung).

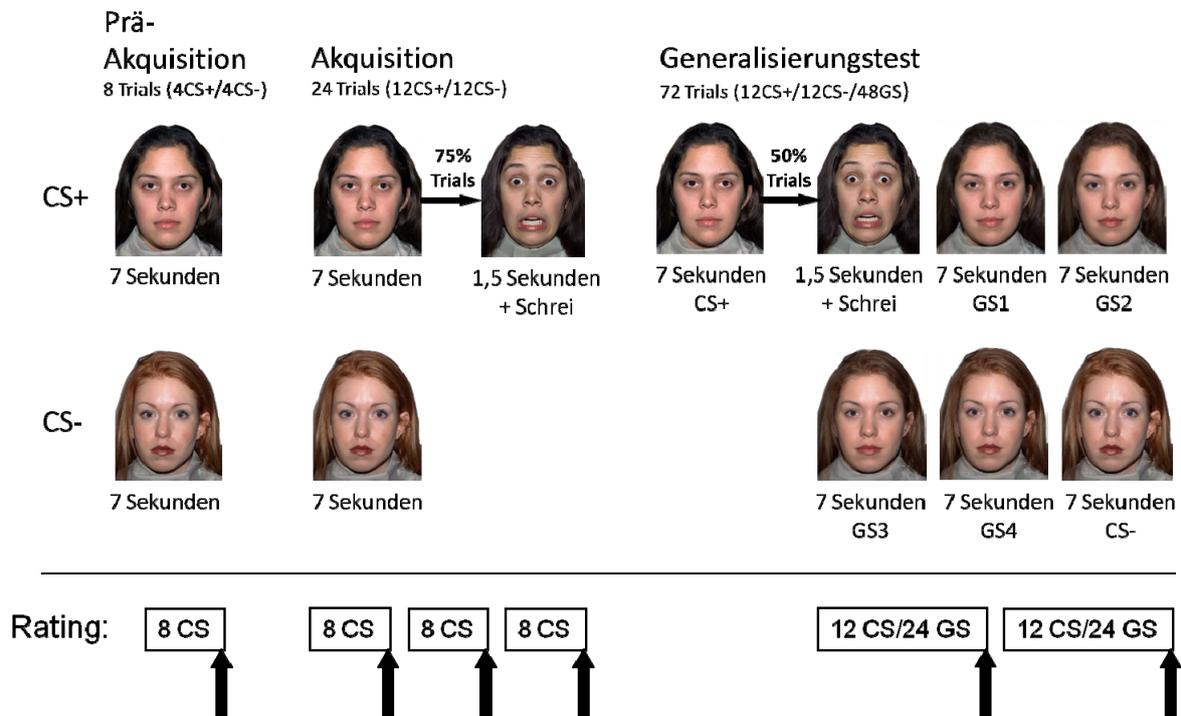


Abbildung 2. Experimentelles Design.

Im Anschluss an die beschriebenen experimentellen Phasen sowie nach jeweils 8 Trials während der Akquisition bzw. 36 Trials während des Generalisierungstests waren die Versuchspersonen aufgefordert die Bilder nacheinander hinsichtlich Valenz (*Wie unangenehm bzw. angenehm war das eben dargebotenen Bild?*), Arousal (*Wieviel Stress/Anspannung/Erregung löste das Bild bei Ihnen aus?*) und der Kontingenzerwartung (*Wie wahrscheinlich ist es, dass nach diesem Bild ein Schrei zu hören sein wird?*) zu bewerten (s. Abbildung 2). Hierfür wurde das entsprechende Bild für drei Sekunden präsentiert, gefolgt von einer 9-stufigen Likert Skala für die Valenz (1 = *sehr unangenehm* bis 9 = *sehr angenehm*) und das Arousal (1 = *sehr ruhig* bis 9 = *sehr aufregend*) sowie einer 11-stufigen Likert Skala (0% bis 100%) für die Kontingenzerwartung. Für die Bewertung konnten die Probanden einen roten Pfeil unterhalb der jeweiligen Skala mithilfe der Keyboardtasten auf einen ihrer Einschätzung entsprechenden Wert einstellen. Der Startpunkt des Pfeils war randomisiert.

4.3 Vorstudie

Da zum Durchführungszeitpunkt der Untersuchung noch keine Erfahrungen zur Verwendung von Gesichtern als Generalisierungsstimuli vorlagen, wurde das für diese Studie erzeugte Bilderset an einer gesunden Stichprobe ($N = 15$; 93% weiblich; Alter = 21.00 ($SD = 2.42$)) geprüft, die das unter 4.2 beschriebene Paradigma durchlief. Dabei fand sich im Generalisierungstest für die Valenz ein signifikanter Haupteffekt *Stimulus* ($F(2.80, 39.14) = 24.79, p < .001$), mit signifikanten linearen ($F(1, 14) = 51.37, p < .001$) und quadratischen ($F(1, 14) = 13.99, p = .002$) Anteilen im Kurvenverlauf (s. Abbildung 3-A). Um festzustellen, welche der Stimuli zu einer generalisierten Furchtreaktion führten, wurden t -Tests für verbundene Stichproben mit dem CS- als Referenzbedingung durchgeführt. Dabei zeigte sich ein signifikanter Unterschied zum GS1 ($t(14) = 4.08, p = .001$) sowie zum GS2 ($t(14) = 2.16, p = .048$) und belegt somit eine Generalisierung auf die beiden Stimuli mit der höchsten Ähnlichkeit zum CS+. Alle weiteren Differenzen erwiesen sich als nicht signifikant (alle $p > .05$). Die Bewertung des Arousals wies ebenfalls einen signifikanten Haupteffekt *Stimulus* auf ($F(5, 70) = 34.80, p < .001$), mit signifikanten linearen ($F(1, 14) = 92.56, p < .001$) und quadratischen ($F(1, 14) = 11.55, p = .004$) Anteilen im Kurvenverlauf (s. Abbildung 3-B). Auch hier zeigte sich im Vergleich zum CS- ein signifikanter Unterschied des GS1 ($t(14) = 5.81, p < .001$) sowie des GS2 ($t(14) = 2.74, p = .016$) und keine

signifikanten Abweichungen der weiteren Generalisierungsstimuli (alle $p > .05$). Für die Kontingenzerwartung ergab sich ein signifikanter Haupteffekt *Stimulus* ($F(2.10, 29.42) = 30.77, p < .001$), mit signifikanten linearen ($F(1, 14) = 80.13, p < .001$), quadratischen ($F(1, 14) = 7.68, p = .015$) und kubischen ($F(1, 14) = 15.07, p = .002$) Anteilen im Kurvenverlauf (s. Abbildung 3-C). Im Vergleich zum CS- als Referenz ergaben sich signifikante Unterschiede zum GS1 ($t(14) = 4.30, p = .001$), zum GS2 ($t(14) = 3.24, p = .006$) sowie zum GS3 ($t(14) = 2.83, p = .013$).

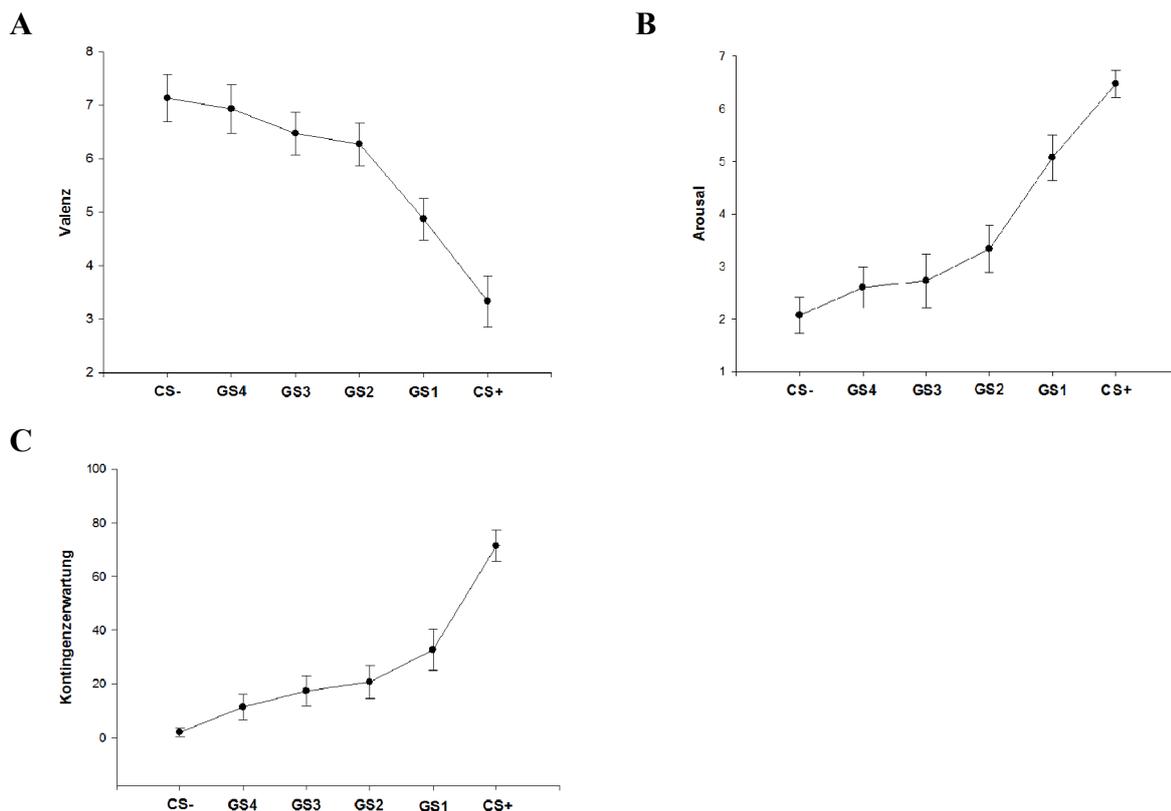


Abbildung 3. Ergebnisse des Generalisierungstests aus der Vorstudie.

Bewertung von Valenz (A), Arousal (B) und Kontingenzerwartung (C). CS = konditionierte Stimuli, GS1 - GS4 = Generalisierungsstimulus 1 bis 4. Mittelwerte, Standardfehler. Kontingenzerwartung in %.

Somit stimmen die Ergebnisse der Voruntersuchung mit Befunden überein, die unter Verwendung von geometrischen Formen als Stimulusmaterial vergleichbare Kurvenverläufe mit linearen und quadratischen Anteilen sowie eine Generalisierung der dem CS+ ähnlichsten Stimuli durch eine signifikante Differenz zum CS- beschreiben (Lissek et al. 2008, 2010).

Tabelle 1. Soziodemographische Merkmale der Gesamtstichprobe.

Demographisches Merkmal	<i>N</i>	%
Geschlecht		
männlich	57	45.2
weiblich	69	54.8
Durchschnittsalter (<i>M/SD</i>)	23.05 (3.82)	
Familienstand		
ledig	123	97.6
verheiratet	2	1.6
verwitwet/geschieden/getrennt	1	0.8
Höchster erreichter Schulabschluss		
Hauptschule	-	-
Realschule	3	2.4
Abitur/Fachabitur	113	89.7
(Fach-)Hochschulabschluss	10	7.9
Berufliche Tätigkeit		
berufstätig (selbständig/angestellt)	4	3.2
Schüler	3	2.4
Student	117	92.9
in Berufsausbildung	17	1.5
arbeitslos/arbeitssuchend	1	0.8
Zivil-/Wehrdienst/soz. Jahr	1	0.8

4.4 Stichprobenbeschreibung

Die Probanden entstammen einer großen ($N = 512$) Stichprobe gesunder junger Erwachsener, die an der Universität Würzburg im Rahmen des Sonderforschungsbereichs Transregio 58 „Furcht, Angst, Angsterkrankungen“ (SFB-TRR 58, Projekt Z2) rekrutiert wurden. Hiervon nahmen $N = 126$ Personen an der vorliegenden Untersuchung teil. In einem telefonischen Interview wurden potenzielle Teilnehmer vorab zu den generellen

Einschlusskriterien befragt. Diese waren, neben der mitteleuropäischen Herkunft (bis in die 3. Generation zurückreichend), fließende Deutschkenntnisse und Rechtshändigkeit. Ausschlusskriterien stellten eine gegenwärtige oder zurückliegende psychische Störung (DSM-IV, Achse I), körperliche Erkrankungen, die Einnahme zentralnervös wirksamer Medikamente, Schwangerschaft, der Konsum illegaler Drogen, der Konsum von mehr als 140g Alkohol pro Woche (entsprechend etwa 15 Glas Bier) und mehr als 20 Zigaretten täglich dar. Der Ausschluss einer psychischen Achse-I-Störung erfolgte anhand der deutschen Version des Mini International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I., Lecrubier et al., 1997), einem strukturierten klinischen Interview zu den Diagnosekriterien des DSM-IV. Alle Teilnehmer wurden schriftlich und mündlich über den Ablauf und den Zweck der Studie aufgeklärt und gaben ihr schriftliches Einverständnis (s. Anhang D). Die Teilnahme wurde mit einer Aufwandsentschädigung von 50 Euro entlohnt. Die Genehmigung der Untersuchung erfolgte durch die Ethikkommission der Universität Würzburg (AZ: 146/10)

Die soziodemografischen Charakteristika der Stichprobe sind in Tabelle 1 dargestellt. Weiblichen Geschlechts waren 54.8% der Versuchspersonen. An der Untersuchung beteiligten sich überwiegend Studenten (92.9%). Die Versuchspersonen waren zwischen 19 und 53 Jahre alt ($M = 23.05$, $SD = 3.82$).

4.5 Fragebögen

Angstsensitivitätsindex-3 (ASI-3, Taylor et al., 2007). Die deutsche Version des Anxiety Sensitivity Index 3 von Kemper, Ziegler und Taylor (2009) misst mit 18 Items die Reaktion auf körperliche und kognitive Angstsymptome (z.B. *Es macht mir Angst, wenn mein Herz schnell schlägt. Es macht mir Angst, wenn ich mich nicht auf eine Aufgabe konzentrieren kann*). Die Beantwortung erfolgt anhand einer fünfstufigen Skala von 0 (*stimme gar nicht zu*) bis 4 (*stimme völlig zu*). Das Konstrukt Angstsensitivität weist einen starken Zusammenhang mit Paniksymptomen auf und stellt einen Risikofaktor für zukünftige Panikattacken dar (Reiss, 1991; Reiss, Peterson, Gursky & McNally, 1986; Schmidt, Lerew & Jackson, 1999; Schmidt, Zvolensky & Maner, 2006). Unterschiedliche Studien belegen eine stabile 3-faktorielle Struktur des ASI-3 mit den Skalen *Bedenken somatisch*, *Bedenken sozial*, *Bedenken kognitiv* (Kemper et al, 2009; Taylor et al., 2007; Wheaton, Deacon, McGrath, Berman & Abramowitz, 2012). Die interne Konsistenz

(Cronbachs α) liegt zwischen .86 und .89 und weist damit auf eine ausreichend gute Messgenauigkeit des ASI-3 hin (Kemper et al, 2009).

Agoraphobic Cognitions Questionnaire (ACQ, Chambless, Caputo, Bright & Gallagher, 1984). Der ACQ ist in der deutschen Übersetzung Teil des *Fragebogen zu körperbezogenen Ängsten, Kognitionen und Vermeidung* von Ehlers und Margraf (2001). Der ACQ erfasst mit 14 Items die Häufigkeit angstbezogener katastrophisierender Kognitionen zu körperlichen Krisen und Kontrollverlust (z.B. *Ich werde in Ohnmacht fallen. Ich werde mich lächerlich benehmen*). Die Beurteilung erfolgt anhand einer fünfstufigen Skala von 1 (*Der Gedanke kommt nie vor*) bis 5 (*Der Gedanke kommt immer vor*). Die interne Konsistenz ($\alpha = .75$ bis $.81$) sowie die Retestrelabilität ($r = .51$) der deutschen Version sind als gut bis befriedigend zu bezeichnen.

Penn State Worry Questionnaire (PSWQ, Meyer, Miller, Metzger & Borkovec, 1990). Die deutsche Version des PSWQ von Stöber (1995) erfasst mit 16 Items chronische, exzessive und unkontrollierbare Besorgnis (z.B. *Meine Sorgen wachsen mir über den Kopf. Ich mache mir die ganze Zeit über Sorgen*), wie sie für die Generalisierte Angststörung charakteristisch ist. Die im PSWQ erfassten Sorgen werden darüber hinaus ebenfalls im Zusammenhang mit depressiven Störungen gesehen (Borkovec et al., 1998). Die Beantwortung erfolgt anhand einer fünfstufigen Skala von 1 (*überhaupt nicht typisch für mich*) bis 5 (*äußerst typisch für mich*). Verschiedene Studien zeigen hohe interne Konsistenzen ($\alpha > .90$) und gute Retestrelabilitäten ($r = .75$ bis $.93$).

Social Phobia and Anxiety Inventory (SPAI, Turner, Beidel, Dancu & Stanley 1989). Das Inventar zur sozialen Phobie erfasst kognitive, somatische und behaviorale Dimensionen sozialer Angst. Die deutschsprachige Version (Fydrich, 1999) umfasst 22 Items (z.B. *In sozialen Situationen bin ich so unsicher, dass ich sie vermeide. In sozialen Situationen erlebe ich Erröten*), die auf einer siebenstufigen Skala von 0 (*nie*) bis 6 (*immer*) zu beantworten sind. Die Retestrelabilität ($r = .82$) und interne Konsistenz ($\alpha = .93$ bis $.96$) erwiesen sich in unterschiedlichen Stichproben als sehr gut.

State-Trait-Angstinventar – Skala Trait (STAI-T, Laux et al., 1981). Die *Trait*-Skala des State-Trait-Angstinventar misst eine generelle Neigung zu Angstreaktionen. Die Items (z.B. *Ich glaube, dass mir meine Schwierigkeiten über den Kopf wachsen. Mir fehlt es an Selbstvertrauen*) werden anhand einer vierstufigen Skala von 1 (*fast nie*) bis 4 (*fast immer*)

bewertet. Die interne Konsistenz wird mit $\alpha = .90$ als gut, die Retestreliabilität als zufrieden stellend bis gut ($r = .77$ bis $.90$) bewertet.

Allgemeine Depressionsskala – Kurzversion (ADS-K, Hautzinger & Bailer, 1992). Die ADS-K erfragt das Vorhandensein und die Dauer der Beeinträchtigung durch depressive Affekte, körperliche Beschwerden, motorische Hemmung und negative Denkmuster (z.B. *Während der letzten Woche war ich deprimiert/niedergeschlagen. Während der letzten Woche konnte ich mich zu nichts aufraffen*). Die Beantwortung der 15 Items erfolgt anhand einer vierstufigen Skala von 0 (*selten*) bis 3 (*meistens*). Die interne Konsistenz erreicht Werte bis $\alpha = .89$. Die Testhalbierungs-Reliabilitätswerte liegen um $r = .81$.

Positive and Negative Affect Schedule (PANAS, Watson, Clark & Tellegen, 1988). Die deutsche Version des PANAS von Krohne, Egloff, Kohlmann und Tausch (1996) ist ein Selbstbeschreibungsinstrument, bestehend aus einer Liste von 20 Adjektiven, von denen je 10 eher positive (z.B. *aktiv; begeistert*) und 10 eher negative (z.B. *bekümmert; verärgert*) Empfindungen und Gefühle beschreiben. Die Beantwortung erfolgt anhand einer fünfstufigen Skala von 1 (*ganz wenig oder gar nicht*) bis 5 (*äußerst*). Die interne Konsistenz ist für beide Skalen mit $\alpha > .85$ hoch, die Retestreliabilität ($r = .54$ bis $.66$) nur mäßig ausgeprägt.

4.6 Ablauf der Untersuchung

Zu Beginn des Untersuchungstermins wurden die Teilnehmer nach der Begrüßung durch den Versuchsleiter ausführlich schriftlich und mündlich über den Ablauf der Studie aufgeklärt und gaben, nachdem ihnen ausreichend Bedenkzeit und die Möglichkeit für Nachfragen gegeben war, ihr schriftliches Einverständnis. Der Konsum illegaler Drogen wurde anhand eines Urinschnelltests (TOX/SeeTM von Biorad®) ausgeschlossen. Anschließend wurde das klinische Interview (M.I.N.I.) durchgeführt. Es folgte die Entnahme von 18 ml EDTA Blut für die spätere Genanalyse. Die Teilnehmer füllten anschließend den Fragebogen zu den soziodemographischen Angaben (s. Anhang E) aus und beantworteten Fragen zum Allgemeinbefinden (*Wie müde sind Sie im Moment? Wie nervös sind Sie im Moment? Wie gestresst fühlen Sie sich im Moment?*). Anschließend beantworteten sie die Fragebögen ASI-3, ACQ, PSWQ, STAI-T, SPAI, ADS-K und PANAS. Als Vorbereitung für die Hautleitfähigkeitsmessung wuschen die Versuchspersonen die Hände ohne Seife mit

warmem Wasser. Anschließend wurde je eine Elektrode an das mittlere Glied des Zeige- und Mittelfingers der linken Hand mit Hilfe eines Klettverschlusses befestigt. Den Probanden wurde anschließend der Kopfhörer aufgesetzt. Es folgte eine fünfminütige Habituationsphase, um die Versuchspersonen an die Untersuchungsbedingungen zu gewöhnen. Dabei waren sie aufgefordert ruhig vor dem Computerbildschirm zu sitzen. Der Raum war für die Durchführung der Untersuchung abgedunkelt. Der Versuchsleiter war während des gesamten Experiments anwesend und befand sich außerhalb des Blickfeldes, hinter der Versuchsperson am anderen Ende des Raumes. Zu Beginn des Experiments wurden die Teilnehmer am Bildschirm schriftlich über den Ablauf und die Aufgaben während des Experiments wie folgt instruiert:

Im Folgenden werden Sie nacheinander Fotografien verschiedener Gesichter sehen. Zusätzlich wird ab und an ein lautes Geräusch zu hören sein. Ihre Aufgabe besteht darin, die Bilder zu betrachten. Sie werden in regelmäßigen Abständen zu diesen Bildern befragt. Wenn Sie noch Fragen haben, wenden Sie sich bitte an den Versuchsleiter.

Es folgte das Experiment mit Präakquisition, Akquisition und Generalisierungstest (s. Abschnitt 4.2.2). Nach dem Experiment wurden der Kopfhörer und die Elektroden entfernt und die Teilnehmer wurden in einer Nachbefragung zu Valenz (*Wie angenehm bzw. unangenehm war der Schrei*) und Arousal (*Wieviel Stress/Anspannung/Erregung hat der Schrei verursacht?*) des Schreis (UCS) anhand einer 9-stufigen Likert-Skala (1 = *sehr unangenehm* bis 9 = *sehr angenehm* bzw. 1 = *sehr ruhig* bis 9 = *sehr unruhig*), dem allgemeinen Befinden (*Wie müde sind Sie im Moment? Wie nervös sind Sie im Moment? Wie gestresst fühlen Sie sich im Moment?*) sowie der CS-UCS Kontingenz befragt. Schließlich wurden die Teilnehmer zu den Zielen der Untersuchung ausführlich aufgeklärt und hatten Gelegenheit Fragen zu stellen. Am Ende der Untersuchung erhielten die Teilnehmer die Aufwandsentschädigung in Höhe von 50 Euro und wurden vom Untersuchungsleiter verabschiedet.

4.7 Erfassung und Aufbereitung der physiologischen Daten

Die Hautleitfähigkeit wurde während der gesamten Untersuchung kontinuierlich über das MP-150 BIOPAC System und die Software AcqKnowledge® erfasst. Die Samplingrate

betrug 1250 Hz bei einer Eingangsempfindlichkeit von $10 \mu\Omega/V$, einem 0.05 Hz Hochpassfilter und einem 10 Hz Tiefpassfilter. Die Analyse der Hautleitfähigkeitsdaten erfolgte anschließend offline mit der Software Ledalab und Matlab®. Nach dem Import der Hautleitfähigkeitsrohdaten und der Trigger, die das Onset des Stimulus anzeigten, wurde die Hautleitfähigkeit zu Beginn auf eine Samplingrate von 10 Hz gemittelt (Methode: *Factor Mean*). Anschließend wurde die Hautleitfähigkeitskurve visuell auf Artefakte inspiziert und diese ggf. durch die Software über eine Spline-Interpolation korrigiert. Die Auswertung der SCR erfolgte über die *Though-to-Peak* Methode. Eine signifikante Veränderung der Hautleitfähigkeit in Folge einer Stimuluspräsentation (*Event-Related SCR*) wurde definiert als eine *Though-to-Peak* Reaktion in einem Zeitfenster von 1 bis 5 Sekunden nach Erscheinen des Stimulus (Onset). Dabei berechnete sich die Höhe der Amplitude aus der Differenz des niedrigsten im Vergleich zum höchsten Wert der Amplitude innerhalb dieses Zeitfensters. Es wurde ein Amplitudenkriterium von $0.01 \mu S$ (Benedek & Kaernbach, 2010) gewählt. Kleinere Amplituden wurden als Nullreaktion gewertet.

Die weiteren Analyseschritte erfolgten mit SPSS. Um Abweichungen von einer Normalverteilung auszugleichen wurden die Daten anhand der Formel $y = \ln(1 + SCR)$ logarithmiert. Für die jeweils einzelnen Phasen des Experimentes (Präakquisition, Akquisition 1-3 und Generalisierung) wurden die einzelnen Reaktionen auf den CS+ und CS- jeweils über den Mittelwert zusammengefasst.

Als Nonresponder wurden diejenigen Probanden definiert, die während den letzten beiden Akquisitionsblöcke auf den CS+ keine signifikante SCR (über den Block gemittelte $SCR < 0.001 \mu S$) aufwiesen. Somit gingen aus der Gesamtstichprobe $N = 75$ Probanden in die weiteren Analysen der Hautleitfähigkeitsreaktion ein.

4.8 Statistische Datenanalyse

Die Fehlerwahrscheinlichkeit lag für alle Berechnungen bei $\alpha = 5\%$. Für post-hoc Analysen der Generalisierungsneigung anhand von *t*-Tests erfolgte eine Anpassung des Alpha-Niveaus für multiples Testen über die FDR-Prozedur (*False Discovery Rate*, Benjamini & Hochberg, 1995). Im Rahmen von ANOVAs fand eine Bonferroni-Korrektur für Mehrfachvergleiche durch das Programm SPSS statt. Bei der Berechnung der Allgemeinen Linearen Modelle mit Messwiederholung erfolgte die Prüfung der Sphärität

anhand Mauchly's Test. Bei Verletzung der Sphäritätsannahme erfolgte die Berechnung der F -Statistiken anhand Greenhouse-Geisser korrigierter Freiheitsgrade.

4.8.1 Deskriptive Statistiken

Für die Darstellung deskriptiver Maße wurden Mittelwerte und Standardabweichungen berechnet. Korrelationen zwischen den Fragebögen wurden über Pearson's Produkt-Moment-Korrelationskoeffizienten bestimmt. Unterschiede der Fragebogenmaße wurden anhand von t -Test für unabhängige Stichproben mit dem Zwischensubjektfaktor Geschlecht bestimmt.

4.8.2 Faktorenmodell

Für die Bestimmung depressions- und angstspezifischer Faktoren wurde eine Hauptkomponentenanalyse durchgeführt. In die Berechnung gingen die Mittel- bzw. Summenwerte der Angstfragebögen (ASI-3, ACQ, PSWQ, STAI-T, SPAI) und der Allgemeinen Depressionsskala (ADS-K) ein. Die Bestimmung der Faktorenanzahl erfolgte über den Eigenwert (Werte > 1 ; Kaiser-Guttman-Kriterium) und die Analyse des Screeplot. Die daraus resultierenden Faktoren wurden mit der Promax-Methode rotiert. Mittels Regression wurden konkrete Faktorwerte geschätzt, die anschließend mit den Summenwerten der beiden Skalen positiver und negativer Affekt des PANAS korreliert wurden. Lineare Strukturgleichungsmodelle wurden abschließend mit dem Programm AMOS berechnet. Überprüft wurden dabei die folgenden Modelle (s. Abbildung 4):

Modell 1 – dreifaktorielles Modell. Dieses Modell basiert auf Clark und Watson's (1991) Tripartite Modell. Es beinhaltet die drei latenten Variablen niedriger Positiver Affekt (nPA), Negativer Affekt (NA) und Physiologisches Hyperarousal (PH). Als Indikator für nPA diente dabei der depressionsspezifische Fragebogen ADS-K, für PH die Angstsensitivität (ASI-3). Mit NA wurden alle Fragebögen in Beziehung gesetzt.

Modell 2 – alternatives dreifaktorielles Modell. Aufgrund der Annahme, dass depressionsspezifische Symptome auch über die Fragebögen STAI-T und PSWQ erfasst werden, wurden diese zusätzlich zur ADS-K als Indikatoren für nPA in ein alternatives dreifaktorielles Modell aufgenommen.

Modell 3 – zweifaktorielles Modell. Verschiedene Studien berichten zweifaktorielle Lösungen, die die Zusammenhänge zwischen Angst und Depression abbilden (z.B. Buckby

et al., 2008; Ollendick et al., 2003). Es wurde deshalb ein Modell mit den beiden latenten Faktoren Depression (Indikatoren: ADS-K, STAI-T, PSWQ) und Angst (Indikatoren: ASI-3, ACQ, SPAI) geprüft.

Modell 4 – einfaktorielles Modell. Im vierten Modell wurden alle Fragebögen einem einzigen latenten Faktor *generelle Belastung* (General Psychological Distress) zugeordnet.

Als Datengrundlage der Modellberechnungen dienten die Summen- bzw. Mittelwerte der Angstfragebögen und der Allgemeinen Depressionsskala. Die Güte der Anpassung des Modells an die Daten wurde mit Hilfe der folgenden Parameter beurteilt (Schermelleh-Engel, Moosburger & Müller, 2003): Der Tucker Lewis Index (TLI) und der Comparative Fit Index (CFI). TLI-Werte unter .90 weisen auf eine schlechte Passung, Werte zwischen .90 und .95 auf einen zufriedenstellenden Fit und Werte zwischen .95 und 1.00 auf eine gute Modell-Passung hin. Eine zufriedenstellende Passung ist durch einen CFI größer .95 angezeigt, Werte ab .97 weisen auf einen guten Modell-Fit hin. Zusätzlich wurde der Root Mean Square Error of Approximation (RMSEA) bestimmt. RMSEA-Werte kleiner .05 weisen dabei auf eine gute, Werte zwischen .05 und .08 auf eine zufriedenstellende Modell-Passung hin. Für das Akaike Information Criterion (AIC) stehen keine definierten Fit-Indizes zur Verfügung, es ist jedoch für einen direkten Modellvergleich geeignet. Dabei weist das Modell mit dem kleinsten AIC-Wert die beste Passung auf. Auf die Beurteilung der Modellgüte anhand des χ^2 -Wertes wurde verzichtet, da dieser aufgrund seiner Abhängigkeit von der Stichprobengröße bei großen Stichproben einen wenig geeigneten Fit-Index darstellt (Schermelleh-Engel et al., 2003). Um fehlende Werte in die Berechnung mit einzubeziehen, wurde für die Analyse die Full Information Maximum Likelihood Schätzung verwendet.

4.8.3 Konditionierungsparadigma

Es wurden getrennt für die Bewertung der Valenz, des Arousals, der Kontingenzerwartung und für die SCR Allgemeine Lineare Modelle mit Messwiederholung (ALM) mit den Innersubjektfaktoren *Zeit* (Präakquisition PA, Akquisitionsblöcke A1, A2, A3) und dem Zwischensubjektfaktor *Stimulus* (CS+ vs. CS-) berechnet.

Modulation durch den Faktor Angst. Um die Modulation der abhängigen Variablen durch den Faktor Angst zu bestimmen, wurden anhand der Quartile die beiden Gruppen *hoch ängstlich* (75% Quartil) und *niedrig ängstlich* (25% Quartil) gebildet. Es wurden, wiederum getrennt für die einzelnen AVs, ALMs mit den Innersubjektfaktoren *Zeit* (PA, A1, A2, A3)

und *Stimulus* (CS+ vs. CS-) sowie dem Zwischensubjektfaktor *Angst* (hoch ängstlich vs. niedrig ängstlich) berechnet.

Modulation durch genetische Faktoren. Ein Einfluss genetischer Faktoren wurde jeweils für die einzelnen Genotypen (*Stathmin1*, *COMT* Val158Met, *BDNF* Val66Met) anhand der beschriebenen ALMs mit den Innersubjektfaktoren *Zeit* (PA, A1, A2, A3) und *Stimulus* (CS+ vs. CS-) sowie dem Zwischensubjektfaktor *Genotyp* (TT vs CT vs CC für *Stathmin1* bzw. Met/Met vs. Val/Met vs. Val/Val für *COMT* Val158Met bzw. Met+ vs. Val/Val für *BDNF* Val66Met) bestimmt.

Für signifikante Interaktionen wurden jeweils einfache Kontraste berechnet. Die Bestimmung von Unterschieden während der Präakquisition sowie post-hoc Mittelwertsvergleiche wurden anhand von *t*-Tests bei zwei bzw. über einfaktorielle ANOVAs bei drei zu vergleichenden Gruppen bestimmt.

Als Maß für die differentielle Konditionierung wurden für die experimentellen Phasen (PA, A1 bis A3), getrennt für die einzelnen AVs, CS+/CS-Differenzen berechnet. Eine Modulation dieser Differenzen durch die einzelnen UVs (Faktor Angst, Genotyp) wurde mittels *t*-Tests für unabhängige Stichproben bzw. einfaktoriellen ANOVAs bei mehr als zwei zu vergleichenden Stufen bestimmt.

4.8.4 Generalisierungstest

Die Bestimmung des Generalisierungsgradienten, charakterisiert durch die linearen und quadratischen Kurvenanteile, erfolgte getrennt für die Bewertung von Valenz, Arousal, und Kontingenzerwartung sowie der SCR anhand Allgemeiner Linearer Modelle mit Messwiederholung mit dem Innersubjektfaktor *Stimulus* (CS+, CS- GS1, GS2, GS3, GS4) sowie der nachfolgenden Berechnung polynomialer Kontraste. Die weitere Spezifizierung erfolgte anhand von *t*-Tests für abhängige Stichproben, indem jeder Generalisierungsstimulus dem CS- als Referenz gegenüber gestellt wurde. Dabei war die Generalisierung der Furchtreaktion durch eine signifikante Differenz des jeweiligen GS zum CS- definiert (Lissek et al, 2008, 2010).

Um eine Modulation der Generalisierung durch die unter 4.8.3 beschriebenen unabhängigen Variablen festzustellen wurden einzelne ALMs mit dem Innersubjektfaktor *Stimulus* sowie der jeweiligen UV (Faktor Angst, Genotyp) als Zwischensubjektfaktor berechnet. Für die einzelnen Stufen der UVs (hoch vs. niedrig ängstlich; *Stathmin1* TT vs.

CT vs. CC; *COMT* 158Met/Met vs. Val/Met, vs. Val/Val; *BDNF* 66Met+ vs. Val/Val) wurden zudem jeweils polynominale Kontraste in den ALMs bestimmt, um Unterschiede in den Generalisierungsgradienten kenntlich zu machen. Zusätzlich erfolgte, ebenfalls getrennt für die einzelnen Stufen der UVs, die Berechnung von CS-/GS Differenzen anhand von *t*-Tests für abhängige Stichproben um die Unterschiede in der Generalisierung zu spezifizieren.

4.8.5 Genotypisierung

Die Genotypisierung von *Stathmin1*, *COMT* Val158Met, und *BDNF* Val66Met wurde im Labor der Klinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie der Universität Würzburg durchgeführt. Die Extrahierung der Desoxyribonukleinsäure (DNS) erfolgte aus einer 18ml EDTA Blutprobe anhand standardisierter Protokolle (Brocke et al., 2010; Domschke et al., 2004, 2008; Ehlis et al., 2011; Hünnerkopf, Strobel, Gutknecht, Brocke & Lesch, 2007).

Stathmin1: Die DNS wurde mit Hilfe einer Polymerase Chain Reaction (PCR) vervielfältigt und führte zu einem 200bp PCR-Resultat. Für die PCR wurde ein 25µL Reaktionsansatz mit 2.5µL 10mM MgCl₂-Puffer, 1µL 2.5mM Nukleotide, jeweils 10pmol der Primer *Stathmin*-SNP1-F (5'-TGAGCTGTGATCTGGCTCTTGG -3') und *Stathmin*-SNP1-R (5'-CATGGAAACCATAGCAAGGAACG -3'), 1.5µL DNS, 0.2µL Taq und 17.8µL H₂O verwendet. Nach einer initialen Denaturierung bei 95°C für 3 Minuten folgten 34 Zyklen bei jeweils 95°C für 45 Sekunden, 62.3°C für 45 Sekunden und 72°C für 45 Sekunden und einem abschließenden Zyklus bei 72°C für 3 Minuten. Der Verdau von 13µL des PCR-Produktes wurde mit 1µL SacI, 2µL Puffer1 und 4µL H₂O für 2 Stunden bei 37°C durchgeführt und mit Hilfe eines Agarose Gels und Ethidiumbromid-Färbung visualisiert.

COMT Val158Met: Die Vervielfältigung der DNA mittels PCR erfolgte mit den Primern *COMT* 1F (5'-GGGGCCTACTGTGGCTACTC-3') und *COMT* 1R (5'-TTTTTCCAGGTCTGACAACG-3') und ergab ein 174bp PCR-Resultat. Die PCR erfolgte mit einem 25µL Reaktionsansatz aus 2.5µL 10× Goldstar, 1.5µL 25mM MgCl₂, je 10pmol der beiden Primer, 1µL DNS, 0.5µL House Taq und 16.5µL H₂O. Nach einer fünfminütigen Denaturierung bei 94°C folgten 35 Zyklen mit jeweils 94°C für 45 Sekunden, 58.4°C für 45 Sekunden, 72°C für 45 Sekunden und einem abschließenden Durchlauf bei 72°C für 5 Minuten. Der Verdau von 10µL PCR Produkt wurde mit 1µL *Nla*III, 2µL NEBuffer4 und

7 μ L H₂O für 3 Stunden bei 37°C durchgeführt. Die Auftrennung der Fragmente erfolgte in einem Agarose Gel (5%).

BDNF Val66Met: Die DNS führte nach der PCR zu einem 274bp Resultat. Für die PCR wurde ein 25 μ L Reaktionsansatz mit 2.5 μ L 15mM MgCl₂, 1 μ L 2,5 mM Nuk, 1 μ L DNS, jeweils 10pmol der Primer 5'-AAAGAAGCAAACATCCGAGGACAAG -3' und 5'-ATTCCTCCAGCAGAAAGAGAAGAGG -3', 0.5 μ L House Taq und 18 μ L H₂O verwendet. Nach einer initialen Denaturierung bei 95°C für 3 Minuten folgten 35 Zyklen bei jeweils 95°C für 45 Sekunden, 62°C für 45 Sekunden und 72°C für 45 Sekunden und einem abschließenden Zyklus bei 72°C für 3 Minuten. Der Verdau von 10 μ L des PCR-Produktes wurde mit 1 μ L *Nla*III, 2 μ L Puffer4 und 7 μ L H₂O für 3 Stunden bei 37°C durchgeführt und die Fragmente mit Hilfe eines Agarose Gels visualisiert.

Das Hardy-Weinberg Equilibrium (HWE) wurde mit dem Online Programm DeFinetti (<http://ihg.gsf.de/cgi-bin/hw/hwa1.pl>; T.F. Wienker, T.M. Strom; Zugriff November 2013) berechnet. In der vorliegenden Stichprobe zeigte sich keine signifikante Abweichung der *Stathmin1* (TT: 17.9%; CT: 51.2%; CC: 30.9%; $p = .64$) und *COMT* Val158Met (Met/Met: 28.3%; Val/Met: 50.4%; Val/Val: 21.3%; $p = .88$) Genotypverteilung vom HWE. Für den *BDNF* Val66Met Genotyp war die Met/Met Gruppe mit $n = 3$ (2.4%) unterrepräsentiert. Deshalb wurden die *BDNF* 66Met Homozygoten mit den Val/Met Trägern zu einer Gruppe (Met+) zusammengefasst (s. Hajcak et al., 2009; s. Hariri et al., 2003). Das HWE war für den *BDNF* Val66Met Genotypen gegeben (Met/Met = 2.4%; Val/Met = 32.2%; Val/Val = 65.3%; $p = .45$).

5 Ergebnisse

5.1. Deskriptive Statistiken - Fragebögen

Tabelle 2 zeigt die Mittelwerte mit Standardabweichungen der Fragebögen für die Gesamtstichprobe sowie getrennt für Männer und Frauen. Die geschlechtsspezifische Auswertung ergab für die Gruppe der Frauen signifikant höhere Werte für die Sorgenneigung (PSWQ; Frauen: $M = 44.96$, $SD = 8.97$; Männer: $M = 39.68$, $SD = 8.61$; $p = .001$). Für die weiteren Fragebögen traten keine Unterschiede zwischen Männern und Frauen auf (alle $p > .05$).

Tabelle 2. Mittelwerte und Standardabweichungen der verwendeten Fragebögen.

	Gesamtstichprobe		Frauen		Männer	
	$(N = 126)$		$(n = 69)$		$(n = 57)$	
	M	SD	M	SD	M	SD
ASI-3	14.17	7.63	13.39	7.38	15.11	7.89
ACQ	1.39	0.21	1.38	0.20	1.41	0.23
PSWQ	42.57	9.16	44.96	8.97	39.68	8.61
SPAI	1.67	0.80	1.66	0.82	1.68	0.79
STAI-T	35.92	7.54	35.88	7.69	35.96	7.42
ADS-K	7.68	5.92	7.39	6.01	8.04	5.84
NA	17.32	5.09	17.04	5.14	17.65	5.05
PA	35.47	4.33	35.45	3.93	35.49	4.81

ASI-3: Angstsensitivitätsindex 3; ACQ: Agoraphobic Cognitions Questionnaire, PSWQ: Penn State Worry Questionnaire, SPAI: Social Phobia and Anxiety Inventory, STAI-T: State-Trait-Angstinventar – Skala *Trait*, ADS-K: Allgemeine Depressionsskala – Kurzversion, PA: Skala *Positiver Affekt* (PANAS), NA: Skala *Negativer Affekt* (PANAS).

Mit Korrelationen zwischen $r = .24$ und $.64$ ergaben sich geringe bis starke Zusammenhänge zwischen den Angstfragebögen (s. Tabelle 3). Die stärkste Assoziation bestand hierbei mit $r = .64$ zwischen sozialer Angst (SPAI) und der generellen Neigung zu Angstreaktionen (STAI-T). Die Korrelationen der Angstfragebögen mit der Allgemeinen Depressionsskala ($r = .21$ bis $.62$) lagen ebenfalls im mittleren bis hohen Bereich. Die stärksten Assoziation mit Depressivität (ADS-K) wies dabei die generalisierte Neigung zu Angstreaktionen (STAI-T: $r = .62$) auf. Die Skala *Negativer Affekt* korrelierte mittel ($r = .27$ bis $.45$) mit den Angstfragebögen und der ADS-K. Es ergab sich ein nur schwacher negativer

Zusammenhang zwischen der Skala *Positiver Affekt* und den Angstfragebögen ASI-3 ($r = -.14$) und ACQ ($r = -.16$). Der stärkste negative Zusammenhang bestand zwischen *Positiver Affekt* und STAI-T ($r = -.54$). Die weiteren Fragebögen (PSWQ, SPAI, ADS-K) waren auf einem mittleren bis knapp hohem Niveau negativ mit der Skala *Positiver Affekt* korreliert ($r = -.35$ bis $-.49$).

Tabelle 3. Produkt-Moment-Korrelationen nach Pearson ($N = 126$).

	ASI-3	ACQ	PSWQ	SPAI	STAI-T	ADS-K	NA	PA
ASI-3	-							
ACQ	.50**	-						
PSWQ	.37**	.24**	-					
SPAI	.50**	.49**	.50**	-				
STAI-T	.41**	.33**	.62**	.64**	-			
ADS-K	.21*	.30**	.39**	.38**	.62**	-		
NA	.30**	.39**	.27**	.37**	.45**	.36**	-	
PA	-.14	-.16	-.35**	-.49**	-.54**	-.42**	-.05	-

ASI-3: Angstsensitivitätsindex 3, ACQ: Agoraphobic Cognitions Questionnaire, PSWQ: Penn State Worry Questionnaire, SPAI: Social Phobia and Anxiety Inventory, STAI-T: State-Trait-Angstinventar – Skala *Trait*, ADS-K: Allgemeine Depressionsskala – Kurzversion, PA: Skala *Positiver Affekt* (PANAS), NA: Skala *Negativer Affekt* (PANAS)

** $p < .01$

* $p < .05$

5.2 Faktorenmodell

5.2.1 Hauptkomponentenanalyse

Die Hauptkomponentenanalyse der fünf Angstfragebögen und der Allgemeinen Depressionsskala erbrachte nach dem Kaiser-Guttman-Kriterium (Eigenwert > 1) einen ersten Faktor der zu 53% Varianzaufklärung beitrug. Anhand des Screeplots erfolgte die Auswahl eines zweiten Faktors, der weitere 17% Varianzaufklärung leistete. Der Einfluss weiterer Faktoren erwies sich jeweils als sehr gering. Tabelle 4 zeigt die Ladungen der einzelnen Fragebögen auf die beiden Faktoren, die im Folgenden als *Depression* und *Angst* bezeichnet werden, nach Promax-Rotation. Die Ladungen auf dem Faktor *Depression* lagen im Bereich .78 bis .91 mit dem höchsten Wert für STAI-T. Als stärkste Marker für den Faktor *Angst*, für den sich Ladungen zwischen .74 und .85 ergaben, erwiesen sich der ASI-3 und der ACQ.

Tabelle 4. Strukturmatrix der Hauptkomponenten nach Promax-Rotation.

	Faktor <i>Depression</i>	Faktor <i>Angst</i>
STAI-T	.91	.51
ADS-k	.79	.28
PSWQ	.78	.43
ASI-3	.40	.85
ACQ	.36	.84
SPAI	.70	.74

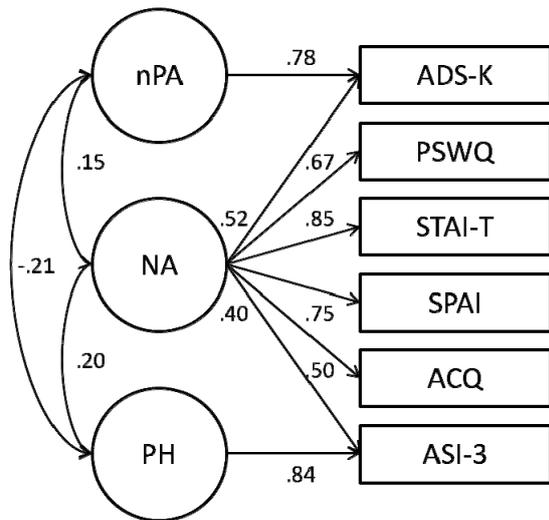
ASI-3 Angstsensitivitätsindex 3, ACQ: Agoraphobic Cognitions Questionnaire, PSWQ: Penn State Worry Questionnaire, SPAI: Social Phobia and Anxiety Inventory, STAI-T: State-Trait-Angstinventar – Skala *Trait*, ADS-K: Allgemeine Depressionsskala – Kurzversion. Faktor *Depression*: Eigenwert 3.20, Varianzaufklärung 53%; Faktor *Angst*: Eigenwert 0.99, Varianzaufklärung 17%.

Mittels Regression erfolgte die Schätzung von Faktorwerten. Deren Korrelation mit der Skala *Negativer Affekt* des PANAS ergab jeweils signifikante mittlere Zusammenhänge für den Faktor *Angst* ($r = .42$; $p < .001$) und für den Faktor *Depression* ($r = .44$; $p < .001$). Die Skala *Positiver Affekt* des PANAS war auf einem hohen Niveau signifikant negativ mit dem Faktor *Depression* korreliert ($r = -.56$; $p < .001$) und mittel negativ mit dem Faktor *Angst* ($r = -.26$; $p = .003$).

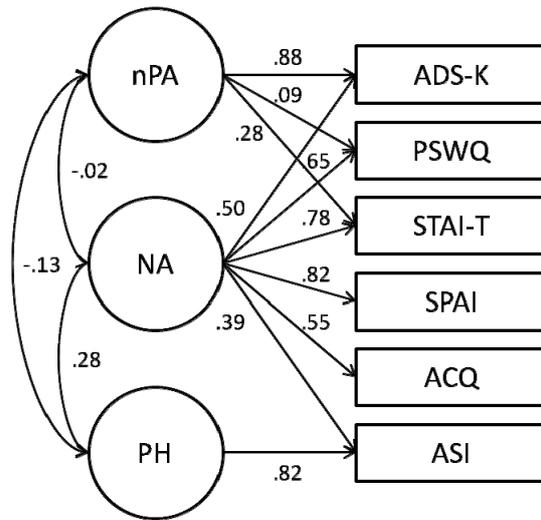
5.2.2 Strukturgleichungsmodelle

Die Ergebnisse der Linearen Strukturgleichungsmodelle (s. Abbildung 4) sind Tabelle 5 zu entnehmen. Für das dreifaktorielle Modell (Modell 1) wiesen die Fit-Indizes insgesamt auf eine schlechte Passung des Modells hin (TLI = .79; CFI = .89; RMSEA = .17). Auch die alternative dreifaktorielle Lösung (Modell 2), in der neben der ADS-K die Fragebögen STAI-T und PSWQ als Indikatoren für nPA hinzugefügt wurden, wies nur unzureichende Fit-Indizes auf (TLI = .82; CFI = .93; RMSEA = .16). Im Gegensatz dazu bildete das zweifaktorielle Modell (Modell 3) die Daten insgesamt gut ab. Neben einem geringeren AIC (AIC = 56.74) ergaben sich gute (TLI = .93; CFI = .96) bis zufriedenstellende (RMSEA = .08) Fit-Indizes. Zwischen den latenten Komponenten *Angst* und *Depression* zeigte sich dabei eine sehr hohe Korrelation ($r = .75$), was auf eine nahezu kolineare Beziehung der beiden Konstrukte hinweist. Trotz dieser hohen Korrelation führte die Vereinfachung auf eine einfaktorische Lösung (Modell 4) zu einer deutlichen Abnahme der Modellgüte (TLI = .78; CFI = .87; RMSEA = .18; AIC = 80.04).

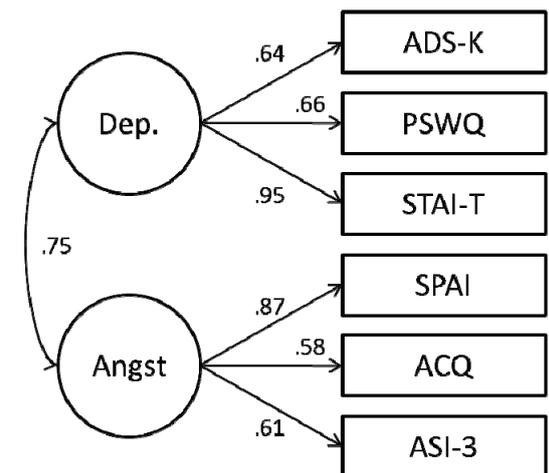
Modell 1: 3-faktorielle Lösung



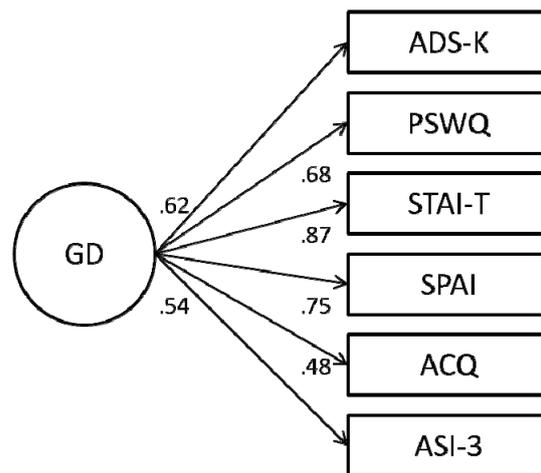
Modell 2: alternative 3-faktorielle Lösung



Modell 3: 2-faktorielle Lösung



Modell 4: 1-faktorielle Lösung



Modell 5: erweiterte 2-faktorielle Lösung

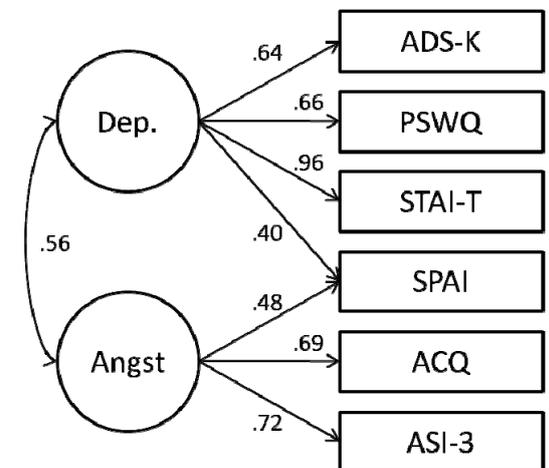


Abbildung 4. Lineare Strukturgleichungsmodelle.

Rechtecke stellen beobachtete Variablen (Indikatoren) dar, Kreise nicht beobachtete (latente) Variablen; Pfeile symbolisieren Pfade mit den jeweiligen Beta-Koeffizienten, Doppelpfeile symbolisieren Korrelationen. nPA = niedriger positiver Affekt, NA = negativer Affekt, PH = physiologisches Hyperarousal, Dep = Depression, GD = general psychological distress.

Tabelle 5. Modellgüteindizes der Strukturgleichungsmodelle.

	χ^2	<i>df</i>	<i>p</i>	TLI	CFI	RMSEA	AIC
Modell 1	38.19	8	<.001	.79	.89	.17	76.19
Modell 2	25.79	6	<.001	.82	.93	.16	67.79
Modell 3	18.74	8	.016	.93	.96	.08	56.74
Modell 4	44.04	9	<.001	.78	.87	.18	80.04
Modell 5	10.24	7	.175	.97	.99	.06	50.24

TLI = Tucker Lewis Index, CFI = Comparative Fit Index, RMSEA = Root Mean Square Error of Approximation, AIC = Akaike Information Criterion.

In der Hauptkomponentenanalyse legte die Anordnung im Faktorenraum (s. Anhang B) nahe, dass der Fragebogen SPAI sowohl dem Faktor Angst als auch dem Faktor Depression gleichwertig zugeordnet ist. Bestätigt wurde dies durch vergleichbar hohe Ladungen auf beiden Faktoren (s. Tabelle 4). In Folge wurde das zweifaktorielle Modell insofern modifiziert als dass der Fragebogen SPAI sowohl mit dem Faktor Depression als auch mit dem Faktor Angst in Beziehung gesetzt wurde (s. Abbildung 4, Modell 5). Dadurch konnte eine deutliche Reduktion der Korrelation zwischen den beiden Faktoren erreicht werden, auch wenn diese weiterhin hoch korreliert blieben ($r = .56$). Es zeigte sich zudem eine deutliche Zunahme der Modellgüte mit insgesamt guten bis sehr guten Fit-Indizes (s. Tabelle 5). Dennoch war es nicht möglich, anhand der Hauptkomponentenanalyse einen dritten Faktor für weitere Berechnungen zu bestimmen. Es ist anzunehmen, dass der Fragebogen SPAI in einem hierarchischen Modell einen übergeordneten Faktor (ähnlich der Komponente *General Psychological Distress*) repräsentiert, dem die beiden Faktoren Depression und Angst untergeordnet sind.

Die χ^2 -Statistiken waren mit $N = 126$ erwartungsgemäß für alle geprüften Modelle hoch signifikant ($p < .001$) mit den niedrigsten Werten für Modell 5 ($\chi^2 = 10.24$) und Modell 3 ($\chi^2 = 18.74$).

5.3 Furchtakquisition

5.3.1 Verbale Maße

Im Bezug auf das Allgemeinbefinden beschrieben die Versuchspersonen in Folge des Experiments eine Zunahme an Müdigkeit (Differenz = 1.86, $t(123) = 11.23$, $p < .001$) und im Stresserleben (Differenz = 0.70, $t(123) = 5.16$, $p < .001$). Der UCS wurde in seiner Valenz als sehr negativ ($M = 2.53$, $SD = 1.19$) und mit einem hohen Arousal ($M = 6.88$, $SD = 1.63$) bewertet.

Präakquisition:

Wie Tabelle 6 und Abbildung 5 zeigen, wurde die Valenz sowohl des CS+ ($M = 4.93$, $SD = 1.84$) als auch des CS- ($M = 5.05$, $SD = 1.72$) nach der Präakquisitionsphase auf einem mittleren Niveau, d.h. neutral, bewertet. Beide Stimuli erwiesen sich als wenig bis mittel aufregend (Arousal, CS+: $M = 3.90$, $SD = 2.13$; CS-: $M = 3.65$, $SD = 2.14$). Die t -Tests für unabhängige Stichproben ergaben entsprechend keine signifikanten Unterschiede zwischen CS+ und CS- in der Bewertung der Valenz (Differenz = 0.12, $t(125) = 0.56$, $p = .560$) und des Arousals (Differenz = 0.25, $t(125) = 1.04$, $p = .301$). Im Gegensatz dazu lag die Kontingenzerwartung für den CS+ mit 47.86% am Ende der Präakquisition signifikant über der des CS- mit 39.52% (Differenz = 8.33, $t(125) = 2.44$, $p = .016$).

Tabelle 6. Furchtkonditionierung: Deskriptive Statistiken. Bewertung von Valenz, Arousal und Kontingenzerwartung (%). Hautleitfähigkeitsreaktion SCR (μS). Mittelwerte (M) und Standardabweichungen (SD).

		Valenz		Arousal		Kontingenzerwartung		SCR	
		$N = 126$		$N = 126$		$N = 126$		$N = 75$	
		M	SD	M	SD	M	SD	M	SD
Präakquisition	CS+	4.93	1.84	3.90	2.13	47.86	29.27	0.098	0.116
	CS-	5.05	1.72	3.65	2.14	39.52	27.10	0.080	0.111
Akquisition 1	CS+	3.61	1.69	6.19	1.99	69.21	24.09	0.124	0.112
	CS-	5.81	1.71	3.35	1.92	32.70	24.54	0.082	0.099
Akquisition 2	CS+	3.32	1.86	6.44	1.90	78.89	21.66	0.127	0.139
	CS-	6.03	1.81	3.24	1.99	24.52	22.72	0.065	0.088
Akquisition 3	CS+	3.45	2.02	6.33	2.02	82.94	20.67	0.122	0.115
	CS-	6.37	1.76	2.90	1.86	17.46	21.28	0.047	0.069

Akquisition:

Im Allgemeinen Linearen Modell mit Messwiederholung ergab sich jeweils ein signifikanter Haupteffekt *Zeit* für die Valenz ($F(2.36, 295.08) = 3.85, p = .017$), das Arousal ($F(2.54, 317.74) = 42.49, p < .001$) und die Kontingenzerwartung ($F(2.10, 261.92) = 15.12, p < .001$) sowie ein signifikanter Haupteffekt *Stimulus* für die Valenz ($F(1, 125) = 116.91, p < .001$), das Arousal ($F(2.41, 300.68) = 92.09, p < .001$) und die Kontingenzerwartung ($F(1, 125) = 301.54, p < .001$). Des Weiteren zeigte sich eine signifikante Interaktion *Zeit* × *Stimulus* für die Valenz ($F(2.35, 294.07) = 64.61, p < .001$), das Arousal ($F(2.41, 300.68) = 92.09, p < .001$) und die Kontingenzerwartung ($F(2.06, 257.07) = 126.11, p < .001$).

Die Kontraste weisen dabei auf eine im Vergleich zur Präakquisition signifikante Differenz der CS-Valenzen bereits nach dem ersten Akquisitionsblock hin ($F(1, 125) = 84.36, p < .001$), die über Akquisitionsblock 2 ($F(1, 125) = 99.29, p < .001$) und Akquisitionsblock 3 ($F(1, 125) = 102.89, p < .001$) weiter fortbestand. In Folge der Akquisition wurde an deren Ende die Valenz des CS+ schließlich in einem aversiven Wertebereich eingestuft ($M = 3.45, SD = 2.02$) während im Vergleich dazu die Bewertung des CS- positiv ausfiel ($M = 6.37, SD = 1.76$).

Vergleichbare Ergebnisse fanden sich für die Bewertung des Arousal mit signifikanten Kontrasten für Akquisitionsblock 1 ($F(1, 125) = 117.86, p < .001$), Akquisitionsblock 2 ($F(1, 125) = 150.28, p < .001$) und Akquisitionsblock 3 ($F(1, 125) = 146.95, p < .001$). Infolge der Koppelung an den UCS führte der CS+ am Ende der Akquisition zu einer erhöhten Einschätzung des Erregungsniveaus ($M = 6.33, SD = 2.02$). Im Vergleich dazu war der CS- mit einem geringeren Stressniveau assoziiert ($M = 2.90, SD = 1.86$).

Für die Kontingenzerwartung zeigten die Kontraste ebenfalls eine im Vergleich zur Präakquisition signifikante CS-Differenz bereits nach dem ersten Akquisitionsblock ($F(1, 125) = 67.19, p < .001$), wie auch nach dem zweiten Akquisitionsblock ($F(1, 125) = 162.15, p < .001$) und am Ende der Akquisition ($F(1, 125) = 193.36, p < .001$). Im Vergleich zur Präakquisition ergab sich am Ende der Akquisition eine höhere Erwartung der CS-UCS Kontingenz für den CS+ ($M = 82.94\%, SD = 20.67$) während der CS- mit einer geringeren Erwartung eines nachfolgenden UCS assoziiert war ($M = 17.46\%, SD = 21.28$). Dabei lag die Kontingenzerwartung mit 83% für den CS+ über der tatsächlichen Kontingenz von 75%. Zwar reduzierte sich im Verlauf die Kontingenzerwartung des CS-, lag nach der

Akquisitionsphase immer noch bei 17.5%, obwohl diesem Stimulus nie ein UCS gefolgt war.

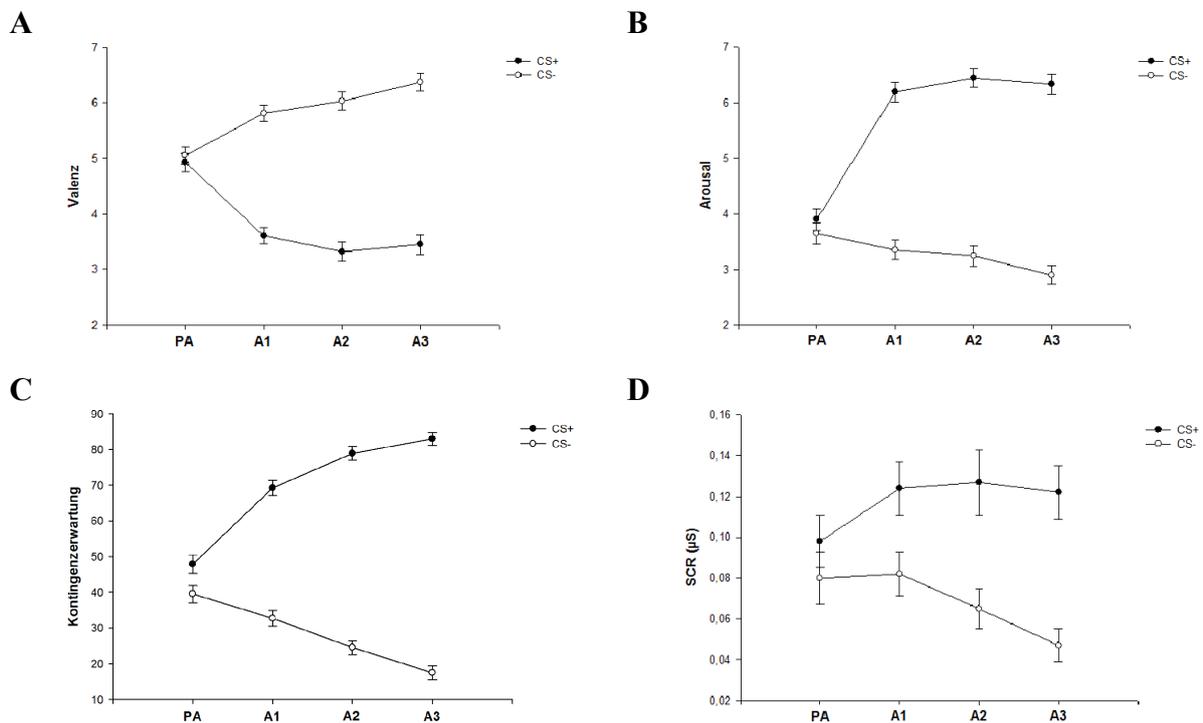


Abbildung 5. Furchtkonditionierung: Verlauf der Bewertung von Valenz (A), Arousal (B) und Kontingenzerwartung (C) sowie SCR (D).

PA = Präakquisition, A1-A3 = Akquisitionsblöcke 1 bis 3. Mittelwerte und Standardfehler. Kontingenzerwartung in %, SCR in μS .

Insgesamt belegen die vorliegenden Ergebnisse eine erfolgreiche differentielle Konditionierung während der Akquisitionsphasen. Während sowohl der CS+ als auch der CS- nach der Präakquisition neutral und wenig bis mittel aufregend bewertet wurden, zeigte sich am Ende der Akquisition eine signifikante Differenz der CS-Valenzen (Differenz = 2.91, $t(125) = 11.65$, $p < .001$) und des Arousal (Differenz = 3.43, $t(125) = 14.84$, $p < .001$). Auch führte die Koppelung des CS+ mit dem UCS zu einer signifikanten Differenz der Kontingenzerwartungen zwischen CS+ und CS- (Differenz = 65.48%, $t(125) = 23.50$, $p < .001$).

5.3.2. SCR

Präakquisition:

Wie Tabelle 6 und Abbildung 5 zeigen, führte die Präsentation des CS+ und des CS- während der Präakquisition zu einer vergleichbar hohen Hautleitfähigkeitsreaktion. Der t -

Tests für gepaarte Stichproben ergab entsprechend keinen signifikanten Unterschied der SCR zwischen CS+ und CS- (Differenz = 0.019, $t(74) = 1.50$, $p = .139$).

Akquisition:

Im Allgemeinen Linearen Modell mit Messwiederholung ergab sich kein signifikanter Haupteffekt *Zeit* ($F(2.63, 194.84) = 0.935$, $p = .415$). Als signifikant erwiesen sich der Haupteffekt *Stimulus* ($F(1, 74) = 43.67$, $p < .001$) sowie die Interaktion *Zeit* × *Stimulus* ($F(3, 222) = 3.48$, $p = .017$). Wie Abbildung 6 zeigt, kam es im ersten Akquisitionsblock beim CS+ zu einem Anstieg der SCR, während diese ausgehend von der Präakquisition für den CS- unverändert blieb. Erst durch ein Absinken der SCR auf den CS- hin stellte sich eine signifikante Differenz zum CS+ im zweiten (Kontrast: $F(1, 74) = 4.78$, $p = .032$) und dritten Akquisitionsblock (Kontrast: $F(1, 74) = 7.93$, $p = .006$) ein.

Während somit sowohl der CS+ als auch der CS- während der Präakquisition zu einer vergleichbaren SCR führten, bewirkte die Koppelung des UCS an den CS+ während der Akquisition an deren Ende eine Erhöhung der SCR auf den CS+ hin ($M = 0.122$, $SD = 0.115$). Im Vergleich dazu fiel die SCR auf den CS- hin ab ($M = 0.047$, $SD = 0.069$). Die signifikante Differenz der SCR zwischen CS+ und CS- am Ende der Akquisition (Differenz = 0.075, $t(74) = 5.69$, $p < .001$) weist dabei auf eine erfolgreiche differentielle Konditionierung hin.

5.4 Generalisierungstest

5.4.1 Verbale Maße

Tabelle 7 und Abbildung 6 zeigen die Ergebnisse des Generalisierungstests für die Bewertung der Valenz, des Arousals und der Kontingenzerwartung. Die Allgemeinen Linearen Modelle mit Messwiederholung ergaben jeweils einen signifikanten Haupteffekt *Stimulus* für die Valenz ($F(3.06, 382.05) = 89.16$, $p < .001$), das Arousal, ($F(3.13, 391.80) = 112.67$, $p < .001$) und die Kontingenzerwartung ($F(2.93, 366.23) = 314.57$, $p < .001$).

Valenz:

Die für den Haupteffekt berechneten polynominalen Kontraste wiesen die für die Generalisierung charakteristischen signifikanten linearen ($F(1, 125) = 132.76$, $p < .001$) und quadratischen ($F(1, 125) = 112.73$, $p < .001$) Anteile des Kurvenverlaufs auf. Der t -Tests für

abhängige Stichproben zeigte nach FDR-Korrektur (Kriterium = .010) eine signifikante Differenz zwischen CS+ und CS- (Differenz = 2.60, $t(125) = 11.12$, $p < .001$) und belegt somit eine Aufrechterhaltung der konditionierten Furchtreaktion über den Generalisierungstest hinweg. Im Vergleich zum CS- als Referenzstimulus ergab sich kein Unterschied zum GS4 (Differenz = 0.23, $t(125) = 1.80$, $p = .074$), zum GS3 (Differenz = 0.30, $t(125) = 1.94$, $p = .055$) sowie zum GS2 (Differenz = 0.24, $t(125) = 1.39$, $p = .167$). Die im Vergleich zum CS- signifikant geringere Valenz des GS1 (Differenz = 1.25, $t(125) = 6.10$, $p < .001$) weist auf eine Generalisierung der konditionierten Furchtreaktion für diesen Stimulus hin.

Tabelle 7. Generalisierungstest: Deskriptive Statistiken. Bewertung von Valenz, Arousal und Kontingenzerwartung (%). Hautleitfähigkeitsreaktion SCR (μS). Mittelwerte (M) und Standardabweichungen (SD).

		Valenz <i>N</i> = 126		Arousal <i>N</i> = 126		Kontingenzerwartung <i>N</i> = 126		SCR <i>N</i> = 75	
		<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>
Generalisierung	CS+	3.68	1.72	5.71	2.23	71.27	23.15	0.091	0.106
	GS1	5.03	1.72	4.56	2.14	38.73	29.56	0.047	0.058
	GS2	6.04	1.70	3.21	1.92	18.41	21.74	0.062	0.079
	GS3	6.58	1.53	2.72	1.81	12.94	16.97	0.048	0.058
	GS4	6.51	1.57	2.50	1.57	10.40	14.55	0.044	0.055
	CS-	6.28	1.90	2.62	1.76	7.86	13.66	0.039	0.062

CS = konditionierte Stimuli, GS1 - GS4 = Generalisierungsstimulus 1 bis 4.

Arousal:

Für das Arousal ergaben sich vergleichbare Ergebnisse mit signifikanten linearen ($F(1, 125) = 204.19$, $p < .001$) und quadratischen ($F(1, 125) = 85.85$, $p < .001$) Anteilen im Kurvenverlauf. Der t -Tests für abhängige Stichproben zeigte nach FDR-Korrektur (Kriterium = .010) ebenfalls eine signifikante Differenz zwischen CS+ und CS- (Differenz = 3.10, $t(125) = 13.85$, $p < .001$). Im Vergleich zum CS- als Referenzstimulus ergab sich kein signifikanter Unterschied zum GS4 (Differenz = 0.12, $t(125) = 1.16$, $p = .247$) und zum GS3 (Differenz = 0.10, $t(125) = 0.69$, $p = .491$). Das im Vergleich zum CS- signifikant erhöhte Arousal des GS2 (Differenz = 0.60, $t(125) = 3.56$, $p = .001$) weist auf eine Generalisierung der konditionierten Furchtreaktion bereits auf diesen Stimulus hin. Ein nochmals höheres

Arousal, und somit ebenfalls eine generalisierte Reaktion, ergab sich für den GS1 (Differenz = 1.94, $t(125) = 9.16$, $p < .001$).

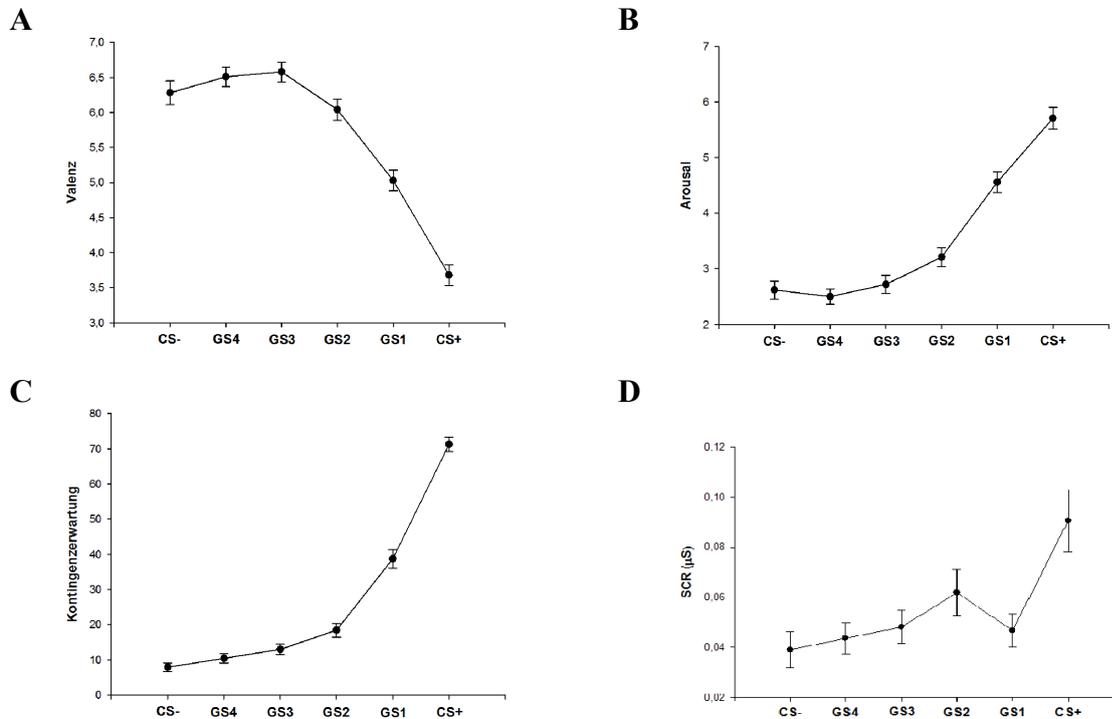


Abbildung 6. Generalisierungstest: Bewertung von Valenz (A), Arousal (B) und Kontingenzerwartung (C) sowie SCR (D).

CS = konditionierte Stimuli, GS1 - GS4 = Generalisierungsstimulus 1 bis 4. Mittelwerte, Standardfehler, Kontingenzerwartung in %, SCR in μS .

Kontingenzerwartung:

Die Kontraste weisen auf signifikante lineare ($F(1, 125) = 744.69$, $p < .001$), quadratische ($F(1, 125) = 233.90$, $p < .001$) und kubische ($F(1, 125) = 29.22$, $p < .001$) Anteile im Kurvenverlauf hin. Der t -Tests für abhängige Stichproben zeigte nach FDR-Korrektur (Kriterium = .050) wiederum eine signifikante Differenz zwischen CS+ und CS- (Differenz = 63,41, $t(125) = 28,90$, $p < .001$). Dabei lag die Kontingenzerwartung von 71% für den CS+ deutlich über der tatsächlichen Kontingenz von 50% während des Generalisierungstests und entspricht nahezu der Kontingenz von 75% während der Akquisition. Im Vergleich zum CS- erwies sich die Kontingenzerwartung für alle GS signifikant erhöht (alle $p < .010$) und weist damit auf eine frühe Generalisierung, bereits ab dem ersten Generalisierungsstimulus, hin. Die deskriptiven Statistiken zeigten eine

geringfügig erhöhte Kontingenzschätzungen für den GS4 (Differenz = 2.54%, $t(125) = 3.33$, $p < .001$) und den GS3 (Differenz = 5.08, $t(125) = 4.14$, $p = .001$). Höhere Kontingenzschätzungen im Vergleich zum CS- fanden sich für den GS2 (Differenz = 10.56, $t(125) = 6.30$, $p < .001$) sowie für den GS1 (Differenz = 30.87, $t(125) = 12.48$, $p < .001$).

5.4.2 SCR

Tabelle 7 und Abbildung 6-D zeigen die Werte und den Verlauf der SCR für den Generalisierungstest. Das Allgemeine Lineare Modell mit Messwiederholung ergab einen signifikanten Haupteffekt *Stimulus* ($F(3.49, 258.43) = 7.84$, $p < .001$). Die Kontraste wiesen signifikante lineare ($F(1, 74) = 12.61$, $p = .001$), quadratische ($F(1, 74) = 3.83$, $p = .054$) und kubische ($F(1, 74) = 6.32$, $p = .014$) Anteile im Kurvenverlauf auf. Der t -Tests für abhängige Stichproben zeigte nach FDR-Korrektur (Kriterium = .010) eine signifikante Differenz zwischen CS+ und CS- (Differenz = 0.052, $t(74) = 3.82$, $p < .001$) und weist damit auf eine Aufrechterhaltung der konditionierten Fruchtreaktion während des Generalisierungstests hin. Im Vergleich zum CS- als Referenzstimulus ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zu den Generalisierungsstimuli (GS4: Differenz = 0.005, $t(74) = 0.64$, $p = .526$; GS3: Differenz = 0.009, $t(74) = 1.14$, $p = .257$; GS2: Differenz = 0.023, $t(74) = 2.34$, $p = .021$; GS1: Differenz = 0.008, $t(74) = 0.84$, $p = .403$). Ein typischer Generalisierungsgradient der konditionierten Furchtreaktion ist folglich in den Verläufen der SCR nicht abgebildet.

Wie Abbildung 6 zeigt folgt die SCR im Vergleich zu den Rating-Daten nicht dem charakteristischen Verlauf eines Generalisierungsgradienten, sondern weist eine Auslenkung nach unten auf den dem CS+ ähnlichsten Generalisierungsstimulus (GS1) auf. Die Verläufe der SCR wurden in Folge zusätzlich getrennt für den ersten und zweiten Teil des Generalisierungstest betrachtet (s. Abbildung 7). In der ersten Hälfte zeigte sich im Vergleich zum CS- als Referenz eine signifikant (FDR-Kriterium = .006) höhere SCR auf den GS2 (Differenz = 0.058, $t(74) = 3.06$, $p = .003$). Keine Unterschiede fanden sich für den GS3 (Differenz = 0.009, $t(74) = 0.94$, $p = .352$), für den GS4 (Differenz = 0.007, $t(74) = 0.73$, $p = .470$) sowie, wie eigentlich für einen Generalisierungseffekt zu erwarten wäre, für den GS1 (Differenz = 0.001, $t(74) = 0.08$, $p = .933$). Im zweiten Teil des Generalisierungstests stellte sich die SCR in einem flachen Verlauf dar (s. Abbildung 7-B). Entsprechend ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Generalisierungsstimuli und dem CS- (Differenzen = 0.009 bis 0.035, $t(74) = 1.04$ bis 1.83, alle $p > .05$).

Die Unterschiede zwischen den beiden Testhälften legen nahe, dass die Versuchspersonen im Verlauf eine bessere Differenzierung zwischen den Generalisierungsstimuli und dem CS+ lernen, insofern im zweiten Teil keine SCR-Potenzierung auf diese mehr erfolgt.

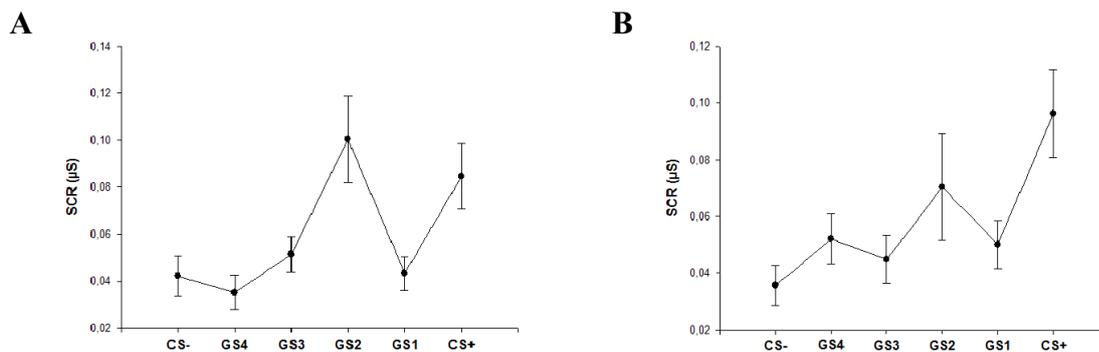


Abbildung 7. Generalisierungstest getrennt in die erste (A) und zweite Hälfte (B). Hautleitfähigkeitsreaktion SCR in μS . CS = konditionierte Stimuli, GS1 - GS4 = Generalisierungsstimulus 1 bis 4. Mittelwerte, Standardfehler.

5.5 Modulation der konditionierten Furchtreaktion und deren Generalisierung durch den Faktor Angst

5.5.1 Furchtakquisition

5.5.1.1 Verbale Maße

Zur Prüfung einer Modulation der konditionierten Furchtreaktion durch den Faktor Angst wurden für diesen anhand der Quartile Extremgruppen gebildet. Das 25% Quartil umfasste dabei Probanden mit einer geringen Ausprägung des Faktors, während das 75% Quartil die hochängstliche Gruppe abbildete. Die Gruppengröße betrug jeweils $n = 31$ Versuchspersonen. Die Einschätzung der Valenz, des Arousal sowie der Kontingenzerwartung der CS, stratifiziert nach dem Ausprägungsgrad des Angstfaktors, sind Abbildung 8 und Tabelle A-1 im Anhang zu entnehmen.

Für die Bewertung des UCS am Ende des Experiments ergab sich ein Trend für eine negativere Valenzeinschätzung der hoch ängstlichen (Differenz = 0.60, $t(60) = 1.94$, $p = .057$). Diese Gruppe schätzte zudem das Arousal signifikant höher ein (Differenz = 1.18, $t(60) = 2.83$, $p = .006$).

Präakquisition:

Während der Präakquisition bewerteten die hoch ängstlichen im Vergleich zu den niedrig ängstlichen Versuchspersonen die Valenz des CS- signifikant negativer (Differenz = 1.10, $t(60) = 2.78$, $p = .007$), während sich kein Unterschied für den CS+ ergab (Differenz = 0.58, $t(60) = 1.28$, $p = .205$). Die Bewertung des Arousal fiel in der Gruppe der hoch Ängstlichen sowohl für den CS+ (Differenz = 1.81, $t(60) = 3.52$, $p = .001$) als auch für den CS- (Differenz = 1.39, $t(60) = 2.71$, $p = .009$) signifikant höher aus. In der Gruppe der hoch Ängstlichen war die Kontingenzerwartung im Vergleich zu den niedrig Ängstlichen für den CS- signifikant erhöht (Differenz = 14.19, $t(60) = 2.17$, $p = .034$), nicht jedoch für den CS+ (Differenz = 9.03, $t(60) = 1.18$, $p = .243$). Für keine der drei verbalen Maße ergab sich eine unterschiedliche CS+/CS- Differenz zwischen den beiden Gruppen ($t(60) = 0.56 - 0.91$, alle $p > .05$).

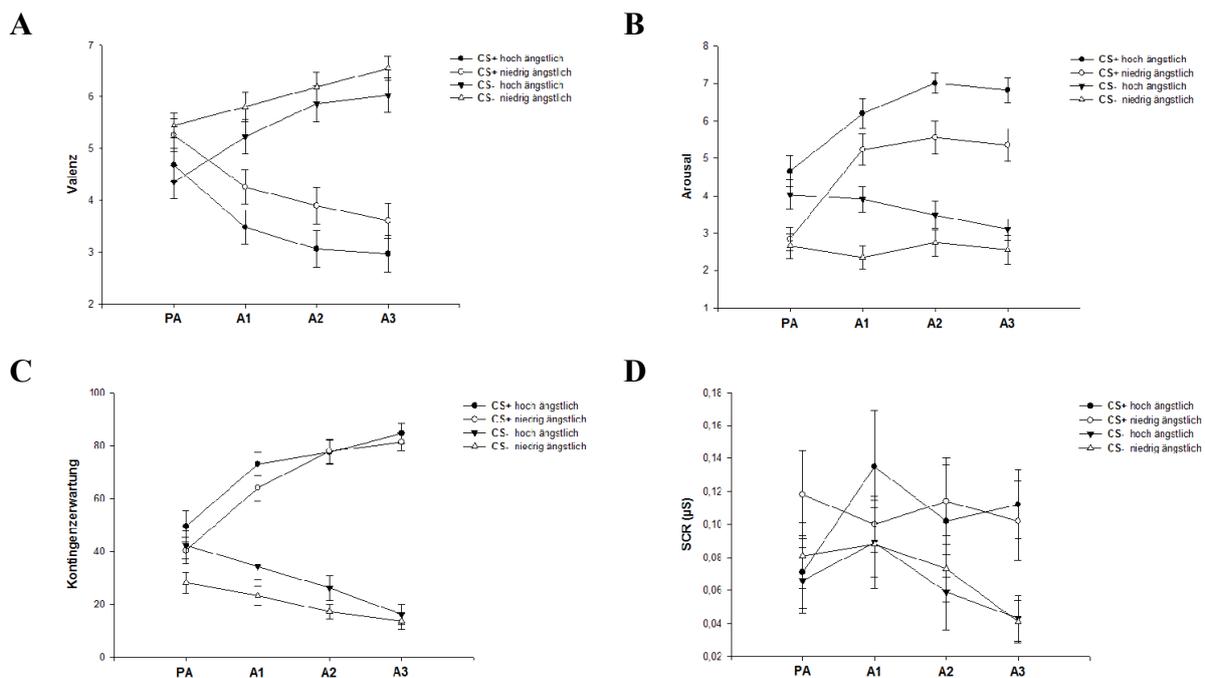


Abbildung 8. Furchtkonditionierung statistiziert nach dem Faktor Angst (hoch vs. niedrig ängstlich).

Verlauf der Bewertung von Valenz (A), Arousal (B) und Kontingenzerwartung (C) sowie SCR (D). PA = Präakquisition, A1-A3 = Akquisitionsblöcke 1 bis 3. Mittelwerte und Standardfehler. Kontingenzerwartung in %, SCR in μS .

Akquisition:

Im Allgemeinen Linearen Modell mit Messwiederholung ergab sich ein signifikanter Haupteffekt *Zeit* für das Arousal ($F(2.59, 155.24) = 21.89, p < .001$) und die Kontingenzerwartung ($F(2.13, 127.64) = 9.41, p < .001$), ein signifikanter Haupteffekt *Stimulus* für die Valenz ($F(1, 60) = 48.91, p < .001$), das Arousal ($F(1, 60) = 66.05, p < .001$) und die Kontingenzerwartung ($F(1, 60) = 198.11, p < .001$) sowie eine signifikante Interaktion *Zeit* × *Stimulus* für die Valenz ($F(2.60, 156.14) = 42.11, p < .001$), das Arousal ($F(2.27, 136.05) = 72.82, p < .001$) und die Kontingenzerwartung ($F(2.30, 138.09) = 59.80, p < .001$).

Des Weiteren erwiesen sich, unter Einbezug des Angstfaktors, für die Valenz die Interaktionen „Angst“ × *Stimulus* ($F(1, 60) = 0.03, p = .875$), „Angst“ × *Zeit* ($F(2.27, 135.99) = 0.35, p = .732$) und „Angst“ × *Stimulus* × *Zeit* ($F(2.60, 156.14) = 1.07, p = .362$) als nicht signifikant. Auch wenn Abbildung 8-A eine negativere Valenzbewertung des CS+ durch die hoch ängstlichen nahe legt, ergab sich hierbei lediglich ein Trend im zweiten Akquisitionsblock (Differenz = 0.84, $t(60) = 1.69, p = .096$). Für die CS+ < CS- Differenzen ergaben sich in keiner Akquisitionsphase Unterschiede zwischen den beiden Gruppen ($t(60) = 0.21 - 0.80$, alle $p > .05$).

Für das Arousal waren die Interaktion „Angst“ × *Stimulus* ($F(1, 60) = 0.39, p = .533$) und „Angst“ × *Zeit* ($F(2.59, 155.24) = 1.47, p = .229$) ebenfalls nicht signifikant. Es zeigte sich ein Trend für eine Interaktionen „Angst“ × *Stimulus* × *Zeit* ($F(2.68, 136.05) = 2.43, p = .084$). Dabei wiesen die signifikanten Kontraste auf eine vom Ausprägungsgrad des Angstfaktors abhängige Bewertung des Arousals im zweiten Akquisitionsblock ($F(1, 60) = 8.27, p = .006$) und im dritten Akquisitionsblock ($F(1, 60) = 6.93, p = .011$) hin. Wie aus Abbildung 8-B ersichtlich ist, stuften dabei die hoch Ängstlichen im Vergleich zur Gruppe der niedrig Ängstlichen das Arousal des CS+ in Akquisitionsblock 2 (Differenz = 1.45, $t(60) = 2.84, p = .006$) und Akquisitionsblock 3 (Differenz = 1.45, $t(60) = 2.66, p = .010$) signifikant höher ein, während sich hier für den CS- keine Unterschiede ergaben ($t(60) = 1.12 - 1.48$, alle $p > .05$). Keine Unterschiede zwischen den Gruppen zeigten sich in der CS+ > CS- Differenzierung ($t(60) = 0.19 - 0.37$, alle $p > .05$).

Für die Kontingenzerwartung erwiesen sich die Interaktionen „Angst“ × *Stimulus* ($F(1, 60) = 0.41, p = .524$), „Angst“ × *Zeit* ($F(2.13, 127.64) = 2.07, p = .128$) und „Angst“ × *Stimulus* × *Zeit* ($F(2.30, 138.09) = 0.44, p = .675$) als nicht signifikant. Abbildung 8-C legt

zu Beginn der Akquisition eine höhere Kontingenzerwartung des CS- in der Gruppe der hoch Ängstlichen nahe, die sich entsprechend für den ersten Akquisitionsblock als signifikant erwies (Differenz = 14.19, $t(60) = 2.17$, $p = .034$) und sich bereits im zweiten Akquisitionsblock auf eine Trendniveau (Differenz = 10.97, $t(60) = 1.81$, $p = .075$) reduzierte. Signifikant unterschiedliche CS+ > CS- Differenzen zwischen den Gruppen ergaben sich nicht ($t(60) = 0.24 - 0.92$, alle $p > .05$).

5.5.1.2 SCR

Nach Ausschluss der Nonresponder ergab sich in Folge der Stratifizierung anhand der Quartile je eine Gruppengröße von $n = 21$ niedrig ängstlichen und $n = 19$ hoch ängstlichen Versuchspersonen. Der Verlauf und die Werte der SCR für die einzelnen experimentellen Phasen sind in Abbildung 8-D und Tabelle A-1 im Anhang dargestellt.

Präakquisition:

Während der Präakquisition ergaben sich keine Unterschiede in der Hautleitfähigkeitsreaktion zwischen den hoch und niedrig Ängstlichen sowohl für den CS+ (Differenz = 0.047, $t(38) = 1.33$, $p = .193$), als auch für den CS- (Differenz = 0.015, $t(38) = 0.54$, $p = .592$). Die CS+ > CS- Differenz unterschied sich nicht zwischen den beiden Gruppen ($t(38) = 0.88$, $p = .384$).

Akquisition:

Das Allgemeine Lineare Modell mit Messwiederholung ergab einen signifikanten Haupteffekt *Stimulus* ($F(1, 38) = 19.27$, $p < .001$). Der Haupteffekt *Zeit* ($F(3, 114) = 1.42$, $p = .240$) und die Interaktion *Zeit* × *Stimulus* ($F(3, 114) = 0.97$, $p = .410$) waren nicht signifikant. Ebenfalls nicht signifikant erwiesen sich die Interaktionen „Angst“ × *Stimulus* ($F(1, 38) = 0.03$, $p = .856$), „Angst“ × *Zeit* ($F(3, 114) = 1.23$, $p = .302$) und „Angst“ × *Stimulus* × *Zeit* ($F(3, 114) = 0.515$, $p = .673$).

Ein explorativer Vergleich der einzelnen Mittelwerte anhand von *t*-Tests für unabhängige Stichproben ergab entsprechend keine signifikanten Unterschiede der Hautleitfähigkeitsreaktion zwischen hoch und niedrig Ängstlichen sowohl für den CS+ ($t(38) = 0.29 - 0.96$, alle $p > .05$) als auch für den CS- ($t(38) = 0.02 - 0.48$, alle $p > .05$). Auch ergaben sich keine signifikanten Unterschiede der CS+ > CS- Differenzierung zwischen den beiden Gruppen ($t(38) = 0.07 - 0.78$, alle $p > .05$).

5.5.2 Generalisierungstest

5.5.2.1 Verbale Maße

Abbildung 9 und Tabelle A-1 im Anhang zeigen die Bewertung von Valenz, Arousal und Kontingenzerwartung während des Generalisierungstests, getrennt für die Gruppe der hoch und niedrig Ängstlichen. Die Gruppengröße betrug je $n = 31$ Versuchspersonen. Die Allgemeinen Linearen Modelle mit Messwiederholung ergaben, wie bereits unter 5.4.1 für die Gesamtstichprobe beschrieben, einen signifikanten Haupteffekt *Stimulus* für die Valenz ($F(2.40, 143.75) = 50.23; p < .001$), das Arousal ($F(2.88, 172.93) = 48.92; p < .001$) und die Kontingenzerwartung ($F(2.62, 157.04) = 172.50; p < .001$). Für alle Maße waren lineare und quadratische, für die Kontingenzerwartung zusätzlich kubische Kontraste, signifikant (alle $p < .001$). Der Omnibustest (Wilks-Lambda) ergab für die Valenz eine signifikante Interaktion mit dem Angstfaktor ($F(5, 56) = 3.83; p = .005$), jedoch nicht für das Arousal ($F(5, 56) = 1.92; p = .106$) und die Kontingenzerwartung ($F(5, 56) = 1.84; p = .120$).

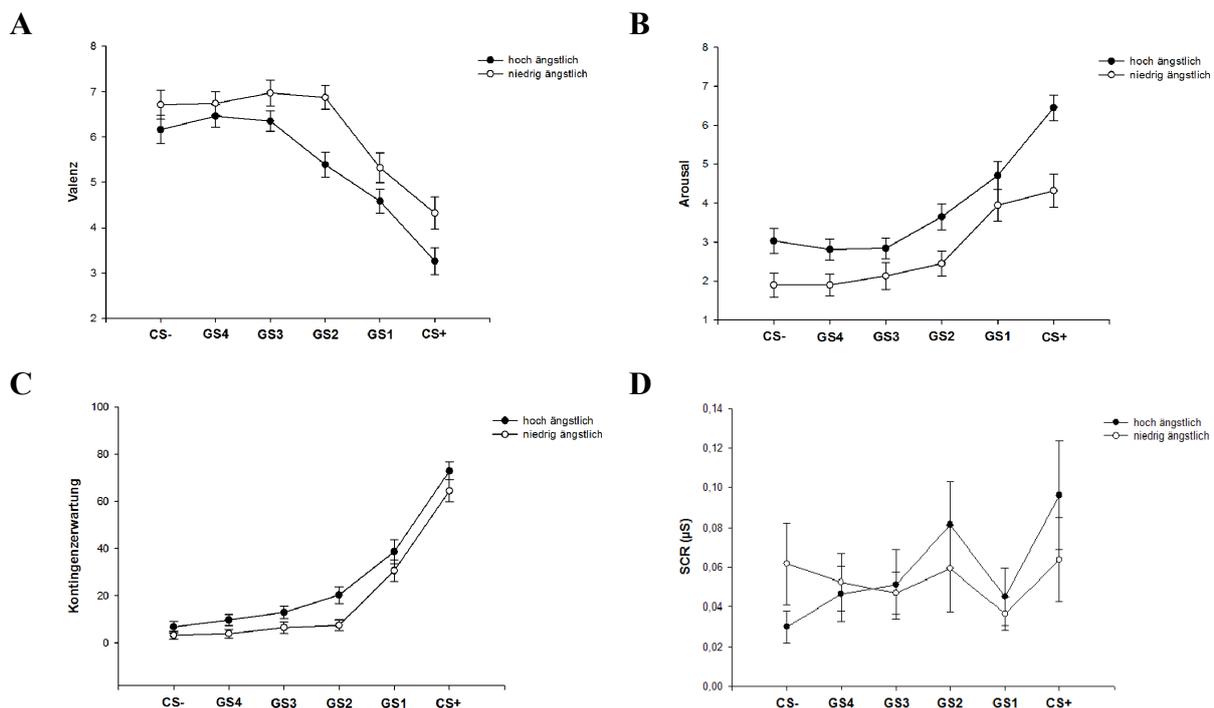


Abbildung 9. Generalisierungstest stratifiziert nach dem Faktor Angst (hoch vs. niedrig ängstlich).

Bewertung von Valenz (A), Arousal (B) und Kontingenzerwartung (B) sowie SCR (D). CS = konditionierte Stimuli, GS1 - GS4 = Generalisierungsstimulus 1 bis 4. Mittelwerte, Standardfehler. Kontingenzerwartung in %, SCR in μS .

Valenz:

In der Gruppe der niedrig Ängstlichen ergab sich ein signifikanter Haupteffekt *Stimulus* ($F(2.17, 65.13) = 20.19, p < .001$), mit linearen ($F(1, 30) = 22.94, p < .001$) und quadratischen Anteilen ($F(1, 30) = 34.54, p < .001$) im Kurvenverlauf. Auch für die hoch ängstlichen erwiesen sich der Haupteffekt *Stimulus* ($F(2.51, 75.38) = 33.04, p < .001$) sowie die linearen ($F(1, 30) = 48.44, p < .001$) und quadratischen Kontraste ($F(1, 30) = 26.92, p < .001$) als signifikant.

Die *t*-Tests für abhängige Stichproben (FDR-Kriterium = .030) belegen für beide Gruppen durch eine signifikante CS+ < CS- Differenz (niedrig ängstlich: Differenz = 2.39, $t(30) = 4.94, p < .001$; hoch ängstlich: Differenz = 2.90, $t(30) = 6.98, p < .001$) eine Aufrechterhaltung der konditionierten Furchtreaktion über den Generalisierungstest hinweg. Ebenfalls war für beide Gruppen die Valenz des GS1 im Vergleich zum CS- signifikant negativer (niedrig ängstlich: Differenz = 1.39, $t(30) = 3.10, p = .003$; hoch ängstlich: Differenz: 1.58, $t(30) = 3.94, p < .001$), was auf eine Generalisierung der konditionierten Furchtreaktion auf diesen Stimulus hin spricht. In der Gruppe der niedrig Ängstlichen zeigten sich keine weiteren Generalisierungseffekt in Form einer signifikanten Differenz der GS zum CS- ($t(30) = 0.13 - 0.87$, alle $p > .05$). Für die Gruppe der hoch Ängstlichen ergab sich im Vergleich dazu eine signifikant negativere Valenz des GS2 (Differenz = 0.77, $t(30) = 2.30, p = .029$), was eine Generalisierung der konditionierten Furchtreaktion auf diesen Stimulus hin beleg. Für den GS3 (Differenz = 0.19, $t(30) = 0.73, p = .469$) sowie für den GS4 (Differenz = 0.32, $t(30) = 1.83, p = .077$) zeigten sich im Vergleich zum CS- keine weiteren Unterschiede.

Arousal:

Eine explorative Analyse ergab in der Gruppe der niedrig Ängstlichen einen signifikanten Haupteffekt *Stimulus* ($F(2.50, 74.85) = 16.75, p < .001$), mit linearen ($F(1, 30) = 32.85, p < .001$) und quadratischen Anteilen ($F(1, 30) = 7.18, p = .012$) im Kurvenverlauf. Auch für die hoch Ängstlichen erwies sich der Haupteffekt *Stimulus* ($F(2.39, 71.60) = 36.18, p < .001$) als signifikant, mit entsprechenden linearen ($F(1, 30) = 50.01, p < .001$) und quadratischen Kontrasten ($F(1, 30) = 54.57, p < .001$).

Für beide Gruppen ergab sich eine signifikante (FDR-Kriterium = .025) CS+ > CS- Differenz (niedrig ängstlich: Differenz = 2.42, $t(30) = 4.91, p < .001$; hoch ängstlich: Differenz: 3.42, $t(30) = 7.35, p < .001$), was eine Aufrechterhaltung der konditionierten

Furchtreaktion über den Generalisierungstest hinweg belegt. Im Vergleich zum CS- als Referenzstimulus zeigte sich in beiden Gruppen ein signifikant höheres Arousal für den GS1 (niedrig ängstlich: Differenz = 2.03, $t(30) = 4.92$, $p < .001$; hoch ängstlich: Differenz = 1.68, $t(30) = 3.47$, $p < .001$). Während sich bei den niedrig Ängstlichen zusätzlich eine Generalisierung auf den GS2 ergab (signifikante Differenz zum CS- = 0.55, $t(30) = 2.42$, $p = .022$), traten in der Gruppe der hoch Ängstlichen keine weiteren Generalisierungseffekte auf ($t(30) = 0.69 - 1.44$, alle $p > .05$).

Kontingenzerwartung:

In der Gruppe der niedrig Ängstlichen ergab eine explorative Auswertung einen signifikanten Haupteffekt *Stimulus* ($F(2.56, 76.64) = 82.41$, $p < .001$), mit linearen ($F(1, 30) = 173.23$, $p < .001$), quadratischen ($F(1, 30) = 121.94$, $p < .001$), und kubischen Anteilen ($F(1, 30) = 11.72$, $p = .002$) im Kurvenverlauf. Auch für die hoch Ängstlichen erwiesen sich der Haupteffekt *Stimulus* ($F(2.51, 75.43) = 90.90$, $p < .001$) sowie die linearen ($F(1, 30) = 249.28$, $p < .001$), quadratischen ($F(1, 30) = 57.41$, $p < .001$) und kubischen Kontraste ($F(1, 30) = 6.83$, $p = .014$) als signifikant.

Eine signifikante (FDR-Kriterium = .040) Differenz der Kontingenzerwartung zwischen CS- und CS+ in der Gruppe der niedrig Ängstlichen (Differenz = 61.29, $t(30) = 13.30$, $p < .001$) und in der Gruppe der hoch Ängstlichen (Differenz = 66.13, $t(30) = 16.39$, $p < .001$) belegt wiederum eine Aufrechterhaltung der konditionierten Furchtreaktion während des Generalisierungstests. Im Vergleich zum CS- ergab sich in der Gruppe der niedrig Ängstlichen ein signifikanter Unterschied zum GS1 (Differenz = 27.42, $t(30) = 5.83$, $p < .001$) und GS2 (Differenz = 4.19, $t(30) = 2.53$, $p = .017$), was auf eine Generalisierung der konditionierten Furchtreaktion auf diese beiden Stimuli hinweist. Keine Unterschiede wiesen die weiteren Generalisierungsreize GS3 (Differenz = 3.23, $t(30) = 1.47$, $p = .152$) und GS4 (Differenz = 0.65, $t(30) = 1.44$, $p = .161$) auf. In der Gruppe der hoch Ängstlichen zeigte sich eine Generalisierung der Kontingenzerwartung als signifikanter Unterschied zum CS- für alle Generalisierungsstimuli (GS1: Differenz = 31.94, $t(30) = 6.25$, $p < .001$; GS2: Differenz = 13.55, $t(30) = 4.71$, $p < .001$; GS3: Differenz = 6.13, $t(30) = 2.51$, $p = .018$; GS4: Differenz = 2.90, $t(30) = 2.33$, $p = .026$).

5.5.2.2 SCR

Nach Ausschluss der Nonresponder gingen $n = 19$ hoch ängstliche und $n = 21$ niedrig ängstliche Versuchspersonen in die weitere Berechnung ein. Die Werte und Verläufe der

Hautleitfähigkeitsreaktion sind in Tabelle A-1 im Anhang und Abbildung 9-D dargestellt. Das lineare Strukturgleichungsmodell mit Messwiederholung ergab einen Trend für einen Haupteffekt *Stimulus* ($F(3.29, 125.00) = 2.42; p = .064$), die Interaktion mit dem Angstfaktor war nicht signifikant ($F(5, 34) = 0.91; p = .615$).

Eine explorative Analyse zeigte in der Gruppe der niedrig Ängstlichen keinen signifikanten Haupteffekt *Stimulus* ($F(2.61, 52.12) = 0.64, p = .571$). In der Gruppe der hoch Ängstlichen war der Haupteffekte *Stimulus* signifikant ($F(3.12, 56.15) = 2.95, p = .039$), wie auch ein entsprechender linearer Anteil im Kurvenverlauf ($F(1, 18) = 4.48, p = .049$). Nach FDR-Korrektur (Kriterium = .005) ergaben sich in keiner der Gruppen signifikante Unterschiede zwischen CS+ und CS-. Auch konnte keine Generalisierung der Hautleitfähigkeitsreaktion festgestellt werden.

5.6 Modulation der konditionierten Furchtreaktion und deren Generalisierung durch genetische Faktoren

5.6.1 Stathmin1 - Gesamtstichprobe

5.6.1.1 Furchtakquisition

5.6.1.1.1 Verbale Maße

Die Gruppengröße betrug $n = 22$ *STMNI* T Homozygote, $n = 60$ *STMNI* CT Allelträger und $n = 36$ *STMNI* C Homozygote. Bei der Bewertung des UCS ergab sich in der einfaktoriellen ANOVA kein Unterschied zwischen den *STMNI* Genotypgruppen sowohl für die Valenz ($F(2, 115) = 0.17, p = .842$) als auch für das Arousal ($F(2, 115) = 0.00, p = 1.00$).

Präakquisition:

Während der Präakquisition bewerteten die *STMNI* T Homozygoten die Valenz des CS+ im Vergleich zu den *STMNI* C Homozygoten (Differenz = 0.50) und *STMNI* CT Allelträgern (Differenz = 1.10) signifikant positiver ($F(2, 115) = 3.44, p = .035$), während sich für den CS- kein Unterschied ergab ($F(2, 115) = 0.75, p = .474$). Für die Bewertung des Arousals zeigten sich keine signifikanten Unterschiede (CS+: $F(2, 115) = 1.64, p = .198$; CS-: $F(2, 115) = 0.07, p = .933$). Die Kontingenzerwartung erwies sich bei den *STMNI* C Homozygoten im Vergleich zu den *STMNI* CT-Trägern (Differenz = 17.28) für den CS+ signifikant höher ($F(2, 115) = 5.25, p = .007$), nicht jedoch im Vergleich zu den *STMNI* T

Homozygoten (Differenz = 2.47). Für den CS- ergaben sich keine signifikanten Unterschiede ($F(2, 115) = 0.19, p = .839$). Für keine der drei verbalen Maße ergab sich eine unterschiedliche CS+/CS- Differenz zwischen den beiden Gruppen ($F(2, 115) = 1.09 - 2.94$, alle $p > .05$).

Akquisition:

Im Allgemeinen Linearen Modell mit Messwiederholung ergab sich, wie bereits unter 5.3.1 für die Gesamtstichprobe dargestellt, ein signifikanter Haupteffekt *Zeit* für die Valenz ($F(2.33, 268.19) = 4.87, p = .006$), das Arousal ($F(2.57, 296.18) = 37.65, p < .001$) und die Kontingenzerwartung ($F(2.06, 236.76) = 17.06, p < .001$), ein signifikanter Haupteffekt *Stimulus* für die Valenz ($F(1, 115) = 98.61, p < .001$), das Arousal ($F(1, 115) = 132.84, p < .001$) und die Kontingenzerwartung ($F(1, 115) = 235.05, p < .001$) sowie eine signifikante Interaktion *Zeit* × *Stimulus* für die Valenz ($F(2.38, 273.48) = 63.65, p < .001$), das Arousal ($F(2.47, 284.25) = 75.05, p < .001$) und die Kontingenzerwartung ($F(2.12, 243.27) = 110.27, p < .001$).

Des Weiteren erwiesen sich, unter Einbezug des Genotyps, für die Valenz die Interaktionen *Stimulus* × *Stathmin* ($F(2, 115) = 0.28, p = .757$) sowie *Zeit* × *Stathmin* ($F(4.66, 268.19) = 1.26, p = .282$) als nicht signifikant. Es ergab sich eine signifikante Interaktion *Zeit* × *Stimulus* × *Stathmin* ($F(4.76, 273.48) = 3.35, p = .007$). Diese zeigte sich in Folge eines stärkeren Abfalls der CS+ Valenz in der Gruppe der *STMNI* T Homozygoten zwischen Präakquisition und Akquisitionsblock 2 (signifikanter Kontrast: $F(2, 115) = 3.11, p = .048$) sowie zwischen Präakquisition und Akquisitionsblock 3 ($F(2, 115) = 4.97, p = .009$). Die post-hoc Tests (einfaktorielle ANOVAs) ergaben jedoch sowohl für den CS+ ($F(2, 115) = 0.26 - 1.10$, alle $p > .05$) als auch für den CS- ($F(2, 115) = 0.14 - 1.38$, alle $p > .05$) keine signifikanten Unterschiede in der Valenzbewertung zwischen den Genotypgruppen während allen drei Akquisitionsphasen. Für die CS+ < CS- Differenzen zeigten sich ebenfalls keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen ($F(2, 115) = 0.20 - 2.56$, alle $p > .05$).

Für das Arousal waren die Interaktionen *Stimulus* × *Stathmin* ($F(2, 115) = 0.01, p = .991$), *Zeit* × *Stathmin* ($F(5.15, 296.18) = 0.96, p = .444$) und *Zeit* × *Stimulus* × *Stathmin* ($F(4.94, 284.25) = 1.09, p = .366$) nicht signifikant. Es ergaben sich keine Unterschiede in der CS+ > CS- Differenzierung zwischen den einzelnen Genotypgruppen ($F(2, 115) = 0.02 - 0.35$, alle $p > .05$).

Für die Kontingenzerwartung war die Interaktion *Stimulus* × *Stathmin* nicht signifikant ($F(2, 115) = 0.40, p = .674$). Die Interaktion *Zeit* × *Stathmin* erwies sich als signifikant ($F(4.12, 236.76) = 3.05, p = .017$). Dabei wiesen die Kontraste darauf hin, dass sich die Kontingenzerwartung für beide CS, ausgehend von der Präakquisition, in der Gruppe der *STMNI* CT Träger im Vergleich zu den *STMNI* T Homozygoten und zu den *STMNI* C Homozygoten nach dem ersten ($F(2, 115) = 5.67, p = .004$) sowie dem zweiten Akquisitionblock ($F(2, 115) = 3.94, p = .022$) insgesamt weniger stark erhöhte. Für die *STMNI* CT Allelträger war dabei die Differenz der Kontingenzerwartung zwischen PA und A1 (10,83%) sowie zwischen PA und A2 (21,17%) geringer als für *STMNI* T Homozygote (Differenz PA-A1: 31.82%; Differenz PA-A2: 39.09%) und für *STMNI* C Homozygote (Differenz PA-A1: 30.28%; Differenz PA-A2: 39.44%). Es ergab sich zudem eine signifikante Interaktion *Zeit* × *Stimulus* × *Stathmin* ($F(4.23, 243.27) = 2.56, p = .036$): Während sich für den CS- keine Unterschiede zwischen den Genotypgruppen ergaben, zeigten die *STMNI* CT Allelträger bei der Bewertung des CS+ einen signifikant geringeren Anstieg der Kontingenzerwartung zwischen Präakquisition und Akquisitionsblock 1 ($F(2, 115) = 4.19, p = .017$) sowie zwischen Präakquisition und Akquisitionsblock 2 ($F(2, 115) = 3.20, p = .045$). Die post-hoc Tests (einfaktorielle ANOVAS) ergaben jedoch sowohl für den CS+ ($F(2, 115) = 0.16 - 0.52$, alle $p > .05$) als auch für den CS- ($F(2, 115) = 0.43 - 0.66$, alle $p > .05$) keine signifikanten Unterschiede in der Kontingenzerwartung zwischen den Genotypgruppen während allen drei Akquisitionsphasen. Es ergaben sich zudem keine Unterschiede in der CS+ > CS- Differenzierung zwischen den einzelnen Genotypgruppen ($F(2, 115) = 0.15 - 0.73$, alle $p > .05$).

5.6.1.1.2 SCR

Nach Ausschluss der Nonresponder ergab sich je eine Gruppengröße von $n = 14$ *STMNI* T Homozygoten, $n = 32$ *STMNI* CT Trägern und $n = 22$ *STMNI* C Homozygoten.

Präakquisition:

Während der Präakquisition zeigte sich für den CS- kein Unterschied in der Hautleitfähigkeitsreaktion zwischen den drei *STMNI* Genotypen ($F(2, 65) = 1.79, p = .175$). Beim CS+ ergab sich ein Trend für einen genetischen Einfluss auf die Hautleitfähigkeitsreaktion ($F(2, 65) = 3.03, p = .055$), insofern *STMNI* C Homozygote im Vergleich zu *STMNI* CT Trägern eine schwächere SCR aufwiesen (Differenz = 0.072; $p =$

.091). Es ergaben sich keine Unterschiede in der CS+ > CS- Differenzierung zwischen den Genotypgruppen ($F(2, 65) = 0.78, p = .461$).

Akquisition:

Das allgemeine lineare Modell mit Messwiederholung ergab, wie bereits unter 5.3.2 für die Gesamtstichprobe dargestellt, einen signifikanten Haupteffekt *Stimulus* ($F(1, 65) = 31.74, p < .001$) und eine signifikante Interaktion *Zeit* × *Stimulus* ($F(2.77, 180.07) = 2.92, p = .040$). Der Haupteffekt *Zeit* ($F(2.65, 171.94) = 1.23, p = .300$) sowie die Interaktionen *Stimulus* × *Stathmin* ($F(2, 65) = 0.90, p = .411$), *Zeit* × *Stathmin* ($F(5.29, 171.94) = 2.17, p = .056$) und *Zeit* × *Stimulus* × *Stathmin* ($F(6, 195) = 0.15, p = .985$) waren nicht signifikant. Ein explorativer Vergleich der SCRs zwischen den drei Gengruppen anhand von einfaktoriellen ANOVAs ergab in keiner der Akquisitionsphasen einen signifikanten Unterschied sowohl für den CS+ ($F(2, 65) = 0.28 - 0.95, \text{alle } p > .05$) als auch für den CS- ($F(2, 65) = 0.18 - 0.36, \text{alle } p > .05$). Auch ergaben sich keine signifikanten Unterschiede der CS+ > CS- Differenzierung zwischen den Genotypgruppen ($F(2, 65) = 0.05 - 0.42, \text{alle } p > .05$).

5.6.1.2 Generalisierungstest

5.6.1.2.1 Verbale Maße

Die Allgemeinen Linearen Modelle mit Messwiederholung ergaben, wie bereits unter 5.4.1 für die Gesamtstichprobe dargestellt, einen signifikanten Haupteffekt *Stimulus* für die Valenz ($F(3.20, 367.84) = 78.74, p < .001$), das Arousal ($F(3.00, 345.31) = 85.06, p < .001$) und die Kontingenzerwartung ($F(2.77, 318.23) = 271.69, p < .001$). Für alle Maße waren lineare und quadratische, für die Kontingenzerwartung zusätzlich kubische Kontraste, signifikant (alle $p < .001$). Der Omnibustest (Wilks-Lambda) ergab keine signifikante Interaktion mit *Stathmin1* für die Valenz ($F(10, 222) = 0.70, p = .728$), das Arousal ($F(10, 222) = 0.58, p = .828$) und die Kontingenzerwartung ($F(10, 222) = 1.16, p = .319$).

Valenz:

Die explorative Analyse ergab in der Gruppe der *STMNI* T Homozygoten einen signifikanten Haupteffekt *Stimulus* ($F(2.65, 55.66) = 25.72, p < .001$) mit linearen ($F(1, 21) = 38.09, p < .001$) und quadratischen ($F(1, 21) = 25.19, p < .001$) Anteilen im Kurvenverlauf. Für die *STMNI* CT Träger erwies sich der Haupteffekt *Stimulus* ($F(2.87, 169.11) = 38.80, p < .001$), mit linearen ($F(1, 59) = 57.08, p < .001$) und quadratischen ($F(1,$

59) = 40.05, $p < .001$) Kontrasten, als signifikant. Bei den Versuchspersonen homozygot für das *STMNI C* Allel zeigte sich ebenfalls ein signifikanter Haupteffekt *Stimulus* ($F(3.25, 113.86) = 20.10, p < .001$) mit linearen ($F(1, 35) = 33.06, p < .001$) und quadratischen ($F(1, 35) = 34.95, p < .001$) Anteilen im Kurvenverlauf.

Die t -Tests für abhängige Stichproben ergaben für alle drei Gengruppen eine signifikante (FDR-Kriterium = .020) CS+ < CS- Differenz (TT: Differenz = 3.64; $t(21) = 6.08, p < .001$; CT: Differenz = 2.23; $t(59) = 7.56, p < .001$; CC: Differenz = 2.56; $t(35) = 5.28, p < .001$) und belegen somit eine Aufrechterhaltung der konditionierten Furchtreaktion über den Generalisierungstest hinweg. Ebenfalls war für alle drei Gruppen die Valenz des GS1 im Vergleich zum CS- signifikant negativer (TT: Differenz = 1.95; $t(21) = 3.95, p = .001$; CT: Differenz = 1.02; $t(59) = 3.90, p < .001$; CC: Differenz = 1.06; $t(35) = 2.49, p = .018$). Weitere Generalisierungseffekte in Form einer zum CS- signifikant negativeren Valenz der GS konnten nicht beobachtet werden (alle $p > .05$).

Arousal:

In der Gruppe der *STMNI T* Homozygoten ergab eine explorative Auswertung den signifikanten Haupteffekt *Stimulus* ($F(2.19, 46.02) = 11.82, p < .001$) mit einem linearen ($F(1, 21) = 20.29, p < .001$), aber nicht mit signifikanten quadratischen ($F(1, 21) = 3.97, p = .059$) Anteilen im Kurvenverlauf. Für die *STMNI CT* Allelträger war der Haupteffekt *Stimulus* ($F(3.13, 184.74) = 65.45, p < .001$), mit entsprechenden linearen ($F(1, 59) = 116.00, p < .001$) und quadratischen ($F(1, 59) = 52.21, p < .001$) Kontrasten, signifikant. Bei den *STMNI C* Homozygoten zeigte sich ebenfalls ein signifikanter Haupteffekt *Stimulus* ($F(2.81, 98.42) = 32.85, p < .001$) mit linearen ($F(1, 35) = 56.90, p < .001$) und quadratischen ($F(1, 35) = 31.22, p < .001$) Anteilen im Kurvenverlauf.

Die t -Test für abhängige Stichproben (FDR-Kriterium = .023) ergaben für alle drei Gengruppen eine signifikante CS+ > CS- Differenz (TT: Differenz = 2.77; $t(21) = 4.04, p < .001$; CT: Differenz = 3.27; $t(59) = 10.64, p < .001$; CC: Differenz = 3.25; $t(35) = 8.10, p < .001$). Ebenfalls war für alle drei Gruppen die Bewertung des Arousals des GS1 im Vergleich zum CS- signifikant höher (TT: Differenz = 1.77; $t(21) = 2.22, p = .001$; CT: Differenz = 1.80; $t(59) = 5.97, p < .001$; CC: Differenz = 2.19; $t(35) = 5.14, p < .001$), was für eine Generalisierung der konditionierten Furchtreaktion auf diesen Stimulus hin spricht. Ein im Vergleich zum CS- signifikant höheres Arousal fand sich ebenfalls für den GS2 in der Gruppe der *STMNI CT* Allelträger (Differenz = 0.63; $t(59) = 2.55, p = .013$), nicht jedoch

bei den Versuchspersonen homozygot für das *STMN1* T Allel (Differenz = 0.86; $t(21) = 2.21$, $p = .038$) und das *STMN1* C Allel (Differenz = 0.61; $t(35) = 1.93$, $p = .062$).

Kontingenzerwartung:

Die explorative Analyse ergab in der Gruppe der *STMN1* T Homozygoten einen signifikanten Haupteffekt *Stimulus* ($F(2.05, 43.08) = 87.58$, $p < .001$) mit linearen ($F(1, 21) = 447.00$, $p < .001$), quadratischen ($F(1, 21) = 52.53$, $p < .001$) und kubischen ($F(1, 21) = 8.58$, $p = .008$) Anteilen im Kurvenverlauf. Für die *STMN1* CT Träger erwies sich der Haupteffekt *Stimulus* ($F(2.70, 159.13) = 141.65$, $p < .001$), mit linearen ($F(1, 59) = 289.18$, $p < .001$), quadratischen ($F(1, 59) = 123.93$, $p < .001$) und kubischen ($F(1, 59) = 11.58$, $p = .001$) Kontrasten, als signifikant. Bei den Versuchspersonen homozygot für das *STMN1* C Allel zeigte sich ebenfalls ein signifikanter Haupteffekt *Stimulus* ($F(2.66, 93.22) = 86.93$, $p < .001$) mit linearen ($F(1, 35) = 215.13$, $p < .001$), quadratischen ($F(1, 35) = 54.23$, $p < .001$) und kubischen ($F(1, 35) = 8.93$, $p = .005$) Anteilen im Kurvenverlauf.

Die t -Tests für abhängige Stichproben ergaben für alle drei Gengruppen nach FDR-Korrektur (Kriterium = .040) wiederum eine signifikante CS+ > CS- Differenz (TT: Differenz = 71.32; $t(21) = 17.53$, $p < .001$; CT: Differenz = 61.00; $t(59) = 17.81$, $p < .001$; CC: Differenz = 62.50; $t(35) = 17.39$, $p < .001$). In der Gruppe der *STMN1* T Homozygoten fand sich im Vergleich zum CS- eine signifikant höhere Kontingenzerwartung für den GS1 (Differenz = 31.36; $t(21) = 6.35$, $p < .001$), den GS2 (Differenz = 11.82; $t(21) = 3.95$, $p = .001$) sowie für den GS3 (Differenz = 6.82; $t(21) = 2.83$, $p = .010$). Bei den *STMN1* CT Trägern zeigte sich eine Generalisierung der konditionierten Furchtreaktion lediglich für die Bewertung des GS1 (Differenz = 27.67; $t(59) = 8.39$, $p < .001$) und des GS2 (Differenz = 9.83; $t(59) = -4.23$, $p < .001$). In der Gruppe der *STMN1* C Homozygoten lag die Kontingenzerwartung bei allen Generalisierungsstimuli signifikant über der des CS- (GS1: Differenz = 32.50; $t(35) = 6.38$, $p < .001$; GS2: Differenz = 10.83; $t(35) = 3.24$, $p = .003$; GS3: Differenz = 5.83; $t(35) = 2.40$, $p = .022$; GS4: Differenz = 4.17; $t(35) = 2.86$, $p = .007$).

5.6.1.2.2 SCR

Das Allgemeine Lineare Modell mit Messwiederholung ergab einen signifikanten Haupteffekt *Stimulus* ($F(3.39, 220.31) = 7.45$; $p < .001$). Die Interaktion mit *Stathmin1* war nicht signifikant ($F(10, 122) = 0.96$; $p = .478$).

Die explorative Analyse der einzelnen Gruppen ergab für die *STMNI* T Homozygoten einen signifikanten Haupteffekt *Stimulus* ($F(2.34, 30.42) = 5.42, p = .007$) mit linearen ($F(1, 13) = 10.24, p = .007$) und kubischen ($F(1, 13) = 5.41, p = .037$) Anteilen im Kurvenverlauf. Für die *STMNI* CT Träger ergab sich ein Trend für einen Haupteffekt *Stimulus* ($F(2.77, 85.79) = 2.46, p = .073$) mit einem quadratischen ($F(1, 31) = 3.32, p = .078$) Kontrast. Bei den Versuchspersonen homozygot für das *STMNI* C Allel zeigte sich kein signifikanter Haupteffekt *Stimulus* ($F(3.36, 70.58) = 1.82, p = .145$). Nach FDR-Korrektur (Kriterium = .003) ergaben sich in keiner der Gruppen signifikante Unterschiede zwischen CS+ und CS-. Auch konnte keine Generalisierung der Hautleitfähigkeitsreaktion festgestellt werden.

5.6.2 Stathmin1 - Weibliche Stichprobe

5.6.2.1 Furchtakquisition

5.6.2.1.1 Verbale Maße

Es ergab sich je eine Gruppengröße von $n = 9$ *STMNI* T Homozygoten, $n = 30$ *STMNI* CT Trägern und $n = 22$ *STMNI* C Homozygoten. Die Einschätzung der Valenz, des Arousals sowie der Kontingenzerwartung der CS, stratifiziert nach dem *Stathmin1* Genotyp (TT vs. CT vs. CC), sind Abbildung 10 und Tabelle A-2 im Anhang zu entnehmen. In der Bewertung des UCS zeigte die einfaktorielle ANOVA keine Unterschiede zwischen den *Stathmin1* Genotypgruppen sowohl für die Valenz ($F(2, 58) = 1.08, p = .348$), als auch das Arousal ($F(2, 58) = 1.27, p = .287$).

Präakquisition:

Während der Präakquisition ergaben sich für den CS+ keine signifikanten Unterschiede in der Bewertung der Valenz ($F(2, 58) = 0.19, p = .827$) und des Arousals ($F(2, 58) = 0.92, p = .404$). Für die Kontingenzerwartung zeigte sich ein signifikanter Unterschied ($F(2, 58) = 3.49, p = .037$): Die *STMNI* C Homozygoten stuften die Kontingenzerwartung im Vergleich zur *STMNI* CT Gruppe signifikant geringer ein (Differenz = 19.30; $p = .048$). Für den CS- unterschied sich die Bewertung der Valenz ($F(2, 58) = 0.91, p = .407$), des Arousals ($F(2, 58) = 0.51, p = .602$) und der Kontingenzerwartung ($F(2, 58) = 1.16, p = .321$) nicht. Für keine der drei verbalen Maße ergab sich eine unterschiedliche CS+/CS-Differenz zwischen den Gruppen ($F(2, 58) = 0.17 - 0.48$, alle $p > .05$).

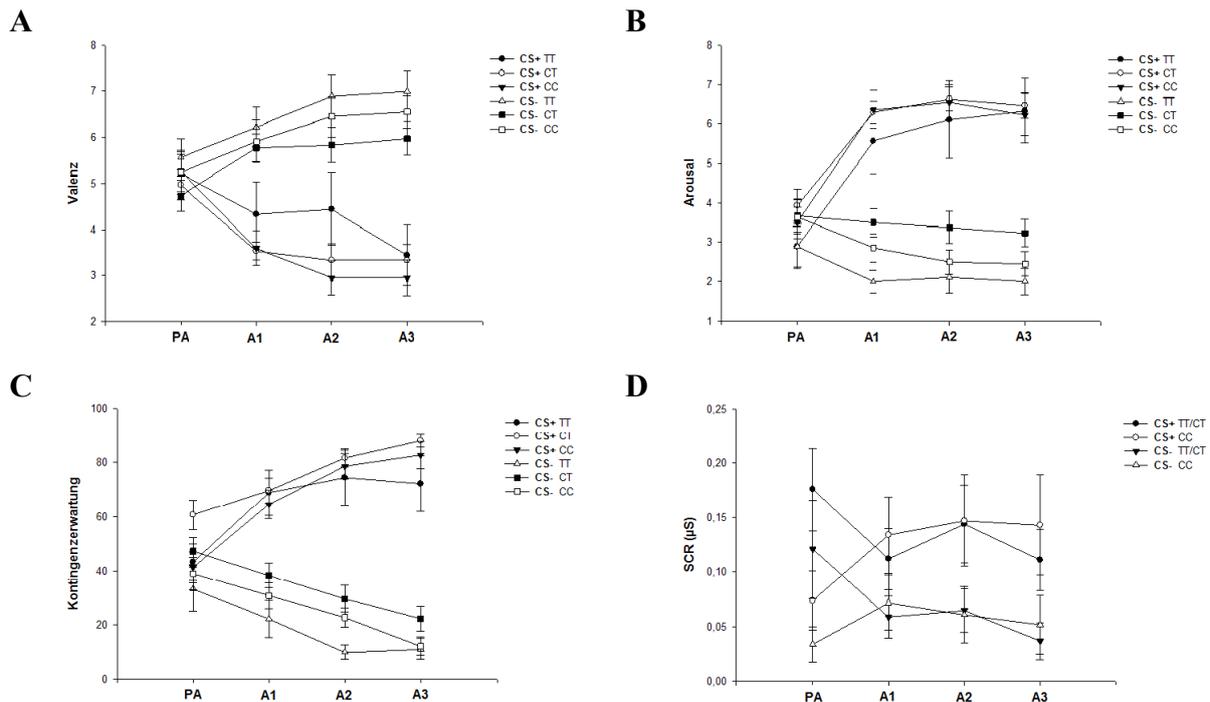


Abbildung 10. Furchtkonditionierung: Weibliche Stichprobe stratifiziert nach dem Stathmin1 Genotyp (TT vs. CT vs. CC).

Verlauf der Bewertung von Valenz (A), Arousal (B) und Kontingenzerwartung (C) sowie SCR (D). PA = Präakquisition, A1-A3 = Akquisitionsblöcke 1 bis 3. Mittelwerte und Standardfehler. Kontingenzerwartung in %, SCR in μS .

Akquisition:

Im Allgemeinen Linearen Modell mit Messwiederholung ergab sich ein signifikanter Haupteffekt *Zeit* für das Arousal ($F(2.32, 134.82) = 17.50, p < .001$), ein signifikanter Haupteffekt *Stimulus* für die Valenz ($F(1, 58) = 47.69, p < .001$), das Arousal ($F(1, 58) = 84.65, p < .001$) und die Kontingenzerwartung ($F(1, 58) = 127.18, p < .001$) sowie eine signifikante Interaktion *Zeit* \times *Stimulus* für die Valenz ($F(2.43, 140.71) = 36.08, p < .001$), das Arousal ($F(2.43, 140.78) = 58.26, p < .001$) und die Kontingenzerwartung ($F(2.05, 119.15) = 52.50, p < .001$).

Des Weiteren erwiesen sich, unter Einbezug des Genotyps, für die Valenz die Interaktionen *Stimulus* \times *Stathmin* ($F(2, 58) = 0.50, p = .608$), *Zeit* \times *Stathmin* ($F(4.43, 128.56) = 0.21, p = .945$) sowie *Zeit* \times *Stimulus* \times *Stathmin* ($F(4.85, 140.71) = 0.77, p = .572$) als nicht signifikant. Für die CS+ < CS- Differenzen ergaben sich ebenfalls keine signifikanten Unterschiede ($F(2, 58) = 0.08 - 1.02$, alle $p > .05$).

Für das Arousal waren die Interaktionen *Stimulus* × *Stathmin* ($F(2, 58) = 0.41, p = .669$), *Zeit* × *Stathmin* ($F(4.65, 134.82) = 0.41, p = .829$) und *Zeit* × *Stimulus* × *Stathmin* ($F(4.85, 140.78) = 0.95, p = .449$) nicht signifikant. Es ergaben sich keine Unterschiede in der CS+ > CS- Differenzierung zwischen den einzelnen Genotypgruppen ($F(2, 58) = 0.61 - 0.81$, alle $p > .05$).

Für die Kontingenzerwartung waren die Interaktionen *Stimulus* × *Stathmin* ($F(2, 58) = 0.14, p = .867$), *Zeit* × *Stathmin* ($F(4.27, 123.94) = 0.98, p = .424$) und *Zeit* × *Stimulus* × *Stathmin* ($F(4.11, 119.15) = 1.19, p = .321$) ebenfalls nicht signifikant. Es ergaben sich zudem keine Unterschiede in der CS+ > CS- Differenzierung zwischen den einzelnen Genotypgruppen ($F(2, 58) = 0.41 - 0.70$, alle $p > .05$).

5.6.2.1.2 SCR

Nach Ausschluss der Nonresponder ergab sich je eine Gruppengröße von $n = 4$ *STMNI* T Homozygoten, $n = 13$ *STMNI* CT Trägern und $n = 13$ *STMNI* C Homozygoten. Aufgrund der geringen Frequenz der *STMNI* T Homozygoten wurden Träger des *STMNI* T Allels zu einer Gruppe *STMNI* T+ (TT und CT) zusammengefasst. Die Werte und Verläufe der Hautleitfähigkeitsreaktion sind in Tabelle A-2 im Anhang und Abbildung 10-D dargestellt.

Präakquisition:

Während der Präakquisition zeigte sich kein Unterschied in der Hautleitfähigkeitsreaktion zwischen den beiden *Stathmin1* Gruppen für den CS- ($t(28) = 1.62, p = .117$). Für den CS+ war die SCR in der *STMNI* T+ Gruppe signifikant erhöht (Differenz = 0.102; $t(28) = 2.06, p = .049$). Es ergaben sich keine Unterschiede in der CS+ > CS- Differenzierung zwischen den Gengruppen ($t(28) = 0.31, p = .461$).

Akquisition:

Das Allgemeine Lineare Modell mit Messwiederholung ergab einen signifikanten Haupteffekt *Stimulus* ($F(1, 28) = 27.10, p < .001$). Der Haupteffekt *Zeit* ($F(1.23, 62.52) = 0.42, p = .684$) und die Interaktion *Zeit* × *Stimulus* ($F(2.68, 74.94) = 0.52, p = .649$) waren nicht signifikant. Ebenfalls nicht signifikant waren die Interaktionen *Stimulus* × *Stathmin* ($F(1, 28) = 0.03, p = .865$), *Zeit* × *Stathmin* ($F(2.23, 62.52) = 2.76, p = .065$) und *Zeit* × *Stimulus* × *Stathmin* ($F(2, 84) = 0.08, p = .972$). Auch ergaben sich keine signifikanten

Unterschiede der CS+ > CS- Differenzierung zwischen den Genotypgruppen ($F(2, 28) = 0.13 - 0.37$, alle $p > .05$).

5.6.2.2 Generalisierungstest

5.6.2.2.1 Verbale Maße

Die Bewertung von Valenz, Arousal und Kontingenzerwartung im Generalisierungstest, stratifiziert nach den drei *Stathmin1* Genotypgruppen, sind in Abbildung 11 und Tabelle A-2 im Anhang dargestellt. Die Gruppengröße betrug $n = 9$ *STMNI* T Homozygote, $n = 30$ *STMNI* CT Allelträger und $n = 22$ *STMNI* C Homozygote. Die Allgemeinen Linearen Modelle mit Messwiederholung ergaben, wie bereits unter 5.4.1 für die Gesamtstichprobe dargestellt, einen signifikanten Haupteffekt *Stimulus* für die Valenz ($F(3.26, 188.93) = 43.46$; $p < .001$), das Arousal ($F(2.61, 151.08) = 57.83$; $p < .001$) und die Kontingenzerwartung ($F(2.67, 154.99) = 127.74$; $p < .001$). Für alle Maße waren lineare und quadratische, für die Kontingenzerwartung zusätzlich kubische, Kontraste signifikant (alle $p < .001$). Der Omnibustest (Wilks-Lambda) ergab keine signifikante Interaktion mit *Stathmin1* für die Valenz ($F(10, 108) = 0.65$; $p = .766$), das Arousal ($F(10, 108) = 0.73$; $p = .697$) und die Kontingenzerwartung ($F(10, 108) = 1.08$; $p = .434$).

Valenz:

In der Gruppe der *STMNI* T Homozygoten ergab die explorative Analyse einen signifikanten Haupteffekt *Stimulus* ($F(2.47, 19.79) = 10.07$, $p = .001$) mit linearen ($F(1, 8) = 24.27$, $p = .001$) und quadratischen ($F(1, 8) = 9.37$, $p < .016$) Anteilen im Kurvenverlauf. Für die *STMNI* CT Allelträger erwies sich der Haupteffekt *Stimulus* ($F(2.82, 81.75) = 21.93$, $p < .001$), mit linearen ($F(1, 29) = 31.19$, $p < .001$) und quadratischen ($F(1, 29) = 24.19$, $p < .001$) Kontrasten, als signifikant. Bei den Versuchspersonen homozygot für das *STMNI* C Allel zeigte sich ebenfalls ein signifikanter Haupteffekt *Stimulus* ($F(2.91, 61.00) = 18.03$, $p < .001$) mit linearen ($F(1, 21) = 33.35$, $p < .001$) und quadratischen ($F(1, 21) = 24.01$, $p < .001$) Anteilen im Kurvenverlauf.

Die *t*-Tests für abhängige Stichproben ergaben für alle drei Gengruppen nach FDR-Korrektur (Kriterium = .013) eine signifikante CS+ < CS- Differenz (TT: Differenz = 3.44; $t(8) = 3.71$, $p = .006$; CT: Differenz = 2.03; $t(29) = 5.05$, $p < .001$; CC: Differenz = 3.27; $t(21) = 5.05$, $p < .001$) und belegen somit eine Aufrechterhaltung der konditionierten Furchtreaktion über den Generalisierungstest hinweg. Ebenfalls war für *STMNI* C

Homozygote die Valenz des GS1 im Vergleich zum CS- signifikant negativer (Differenz = 1.77; $t(21) = 3.13$, $p = .005$). Weitere Generalisierungseffekte in Form einer zum CS- signifikant negativeren Valenz der GS konnten nicht beobachtet werden.

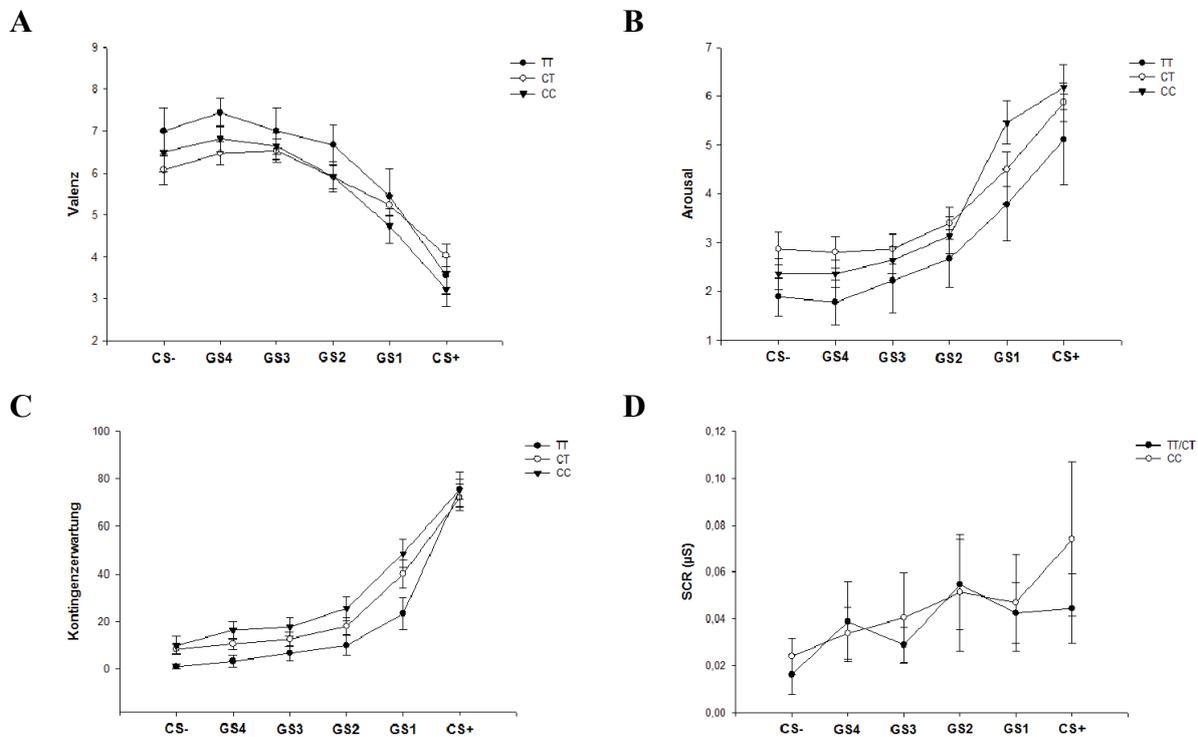


Abbildung 11. Generalisierungstest: Weibliche Stichprobe stratifiziert nach dem Stathmin1 Genotyp (TT vs. CT vs. CC).

Bewertung von Valenz (A), Arousal (B), Kontingenzerwartung (C) sowie SCR (D). CS = konditionierte Stimuli, GS1 - GS4 = Generalisierungsstimulus 1 bis 4. Mittelwerte, Standardfehler. Kontingenzerwartung in %, SCR in μ S.

Arousal:

Die explorative Analyse zeigte in der Gruppe der *STMN1* T Homozygoten einen signifikanten Haupteffekt *Stimulus* ($F(5, 40) = 10.31$, $p < .001$) mit einem signifikanten linearen ($F(1, 8) = 21.85$, $p = .002$) und einem Trend für einen quadratischen ($F(1, 8) = 4.91$, $p = .058$) Anteil im Kurvenverlauf. Für die *STMN1* CT Träger war der Haupteffekt *Stimulus* ($F(2.86, 82.95) = 27.84$, $p < .001$), mit entsprechenden linearen ($F(1, 29) = 45.56$, $p < .001$) und quadratischen ($F(1, 29) = 24.18$, $p < .001$) Kontrasten, signifikant. Bei den *STMN1* C Homozygoten zeigte sich ebenfalls ein signifikanter Haupteffekt *Stimulus* ($F(1.86, 39.13) =$

39.25, $p < .001$) mit linearen ($F(1, 21) = 56.43$, $p < .001$) und quadratischen ($F(1, 21) = 35.05$, $p < .001$) Anteilen im Kurvenverlauf.

Die t -Test für abhängige Stichproben ergaben nach FDR-Korrektur (Kriterium = .023) für alle drei Gengruppen eine signifikante CS+ > CS- Differenz (TT: Differenz = 3.22; $t(8) = 4.35$, $p = .002$; CT: Differenz = 3.00; $t(29) = 6.49$, $p < .001$; CC: Differenz = 3.82; $t(21) = 7.78$, $p < .001$). Ebenfalls war für alle drei Gruppen die Bewertung des Arousals des GS1 im Vergleich zum CS- signifikant höher (TT: Differenz = 1.81; $t(8) = 4.15$, $p = .003$; CT: Differenz = 1.63; $t(29) = 3.80$, $p = .001$; CC: Differenz = 3.09; $t(21) = 6.07$, $p < .001$), was für eine Generalisierung der konditionierten Furchtreaktion auf diesen Stimulus hin spricht. Ein im Vergleich zum CS- signifikant höheres Arousal fand sich ebenfalls für den GS2 in der Gruppe der *STMNI* CC Träger (Differenz = 0.77; $t(21) = 2.63$, $p = .016$), nicht jedoch bei den Versuchspersonen heterozygot für das *STMNI* C Allel (Differenz = 0.53; $t(29) = 1.59$, $p = .122$) und für *STMNI* T Homozygote (Differenz = 0.78; $t(8) = 1.94$, $p = .088$).

Kontingenzerwartung:

In der Gruppe der *STMNI* T Homozygoten ergab die explorative Analyse einen signifikanten Haupteffekt *Stimulus* ($F(1.81, 14.51) = 40.04$, $p < .001$) mit linearen ($F(1, 8) = 134.41$, $p < .001$), quadratischen ($F(1, 8) = 32.24$, $p < .001$) und kubischen ($F(1, 8) = 8.84$, $p = .018$) Anteilen im Kurvenverlauf. Für die *STMNI* CT Allelträger erwies sich der Haupteffekt *Stimulus* ($F(2.38, 69.03) = 69.75$, $p < .001$), mit linearen ($F(1, 29) = 134.42$, $p < .001$), quadratischen ($F(1, 29) = 63.51$, $p < .001$) und kubischen ($F(1, 29) = 5.80$, $p = .023$) Kontrasten, als signifikant. Bei den Versuchspersonen homozygot für das *STMNI* C Allel zeigte sich ebenfalls ein signifikanter Haupteffekt *Stimulus* ($F(2.71, 56.92) = 55.24$, $p < .001$) mit einem signifikanten linearen ($F(1, 21) = 131.22$, $p < .001$), quadratischen ($F(1, 21) = 23.63$, $p < .001$) und einem Trend für einen kubischen ($F(1, 21) = 3.75$, $p = .066$) Anteil im Kurvenverlauf.

Die t -Tests für abhängige Stichproben ergaben nach FDR-Korrektur (Kriterium = .037) für alle drei Gengruppen wiederum eine signifikante CS+ > CS- Differenz (TT: Differenz = 74.44; $t(8) = 10.22$, $p < .001$; CT: Differenz = 63.67; $t(29) = 6.16$, $p < .001$; CC: Differenz = 65.45; $t(21) = 14.11$, $p < .001$). In der Gruppe der *STMNI* T Homozygoten fand sich im Vergleich zum CS- eine signifikant höhere Kontingenzerwartung für den GS1 (Differenz = 22.22; $t(8) = 3.16$, $p = .013$). Bei den *STMNI* CT Allelträgern zeigte sich eine

Generalisierung der konditionierten Furchtreaktion auf alle GS (GS1: Differenz = 31.67; $t(29) = 6.16, p < .001$; GS2: Differenz = 9.67; $t(29) = 3.54, p = .001$; GS3: Differenz = 4.33; $t(29) = 2.36, p = .025$; GS4: Differenz = 2.33; $t(29) = 2.25, p = .032$). In der Gruppe der *STMNI C* Homozygoten lag die Kontingenzerwartung, bis auf den GS3 (Differenz = 7.73; $t(21) = 2.15, p = .044$), bei allen Generalisierungsstimuli signifikant über der des CS- (GS1: Differenz = 38.64; $t(21) = 5.98, p < .001$; GS2: Differenz = 15.45; $t(21) = 3.21, p = .004$; GS4: Differenz = 6.36; $t(21) = 2.98, p = .007$).

5.6.2.2.2 SCR

Abbildung 11-D und Tabelle A-2 im Anhang zeigen die Hautleitfähigkeitsreaktion während des Generalisierungstests stratifiziert nach den drei *Stathmin1* Genotypgruppen. Nach Ausschluss der Nonresponder ergab sich je eine Gruppengröße von $n = 17$ *STMNI T+* Trägern und $n = 13$ *STMNI C* Homozygoten. Das Allgemeine Lineare Modell mit Messwiederholung ergab keinen signifikanten Haupteffekt *Stimulus* ($F(3.39, 94.83) = 1.92, p = .123$). Auch die Interaktion mit *Stathmin1* war nicht signifikant ($F(5, 24) = 0.22, p = .950$).

In der Gruppe der *STMNI T+* Träger ergab eine explorative Analyse keinen Haupteffekt *Stimulus* ($F(2.49, 39.90) = 1.39, p = .260$). Bei den Versuchspersonen homozygot für das *STMNI C* Allel zeigte sich ebenfalls kein signifikanter Haupteffekt *Stimulus* ($F(2.70, 32.41) = 0.95, p = .420$). Nach FDR-Korrektur (Kriterium = .005) ergaben sich in keiner der Gruppen signifikante Unterschiede zwischen CS+ und CS-. Auch konnte keine Generalisierung der Hautleitfähigkeitsreaktion festgestellt werden.

5.6.3 *Stathmin1* - Männliche Stichprobe

5.6.3.1 *Furchtakquisition*

5.6.3.1.1 *Verbale Maße*

Die Einschätzung der Valenz, des Arousals sowie der Kontingenzerwartung der CS, stratifiziert nach dem *Stathmin1* Genotyp (TT vs. CT vs. CC), sind Abbildung 12 und Tabelle A-3 im Anhang zu entnehmen. Die Gruppengröße lag bei $n = 13$ *STMNI T* Homozygoten, $n = 29$ *STMNI CT* Allelträgern und $n = 14$ *STMNI C* Homozygoten. In der Bewertung des UCS ergab sich in der einfaktoriellen ANOVA kein Unterschied zwischen den *Stathmin1* Genotypgruppen sowohl für die Valenz ($F(2, 53) = 2.51, p = .091$) als auch für das Arousal ($F(2, 53) = 1.72, p = 0.189$).

Präakquisition:

Während der Präakquisition bewerteten die *STMNI* T Homozygoten die Valenz des CS+ im Vergleich zu den *STMNI* CT Allelträgern (Differenz = 1.85; $p = .007$) signifikant positiver ($F(2, 53) = 5.31, p = .008$), während sich für den CS- kein Unterschied ergab ($F(2, 53) = 0.78, p = .462$). Für die Bewertung des Arousals zeigten sich keine signifikanten Unterschiede (CS+: $F(2, 53) = 1.29, p = .283$; CS-: $F(2, 53) = 0.05, p = .949$). Auch bei der Kontingenzerwartung ergaben sich keine Unterschiede zwischen den Genotypgruppen (CS+: $F(2, 53) = 2.44, p = .097$; CS-: $F(2, 53) = 0.78, p = .463$). Die CS+/CS- Differenzierung war bei den *STMNI* CT Allelträgern für die Valenz im Vergleich zu T Homozygoten ($F(2, 53) = 3.96, p = .025$; post-hoc Test: Differenz = 1.69; $p = .057$) geringer ausgeprägt während sie bei der Kontingenzerwartung im Vergleich zu den *STMNI* C Homozygoten ($F(2, 53) = 3.75, p = .030$; post-hoc Test: Differenz = 28.18; $p = .037$) stärker ausfiel. Keine Unterschiede der CS+ > CS- Differenzierung ergaben sich beim Arousal ($F(2, 53) = 0.82, p = .445$).

Akquisition:

Im Allgemeinen Linearen Modell mit Messwiederholung ergab sich, wie bereits unter 5.3.1 für die Gesamtstichprobe dargestellt, ein signifikanter Haupteffekt *Zeit* für die Valenz ($F(2.52, 133.68) = 3.79, p = .017$), das Arousal ($F(3, 159) = 17.65, p < .001$) und die Kontingenzerwartung ($F(3, 159) = 20.87, p < .001$), ein signifikanter Haupteffekt *Stimulus* für die Valenz ($F(1, 53) = 44.05, p < .001$), das Arousal ($F(1, 53) = 47.09, p < .001$) und die Kontingenzerwartung ($F(1, 53) = 97.98, p < .001$) sowie eine signifikante Interaktion *Zeit* × *Stimulus* für die Valenz ($F(2.21, 116.86) = 24.13, p < .001$), das Arousal ($F(2.46, 130.51) = 21.85, p < .001$) und die Kontingenzerwartung ($F(1.99, 105.53) = 52.17, p < .001$).

Für die Valenz erwies sich, unter Einbezug des Genotyps, die Interaktion *Stimulus* × *Stathmin* ($F(2, 53) = 0.36, p = .697$) als nicht signifikant. Für die Interaktionen *Zeit* × *Stathmin* ergab sich ein Trend ($F(5.04, 133.68) = 2.20, p = .057$), die Interaktion *Zeit* × *Stimulus* × *Stathmin* ($F(4.41, 116.86) = 4.37, p = .002$) war signifikant. Die signifikanten Kontraste wiesen dabei auf einen stärkeren Abfall der Valenz des CS+ bei den *STMNI* T Homozygoten in Akquisitionsblock 2 ($F(2, 53) = 5.12, p = .009$) und Akquisitionsblock 3 ($F(2, 53) = 6.00, p = .004$) im Vergleich zur Präakquisition hin. Die post-hoc Tests (einfaktorielle ANOVAs) ergaben jedoch sowohl für den CS+ ($F(2, 53) = 0.05 - 1.52$, alle $p > .05$) als auch für den CS- ($F(2, 53) = 0.18 - 1.00$, alle $p > .05$) keine signifikanten Unterschiede in der Valenzbewertung zwischen den Genotypgruppen während allen drei

Akquisitionsphasen. Für die CS+ < CS- Differenzen ergaben sich ebenfalls keine signifikanten Unterschiede ($F(2, 53) = 0.15 - 1.80$, alle $p > .05$).

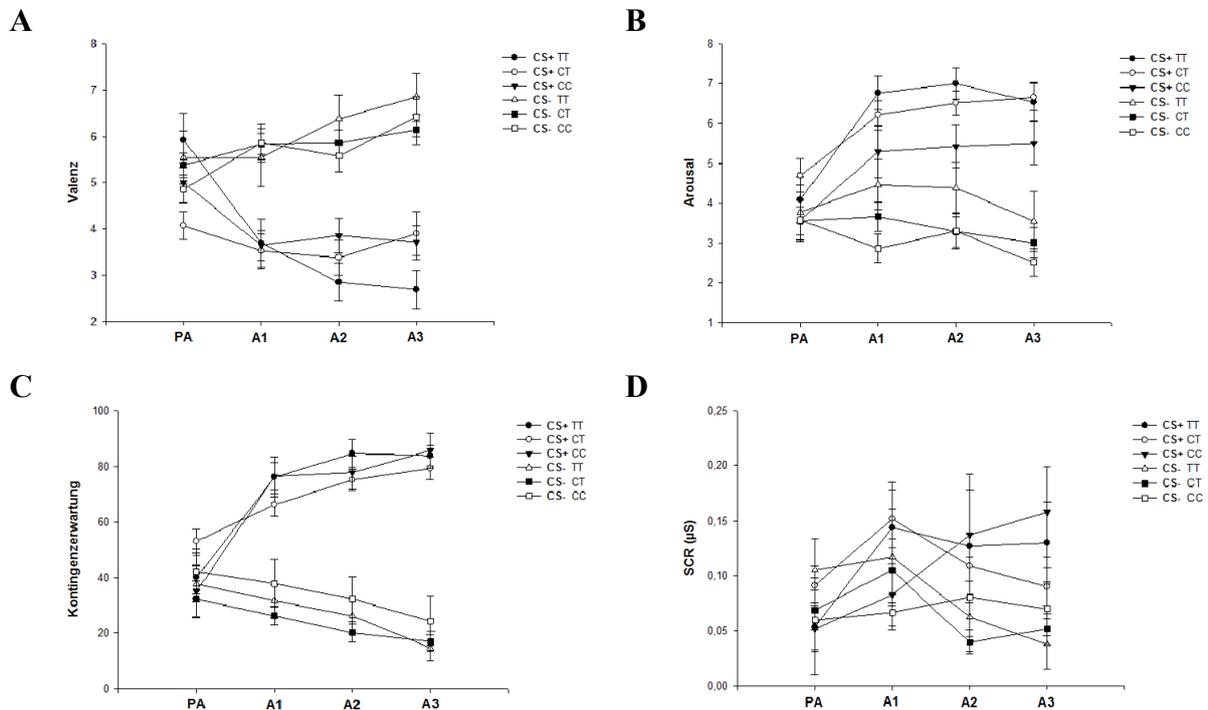


Abbildung 12. Furchtkonditionierung: Männliche Stichprobe stratifiziert nach dem *Stathmin1* Genotyp (TT vs. CT vs. CC).

Verlauf der Bewertung von Valenz (A), Arousal (B) und Kontingenzerwartung (C) sowie SCR (D). PA = Präakquisition, A1-A3 = Akquisitionsblöcke 1 bis 3. Mittelwerte und Standardfehler. Kontingenzerwartung in %, SCR in μS .

Für das Arousal waren die Interaktionen *Stimulus* \times *Stathmin* ($F(2, 53) = 0.65$, $p = .528$), *Zeit* \times *Stathmin* ($F(6, 159) = 1.80$, $p = .103$) und *Zeit* \times *Stimulus* \times *Stathmin* ($F(6, 159) = 0.36$, $p = .905$) nicht signifikant. Es ergaben sich keine Unterschiede in der CS+ > CS- Differenzierung zwischen den einzelnen Genotypgruppen ($F(2, 53) = 0.05 - 0.88$, alle $p > .05$).

Für die Kontingenzerwartung waren die Interaktionen *Stimulus* \times *Stathmin* ($F(2, 53) = 0.59$, $p = .557$) und *Zeit* \times *Stimulus* \times *Stathmin* ($F(3.98, 105.53) = 1.75$, $p = .145$) nicht signifikant. Die signifikante Interaktion *Zeit* \times *Stathmin* ($F(3.89, 103.12) = 3.16$, $p = .018$) zeigt an, dass es im Vergleich zur Präakquisition in Akquisitionsblock 1 ($F(2, 53) = 5.83$, $p = .005$) und Akquisitionsblock 2 ($F(2, 53) = 3.70$, $p = .031$) zu einer insgesamt geringeren Veränderung der Kontingenzerwartung bei *STMNI* CT Trägern kam. Die post-hoc Tests

(einfaktorielle ANOVAs) ergaben jedoch sowohl für den CS+ ($F(2, 53) = 0.52 - 1.40$, alle $p > .05$) als auch für den CS- ($F(2, 53) = 0.70 - 1.41$, alle $p > .05$) keine signifikanten Unterschiede in der Kontingenzerwartung zwischen den Genotypgruppen während allen drei Akquisitionsphasen. Für die CS+ > CS- Differenzen ergaben sich ebenfalls keine signifikanten Unterschiede ($F(2, 53) = 0.10 - 0.47$, alle $p > .05$).

5.6.3.1.2 SCR

Der Verlauf und die Werte der SCR während des Konditionierungsexperiments sind in Abbildung 12-D und Tabelle A-3 im Anhang dargestellt. Nach Ausschluss der Nonresponder ergab sich je eine Gruppengröße von $n = 10$ *STMN1* T Homozygoten, $n = 18$ *STMN1* CT Allelträgern und $n = 9$ *STMN1* C Homozygoten.

Präakquisition:

Während der Präakquisition zeigten sich keine Unterschiede in der Hautleitfähigkeitsreaktion zwischen den drei *Stathmin1* Genotypgruppen für den CS+ ($F(2, 34) = 0.73$, $p = .490$) und für den CS- ($F(2, 34) = 0.91$, $p = .414$). Es ergaben sich keine Unterschiede in der CS+ > CS- Differenzierung zwischen den Genotypgruppen ($F(2, 34) = 2.12$, $p = .136$).

Akquisition:

Das Allgemeine Lineare Modell mit Messwiederholung ergab einen signifikanten Haupteffekt *Zeit* ($F(3, 102) = 3.11$, $p = .030$), einen signifikanten Haupteffekt *Stimulus* ($F(1, 34) = 13.36$, $p = .001$) und eine signifikante Interaktion *Zeit* × *Stimulus* ($F(3, 102) = 4.49$, $p = .005$). Ebenfalls signifikant war die Interaktionen *Zeit* × *Stathmin* ($F(6, 102) = 2.36$, $p = .036$), die sich in Folge eines insgesamt (CS+ und CS-) stärkeren Anstiegs der SCR zwischen Präakquisition und Akquisitionsende ergab (Kontrast: $F(2,34) = 3.27$, $p = .050$). Die Interaktionen *Stimulus* × *Stathmin* ($F(2, 34) = 0.12$, $p = .891$) und *Zeit* × *Stimulus* × *Stathmin* ($F(6, 102) = 0.99$, $p = .437$) waren nicht signifikant. Auch ergaben sich keine signifikanten Unterschiede der CS+ > CS- Differenzierung zwischen den Genotypgruppen ($F(2, 34) = 0.05 - 1.10$, alle $p > .05$).

5.6.3.2 Generalisierungstest

5.6.3.2.1 Verbale Maße

Die Bewertung von Valenz, Arousal und Kontingenzerwartung im Generalisierungstest stratifiziert nach den drei *Stathmin1* Genotypgruppen sind in Abbildung 13 und Tabelle A-3 im Anhang dargestellt. Die Gruppengröße betrug $n = 13$ *STMNI* T Homozygote, $n = 29$ *STMNI* CT Träger und $n = 14$ *STMNI* C Homozygote. Die Allgemeinen Linearen Modelle mit Messwiederholung ergaben, wie bereits unter 5.4.1 für die Gesamtstichprobe dargestellt, einen signifikanten Haupteffekt *Stimulus* für die Valenz ($F(2.95, 156.12) = 30.79; p < .001$), das Arousal ($F(3.21, 170.21) = 28.52; p < .001$) und die Kontingenzerwartung ($F(2.73, 144.79) = 138.92; p < .001$). Für alle Maße waren lineare und quadratische, für die Kontingenzerwartung zusätzlich kubische Kontraste signifikant (alle $p < .01$). Der Omnibustest (Wilks-Lambda) ergab keine signifikante Interaktion mit *Stathmin1* für die Valenz ($F(10, 98) = 1.24; p = .277$), das Arousal ($F(10, 98) = 0.88; p = .554$) und die Kontingenzerwartung ($F(10, 98) = 1.16; p = .326$).

Valenz:

In der Gruppe der *STMNI* T Homozygoten ergab die explorative Analyse einen signifikanten Haupteffekt *Stimulus* ($F(1.79, 21.43) = 14.93, p < .001$) mit linearen ($F(1, 12) = 17.59, p = .001$) und quadratischen ($F(1, 12) = 15.54, p = .001$) Anteilen im Kurvenverlauf. Für die *STMNI* CT Allelträger erwies sich der Haupteffekt *Stimulus* ($F(2.74, 76.71) = 17.75, p < .001$), mit linearen ($F(1, 28) = 25.59, p < .001$) und quadratischen ($F(1, 28) = 17.97, p < .001$) Kontrasten, als signifikant. Bei den Versuchspersonen homozygot für das *STMNI* C Allel zeigte sich ebenfalls ein signifikanter Haupteffekt *Stimulus* ($F(5, 65) = 4.64, p = .001$) mit linearen ($F(1, 13) = 6.13, p = .028$) und quadratischen ($F(1, 13) = 10.50, p = .006$) Anteilen im Kurvenverlauf.

Die *t*-Tests für abhängige Stichproben ergaben nach FDR-Korrektur (Kriterium = .013) für die *STMNI* T Allelträger eine signifikante CS+ < CS- Differenz (TT: Differenz = 3.77; $t(12) = 4.65, p = .001$; CT: Differenz = 2.48; $t(28) = 5.54, p < .001$), nicht jedoch für die Gruppe der *STMNI* C Homozygoten (Differenz = 1.43; $t(13) = 2.28, p = .040$). Ebenfalls war die Valenz des GS1 in der Gruppe der *STMNI* T Homozygoten (Differenz = 2.23; $t(12) = 2.97, p = .012$) und der *STMNI* CT Allelträger (Differenz = 1.21; $t(28) = 3.01, p = .006$) im Vergleich zum CS- signifikant negativer. Weitere Generalisierungseffekte in Form einer zum CS- signifikant negativeren Valenz der GS konnten nicht beobachtet werden.

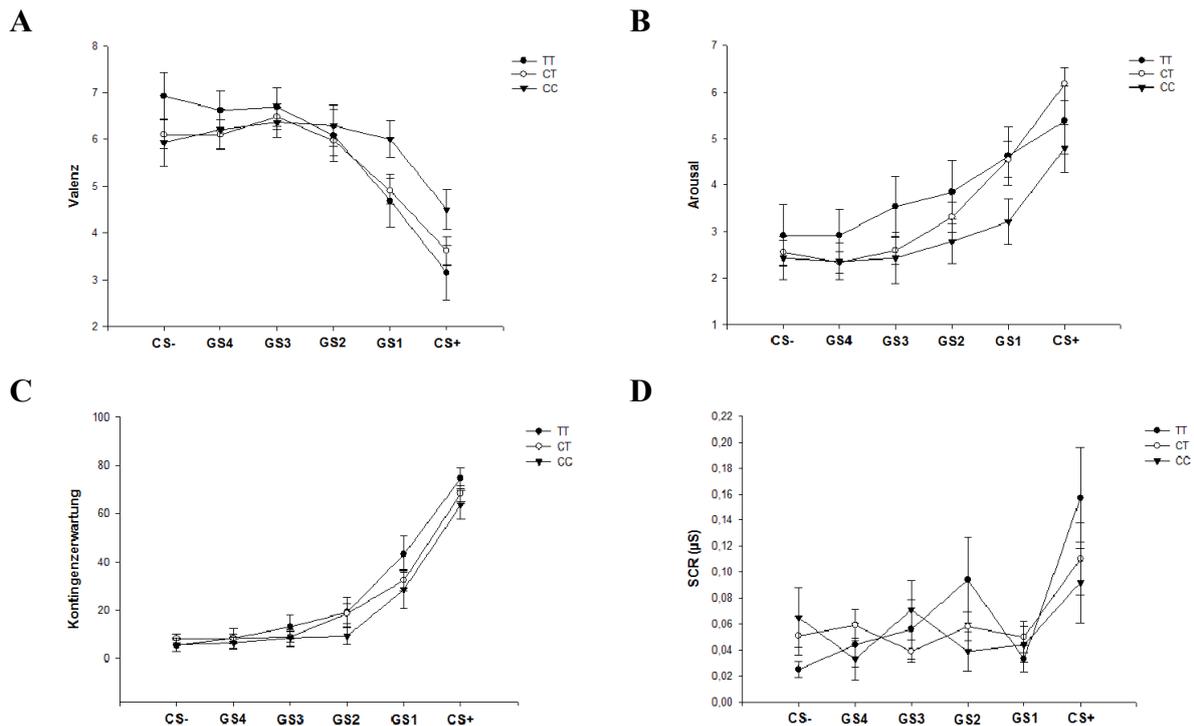


Abbildung 13. Generalisierungstest: Männliche Stichprobe stratifiziert nach dem Stathmin1 Genotyp (TT vs. CT vs. CC).

Bewertung von Valenz (A), Arousal (B) und Kontingenzerwartung (C) sowie SCR (D). CS = konditionierte Stimuli, GS1 - GS4 = Generalisierungsstimulus 1 bis 4. Mittelwerte, Standardfehler. Kontingenzerwartung in %, SCR in μS .

Arousal:

In der Gruppe der *STMNI* T Homozygoten zeigte die explorative Analyse einen signifikanten Haupteffekt *Stimulus* ($F(2.04, 24.42) = 30.36, p = .026$) mit einem linearen ($F(1, 12) = 6.96, p = .022$), aber nicht mit einem signifikanten quadratischen ($F(1, 12) = 0.86, p = .372$) Anteil im Kurvenverlauf. Für die *STMNI* CT Träger war der Haupteffekt *Stimulus* ($F(3.23, 90.30) = 37.32, p < .001$), mit entsprechenden linearen ($F(1, 28) = 74.03, p < .001$) und quadratischen ($F(1, 28) = 27.15, p < .001$) Kontrasten, signifikant. Bei den *STMNI* C Homozygoten zeigte sich ebenfalls ein signifikanter Haupteffekt *Stimulus* ($F(3.29, 42.71) = 5.09, p = .003$) mit linearen ($F(1, 13) = 11.10, p = .005$) und quadratischen ($F(1, 13) = 5.68, p = .033$) Anteilen im Kurvenverlauf.

Die *t*-Test für abhängige Stichproben ergaben nach FDR-Korrektur (Kriterium = .010) nur für Träger des *STMNI* C Allels eine signifikante CS+ > CS- Differenz (TT: Differenz = 2.46; $t(12) = 2.32, p = .039$; CT: Differenz = 3.61; $t(28) = 8.82, p < .001$; CC: Differenz = 2.36; $t(13) = 3.72, p = .003$). Ebenfalls war für die Gruppe der *STMNI* CT

Träger (Differenz = 2.00; $t(28) = 4.53, p < .001$) die Bewertung des Arousals des GS1 im Vergleich zum CS- signifikant höher, nicht jedoch in der Gruppe der der *STMNI* T Homozygoten (Differenz = 1.69; $t(12) = 2.35, p = .037$) und *STMNI* C Homozygoten (Differenz = 0.79; $t(13) = 1.32, p = .209$).

Kontingenzerwartung:

In der Gruppe der *STMNI* T Homozygoten ergab die explorative Analyse einen signifikanten Haupteffekt *Stimulus* ($F(2.23, 26.81) = 50.72, p < .001$) mit linearen ($F(1, 12) = 314.21, p < .001$) und quadratischen ($F(1, 12) = 22.91, p < .001$) Anteilen im Kurvenverlauf. Für die *STMNI* CT Träger erwies sich der Haupteffekt *Stimulus* ($F(2.83, 79.21) = 75.10, p < .001$), mit linearen ($F(1, 28) = 176.68, p < .001$), quadratischen ($F(1, 28) = 60.57, p < .001$) und kubischen ($F(1, 28) = 5.72, p = .024$) Kontrasten, als signifikant. Bei den Versuchspersonen homozygot für das *STMNI* C Allel zeigte sich ebenfalls ein signifikanter Haupteffekt *Stimulus* ($F(2.10, 27.35) = 32.96, p < .001$) mit linearen ($F(1, 13) = 94.87, p < .001$), quadratischen ($F(1, 13) = 35.88, p < .001$) und kubischen ($F(1, 13) = 5.17, p = .041$) Anteilen im Kurvenverlauf.

Die *t*-Tests für abhängige Stichproben ergaben nach FDR-Korrektur (Kriterium = .027) für alle drei Genotypgruppen eine signifikante CS+ > CS- Differenz (TT: Differenz = 69.23; $t(12) = 14.23, p < .001$; CT: Differenz = 60.00; $t(28) = 14.05, p < .001$; CC: Differenz = 57.86; $t(13) = 10.22, p < .001$). In der Gruppe der *STMNI* T Homozygoten fand sich im Vergleich zum CS- eine signifikant höhere Kontingenzerwartung für den GS1 (Differenz = 37.69; $t(12) = 5.87, p < .001$) und den GS2 (Differenz = 13.85; $t(12) = 3.60, p = .004$). Bei den *STMNI* CT Trägern zeigte sich eine Generalisierung der konditionierten Furchtreaktion ebenfalls für die Bewertung des GS1 (Differenz = 24.14; $t(28) = 5.75, p < .001$) und des GS2 (Differenz = 10.34; $t(28) = 2.64, p = .013$). In der Gruppe der *STMNI* C Homozygoten lag die Kontingenzerwartung nur für den dem CS+ ähnlichsten Generalisierungsstimulus (GS1) signifikant über der des CS- (Differenz = 22.86; $t(13) = 2.90, p = .012$).

5.6.3.2.2 SCR

Abbildung 13-D und Tabelle A-3 im Anhang zeigen die Hautleitfähigkeitsreaktion während des Generalisierungstests stratifiziert nach den drei *STMNI* Genotypgruppen. Nach Ausschluss der Nonresponder ergab sich eine Gruppengröße von $n = 10$ *STMNI* T Homozygoten, $n = 18$ *STMNI* CT Allelträgern und $n = 9$ *STMNI* C Homozygoten. Das Allgemeine Lineare Modell mit Messwiederholung ergab einen signifikanten Haupteffekt

Stimulus ($F(2.95, 100.17) = 9.11; p < .001$). Die Interaktion mit *Stathmin1* war nicht signifikant ($F(10, 60) = 1.12; p = .363$).

In der Gruppe der *STMNI* T Homozygoten ergab die explorative Analyse einen signifikanten Haupteffekt *Stimulus* ($F(2.33, 21.00) = 6.49, p = .005$) mit linearen ($F(1, 9) = 10.87, p = .009$) und kubischen ($F(1, 9) = 9.50, p = .013$) Anteilen im Kurvenverlauf. Für die *STMNI* CT Träger zeigte sich ebenfalls ein signifikanter Haupteffekt *Stimulus* ($F(2.10, 35.63) = 3.37, p = .044$) mit einem quadratischen ($F(1, 17) = 10.19, p = .005$) und kubischen ($F(1, 17) = 5.21, p = .036$) Kontrast. Bei den Versuchspersonen homozygot für das *STMNI* C Allel lag kein signifikanter Haupteffekt *Stimulus* vor ($F(5, 40) = 1.84, p = .126$). Die Interaktion mit *Stathmin1* erwies sich als nicht signifikant ($F(5.89, 100.17) = 1.68, p = .134$).

Nach FDR-Korrektur (Kriterium = .003) ergaben sich in keiner der Gruppen signifikante Unterschiede zwischen CS+ und CS-. Auch konnte keine Generalisierung der Hautleitfähigkeitsreaktion in Form einer signifikanten Differenz zwischen den GS und dem CS- festgestellt werden.

5.6.4 COMT Val158Met

5.6.4.1 Furchtakquisition

5.6.4.1.1 Verbale Maße

Die Einschätzung der Valenz, des Arousal sowie der Kontingenzerwartung der CS, stratifiziert nach dem *COMT* Val158Met Genotyp (Met/Met vs. Val/Met vs. Val/Val) sind Abbildung 14 und Tabelle A-4 im Anhang zu entnehmen. Die Gruppengröße betrug $n = 34$ *COMT* 158Met Homozygote, $n = 62$ Val/Met Träger und $n = 26$ Val Homozygote. In der Bewertung des UCS ergaben sich in der einfaktoriellen ANOVA keine Unterschiede zwischen den *COMT* Val158Met Genotypgruppen sowohl für die Valenz ($F(2, 119) = 0.07, p = .935$) als auch das Arousal ($F(2, 119) = 0.52, p = .599$).

Präakquisition:

Während der Präakquisition zeigten sich für den CS+ keine signifikanten Unterschiede in der Bewertung der Valenz ($F(2, 119) = 1.85, p = .162$), des Arousal ($F(2, 119) = 2.52, p = .085$) und der Kontingenzerwartung ($F(2, 119) = 0.59, p = .558$). Auch für den CS- unterschied sich die Bewertung der Valenz ($F(2, 119) = 0.77, p = .468$) und der Kontingenzerwartung ($F(2, 119) = 0.11, p = .897$) nicht. Für das Arousal zeigte sich ein

signifikanter Unterschied ($F(2, 119) = 3.36, p = .038$): *COMT* 158Val Homozygote stuften das Arousal des CS- im Vergleich zur Val/Met-Gruppe signifikant höher ein (Differenz = 1.21; $p = .040$).

Akquisition:

Im Allgemeinen Linearen Modell mit Messwiederholung ergab sich, wie bereits unter 5.3.1 für die Gesamtstichprobe dargestellt, ein signifikanter Haupteffekt *Zeit* für die Valenz ($F(2.37, 282.04) = 2.80, p = .040$), das Arousal ($F(2.54, 302.19) = 35.33, p < .001$) und die Kontingenzerwartung ($F(2.02, 240.16) = 17.38, p < .001$), ein signifikanter Haupteffekt *Stimulus* für die Valenz ($F(1, 119) = 94.89, p < .001$), das Arousal ($F(1, 119) = 139.35, p < .001$) und die Kontingenzerwartung ($F(1, 119) = 246.76, p < .001$) sowie eine signifikante Interaktion *Zeit* × *Stimulus* für die Valenz ($F(2.38, 283.02) = 49.23, p < .001$), das Arousal ($F(2.40, 285.81) = 77.27, p < .001$) und die Kontingenzerwartung ($F(2.02, 240.30) = 108.24, p < .001$).

Unter Einbezug des Genotyps zeigten sich für die Valenz keine signifikanten Interaktionen *Zeit* × *COMT* ($F(4.74, 282.04) = 0.72, p = .604$), *Stimulus* × *COMT* ($F(2, 119) = 0.25, p = .776$) und *Zeit* × *Stimulus* × *COMT* ($F(4.76, 283.02) = 0.28, p = .916$). Für das Arousal waren die Interaktionen *Zeit* × *COMT* ($F(5.08, 302.19) = 0.89, p = .486$), *Stimulus* × *COMT* ($F(2, 119) = 0.99, p = .373$) und *Zeit* × *Stimulus* × *COMT* ($F(4.80, 285.81) = 0.84, p = .516$) ebenfalls nicht signifikant. Auch bei der Kontingenzerwartung erwiesen sich die Interaktionen *Zeit* × *COMT* ($F(4.04, 240.16) = 2.07, p = .085$), *Stimulus* × *COMT* ($F(2, 119) = 0.18, p = .835$) und *Zeit* × *Stimulus* × *COMT* ($F(4.04, 240.30) = 0.60, p = .668$) nicht als signifikant.

Explorative Analysen der Daten ergaben sowohl für den CS+ als auch für den CS- in keinem der Akquisitionsblöcke signifikante Unterschiede zwischen den Genotypgruppen in der Bewertung der Valenz (CS+: $F(2, 119) = 0.02 - 0.82$, alle $p > .05$; CS-: $F(2, 119) = 0.80 - 0.92$, alle $p > .05$) und der Kontingenzerwartung (CS+: $F(2, 119) = 0.16 - 0.52$, alle $p > .05$; CS-: $F(2, 119) = 0.43 - 0.66$, alle $p > .05$). Abbildung 14-B legt in der Gruppe der *COMT* 158Val/Met Träger eine geringere Bewertung des Arousals beim CS+ während der ersten beiden Akquisitionsblöcke nahe, wobei diese Unterschiede letztlich kein signifikantes Niveau erreichten (post hoc *t*-Tests: alle $p > .05$). Für den CS- ergab sich eine signifikant geringere Bewertung des Arousals bei den *COMT* 158Val/Met Trägern im Vergleich zu den

Val Homozygoten nach dem ersten (Differenz = 1.12; $p = .034$) und zweiten Akquisitionsblock (Differenz = 1.14; $p = .038$).

In allen drei Akquisitionsblöcken zeigten sich für die CS+/CS- Differenzen keine Unterschiede zwischen den Genotypgruppen (Valenz: $F(2, 119) = 0.16 - 0.35$, alle $p > .05$; Arousal: $F(2, 119) = 0.17 - 1.53$, alle $p > .05$; Kontingenzerwartung: $F(2, 119) = 0.20 - 0.66$, alle $p > .05$).

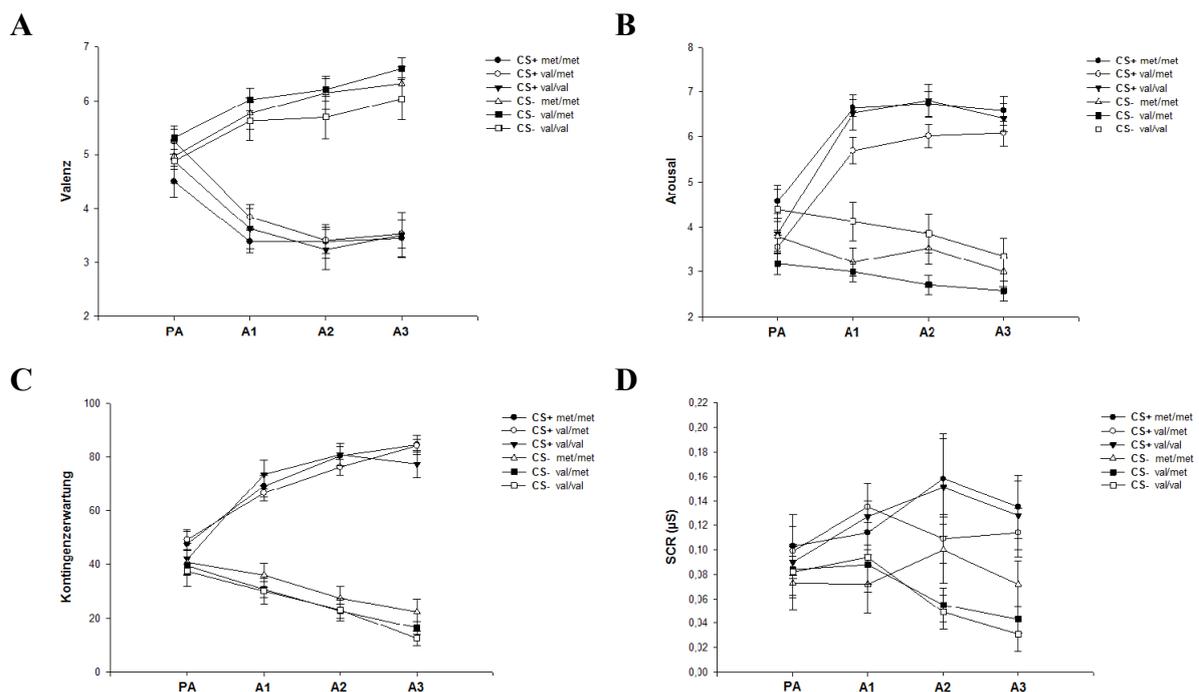


Abbildung 14. Furchtkonditionierung stratifiziert nach dem *COMT* Val158Met Genotyp (*Met/Met* vs. *Val/Met* vs. *Val/Val*).

Verlauf der Bewertung von Valenz (A), Arousal (B) und Kontingenzerwartung (C) sowie SCR (D). PA = Präakquisition, A1-A3 = Akquisitionsblöcke 1 bis 3. Mittelwerte und Standardfehler. Kontingenzerwartung in %, SCR in μS .

5.6.4.1.2 SCR

Der Verlauf und die Werte der SCR für die einzelnen experimentellen Phasen sind, stratifiziert nach den drei *COMT* Val158Met Genotypgruppen, in Abbildung 14-D und Tabelle A-4 im Anhang dargestellt. Nach Ausschluss der Nonresponder ergab sich eine Gruppengröße von $n = 18$ *COMT* 158Met Homozygoten, $n = 38$ Val/Met Trägern und $n = 16$ Val Homozygoten.

Präakquisition:

Während der Präakquisition ergaben sich keine Unterschiede in der Hautleitfähigkeitsreaktion zwischen den drei *COMT* Val158Met Genotypgruppen, sowohl für den CS+ ($F(2, 69) = 0.05, p = .948$) als auch für den CS- ($F(2, 69) = 0.06, p = .946$). Es lagen zudem keine Unterschiede in der CS+ > CS- Differenz zwischen den Genotypgruppen vor ($F(2, 69) = 0.17, p = .845$).

Akquisition:

Das Allgemeine Lineare Modell mit Messwiederholung ergab, wie bereits unter 5.3.2 für die Gesamtstichprobe dargestellt, einen signifikanten Haupteffekt *Stimulus* ($F(1, 69) = 38.53, p < .001$) sowie eine signifikante Interaktion *Zeit* × *Stimulus* ($F(3, 207) = 3.54, p = .015$). Der Haupteffekt *Zeit* ($F(2.63, 181.48) = 1.06, p = .362$) wurde nicht signifikant, wie auch die Interaktionen *Zeit* × *COMT* ($F(5.26, 181.48) = 1.04, p = .399$), *Stimulus* × *COMT* ($F(2, 69) = 0.24, p = .788$) und *Zeit* × *Stimulus* × *COMT* ($F(6, 207) = 0.44, p = .853$). Ein explorativer Vergleich der SCR zwischen den drei Genotypgruppen anhand von einfaktoriellen ANOVAs ergab entsprechend in allen Akquisitionsphasen keine signifikanten Unterschiede sowohl für den CS+ ($F(2, 69) = 0.12 - 0.97$, alle $p > .05$) als auch für den CS- ($F(2, 69) = 0.23 - 1.90$, alle $p > .05$). Auch ergaben sich keine signifikanten Unterschiede der CS+ > CS- Differenzierung zwischen den Genotypgruppen ($F(2, 69) = 0.06 - 0.87$, alle $p > .05$).

5.6.4.2 Generalisierungstest

5.6.4.2.1 Verbale Maße

Die Bewertung von Valenz, Arousal und Kontingenzerwartung im Generalisierungstest, stratifiziert nach den drei *COMT* Val158Met Gruppen, sind in Abbildung 15 und Tabelle A-4 im Anhang dargestellt. Die Gruppengröße betrug $n = 34$ *COMT* 158Met Homozygote, $n = 62$ Val/Met Träger und $n = 26$ Val Homozygote. Die Allgemeinen Linearen Modelle mit Messwiederholung ergaben, wie bereits unter 5.4.1 für die Gesamtstichprobe beschrieben, einen signifikanten Haupteffekt *Stimulus* für die Valenz ($F(3.10, 368.42) = 77.25; p < .001$), das Arousal ($F(3.06, 364.12) = 101.72; p < .001$) und die Kontingenzerwartung ($F(2.85, 338.55) = 278.14; p < .001$). Für alle Maße waren lineare und quadratische, für die Kontingenzerwartung zusätzlich kubische Kontraste, signifikant (alle $p < .001$). Der Omnibustest (Wilks-Lambda) ergab keine signifikante Interaktion mit

dem *COMT* Genotyp für die Valenz ($F(10, 230) = 1.33; p = .216$), das Arousal ($F(10, 230) = 0.73; p = .694$) und die Kontingenzerwartung ($F(10, 98) = 0.83; p = .601$).

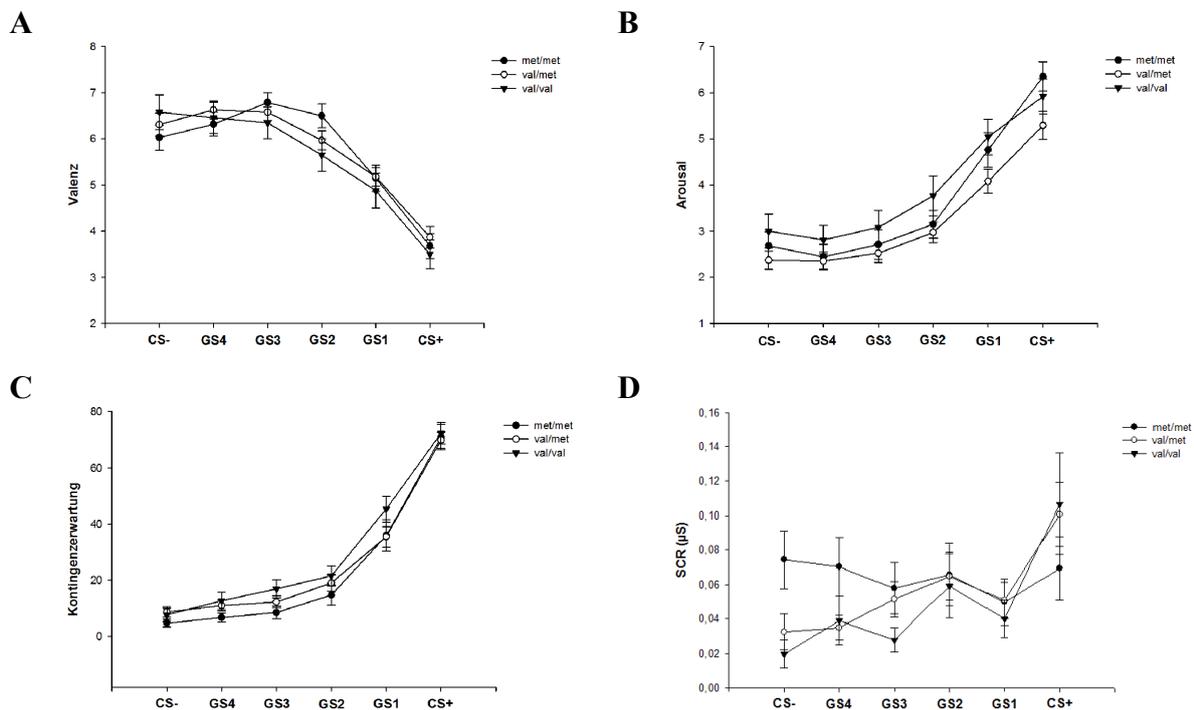


Abbildung 15. Generalisierungstest stratifiziert nach dem *COMT* Val158Met Genotyp (*Met/Met* vs. *Val/Met* vs. *Val/Val*).

Bewertung von Valenz (A), Arousal (B) und Kontingenzerwartung (C) sowie SCR (D). CS = konditionierte Stimuli, GS1 - GS4 = Generalisierungsstimulus 1 bis 4. Mittelwerte, Standardfehler. Kontingenzerwartung in %, SCR in μS .

Valenz:

In der Gruppe der *COMT* 158Met Homozygoten ergab die explorative Analyse einen signifikanten Haupteffekt *Stimulus* ($F(2.90, 95.74) = 27.32, p < .001$) mit linearen ($F(1, 33) = 30.39, p < .001$) und quadratischen ($F(1, 33) = 63.90, p < .001$) Anteilen im Kurvenverlauf. Für die *COMT* 158Val/Met Träger erwies sich der Haupteffekt *Stimulus* ($F(3.06, 186.84) = 42.85, p < .001$), mit linearen ($F(1, 61) = 66.34, p < .001$) und quadratischen ($F(1, 61) = 46.96, p < .001$) Kontrasten, als signifikant. Bei den Versuchspersonen homozygot für das *COMT* 158Val Allel zeigte sich ebenfalls ein signifikanter Haupteffekt *Stimulus* ($F(2.81, 70.28) = 17.68, p < .001$) mit linearen ($F(1, 25) = 29.80, p < .001$) und quadratischen ($F(1, 25) = 11.17, p = .003$) Anteilen im Kurvenverlauf.

Die *t*-Tests für abhängige Stichproben ergaben nach FDR-Korrektur (Kriterium = .023) für alle drei Genotypgruppen eine signifikante $\text{CS+} < \text{CS-}$ Differenz (*Met/Met*:

Differenz = 2.35; $t(33) = 5.81, p < .001$; Val/Met: Differenz = 2.44; $t(61) = 7.25, p < .001$; Val/Val: Differenz = 3.08; $t(25) = 5.55, p < .001$) und belegen somit eine Aufrechterhaltung der konditionierten Furchtreaktion über den Generalisierungstest hinweg. Ebenfalls war für die Träger des *COMT* 158Val Allels die Valenz des GS1 im Vergleich zum CS- signifikant negativer (Met/Met: Differenz = 0.88; $t(33) = 2.27, p = .030$; Val/Met: Differenz = 1.13; $t(61) = 4.32, p < .001$; Val/Val: Differenz = 1.69; $t(25) = 3.37, p = .002$). Allein für die *COMT* 158Val Homozygoten fand sich darüber hinaus eine signifikant negativere Valenzbewertung des GS2 (Differenz = 0.93; $t(25) = 2.43, p = .023$), was für eine Generalisierung der konditionierten Furchtreaktion auf diesen Stimulus hin spricht.

Arousal:

In der Gruppe der *COMT* 158Met Homozygoten zeigte die explorative Analyse einen signifikanten Haupteffekt *Stimulus* ($F(3.33, 110.03) = 34.57, p < .001$) mit einem linearen ($F(1, 33) = 80.29, p < .001$) und quadratischen ($F(1, 33) = 25.14, p < .001$) Anteil im Kurvenverlauf. Für die *COMT* 158Val/Met Träger war der Haupteffekt *Stimulus* ($F(2.56, 155.88) = 61.92, p < .001$), mit entsprechenden linearen ($F(1, 61) = 93.66, p < .001$) und quadratischen ($F(1, 61) = 54.63, p < .001$) Kontrasten, signifikant. Bei den *COMT* 158Val Homozygoten zeigte sich ebenfalls ein signifikanter Haupteffekt *Stimulus* ($F(2.71, 67.83) = 17.91, p < .001$) mit linearen ($F(1, 25) = 28.29, p < .001$) und quadratischen ($F(1, 25) = 12.88, p = .001$) Anteilen im Kurvenverlauf.

Die *t*-Test für abhängige Stichproben ergaben nach FDR-Korrektur (Kriterium = .023) für alle drei Genotypgruppen wiederum eine signifikante CS+ > CS- Differenz (Met/Met: Differenz = 3.68; $t(33) = 9.25, p < .001$; Val/Met: Differenz = 2.92; $t(61) = 9.59, p < .001$; Val/Val: Differenz = 2.92; $t(25) = 4.85, p < .001$). Ebenfalls war für alle drei Gruppen die Arousalbewertung des GS1 im Vergleich zum CS- signifikant höher (Met/Met: Differenz = 2.09; $t(33) = 4.61, p < .001$; Val/Met: Differenz = 1.71; $t(61) = 6.61, p < .001$; Val/Val: Differenz = 2.04; $t(25) = 3.91, p = .001$), was für eine Generalisierung der konditionierten Furchtreaktion auf diesen Stimulus hin spricht. Zudem ergab sich in der Gruppe der *COMT* 158Val/Met Träger eine im Vergleich zum CS- signifikant höhere Arousaleinschätzung für den GS2 (Differenz = 0.60; $t(61) = 3.09, p = .003$). Für die Versuchspersonen homozygot für das *COMT* 158Met Allel und das *COMT* 158Val Allel zeigten sich hingegen keine weiteren Generalisierungseffekte (alle $p > .05$).

Die absoluten Differenzen der Arousaleinschätzung des GS2 im Vergleich zum CS- unterschieden sich zwischen den Genotypgruppen jedoch kaum. Den tendenziell höchsten Wert wiesen dabei sogar die *COMT* 158Val Homozygoten auf (Met/Met: Differenz = 0.47; Val/Met Differenz = 0.60; Val/Val: Differenz = 0.77). Der signifikante Unterschied der *COMT* 158Val/Met Träger erklärt sich über die im Vergleich zu den anderen Gruppen höheren Fallzahl und der damit bedingten stärkeren statistischen Power.

Kontingenzerwartung:

In der Gruppe der *COMT* 158Met Homozygoten ergab die explorative Analyse einen signifikanten Haupteffekt *Stimulus* ($F(2.81, 92.85) = 77.82, p < .001$) mit linearen ($F(1, 33) = 170.34, p < .001$), quadratischen ($F(1, 33) = 71.35, p < .001$) und kubischen ($F(1, 33) = 7.25, p = .011$) Anteilen im Kurvenverlauf. Für die *COMT* 158Val/Met Träger erwies sich der Haupteffekt *Stimulus* ($F(2.68, 163.63) = 161.85, p < .001$), mit linearen ($F(1, 61) = 402.93, p < .001$), quadratischen ($F(1, 61) = 115.18, p < .001$) und kubischen ($F(1, 61) = 16.47, p < .001$) Kontrasten, als signifikant. Bei den Versuchspersonen homozygot für das *COMT* 158Val Allel zeigte sich ebenfalls ein signifikanter Haupteffekt *Stimulus* ($F(2.49, 62.22) = 75.14, p < .001$) mit linearen ($F(1, 25) = 165.53, p < .001$), quadratischen ($F(1, 25) = 33.90, p < .001$) und kubischen ($F(1, 25) = 6.67, p = .016$) Anteilen im Kurvenverlauf.

Die *t*-Tests für abhängige Stichproben ergaben nach FDR-Korrektur (Kriterium = .040) für alle drei Genotypgruppen eine signifikante CS+ > CS- Differenz (Met/Met: Differenz = 66.18; $t(33) = 15.01, p < .001$; Val/Met: Differenz = 61.13; $t(61) = 19.86, p < .001$; Val/Val: Differenz = 64.62; $t(25) = 13.90, p < .001$) und belegen somit eine Aufrechterhaltung der konditionierten Furchtreaktion über den Generalisierungstest hinweg. In der Gruppe der *COMT* 158Met Homozygoten fand sich im Vergleich zum CS- eine signifikant höhere Kontingenzerwartung für den GS1 (Differenz = 31.18; $t(33) = 5.72, p < .001$) und den GS2 (Differenz = 10.00; $t(33) = 2.67, p = .012$). Bei den *COMT* 158Val/Met Trägern zeigte sich eine Generalisierung der konditionierten Furchtreaktion auf die Generalisierungsstimuli 1 bis 3 (GS1: Differenz = 26.77; $t(61) = 8.32, p < .001$; GS2: Differenz = 10.32; $t(61) = 4.32, p < .001$; GS3: Differenz = 3.55; $t(61) = 2.18, p = .033$). In der Gruppe der *COMT* 158Val Homozygoten lag die Kontingenzerwartung bei allen Generalisierungsstimuli signifikant über der des CS- (GS1: Differenz = 37.69; $t(25) = 8.05, p < .001$; GS2: Differenz = 13.85; $t(25) = 4.63, p < .001$; GS3: Differenz = 9.23; $t(25) = 4.17, p < .001$; GS4: Differenz = 5.00; $t(25) = 3.14, p = .004$).

5.6.4.2.2 SCR

Abbildung 15-D und Tabelle A-4 im Anhang enthalten die Verläufe und Werte der Hautleitfähigkeitsreaktion während des Generalisierungstests, stratifiziert nach den drei *COMT* Val158Met Genotypgruppen. Nach Ausschluss der Nonresponder ergab sich eine Gruppengröße von $n = 18$ *COMT* 158Met Homozygoten, $n = 38$ Val/Met Trägern und $n = 16$ Val Homozygoten. Das Allgemeine Lineare Modell mit Messwiederholung ergab einen signifikanten Haupteffekt *Stimulus* ($F(3.64, 251.14) = 8.36; p < .001$). Die Interaktion mit dem *COMT* Genotyp war nicht signifikant ($F(10, 130) = 0.97; p = .472$).

In der Gruppe der *COMT* 158 Met Homozygoten ergab eine explorative Analyse keinen signifikanten Haupteffekt *Stimulus* ($F(5, 85) = 0.41, p = .843$). Bei den *COMT* 158Val/Met-Trägern waren der Haupteffekt *Stimulus* ($F(3.11, 115.23) = 6.52, p < .001$) sowie ein entsprechender linearer Kontrast ($F(1, 37) = 11.58, p = .002$) signifikant. Für die *COMT* 158Val Homozygoten erwies sich der Haupteffekt *Stimulus* ($F(2.54, 38.03) = 5.43, p = .005$) als signifikant, mit einem linearen ($F(1, 15) = 13.45, p = .002$) Anteil im Kurvenverlauf. Es ergab sich zudem ein Trend für eine Interaktion *Stimulus* \times *COMT* ($F(7.28, 251.14) = 1.68, p = .084$) mit einem entsprechenden signifikanten linearen Anteil im Kurvenverlauf ($F(2, 69) = 3.86, p = .026$).

Die *t*-Tests für abhängige Stichproben zeigten nach FDR-Korrektur (Kriterium = .007) eine signifikante CS+ > CS- Differenzierung während des Generalisierungstests in den beiden Gruppen der *COMT* 158Val+ Träger (Val/Met: Differenz = 0.068; $t(37) = 3.34, p = .002$; Val/Val: Differenz = 0.087; $t(15) = 3.21, p = .006$) nicht jedoch für Versuchspersonen homozygot für das *COMT* 158Met Allel (Differenz = 0.005; $t(17) = 0.23, p = .821$). Eine Generalisierung der SCR in Form einer signifikanten Differenz zum CS- konnte für keinen der Generalisierungsstimuli festgestellt werden.

5.6.5 BDNF Val66Met

5.6.5.1 Furchtakquisition

5.6.5.1.1 Verbale Maße

Die Bewertung der Valenz, des Arousal sowie der Kontingenzerwartung der CS, stratifiziert nach dem *BDBF* Val66Met Genotyp (Met+ vs. Val/Val), sind Abbildung 16 und Tabelle A-5 im Anhang zu entnehmen. Die Gruppengröße lag bei $n = 38$ *BDNF* 66Met Allelträgern und $n = 81$ *BDNF* 66Val Homozygoten. Der *t*-Test für unabhängige Stichproben

ergab, dass die Valenz des UCS in der Gruppe der *BDNF* 66Met⁺-Träger positiver bewertet wurde (Differenz = 0.58; $t(117) = 2.51$, $p = .013$) als in der Gruppe der *BDNF* 66Val-Homozygoten. Für die Bewertung des Arousals ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Genotypgruppen (Differenz = 0.55; $t(57.21) = 1.57$, $p = .123$).

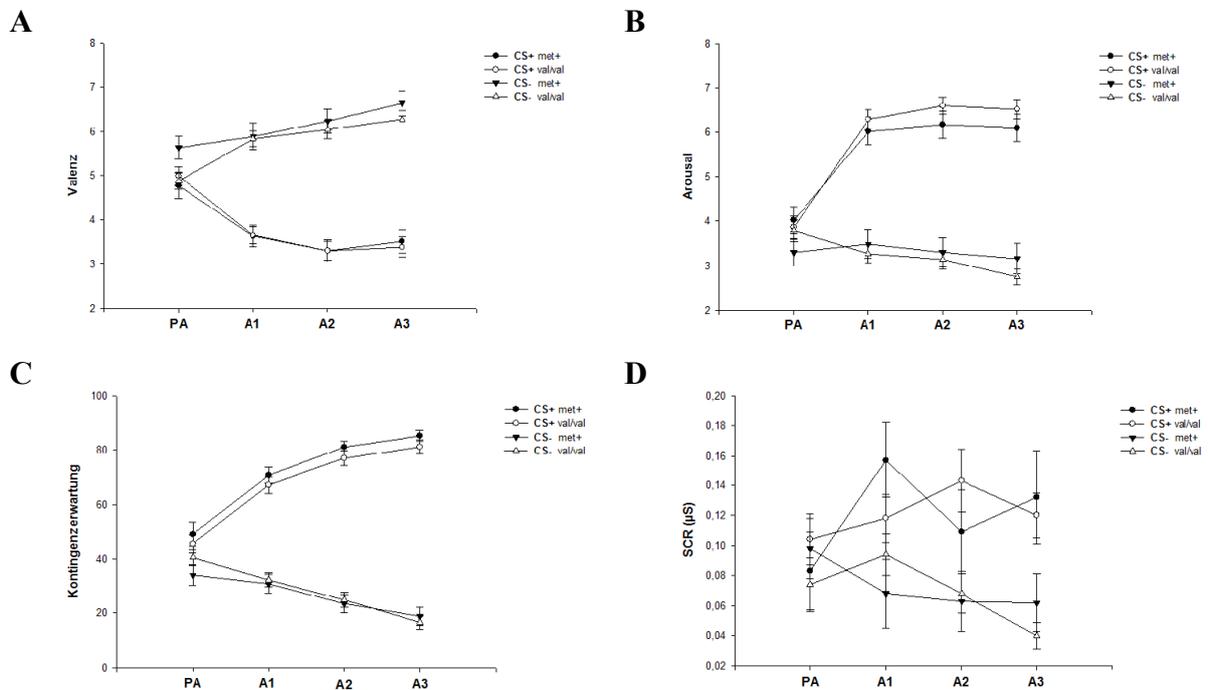


Abbildung 16. Furchtkonditionierung stratifiziert nach dem *BDNF* Val66Met Genotyp (Met⁺ vs. Val/Val).

Verlauf der Bewertung von Valenz (A), Arousal (B) und Kontingenzerwartung (C) sowie SCR (D). PA = Präakquisition, A1-A3 = Akquisitionsblöcke 1 bis 3. Mittelwerte und Standardfehler. Kontingenzerwartung in %, SCR in μ S.

Präakquisition:

Am Ende der Präakquisitionsphase stuften die *BDNF* 66Met⁺ Träger im Vergleich zu den *BDNF* 66Val Homozygoten die Valenz des CS- signifikant positiver ein (Differenz = 0.73; $t(117) = 2.22$, $p = .028$), während sich keine Unterschiede für den CS+ ergaben (Differenz = 0.12; $t(117) = 0.33$, $p = .745$). Keine Unterschiede ergaben sich in der Bewertung des Arousals sowohl für den CS- (Differenz = 0.50; $t(117) = 1.22$, $p = .227$) als auch für den CS+ (Differenz = 0.14; $t(117) = 0.32$, $p = .751$). Auch bei der Bewertung der Kontingenzerwartung zeigten sich keine Unterschiede zwischen den Genotypgruppen (CS-: Differenz = 5.62; $t(117) = 1.08$, $p = .282$; CS+: Differenz = 4.97; $t(117) = 0.87$, $p = .387$).

In der Bewertung der Valenz ergab sich ein Trend (Differenz = 0.85; $t(117) = 1.91$, $p = .059$) für eine größere CS+ < CS- Differenzierung der *BDNF* 66Met+ Träger im Vergleich zu den *BDNF* 66Val Homozygoten. Für die Bewertung des Arousals und der Kontingenzerwartung zeigten sich keine Unterschiede ($t(117) = 1.17 - 1.39$, alle $p > .05$).

Akquisition:

Im Allgemeinen Linearen Modell mit Messwiederholung ergab sich, wie bereits unter 5.3.1 für die Gesamtstichprobe dargestellt, ein signifikanter Haupteffekt *Zeit* für die Valenz ($F(2.34, 273.34) = 3.20$, $p = .035$), das Arousal ($F(2.53, 296.53) = 37.75$, $p < .001$) und die Kontingenzerwartung ($F(2.08, 243.20) = 15.18$, $p < .001$), ein signifikanter Haupteffekt *Stimulus* für die Valenz ($F(1, 117) = 115.27$, $p < .001$), das Arousal ($F(1, 117) = 161.00$, $p < .001$) und die Kontingenzerwartung ($F(1, 117) = 283.26$, $p < .001$) sowie eine signifikante Interaktion *Zeit* × *Stimulus* für die Valenz ($F(2.37, 277.60) = 63.19$, $p < .001$), das Arousal ($F(2.45, 286.45) = 87.96$, $p < .001$) und die Kontingenzerwartung ($F(2.03, 237.12) = 115.13$, $p < .001$).

Unter Einbezug des Genotyps zeigten sich für die Valenz keine signifikanten Interaktionen *Zeit* × *BDNF* ($F(2.34, 273.34) = 0.60$, $p = .577$), *Stimulus* × *BDNF* ($F(1, 117) = 0.76$, $p = .387$) und *Zeit* × *Stimulus* × *BDNF* ($F(2.37, 277.60) = 0.96$, $p = .399$). Entsprechend waren in keiner der Akquisitionsphasen die CS+ < CS- Differenzen zwischen den beiden Gengruppen signifikant ($t(117) = 0.12 - 0.49$, alle $p > .05$).

Bei der Bewertung des Arousals waren die Interaktion *Zeit* × *BDNF* ($F(2.53, 296.53) = 0.18$, $p = .884$) und *Stimulus* × *BDNF* ($F(1, 117) = 0.65$, $p = .420$) nicht signifikant. Es ergab sich eine signifikante Interaktion *Zeit* × *Stimulus* × *BDNF* ($F(2.44, 286.45) = 3.79$, $p = .017$): Im Vergleich zur Präakquisition zeigten die *BDNF* 66Val Homozygoten bei der Bewertung des CS- in Akquisitionsblock 1 (Kontrast: $F(1, 117) = 4.70$, $p = .032$), Akquisitionsblock 2 (Kontrast: $F(1, 117) = 6.10$, $p = .015$) und Akquisitionsblock 3 (Kontrast: $F(1, 117) = 6.34$, $p = .013$) ein Absinken des Arousal im Vergleich zu den *BDNF* 66Met+ Trägern, die über den Verlauf ein gleich bleibendes Arousalniveau aufwiesen. Auch wenn Abbildung 16-B eine leicht höhere Arousaleinschätzung des CS+ durch die *BDNF* 66Val Homozygoten nahelegt, ergab sich in keinem der Akquisitionsblöcke ein Unterschied zwischen den beiden Genotypgruppen sowohl für den CS+ ($t(117) = 0.86 - 1.51$, alle $p > .05$) als auch für den CS- ($t(117) = 0.26 - 0.82$, alle $p > .05$). Auch unterschied sich in keiner der

Akquisitionsphasen die CS+ > CS- Differenzierung zwischen den beiden Genotypgruppen ($t(117) = 1.06 - 1.34$, alle $p > .05$).

Für die Kontingenzerwartung ergaben sich keine signifikanten Interaktionen *Zeit* × *BDNF* ($F(2.08, 243.20) = 0.41, p = .673$), *Stimulus* × *BDNF* ($F(1, 117) = 1.69, p = .196$) und *Zeit* × *Stimulus* × *BDNF* ($F(2.03, 237.12) = 0.46, p = .637$). Auch waren die CS+ > CS- Differenzen zwischen den beiden Genotypgruppen nicht signifikant ($t(117) = 0.38 - 1.13$, alle $p > .05$).

5.6.5.1.2 SCR

Der Verlauf und die Werte der SCR für die einzelnen experimentellen Phasen sind, stratifiziert nach den beiden *BDNF* Val66Met Genotypgruppen, in Abbildung 16-D und Tabelle A-5 im Anhang dargestellt. Nach Ausschluss der Nonresponder ergab sich eine Gruppengröße von $n = 21$ *BDNF* 66Met+ Trägern und $n = 49$ *BDNF* 66Val Homozygoten.

Präakquisition:

Während der Präakquisition ergaben sich keine Unterschiede in der Hautleitfähigkeitsreaktion zwischen den beiden Genotypgruppen sowohl für den CS+ (Differenz = 0.021; $t(68) = 0.67, p = .505$) als auch für den CS- (Differenz = 0.025; $t(68) = 0.83, p = .409$). Es lagen zudem keine Unterschiede in der CS+ > CS- Differenzierung zwischen den Genotypgruppen vor (Differenz = 0.046; $t(68) = 1.58, p = .118$).

Akquisition:

Das Allgemeine Lineare Modell mit Messwiederholung ergab, wie bereits unter 5.3.2 für die Gesamtstichprobe dargestellt, einen signifikanten Haupteffekt *Stimulus* ($F(1, 68) = 41.40, p < .001$) sowie eine signifikante Interaktion *Zeit* × *Stimulus* ($F(3, 204) = 2.63, p = .013$). Der Haupteffekt *Zeit* ($F(2.60, 176.70) = 1.34, p = .264$) wurde nicht signifikant, wie auch die Interaktionen *Stimulus* × *BDNF* ($F(1, 68) = 0.78, p = .783$) und *Zeit* × *BDNF* ($F(2.60, 176.70) = 0.62, p = .580$). Die Interaktion *Zeit* × *Stimulus* × *BDNF* ($F(3, 204) = 2.64, p = .051$) war signifikant. Dies weist, wie auch Abb. 16-D zeigt, darauf hin, dass die *BDNF* 66Met+ Allelträger während der ersten Akquisitionsphase im Vergleich zur Präakquisition eine größere Steigerung der SCR auf den CS+ hin aufwiesen, als die *BDNF* 66Val Homozygoten und es in der *BDNF* 66Met+ Gruppe für den CS- gleichzeitig zu einer stärkeren Habituation der SCR kam (signifikanter Kontrast: $F(1, 68) = 5.92, p = .018$). Entsprechend zeigten die *BDNF* 66Met+ Träger während der ersten Akquisitionsphase eine

im Vergleich zu den *BDNF* 66Val Homozygoten stärkere CS+ > CS- Differenzierung (Differenz = 0.066; $t(68) = 1.99$, $p = .051$), jedoch nicht mehr in den weiteren Akquisitionsphasen ($t(68) = 0.34 - 0.86$, alle $p > .05$).

Ein explorativer Vergleich der SCRs zwischen den beiden Genotypgruppen anhand von t -Tests für unabhängige Stichproben ergab in keiner der Akquisitionsphasen signifikante Unterschiede sowohl für den CS+ ($t(68) = 0.37 - 1.36$, alle $p > .05$) als auch für den CS- ($t(68) = 0.21 - 1.19$, alle $p > .05$).

5.6.5.2 Generalisierungstest

5.6.5.2.1 Verbale Maße

Die Bewertung von Valenz, Arousal und Kontingenzerwartung im Generalisierungstest, stratifiziert nach den beiden *BDNF* Val66Met Gruppen, sind in Abbildung 17 und Tabelle A-5 im Anhang dargestellt. Die Gruppengröße betrug $n = 38$ *BDNF* 66Met+ Allelträger und $n = 81$ *BDNF* 66Val Homozygote. Die Allgemeinen Linearen Modelle mit Messwiederholung ergaben, wie bereits unter 5.4.1 für die Gesamtstichprobe dargestellt, einen signifikanten Haupteffekt *Stimulus* für die Valenz ($F(3.16, 369.41) = 86.19$; $p < .001$), das Arousal ($F(3.03, 354.07) = 93.57$; $p < .001$) und die Kontingenzerwartung ($F(2.82, 330.39) = 305.71$; $p < .001$). Für alle Maße waren lineare und quadratische, für die Kontingenzerwartung zusätzlich kubische, Kontraste signifikant (alle $p < .001$). Der Omnibustest (Wilks-Lambda) ergab keine signifikante Interaktion mit *BDNF* für die Valenz ($F(5, 113) = 0.57$; $p = .725$), das Arousal ($F(5, 113) = 0.11$; $p = .991$) und die Kontingenzerwartung ($F(5, 113) = 0.47$; $p = .795$).

Valenz:

In der Gruppe der *BDNF* 66Met+ Allelträger ergab die explorative Analyse einen signifikanten Haupteffekt *Stimulus* ($F(2.99, 110.50) = 30.79$, $p < .001$), mit linearen ($F(1, 37) = 47.58$, $p < .001$) und quadratischen ($F(1, 37) = 33.17$, $p < .001$) Anteilen im Kurvenverlauf. Auch für die *BDNF* 66Val Homozygoten erwiesen sich der Haupteffekt *Stimulus* ($F(3.14, 251.51) = 55.63$, $p < .001$) sowie die linearen ($F(1, 80) = 84.67$, $p < .001$) und quadratischen ($F(1, 80) = 70.05$, $p < .001$) Kontraste als signifikant.

Die t -Tests für abhängige Stichproben ergaben für beide Genotypgruppen nach FDR-Korrektur (Kriterium = .005) eine signifikante CS+ < CS- Differenz (Met+: Differenz = 2.95; $t(42) = 7.61$, $p < .001$; Val/Val: Differenz = 2.49; $t(80) = 8.53$, $p < .001$) und belegen

somit eine Aufrechterhaltung der konditionierten Furchtreaktion über den Generalisierungstest hinweg. Ebenfalls wurde die Valenz des GS1 im Vergleich zum CS- in beiden Gruppen signifikant negativer bewertet (Met+: Differenz = 1.63; $t(42) = 4.31$, $p < .001$; Val/Val: Differenz = 1.09; $t(80) = 4.59$, $p < .001$). Weitere Generalisierungseffekte in Form einer zum CS- signifikant negativeren Valenz der GS konnten nicht beobachtet werden, sowohl in der Gruppe der *BDNF* 66Met+ Träger ($t(42) = 0.29 - 1.42$, alle $p > .05$) als auch in der Gruppe der *BDNF* 66Val Homozygoten ($t(80) = 0.95 - 1.59$, alle $p > .05$).

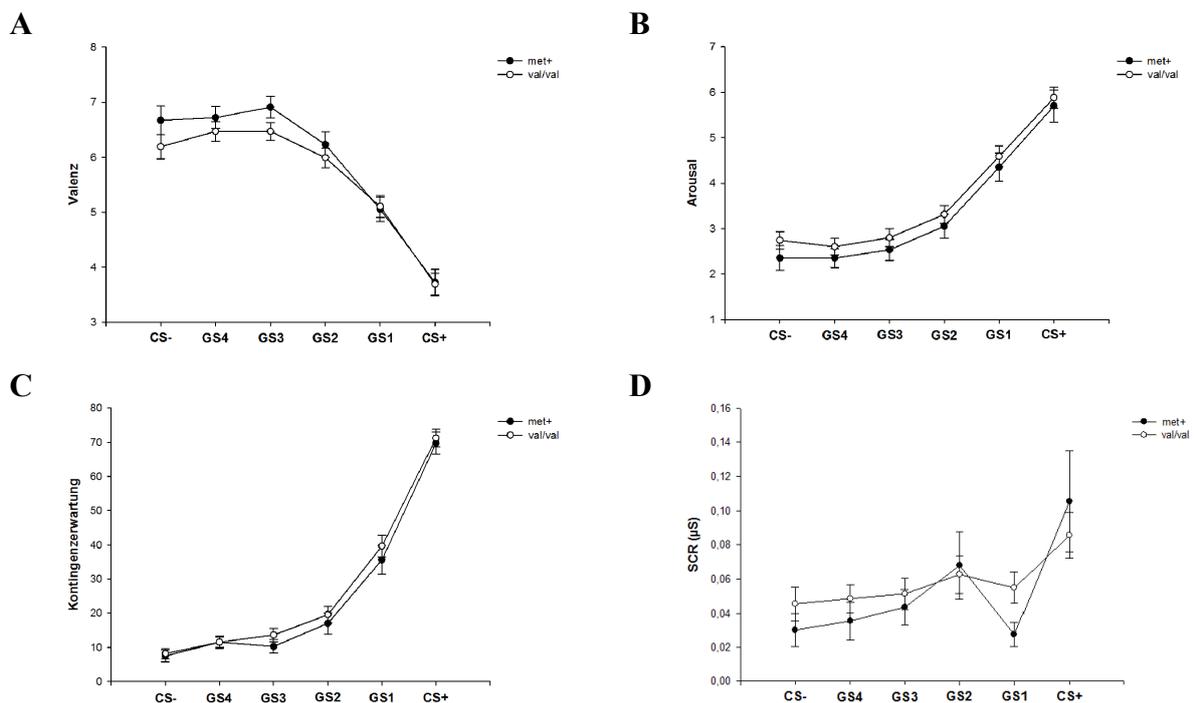


Abbildung 17. Generalisierungstest stratifiziert nach dem *BDNF* Val66Met Genotyp (Met+ vs. Val/Val).

Bewertung von Valenz (A), Arousal (B) und Kontingenzerwartung (C) sowie SCR (D). CS = konditionierte Stimuli, GS1 - GS4 = Generalisierungsstimulus 1 bis 4. Mittelwerte, Standardfehler. Kontingenzerwartung in %, SCR in μS .

Arousal:

Bei den Trägern des *BDNF* 66Met Allels zeigte die explorative Analyse einen signifikanten Haupteffekt *Stimulus* ($F(2.63, 97.15) = 30.76$, $p < .001$) mit linearen ($F(1, 37) = 50.53$, $p < .001$) und quadratischen Anteilen ($F(1, 37) = 19.36$, $p < .001$) im Kurvenverlauf. Auch für die *BDNF* 66Val Homozygoten erwies sich der Haupteffekt *Stimulus* ($F(3.23, 258.57) = 77.46$, $p < .001$) als signifikant, mit entsprechend signifikanten

linearen ($F(1, 80) = 140.81, p < .001$) und quadratischen ($F(1, 80) = 62.72, p < .001$) Kontrasten.

Die t -Tests für abhängige Stichproben ergaben nach FDR-Korrektur (Kriterium = .030) für beide Genotypgruppen eine signifikante CS+ > CS- Differenz (Met+: Differenz = 3.35; $t(42) = 7.84, p < .001$; Val/Val: Differenz = 3.14; $t(80) = 11.78, p < .001$). Ebenfalls wurde das Arousal des GS1 (Met+: Differenz = 2.00; $t(42) = 5.01, p < .001$; Val/Val: Differenz = 1.85; $t(80) = 7.31, p < .001$) sowie des GS2 (Met+: Differenz = 0.70; $t(42) = 2.29, p = .027$; Val/Val: Differenz = 0.57; $t(80) = 2.74, p = .008$) im Vergleich zum CS- in beiden Gruppen signifikant höher bewertet. Weitere Generalisierungseffekte in Form eines zum CS- signifikant höheren Arousals der GS konnten nicht beobachtet werden, sowohl in der Gruppe der *BDNF* 66Met+ Träger ($t(42) = 0.00 - 0.74$, alle $p > .05$) als auch in der Gruppe der *BDNF* 66Val Homozygoten ($t(80) = 0.32 - 1.01$, alle $p > .05$).

Kontingenzerwartung:

In der Gruppe der *BDNF* 66Met Allelträger ergab die explorative Analyse einen signifikanten Haupteffekt *Stimulus* ($F(2.80, 103.40) = 107.62, p < .001$) mit linearen ($F(1, 37) = 261.20, p < .001$), quadratischen ($F(1, 37) = 80.25, p < .001$) und kubischen Anteilen ($F(1, 37) = 11.63, p = .002$) im Kurvenverlauf. Auch für die *BDNF* 66Val Homozygoten erwiesen sich der Haupteffekt *Stimulus* ($F(2.81, 224.64) = 199.61, p < .001$) sowie die linearen ($F(1, 80) = 457.67, p < .001$), quadratischen ($F(1, 80) = 131.06, p < .001$) und kubischen Kontraste ($F(1, 80) = 18.39, p < .001$) als signifikant.

Die t -Tests für abhängige Stichproben ergaben nach FDR-Korrektur (Kriterium = .045) für die beiden Genotypgruppen eine signifikante CS+ > CS- Differenz (Met+: Differenz = 63.33; $t(42) = 17.79, p < .001$; Val/Val: Differenz = 63.09; $t(80) = 22.46, p < .001$) und belegen somit eine Aufrechterhaltung der konditionierten Furchtreaktion über den Generalisierungstest hinweg. In der Gruppe der *BDNF* 66Met+ Träger fand sich im Vergleich zum CS- eine signifikant höhere Kontingenzerwartung für den GS1 (Differenz = 28.14; $t(42) = 6.99, p < .001$) und den GS2 (Differenz = 9.53; $t(42) = 3.19, p = .003$). Bei den *BDNF* 66Val Homozygoten zeigte sich eine Generalisierung der konditionierten Furchtreaktion auf alle Generalisierungsstimuli (GS1: Differenz = 31.48; $t(80) = 10.31, p < .001$; GS2: Differenz = 11.36; $t(80) = 5.43, p < .001$; GS3: Differenz = 5.43; $t(80) = 3.57, p = .001$; GS4: Differenz = 3.33; $t(80) = 3.25, p = .002$).

5.6.5.2.2 SCR

Der Verlauf und die Werte der Hautleitfähigkeitsreaktion während des Generalisierungstests, stratifiziert nach den *BDNF* Val66Met Gruppen (Met+ vs. Val/Val), sind in Abbildung 17-D und Tabelle A-5 im Anhang dargestellt. Nach Ausschluss der Nonresponder ergab sich eine Gruppengröße von $n = 21$ *BDNF* 66Met+ Allelträgern und $n = 49$ *BDNF* 66Val Homozygoten. Das Allgemeine Lineare Modell mit Messwiederholung ergab einen signifikanten Haupteffekt *Stimulus* ($F(3.54, 240.76) = 7.22; p < .001$). Die Interaktion mit dem *BDNF* Genotyp war nicht signifikant ($F(5, 64) = 1.01; p = .419$).

Die explorative Analyse ergab in der Gruppe der *BDNF* 66Met+ Allelträger einen signifikanten Haupteffekt *Stimulus* ($F(2.03, 40.66) = 4.98, p = .011$) mit linearen ($F(1, 20) = 4.96, p = .038$), quadratischen ($F(1, 20) = 4.31, p = .051$) und kubischen ($F(1, 20) = 4.89, p = .039$) Anteilen im Kurvenverlauf. Auch für die *BDNF* 66Val Homozygoten erwies sich der Haupteffekt *Stimulus* ($F(3.91, 187.49) = 3.10, p = .018$) sowie ein linearer Kontrast ($F(1, 48) = 6.11, p = .017$) als signifikant.

Die *t*-Tests für abhängige Stichproben zeigten nach FDR-Korrektur (Kriterium = 0.005) für keine der beiden Gruppen eine signifikante CS+ > CS- Differenzierung während des Generalisierungstests (Met+: Differenz = 0.075; $t(20) = 2.40, p = .026$; Val/Val: Differenz = 0.040; $t(48) = 2.67, p = .010$). Generalisierungseffekte in Form einer signifikant höheren Hautleitfähigkeitsreaktion im Vergleich zum CS- als Referenz fanden sich für keinen der GS sowohl in der Gruppe der *BDNF* 66Met+ Träger ($t(20) = 0.20 - 1.82$, alle $p > .05$) als auch in der Gruppe der *BDNF* 66Val Homozygoten ($t(48) = 0.31 - 1.46$, alle $p > .05$).

6 DISKUSSION

6.1 Die Generalisierung konditionierter Furcht

Neben der Furchtkonditionierung stellt die Generalisierung der konditionierten Furchtreaktion einen bedeutenden Mechanismus bei der Pathogenese von Angststörungen dar (Greenberg et al., 2012b; Lissek, 2012; Lissek et al., 2010, Lissek, Kaczurkin et al., 2014). Nachdem dieser Prozess im Vergleich zur Furchtkonditionierung lange Zeit in Humanstudien nur wenig Beachtung fand, war in den letzten Jahren ein zunehmendes Interesse für die Furchtgeneralisierung zu beobachten. Während zwischen 1993 und 2007 durchschnittlich nur eine Studie jährlich veröffentlicht wurde, stieg diese Zahl seither auf 12 Publikationen pro Jahr an (Hermans & Meuret, 2015).

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurde ein neues Paradigma entwickelt, um die Generalisierung konditionierter Furcht systematisch zu untersuchen. Dabei wurden, vor dem Hintergrund ethischer Überlegungen und mit dem Ziel einer höheren ökologischen Validität, Gesichter als Stimuli zur Untersuchung der Generalisierung konditionierter Furcht an einer großen Stichprobe gesunder junger Erwachsener geprüft. Hierfür wurden den Versuchspersonen in einer Akquisitionsphase Bilder zweier neutraler weiblicher Gesichter präsentiert, wovon eines mit einem Schrei, bei gleichzeitiger Präsentation eines ängstlichen Gesichtsausdrucks, als UCS gepaart wurde (CS+), während das andere Gesicht nicht verstärkt wurde (CS-). Nach der Akquisition der differentiellen Furchtreaktion erfolgte die Prüfung der Generalisierung der konditionierten Furcht anhand von vier gemorphten Gesichtern als Generalisierungsstimuli, die in der Ähnlichkeit schrittweise vom CS+ in den CS- übergingen. Entsprechend den Erwartungen zeigte sich in Folge der Akquisition für den CS+ im Vergleich zum CS- eine negativere Valenzbewertung, eine höhere Einschätzung des Arousal und der Kontingenzerwartung sowie eine höhere SCR. Die Ergebnisse belegen damit die Ausbildung einer differentiellen Furchtreaktion und stimmen mit Befunden aus Studien zur Furchtkonditionierung unter Verwendung des gleichen Paradigmas überein (Lau et al., 2008, 2011). Wir konnten darüber hinaus nachweisen, dass eine Generalisierung der konditionierten Furcht auf perzeptuell ähnliche Stimuli erfolgte. In Übereinstimmung mit Befunden weiterer Studien zur Furchtgeneralisierung (Dunning & Hajcak, 2015; Greenberg et al., 2012a, 2012b; Haddad, Xu, Raeder & Lau, 2013; Hajcak, et al., 2009; Lissek et al., 2008, 2010; Lissek, Kaczurkin et al., 2014; Torrents-Rodas et al., 2012, 2013) ergab sich für die Bewertung von Valenz, Arousal und Kontingenzerwartung im Vergleich zum CS- die

stärkste furchtassoziierten Reaktionen für den CS+, die sich mit abnehmender Ähnlichkeit der Generalisierungsstimuli schrittweise reduzierten. Durch die als eine Funktion der perzeptuellen Ähnlichkeit zum CS+ abnehmende Furchtreaktion auf die GS ergaben sich die für gesunde Stichproben typischen steilen Generalisierungsgradienten mit linearen und quadratischen Anteilen im Kurvenverlauf (Dunning & Hajcak, 2015; Haddad et al., 2013; Lissek et al., 2008, 2010, Lissek, Kaczurkin et al., 2014). Die generalisierte Reaktion, die sich als eine signifikante Differenz der GS zum CS- darstellte, erfolgte für die Valenz auf den dem CS+ ähnlichsten GS. Das Arousal generalisierte auf die Stimuli mit 80% und 60% Ähnlichkeit zum CS+ (GS1, GS2). Die Einschätzung der CS-UCS Kontingenz war für alle Generalisierungsstimuli signifikant erhöht, was eine sehr frühe Generalisierung bereits ab dem ersten GS anzeigte. Dabei erwiesen sich jedoch die absoluten Differenzwerte für die GS mit 20% und 40% Ähnlichkeit zum CS+ als gering ($M = 2.5 - 5\%$).

Während sich die Generalisierung der konditionierten Furcht anhand der verbalen Maße wie erwartet abbildete, zeigte die physiologische Reaktion, gemessen anhand der SCR, hingegen keinen für die Generalisierung typischen Verlauf. Nach einem Abfall der SCR auf den dem CS+ ähnlichsten Stimulus (GS1) folgte ein erneuter Anstieg auf den nachfolgenden Generalisierungsreiz mit 60% Übereinstimmung zum CS+ (GS2) und ein erneuter Abfall auf die beiden dem CS- ähnlichsten Stimuli (GS3, GS4). Eine Aufteilung des Generalisierungstest in zwei Phasen zeigte dieses Verlaufsmuster während der ersten Hälfte der Generalisierung stärker ausgeprägt. In der zweiten Hälfte des Generalisierungstests war der Kurvenverlauf flacher, dadurch dass alle Generalisierungsstimuli zu einer mit dem CS- vergleichbar niedrigen SCR führten. Die im ersten Teil auftretende starke Reaktion auf den Generalisierungsreiz mittlerer Ähnlichkeit (GS2) entspricht in etwa dem von Lissek et al. (2008, 2010) beschriebenen Verlauf der Reaktionszeiten auf die Generalisierungsstimuli, die in ähnlichem Umfang die Merkmale beider CS enthielten, mit der längsten Latenz auf den Reiz mit 60% Übereinstimmung zum CS+. Diese Verlangsamung kann als Folge der Unsicherheit interpretiert werden, die durch die mehrdeutigen Generalisierungsstimuli ausgelöst wird, dadurch dass die mittleren GS nahezu gleichwertige perzeptuelle Anteile sowohl des CS+ als auch des CS- enthalten und somit eine exakte Differenzierung erschwert wird. Über eine Aktivierung der Amygdala auf mehrdeutige und im Bezug auf die Bedrohungseinschätzung unklare Situationen (Davis & Whalen, 2001; Rosen & Donley, 2006) kann ein Anstieg der SCR auf diese Stimuli erfolgt sein. Diese ist somit in der ersten Phase des Generalisierungstests als Orientierungsreaktion auf den neuen, mehrdeutigen

Stimulus einzuordnen (Klein-Selle, Verschuere, Kindt, Meijer, & Ben-Shakhar, 2016; Zimny, Pawlick & Saur, 1969) und nicht als generalisierte Furchtreaktion. Die beschriebenen Veränderung der SCR über die beiden Teile des Generalisierungstests hinweg stützt diese Annahme, insofern die Versuchspersonen über den langen Verlauf des Generalisierungstest eine exaktere Differenzierung zwischen konditioniertem Reiz (CS+) und den Generalisierungsstimuli lernten und es zu einer Habituation dieser Orientierungsreaktion kam (Zimny et al., 1969).

Die Eignung von Gesichtern zur Untersuchung der Generalisierung konditionierter Furcht wurde zwischenzeitlich auch in weiteren Untersuchungen bestätigt. Glenn et al. (2012) konnten zeigen, dass Jugendliche die konditionierte Furcht auf ein gemorphtes Gesicht (GS) mit 50% Merkmalsanteilen aus CS+ und CS- generalisierten. Jedoch lassen sich durch die Verwendung nur eines Generalisierungsreizes die Effekte nicht differenziert bestimmen. Hier ist ein weiterer Vorteil unseres Paradigmas zu sehen, insofern auch geringe Veränderungen der generalisierten Furchtreaktion frühzeitig mit einer höheren Genauigkeit festgestellt werden können. Ein mit der vorliegenden Arbeit nahezu identisches Paradigma verwendete acht in der perzeptuellen Ähnlichkeit zwischen dem CS+ und CS- übergehende Gesichter als Generalisierungsstimuli, die zu vier Generalisierungsklassen zusammengefasst wurden (Haddad et al., 2013): Nach der Akquisitionsphase zeigte sich im Generalisierungstest für den FPS und die verbale Furchteinschätzung die höchste Reaktion auf den CS+ und eine Generalisierung der konditionierten Furcht auf die dem CS+ ähnlichsten GS, die im Weiteren als eine Funktion der perzeptuellen Ähnlichkeit zum CS- hin abnahm. In einer erst kürzlich veröffentlichten Arbeit untersuchten Schiele et al. (2016) unter Verwendung unseres Paradigmas gesunde Erwachsene und Kinder. Die Gruppe der Erwachsenen wies dabei die charakteristischen Veränderungen der Furchtreaktion auf die GS als eine Funktion der Ähnlichkeit zum CS+ hin auf, indem sich diese mit abnehmenden Merkmalsanteilen reduzierte.

Viele der genannten Studien zur Furchtgeneralisierung (Dunning & Hajcak, 2015; Hajcak et al., 2009; Lissek et al., 2008, 2010, Lissek, Bradford et al., 2014; Lissek, Kaczurkin et al., 2014; Torrents-Rodas et al., 2012, 2013) verwendeten einfache neutrale Stimuli, die entlang eines eng definierten physikalischen Merkmals (z.B. Größe) in der Ähnlichkeit variierten. Ein Vorteil dieser Vorgehensweise mit einem Fokus auf perzeptuelle Merkmale ist, neben der Vergleichbarkeit mit tierexperimentellen Befunden, die einfache

Manipulation des Stimulusmaterials und die graphische Darstellung der Generalisierung als eine Funktion dieser Veränderung (Ghirlanda & Enquist, 2003). Die Pathogenese von Furcht und Angst findet in der Realität jedoch meist nicht anhand einfacher sensorischer Reize statt, sondern bezieht sich auf Lernerfahrungen mit komplexen Objekten oder Situationen. Die hier bereits diskutierte Verwendung von Gesichtern, die diesen Anforderungen mehr entsprechen, sowie die Verbindung eines ängstlichen Emotionsausdrucks mit einem Schrei als Operationalisierung für stellvertretendes Modelllernen (Haddad et al., 2013) stellt somit eine wesentliche Verbesserung der ökologischen Validität dar. Es ist darüber hinaus anzunehmen, dass neben der perzeptuellen Ähnlichkeit zum Gefahrenreiz insbesondere auch die Intensität, in der die Generalisierungsreize diesem ähneln, die Furchtgeneralisierung beeinflussen kann und bei der Entstehung von Furcht und Angst eine wichtige Rolle spielt. So wird beispielsweise eine Person mit einer generalisierten Furcht vor Hunden vermutlich bei der Konfrontation mit einem Rottweiler eine stärkere Furchtreaktion zeigen im Vergleich zu einem Mops, auch wenn mit diesen Tieren nie eine direkte negative Erfahrung gemacht wurde. Dabei kann sogar eine intensivere Furchtreaktion auftreten, als gegenüber dem ursprünglich bedrohlichen Objekt (z.B. der Dackel, der erstmals gebissen hat) und zeigt, wie sehr die Stimulusintensität einen bestimmenden Faktor für die generalisierte Furchtreaktion darstellt und diese stärker kontrollieren kann, als die perzeptuelle Ähnlichkeit zum konditionierten Gefahrenreiz. Einen experimentellen Nachweis dieses Effektes erbrachten Dunsmoor et al. (2009) in einer Untersuchung zur Generalisierung konditionierter Furcht als eine Funktion der emotionalen Intensität. Hier zeigte sich die stärkste Furchtreaktion nicht auf den ursprünglich konditionierten Reiz, sondern verlagerte sich auf die Generalisierungsstimuli höherer emotionaler Intensität, obwohl diese zuvor während der Akquisition nicht präsentiert wurden.

Die Integration konzeptioneller und kategorialer Prozesse in die Modelle zur Generalisierung konditionierter Furcht stellen einen weiteren Schritt dar, der Komplexität der Furchtgeneralisierung unter realen Bedingungen gerecht zu werden, in der komplexe Reize und Lernprozesse sowie individuelle Vorerfahrungen und Wissen wirksam werden (s. Dunsmoor & Murphy, 2015). Bei der kategoriebasierten Furchtkonditionierung bzw. Furchtgeneralisierung kann die Furchtreaktion auch durch Reize ausgelöst werden, die sich in ihren Eigenschaften perzeptuell unterscheiden, wenn sie über die Zugehörigkeit zur gleichen Kategorie mit dem konditionierten Stimulus verbunden sind. In einem Experiment zur Generalisierung der konditionierten Furcht innerhalb einer Kategorie (Dunsmoor, Martin

& LaBar, 2012) wurden den Versuchspersonen Bilder der übergeordneten Klassen *Tiere* und *Werkzeuge* präsentiert. Während der Konditionierungsphase wurden die Bilder der einen Kategorie mit einem elektrischen Schock gepaart, während den Bildern der anderen Kategorie kein UCS folgte. Die Versuchspersonen lernten dadurch den Zusammenhang zwischen der übergeordneten Klasse und der aversiven Erfahrung. In Folge generalisierten sie die konditionierte Reaktion auf die anderen, nicht mit dem Schock gepaarten Mitglieder der gleichen Kategorie, was als Nachweis diente, dass das Wissen um die übergeordnete Klasse bei der Vorhersage des UCS genutzt wurde und die Erwartung einer Bedrohung auf die neuen Mitglieder der Kategorie abgeleitet wurde, während neue Exemplare der CS-Kategorie als sicher bewertet wurden (Dunsmoor et al., 2012). Objekte, die repräsentativer für eine bestimmte Kategorie sind, führen zu einer stärkeren Generalisierung im Vergleich zu den für eine Kategorie untypischen Exemplaren (Osherson, Smith, Wilkie, López & Shafir, 1990). Dunsmoor & Murphy (2014) untersuchten den Einfluss der Repräsentativität von Objekten einer Kategorie, indem sie Versuchspersonen entweder auf typische Objekte der Kategorie *Säugetiere* konditionierten (z.B. Katze, Pferd) oder auf Untypische (z.B. Fledermaus, Gürteltier). In einem sich anschließenden Generalisierungstest, ohne Präsentation eines UCS, sahen die Versuchspersonen, die auf typische Säugetiere konditioniert wurden atypische Tiere, während Versuchspersonen, die auf atypische Säugetiere konditioniert wurden, typische Exemplare sahen. Obwohl beide Gruppen während der Akquisitionphase eine vergleichbare konditionierte Furchtreaktion zeigten, generalisierte nur die Gruppe, die auf typische Säugetiere konditioniert wurde die Furchtreaktion auf neue Exemplare (Dunsmoor & Murphy, 2014).

In einer Longitudinalstudie über sechs Monate erwies sich die Generalisierung konditionierter Furcht als ein Prädiktor für Angst, indem diese mit einer stärkeren Zunahme von Angstsymptomen über den zeitlichen Verlauf assoziiert war (Lenaert et al., 2014). Eine erhöhte Vulnerabilität ging dabei, neben der stärkeren generalisierten Furchtreaktion auf den dem Sicherheitssignal ähnlichen Stimulus, auch mit Defiziten im differentiellen Lernen einher. Über einen beeinträchtigten Abgleich der Reize durch den Hippokampus, der bei hoher Ähnlichkeit mit dem Sicherheitssignal über eine Aktivierung des ventromedialen PFC die Furchtreaktion inhibieren sollte (*Pattern Separation*; Lissek, 2012, Lissek, Bradford et al., 2014), wird in Folge eine stärkere Reaktion auch auf das Sicherheitssignal bzw. den GS ausgelöst. Dass die Fähigkeit zur Differenzierung zwischen Gefahrenreiz und Sicherheitssignal den Umfang der Generalisierung beeinflussen kann, konnten auch

Dunsmoor et al. (2009) nachweisen. Indem ein Stimulus, für den durch seine höhere Intensität eine starke generalisierte Furchtreaktion erwartet wurde, in einer Aufgabe zur differentiellen Konditionierung dem CS+ als Sicherheitssignal entgegen gesetzt wurde (Differenzierungslernen), konnte die generalisierte Furchtreaktion abgesenkt werden.

Weitere Untersuchungen zeigten, dass die Generalisierung konditionierter Furcht auch durch kognitive Prozesse, wie Erwartungen und Überzeugungen, sowie durch positive bzw. neutrale Erfahrungen mit den generalisierten Reizen, die vor dem "traumatischen" Ereignis stattfanden, beeinflusst werden kann (Vervliet, Kindt, Vansteenwegen & Hermans, 2010a, 2010b). Aus diesen Zusammenhängen ließen sich Ansätze für präventive Maßnahmen für Personen mit einem erhöhten Risiko, über den Prozess der Generalisierung eine Angsterkrankung zu entwickeln, ableiten. Diese könnten in einer Förderung der Diskrimination zwischen tatsächlichen Gefahrenreizen und Sicherheitssignalen bestehen sowie in der Modifikation kognitiver Prozesse, mit dem Ziel die Erfahrung und das Gefühl von Sicherheit zu stärken. Dies wäre in zukünftigen Studien für entsprechende Risikogruppen zu klären, wie auch die Bestätigung der Generalisierung konditionierter Furcht als Prädiktor für Furcht und Angsterkrankungen anhand von spezifischen Patientenstichproben.

6.2 Der Einfluss eines angstspezifischen Faktors auf die Furchtkonditionierung und deren Generalisierung

6.2.1 Bestimmung eines Faktorenmodells von Angst und Depression

Im Rahmen dieser Arbeit wurde das Tripartite Modell von Angst und Depression (Clark & Watson, 1991) an einer Stichprobe gesunder junger Erwachsener geprüft und im Weiteren ein möglicher Einfluss durch in diesem Modell enthaltene Faktoren auf die Furchtkonditionierung und deren Generalisierung untersucht. Übereinstimmend mit früheren Befunden (Clark & Watson, 1991) bestand auch in dieser Stichprobe ein relativ enger Zusammenhang zwischen den durch Selbstbeurteilungsinstrumente erfassten Angst- und Depressionswerten, was auf eine Überlappung und geringe Trennschärfe dieser beiden Konstrukte hinweist. Gleichwohl wurde die vom Tripartite Modell postulierte dreifaktorielle Struktur, nach der negativer Affekt sowohl mit Depression als auch mit Angst zusammenhängt, während Depression spezifisch durch einen negativen Zusammenhang mit

positivem Affekt und Angst spezifisch durch einen positiven Zusammenhang mit physiologischem Hyperarousal charakterisiert sind, durch die vorliegenden Ergebnisse nur teilweise bestätigt. Die Hauptachsenanalyse erbrachte zwei sinnvolle Faktoren: *Depression* charakterisiert durch hohe positive Ladungen der Allgemeinen Depressionsskala (ADS-K) sowie der Fragebögen für generalisierte Angstneigung und Sorgen (STAI-T und PSWQ) und *Angst* mit hohen positiven Ladungen der Fragebögen für katastrophisierende Kognitionen zu körperlichen Krisen und Kontrollverlust (ACQ), Angstsensitivität (ASI-3) und soziale Angst (SPAI). Für beide Faktoren zeigten sich die erwarteten Zusammenhänge mit negativem und positivem Affekt gemessen mit dem PANAS: Negativer Affekt war sowohl mit den Komponenten Depression und Angst assoziiert, während positiver Affekt spezifisch mit der Komponente Depression negativ korreliert war, nicht aber mit Angst. Diese Ergebnisse bestätigen Annahmen und Befunde zum Tripartite Modell (Chorpita 2002; Cook et al., 2004; Cox et al., 2001; Lonigan et al., 1999). Der im Tripartite Modell postulierte dritte, angstspezifische Faktor – charakterisiert durch physiologisches Hyperarousal – konnte dagegen in der durchgeführte Hauptachsenanalyse nicht extrahiert werden.

Die Strukturgleichungsmodelle bestätigen die zweifaktorielle Lösung mit guten Modellgütekriterien und replizieren Befunde, die ebenfalls zweifaktorielle Modelle selbstberichteten Affekts beschreiben (Buckby et al., 2008; Burns & Eidelson, 1998; Lonigan et al., 1999; Ollendick et al., 2003). Die Komponenten Depression und Angst blieben in dem hier beschriebenen Modell aber hoch korreliert ($r = .75$). Vergleichbar hohe Zusammenhänge zwischen diesen beiden Faktoren beschreiben auch Buckby et al. (2008) sowie Cole et al. (1997), selbst nach Ausschluss von möglichen gemeinsamen Symptomskalen bzw. Items zur Kontrolle von Überschneidungen auf Itemebene. Diese Befunde legen also die Wahrscheinlichkeit eines gemeinsamen Faktors, etwa wie von Clark und Watson (1991) vorgeschlagen, negativer Affekt nahe. In Übereinstimmung damit waren die hier verwendeten Fragebögen sowohl für Angst als auch für Depression hoch mit negativem Affekt korreliert.

Die Hauptachsenanalyse erbrachte einen ersten Faktor, der einen hohen Beitrag zur Varianzaufklärung leistete sowie einen zweiten Faktor, mit einem jedoch deutlich geringeren Anteil zur Varianzaufklärung. Vergleichbare Ergebnisse finden sich auch bei Buckby et al. (2008) sowie Watson, Clark et al. (1995) und werden mit einem zugrunde liegenden generellen Faktor *General Psychological Distress* erklärt. Aufgrund dieser Überlegung

wurde in dieser Arbeit auch ein Strukturgleichungsmodell mit einer einfaktoriellen Lösung geprüft, das aber im Vergleich zu den anderen mehrfaktoriellen Modellen eine nur unzureichende Gültigkeit aufwies. Die Reduktion auf einen einzelnen Faktor ist demnach nicht ausreichend, um die Korrelation zwischen Depression und Angst zu erklären. In der Hauptkomponentenanalyse wurde ersichtlich, dass der Fragebogen zur Sozialen Phobie nahezu vergleichbare Ladungen auf beiden Faktoren aufwies. Dies spiegelt eine Assoziation zwischen der Sozialen Phobie mit der depressionsspezifischen Komponente Anhedonie bzw. niedriger positiver Affekt wider (Hughes et al., 2006). In einem zusätzlich erstellten Strukturgleichungsmodell wurde deshalb dieser Fragebogen, nicht wie in der zweifaktoriellen Lösung dem Faktor Angst alleine, sondern beiden Faktoren zugeordnet. Dies führte zu einer Reduktion der Korrelation zwischen den Faktoren Depression und Angst ($r = .56$) und einer weiteren Verbesserung der Model-Güte im Vergleich zu allen zuvor geprüften Lösungen. Tully et al. (2009) integrierten, neben den Komponenten Anhedonie und physiologisches Arousal, einen generellen Faktor negativer Affekt als latente Variable in ein Strukturgleichungsmodell. Indem dieser generelle Faktor zu allen Indikatoren in Bezug gesetzt wurde, konnte die zuvor beobachtete hohe Korrelation zwischen der depressionsspezifischen Komponente Anhedonie und der angstspezifischen Komponente physiologisches Arousal reduziert werden. Auch andere Modelle gehen von einem Faktor höherer Ordnung (negativer Affekt) aus, der aus hoch korrelierten Komponenten erster Ordnung konstruiert werden kann (Steer, Clark, Beck & Ranieri, 1995; Teachman et al., 2007). Derartige hierarchische Modelle erscheinen geeignet, den komplexen Zusammenhang zwischen depressiven und ängstlichen Symptomen zu klären, und sollten in zukünftigen Studien Anwendung finden. Hierdurch könnten sowohl die gemeinsamen als auch die spezifischen Komponenten von Depression und Angst in ein generell gültiges Erklärungsmodell integriert werden.

Anhand der vorliegenden Daten konnte die von Clark und Watson (1991) im Tripartite Modell postulierte dreifaktorielle Struktur nicht nachgewiesen werden. Eine mögliche Ursache könnte in den hier verwendeten Messinstrumenten liegen, die diese drei Komponenten nur unzureichend operationalisieren. Insbesondere bleibt unklar, inwieweit der hier extrahierte Faktor Angst der Komponente Hyperarousal im Tripartite Modell entspricht. Zwar weisen die mit dem Angstfaktor assoziierten Messinstrumente einen starken Bezug zu panikbezogenen Ängsten auf, erheben jedoch nicht unmittelbar spezifische Symptome für erhöhtes physiologisches Arousal. Dieses wird in vielen Studien zur

Validierung des Tripartite Modells unter Verwendung spezifischer Fragebögen bestimmt, wie dem Mood and Anxiety Symptoms Questionnaire (MASQ; Watson, Weber et al., 1995) bei Erwachsenen oder der Revised Children's Manifest Anxiety Scale (RCMAS; Reynolds & Richmond, 1985) bei Kindern. Auch haben Studien, die diese Fragebögen nicht eingesetzt haben und das Tripartite Modell bestätigen konnten, immer physiologisches Arousal anhand spezifischer Items direkt erfragt (Cook et al., 2004; Marshall et al., 2003; Tully et al., 2009). Dennoch bleibt die Befundlage inkonsistent. Während Watson, Clark et al. (1995) sowie Keogh und Reidy (2000) mit dem MASQ die dreifaktorielle Struktur bestätigen, gelingt dies Buckby et al. (2008) nicht. Die Verwendung der RCMAS erbrachte ebenfalls divergierende Ergebnisse mit dreifaktoriellen (Chorpita, 2002; Joiner, 1996), wie auch zweifaktoriellen Modellen (Lonigan et al., 1999; Ollendick et al., 2003). Physiologisches Hyperarousal scheint die Heterogenität innerhalb der verschiedenen Angstsubtypen nur unzureichend abzubilden und eignet sich daher vermutlich nur als Marker für spezifische Angstsyndrome, insbesondere die Panikstörung (Brown et al., 1998; Cook et al., 2004). Auch über das Konstrukt Angstsensitivität, das eine dem Arousalfaktor entsprechende Persönlichkeitsdimension darstellt (Clark, Watson, & Mineka, 1994), konnte in den hier vorliegenden Daten kein eigenständiger angstspezifischer Faktor extrahiert werden. Durch die Operationalisierung der Angstsensitivität in entsprechende Subskalen (z.B. *Physical Concerns*) könnten sich Hinweise in Richtung eines Arousal- bzw. Angstfaktors ergeben (Cox et al., 2001) und es ließe sich in zukünftigen Studien eine valide Bestimmung eines angstspezifischen Faktors erreichen. Jedoch wies der Angstsensitivitätsindex (ASI-3) in der vorliegenden Stichprobe nicht die in verschiedenen Studien beschriebene stabile dreifaktorielle Struktur auf (Kemper et al., 2009; Taylor et al., 2007; Wheaton, et al., 2012). Darüber hinaus sollte auch bzgl. der anderen Modellkomponenten erwogen werden, eine Auswahl spezifischer Items bzw. Subskalen zu treffen, die eine bessere Differenzierung von Angst und Depression ermöglichen, um einen spezifischen Risikofaktor für Angsterkrankungen zu bestimmen.

Zukünftige Studien sollten, neben der Validierung eines derartigen Messinstrumentes, die Spezifität des Faktors physiologisches Arousal, aber auch der anderen Modellkomponenten, sowohl an Gesunden als auch für die Angstsubtypen weiter untersuchen und charakteristische Merkmale der unterschiedlichen Ängste in die Modelle einfließen lassen. Erste Befunde in diese Richtung fanden beispielsweise, dass die Komponente negativer Affekt für verschiedene Ängste unterschiedlich stark ausgeprägt ist,

mit einem hohen Einfluss bei der Generalisierten Angst im Vergleich zur Spezifischen und Sozialen Phobie (Mineka et al., 1998). Zudem zeigte sich, wie auch in den hier geprüften Modellen, für die Soziale Phobie, neben den angstspezifischen Merkmalen, ein Zusammenhang mit depressiven Faktoren (Chambers, Power & Durham, 2004; Hughes et al., 2006). Eine Prüfung der verschiedenen Modellkomponenten in unterschiedlichen Patientenstichproben ist deshalb nötig, damit neben der Komponente positiver Affekt weitere Faktoren zur besseren Differenzierung von Depression und Angst zur Verfügung stehen.

6.2.2 Die Modulation der Furchtkonditionierung und deren Generalisierung durch einen spezifischen angstassoziierten Faktor

Die vorliegende Arbeit hat erstmals den Einfluss eines spezifischen, psychometrisch bestimmbaren Angstfaktors auf die Furchtkonditionierung und deren Generalisierung untersucht. Hierfür wurde die Stichprobe anhand der Quartile dieses Faktors in eine hoch und niedrig ängstliche Gruppe unterteilt und deren Furchtreaktionen während der Konditionierung und Generalisierung verglichen. Die hoch Ängstlichen bewerteten im Vergleich zu den niedrig Ängstlichen das Arousal der beiden CS bereits vor der Akquisition generell höher. Durch die Koppelung an den UCS verlagerte sich dieser Effekt auf den CS+, dessen Arousal am Ende der Akquisition durch die hoch Ängstlichen signifikant höher eingeschätzt wurde, was für eine stärkere Konditionierbarkeit dieser Gruppe spricht. Keine Unterschiede ergaben sich für den CS-. Dennoch resultierte daraus am Ende der Akquisition kein Unterschied in der CS-Differenzierung zwischen den beiden Gruppen. Anhand der weiteren erhobenen Maße konnten keine Unterschiede zwischen den beiden Gruppen abgebildet werden. Ein erhöhtes Risiko ergibt sich somit über ein erhöhtes Arousal von hoch Ängstlichen, speziell bei der Konfrontation mit bedrohlichen Stimuli.

In der Gruppe der hoch Ängstlichen konnte zudem eine stärkere Generalisierung der Valenz und der Kontingenzerwartung nachgewiesen werden. Während die niedrig Ängstlichen die Valenz lediglich auf den dem CS+ ähnlichsten Stimulus (GS1) generalisierten, traf dies bei den hoch Ängstlichen auf die beiden Generalisierungsstimuli mit 80% und 60% Merkmalsanteilen des CS+ (GS1, GS2) zu. Auch in der Einschätzung der Kontingenzerwartung wiesen die hoch Ängstlichen eine stärkere Generalisierung auf, die auf alle vier GS erfolgte, während bei den niedrig Ängstlichen lediglich die Kontingenzerwartungen der beiden dem CS+ ähnlichsten Reize (GS1, GS2) erhöht war. Der

widersprüchliche Befund einer stärkeren Generalisierung des Arousal auf die Stimuli mit 80% und 60% Ähnlichkeit zum CS+ (GS1 und GS2) in der Gruppe der niedrig Ängstlichen (die hoch Ängstlichen generalisierten lediglich auf den GS1) ist auf eine ungleich stark ausgeprägte statistische Power in den Gruppen zurückzuführen. Während beide Gruppen das Arousal des GS2 im Vergleich zum CS- ähnlich hoch einschätzten (hoch ängstlich: $M = 0.61$; niedrig ängstlich $M = 0.55$), wird dieser Unterschied nur bei den niedrig Ängstlichen in Folge einer geringeren Standardabweichung ($SD = 1.26$) signifikant (hoch ängstlich: $SD = 2.38$). Obwohl beide Gruppen in Folge der Akquisition eine differentielle Furchtreaktion der SCR ausbildeten, wiesen sie während des Generalisierungstests keine Differenzierung der beiden CS (und der GS) in der SCR mehr auf, was auf eine frühzeitige Habituation der SCR hinweist. Generalisierungseffekte konnten somit anhand der SCR nicht abgebildet werden.

Die erhöhte Bewertung des Arousal für den Gefahrenreiz durch die hoch Ängstlichen während der Akquisitionsphase steht in Einklang mit Befunden einer stärkeren Aktivierung der Amygdala hoch Ängstlicher auf bedrohliche Reize während der Konditionierung (Indovina et al., 2011; s. Bishop & Forster, 2013). Auch war eine hohe Trait-Angst (STAI) mit einer schnelleren und stärkeren Akquisition konditionierter Furcht assoziiert. (Zinbarg & Mohlman, 1998). Die stärkere Generalisierung der Valenzeinschätzung und Kontingenzerwartung der hoch Ängstlichen in den vorliegenden Daten stimmt mit Befunden überein, die eine Aktivierung der Amygdala auf einen mehrdeutigen emotionalen Gesichtsausdruck bei Personen mit hohen Neurotizismuswerten nachweisen (Chan, Norbury, Goodwin & Harmer, 2009) sowie mit der Übergeneralisierung konditionierter Furcht bei Panikpatienten (Lissek et al., 2010) und Patienten mit Generalisierter Angststörung (Greenberg, et al., 2012b; Lissek, Kaczkurkin, et al., 2014). Unsere Ergebnisse stimmen jedoch nicht überein mit einer reduzierten Generalisierung konditionierter Furcht, die mit einer der Generalisierten Angst zugeordneten erhöhten Sorgenneigung einherging (Dunning & Hajcak, 2015).

Bisherige Studien haben meist den Einfluss eher unspezifischer, genereller Risikofaktoren für die Entstehung von Angsterkrankungen über eine Modulation zugrunde liegender affektiver Informationsverarbeitungs- und Lernprozesse untersucht, wobei neben dem Faktor Neurotizismus überwiegend die *Trait* Skala des STAI zum Einsatz kam (s. Bishop & Forster, 2013). Es fanden sich beispielsweise Assoziationen zwischen erhöhter Trait-Angst mit einer reduzierten frontokortikalen Aufmerksamkeitskontrolle (Bishop, 2009)

und einer erhöhten Amygdalareaktivität auf emotionale Gesichter (Etkin et al., 2004; Stein et al., 2007). Neben einer stärkeren Aktivierung der Amygdala auf Gefahrenreize (CS+) während der Furchtkonditionierung, zeigte sich gleichzeitig eine verminderte präfrontale Aktivierung und damit eine beeinträchtigte Inhibition der Furchtreaktion bei gesunden Versuchspersonen mit hohen Trait-Angst Werten (Indovina et al., 2011). Hohe Trait-Angst war zudem mit einer erhöhten konditionierten Furchtreaktion auf Sicherheitssignale und einer beeinträchtigten Löschung dieser erhöhten Reaktion assoziiert (Gazendam, Kamphuis & Kindt, 2013), was in Folge auch zu einer Generalisierung der konditionierten Furcht führen kann. Einen ähnlichen Zusammenhang beschreiben Sehlmeier et al. (2011), indem eine hohe Trait-Angst mit einer verringerten kognitiven Kontrolle während der Extinktion konditionierter Furcht und einer dadurch bedingten erhöhten Amygdalaaktivität einherging.

Eine erhöhte Trait-Angst war auch mit einer veränderten Generalisierung konditionierter Furcht, untersucht anhand spezifischer experimenteller Paradigmen, assoziiert. Dabei zeigten Versuchspersonen mit hoher Trait-Angst eine schlechtere Fähigkeit zwischen einem CS+ (Gesicht) und einem diesen ähnelnden GS (Gesicht eines anderen Darstellers) zu differenzieren, was eine stärkere Generalisierungsneigung in dieser Gruppe widerspiegelte (Haddad, Pritchett, Lissek & Lau, 2012). Auch in einer anderen Studie (Andreatta, Leombruni, Glotzbach-Schoon, Pauli & Mühlberger, 2014) ergaben sich Hinweise darauf, dass eine hohe Trait-Angst mit einer stärkeren Generalisierung konditionierter Furcht assoziiert sein könnte, wobei sich dieser Zusammenhang statistisch lediglich als Trend darstellte. Im Gegensatz dazu konnten Torrents-Rhodas et al. (2013) keinen Einfluss der Trait-Angst auf die Furchtkonditionierung und deren Generalisierung anhand in der Größe variierender Kreise als Stimulusmaterial (s. Lissek et al., 2008) feststellen. Mit dem Fokus auf Persönlichkeitseigenschaften im Bezug auf zwanghaftes Verhalten verglichen Kaczurkin und Lissek (2013) schließlich gesunde Versuchspersonen, charakterisiert durch hohe Zwanghaftigkeit, mit Personen, die in diesem Merkmal geringe Ausprägungen aufwiesen. Das Ausmaß an Zwanghaftigkeit wirkte sich dabei nicht auf die Generalisierungsneigung aus. Jedoch wiesen Versuchspersonen, die eine generell höhere Einschätzung von Bedrohung (*Threat Estimation Scale* des Obsessive Beliefs Questionnaire OBQ-44, Obsessive Compulsive Cognitions Working Group, 2005) aufwiesen, auch eine stärkere Generalisierung der konditionierten Furchtreaktion auf (Kaczurkin & Lissek, 2013). Dabei ist dieser Faktor *Bedrohung* nicht nur spezifisch für die Zwangsstörung zu

sehen, sondern hat sich auch als genereller Prädiktor für Angststörungen und Depression erwiesen (Tolin, Woods & Abramowitz, 2003).

Eine Ursache für die stärkere generalisierte Reaktion bei hoch Ängstlichen kann unmittelbar auf die Reize (GS), mit denen diese Personen konfrontiert sind, zurückgeführt werden. Indem die Generalisierungsstimuli in unterschiedlichem Umfang Merkmale sowohl des Gefahren- als auch des Sicherheitssignals beinhalten, kann diese Mehrdeutigkeit zu spezifischen Verarbeitungsprozessen bei Ängstlichen führen. So wirkten beispielsweise mehrdeutige physische Empfindungen für Panikpatienten bedrohlicher (Harvey, Watkins, Mansell & Shafran, 2004). Patienten mit Generalisierter Angst wiesen eine erhöhte Sensitivität für Unsicherheit auf (Dugas, Marchand & Ladouceur, 2005). Bei der Posttraumatischen Belastungsstörung zeigte sich eine stärkere Sensibilität für mehrdeutige Inhalte mit einem Bezug zu Gefahr (Kimble et al., 2002) und bei Sozialphobikern ergab sich eine negativ verzerrte Bewertung mehrdeutiger Ereignisse (Hirsch & Mathews, 2000).

In unserem Faktorenmodell ist die Trait-Angst dem Faktor Depression zugeordnet, der jedoch keine Veränderung, sowohl in der Furchtakquisition als auch bei der Generalisierung der konditionierten Furcht, bewirkte. Das Merkmal Trait-Angst ist nicht angstspezifisch, sondern auch bei Personen mit Depression erhöht, für die eine starke Überschneidung mit der Generalisierten Angst vorliegt und stellt neben negativem Affekt einen generellen Vulnerabilitätsfaktor für affektive Erkrankungen dar (Chambers et al., 2004). Im Gegensatz dazu lassen sich phobische Störungen, wie die Panikstörung oder Soziale Phobien, mehr in eine Furchtdimension einordnen (Turk & Mennin, 2011; Watson, 2005). Es besteht die Möglichkeit, dass innerhalb der verschiedenen Angststörungen spezifische Unterschiede in der Generalisierungsneigung bestehen, die ebenfalls spezifische Assoziationen zu unterschiedlichen Risikomerkmale aufweisen. Andererseits besteht aber auch die Möglichkeit, dass eine erhöhte Generalisierung weniger mit spezifischen Faktoren, wie in der vorliegenden Arbeit dem Faktor Angst oder Clark und Watson's (1991) Faktor Hyperarousal, zusammenhängt, sondern mit einem übergeordneten generellen Faktor, wie beispielsweise Negativer Affekt. Dies würde erklären, dass eine stärkere Generalisierung konditionierter Furcht sowohl, wie in den diskutierten Studien, mit der Trait-Angst als auch, wie in der vorliegenden Arbeit, mit dem davon separierten Faktor Angst assoziiert ist. Da jedoch dieser übergeordnete Faktor NA in unseren Daten nicht für weitere Berechnungen extrahiert werden konnte, muss diese Frage in zukünftigen Untersuchungen geklärt werden.

6.3. Modulation der Furchtkonditionierung und deren Generalisierung durch genetische Faktoren

6.3.1 Stathmin1

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurde erstmals der Einfluss des *Stathmin1* Gens (*STMN1*) auf die Furchtkonditionierung und die Generalisierung konditionierter Furcht beim Menschen untersucht. Dabei sollten auch Befunde aus tierexperimentellen Studien, die eine Assoziation von Stathmin mit Furcht und Angst beschreiben (Martel et al., 2008; Shumyatsky et al., 2005), auf dem Menschen übertragen werden. Stathmin ist ein Phosphoprotein, das die Dynamik von Mikrotubuli reguliert (Belmont & Mitchison, 1996; Curmi et al., 1997) und darüber die synaptische Plastizität beeinflusst (Shumyatsky et al., 2005). Die Expression von Stathmin erfolgt u.a. in der Amygdala und reguliert im Tiermodell auf einer molekularen Ebene die Furchtkonditionierung und angstassoziierte Verhaltensweisen (Martel et al., 2008; Shumyatsky et al., 2005).

In der vorliegenden Arbeit konnte ebenfalls ein Zusammenhang zwischen *STMN1* und der Furchtkonditionierung festgestellt werden. Während der Akquisitionsphasen ergab sich bei den *STMN1* T Homozygoten im Vergleich zu den *STMN1* C Allelträgern ein stärkerer Abfall der Valenz für den CS+. Im Vergleich zum Ausgangswert bewertete diese Gruppe den CS+ in Folge der Akquisition somit aversiver. Ein für die *STMN1* C heterozygote Gruppe im Vergleich zur Präakquisition verringerte Zunahme der Kontingenzerwartung für den CS+ weist auf ein beeinträchtigtes Lernen der CS-UCS-Verknüpfung hin. Somit ergaben sich insgesamt Hinweise auf einen protektiven Einfluss des *STMN1* C Allels, wobei sich keine Unterschiede in der Bewertung der CS zwischen den Gengruppen sowie auch keine Unterschiede in der Differenzierung der CS ergaben. Auch konnte kein genetischer Einfluss auf die physiologische Furchtreaktion (SCR) festgestellt werden.

Im Generalisierungstest ergab sich für die gesamte Stichprobe in der Bewertung des Arousal eine stärkere Generalisierung der *STMN1* T Allelträger im Vergleich zu den *STMN1* C Homozygoten. Im Allgemeinen Linearen Modell lag der stärkste Generalisierungseffekt des Arousal für die *STMN1* TT Träger vor, insofern diese Gruppe rein lineare Kurvenanteile und somit einen flacheren Verlauf des Generalisierungsgradienten aufwies, während für die *STMN1* C Allelträger zusätzlich signifikante quadratische Kontraste vorlagen, die sich in einem steileren Verlauf abbildeten. Während alle Gruppen

auf den dem CS+ ähnlichsten Generalisierungsstimulus (GS1) eine erhöhte Furchtreaktion im Vergleich zum CS- zeigten, konnte in den post-hoc Mittelwertsvergleichen jedoch nur für die *STMNI* CT Heterozygoten eine signifikante Differenz zusätzlich auf den zweiten, in der Ähnlichkeit weiter abweichenden, Generalisierungsstimulus (GS2) festgestellt werden (ein signifikanter Unterschied der *STMNI* T Homozygoten war nach FDR-Korrektur nicht mehr signifikant). Statistisch fand sich für die Kontingenzerwartung die stärkste Generalisierung in der Gruppe der *STMNI* C Homozygoten als eine signifikante Abweichung der Kontingenzerwartung aller GS vom CS- als Referenz, während die *STMNI* CT Gruppe nur auf zwei von vier und *STMNI* T Homozygote auf drei von vier Generalisierungsklassen eine erhöhte Reaktion aufweisen. In der SCR ergab sich für keine der *STMNI* Allelgruppen eine signifikante Differenzierung der CS, womit die Aufrechterhaltung der konditionierten Furchtreaktion in diesem Maß nicht abgebildet werden konnte, ebensowenig wie eine Generalisierung der Furchtreaktion.

Die Ergebnisse des Generalisierungstests, die über eine teilweise statistisch bestätigte stärkere Generalisierungsneigung des Arousals den *STMNI* T Allelträgern ein höheres Risiko zuweisen, entsprechen den Ergebnissen aus der Akquisitionsphase, die in der Bewertung der Valenz für diese Gruppe eine stärkere konditionierte Reaktion aufzeigen. Die Einschätzung der Kontingenzerwartung während des Generalisierungstests weist jedoch einen gegenteiligen Zusammenhang auf, mit einem erhöhten Risiko für die Gruppe der *STMNI* C Homozygoten. Diese inkonsistenten Ergebnisse lassen sich auf die Geschlechtsspezifität des *Stathmin1* Gens zurückzuführen. Eine getrennte Auswertung ergab in der Gruppe der weiblichen Versuchspersonen für die Valenz eine stärkere Generalisierung bei den *STMNI* C Homozygoten, die den dem CS+ ähnlichsten Generalisierungsstimulus (GS1) negativer bewerteten. Für die Bewertung des Arousals zeigte sich ebenfalls eine stärkere Generalisierung der *STMNI* C Homozygoten, die eine erhöhte Reaktion auf zwei Generalisierungsstimuli (60% und 80% Ähnlichkeit zum CS+) aufwiesen, während dies für *STMNI* T Allelträger nur auf den ersten GS (80% Ähnlichkeit) erfolgte. Während die weiblichen *STMNI* T Homozygoten die Kontingenzerwartung lediglich auf den dem CS+ ähnlichsten Stimulus generalisierten (GS1), erfolgte dies bei den *STMNI* C Trägern auf zwei bzw. alle Generalisierungsstimuli.

Durch eine stärkere Generalisierung, die sich für Träger des *STMNI* T Allels in allen verbalen Maßen abbildete, ergab sich für die männlichen Versuchspersonen ein genau

gegenteiliger Befund: Bei der Bewertung der Valenz generalisierten Träger des *STMNI T* Allels auf den dem CS+ ähnlichsten Stimulus (GS1), während für *STMNI C* Homozygote für keinen der GS ein Generalisierungseffekt zu beobachten war. In der Einschätzung des Arousals ergab sich für *STMNI T* Homozygote ein flacherer Verlauf des Generalisierungsgradienten, der durch rein lineare Kurvenanteile statistisch bestätigt wurde. Schließlich konnte auch für die Kontingenzerwartung eine stärkere Generalisierung der *STMNI T* Allelträger bestätigt werden, indem diese auf zwei Generalisierungsstimuli (60% und 80%) eine erhöhte Einschätzung aufwiesen, während dies bei den *STMNI C* Homozygoten nur für den GS1 der Fall war.

Für die Akquisition ergab sich in der Gruppe der Frauen in keinem der erhobenen Maße ein genetischer Einfluss auf die Furchtreaktion. Bei den Männern hingegen zeigte sich bei den *STMNI T* Homozygoten ein stärkerer Abfall der Valenz des CS+ in Folge der Akquisition und somit ein erhöhtes Risiko des *STMNI T* Allels.

In Übereinstimmung mit den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit beschreiben auch Brocke et al. (2010) einen in Abhängigkeit des Geschlechts gegenteiligen Einfluss des *Stathmin1* Gens (SNP1) auf furchtassoziierte Maße. Dabei lag bei weiblichen, im Vergleich zu männlichen *STMNI C* Allelträgern eine generell erhöhte Startle-Reaktion vor, was für ein insgesamt erhöhtes Arousal in dieser Gruppe spricht. Jedoch konnte keine Modulation der Valenz, abgebildet in einer Potenzierung der Startle-Reaktion auf emotional negative Bilder, festgestellt werden. Ein entgegengesetzter Zusammenhang ergab sich für die Cortisolreaktion in Folge einer Stressinduktion. Bei männlichen, im Vergleich zu weiblichen *STMNI T* Allelträgern kam es dabei zu einem stärkeren Anstieg von Cortisol, was für ein erhöhtes Risiko dieser Allelgruppe spricht.

Im Hinblick auf anatomische Veränderungen besteht ein dosisabhängiger Zusammenhang zwischen der Anzahl an *STMNI C* Allelen und dem Volumen der Amygdala. In einer Stichprobe männlicher gesunder Versuchspersonen konnte eine stärkere Reduktion des Amygdalavolumens mit steigender Zahl der *STMNI C* Allele festgestellt werden (Stjepanovic, Lorenzetti, Yücel, Hawi & Bellgrove, 2013). Die Amygdala spielt bei der Akquisition konditionierter Furcht eine entscheidende Rolle (Davis, 1992; Pare et al., 2004; Wilensky et al., 2006) und ist über Verbindungen mit dem PFC und Hippokampus an der generalisierten Furchtreaktion beteiligt (Lissek, 2012; Lissek, Bradford, et al., 2014). Die mit dem *STMNI C* Allel assoziierten anatomischen Veränderungen führen auf der

funktionalen Ebene zu einer beeinträchtigten Akquisition der Furchtreaktion. Dies spiegelt sich in den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit wider, indem männliche Träger des *STMNI C* Allels einen geringeren Abfall der CS+ Valenz in Folge der Akquisition aufwiesen, was auf eine beeinträchtigte Konditionierung in diesem Maß spricht. Zudem ergab sich für männliche *STMNI C* Allelträger in allen verbalen Maßen eine geringere Generalisierung der konditionierten Furcht.

Neben den Zusammenhängen mit angstassoziierten Verarbeitungs- und Lernprozessen nimmt *Stathmin1* Einfluss auf die exekutiven Funktionen, indem es u.a. fronto-kortikale kognitive und affektive Kontrollprozesse moduliert (Ehlis et al., 2011). Das *STMNI T* Allel führte dabei dosisabhängig zu einer stärkeren *NoGo-Anteriorization* (NGA), einem Marker der ereigniskorrelierten Potenziale (EKP) für die kognitive Reaktionskontrolle, die über den medialen PFC gesteuert wird (Ehlis et al., 2011). Die genetischen NGA Effekte waren geschlechtsspezifisch, insofern weibliche *STMNI C* Allelträger im Vergleich zu *STMNI T* Homozygoten eine geringere NGA aufwiesen, was für diese Gruppe eine schlechtere Inhibitionsfähigkeit bedeutet. Im emotionalen *Stroop* Test ergab sich zudem eine stärkere Verarbeitung emotionaler Inhalte, welche sich in den EKPs als Anstieg der P300 Amplitude abbildete und auf der behavioralen Ebene zu längeren Reaktionszeiten auf emotionale Worte führte (Ehlis et al., 2011). Eine Potenzierung der P300 ist, durch die Bereitstellung von Aufmerksamkeitsressourcen, mit einer besseren Leistungsfähigkeit in Aufgaben mit hoher Interferenz assoziiert (Polich, 2007). Die emotionale Modulation der P300 trat dabei nur bei *STMNI T* Homozygoten auf, die auf eine Aktivierung des lateralen und medialen PFC zurückzuführen war. Auch kam es zu einem Einfluss des Geschlechts, mit einer signifikanten Modulation der P300 bei weiblichen *STMNI T* Allelträgern und lediglich einem Trend für männliche *STMNI T* Homozygote (Ehlis et al., 2011). Eine beeinträchtigte Inhibitionsfähigkeit der weiblichen *STMNI C* Allelträger kann die von uns festgestellte Generalisierung von Arousal und Kontingenzerwartung in der Gruppe der Frauen erklären, indem die konditionierte Reaktion auf die Sicherheitssignale (GS), trotz geringer Übereinstimmung mit dem CS+, nur unzureichend unterdrückt wurde. Da die Generalisierungsstimuli in unterschiedlichem Umfang Merkmale der beiden CS enthielten, ist es zudem möglich, dass weibliche *STMNI C* Allelträger die dadurch bedingten Interferenzen nur eingeschränkt verarbeiten und die GS nicht exakt genug differenzieren konnten.

Unsere Ergebnisse, die bei Frauen auf ein mit dem *STMN1* C Allel erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Angststörung hinweisen, stimmen ebenfalls mit Befunden einer Assoziationsstudie überein, die in einer asiatischen Stichprobe Überlebender eines schweren Erdbebens bei weiblichen *STMN1* C Allelträgern ein stärker ausgeprägtes Wiedererleben der traumatischen Erfahrung beschreibt (Cao et al., 2013). Patienten mit Posttraumatischer Belastungsstörung (PTBS) und einer schwer ausgeprägten Symptomatik weisen in experimentellen Untersuchungen, infolge einer beeinträchtigten Inhibition der Amygdala durch den PFC, eine beeinträchtigte Inhibition der konditionierten Furcht auf Sicherheitssignale auf (Jovanovic et al., 2009). Auch zeigte sich bei PTBS-Patienten eine beeinträchtigte Löschung konditionierter Furcht, die mit einer verringerten Aktivierung des medialen PFC erklärt werden konnte (Bremner et al., 2005). Bei PTBS führt eine erhöhte Reaktionsbereitschaft der Amygdala zu einer erhöhten physiologischen Erregung. Bei einer gleichzeitig beeinträchtigten Regulation dieser durch den PFC und Hippokampus kommt es zu einer beeinträchtigten Hemmung und beeinträchtigten Löschung der Furchtreaktion auch auf Sicherheitssignale (Rauch et al., 2006). Diese Vernetzung der neuronalen Mechanismen findet sich ebenfalls in einem Modell zur Generalisierung konditionierter Furcht wieder (Lissek 2012, Lissek, Bradford, et al., 2014), wodurch die Generalisierung als Erklärungsmodell für die Entstehung PTBS-assoziiierter Symptome in Folge eines Traumas dienen kann, die durch den *Stathmin 1* Genotyp mit beeinflusst wird.

Eine weitere Assoziationsstudie konnte keinen Zusammenhang des *Stathmin1* Gens mit Angsterkrankungen finden (Bräuer et al., 2013). Zwischen Patienten mit Agoraphobie und gesunden Kontrollen traten dabei keine Unterschiede in den *STMN1* Allelfrequenzen auf. Die Autoren der Studie merken dabei kritisch an, dass die Angstsymptomatik in der Patientenstichprobe nur gering ausgeprägt war und nur eine für genetische Assoziationsstudien geringe Anzahl an Probanden (n = 95 Patienten, n = 119 Kontrollen) untersucht wurde. Zudem erfolgte die Klassifikation über die klinische Diagnosestellung (krank vs. gesund). Die Furchtkonditionierung und -Generalisierung stellen hingegen dimensionale intermediäre Phänotypen dar, die einen engeren Bezug mit dem zugrunde liegenden Genotypen aufweisen, als eine kategoriale Einstufung der Erkrankung (Gottesman & Gould, 2003) und stellen somit eine geeignete Methode dar, genetische Risiken für die Entstehung von Furcht und Angst zu bestimmen.

6.3.2 COMT Val158Met

In den ersten beiden Akquisitionsblöcken fiel die Bewertung des Arousal für den CS- durch die *COMT* 158Val/Met Träger im Vergleich zu den *COMT* 158Val Homozygoten geringer aus, ein Effekt, der bereits während der Präakquisition vorlag. Am Ende der Akquisition bestanden dann aber letztlich in keinem der erhobenen verbalen Maße Unterschiede zwischen den Genotypgruppen. Für die SCR ergaben sich ebenfalls keine genetischen Effekte auf die Akquisition der konditionierten Furcht.

Für die Bewertung der Valenz zeigte sich ein dosisabhängiger Effekt, indem die Gruppe der *COMT* 158Val Homozygoten auf Stimuli, die 80% und 60% Merkmalsanteile des CS+ enthielten (GS1, GS2), eine negativere Valenz aufwies und die Val/Met Allelträger auf den dem CS+ ähnlichsten Stimulus (GS1), während sich für die *COMT* 158Met Allelträger keine Generalisierungseffekte zeigten. Auch für die Kontingenzerwartung war die Einschätzung durch die *COMT* 158Val Allelträger im Vergleich zu den *COMT* 158Met Homozygoten signifikant erhöht. Dabei ergab sich ebenfalls ein dosisabhängiger Effekt, insofern die *COMT* 158Val Homozygoten eine generalisierte Kontingenzerwartung für alle GS zeigten, die *COMT* 158Val/Met Gruppe für drei Generalisierungsklassen und die *COMT* 158Met Homozygoten für die beiden dem CS+ ähnlichsten Stimuli (GS1, GS2). Im Gegensatz zur Akquisitionsphase, in der für alle Gruppen eine differentielle konditionierte SCR vorlag, wiesen die *COMT* 158Met Homozygoten während des Generalisierungstests eine fehlende Differenzierung der SCR zwischen den einzelnen Reizen auf, was auf einen protektiven Effekt einer Homozygotität für das *COMT* 158Met Allel hinweisen könnte (vgl. Lonsdorf et al., 2010).

Die mit dem *COMT* 158Val Allel assoziierte stärkere Generalisierung, die sich in der Bewertung der Valenz und der Kontingenzerwartung widerspiegelte, stimmt mit Befunden aus Assoziationsstudien überein, die für Träger des *COMT* 158Val Allels ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Panikstörung (Domschke et al., 2004, 2007; Hamilton et al., 2002; Rothe et al., 2006) und von phobischen Ängsten (McGrath et al., 2004) beschreiben. Unsere Ergebnisse stimmen ebenfalls mit Befunden überein, die eine mit dem *COMT* 158Val Allel einhergehende intensivere emotionale Reizverarbeitung nachweisen (Domschke et al., 2008; Kempton et al., 2009; Klucken et al., 2015). Bei der Verarbeitung angstassoziierter Reize, im Speziellen Gesichter mit einem emotionalen Furchtausdruck, kam es bei Trägern des *COMT* 158Val Allels zu einer stärkeren Aktivierung der Amygdala (Domschke et al., 2008;

Kempton et al., 2009). Diese Aktivierung und die damit einhergehenden erhöhte Reaktionsbereitschaft führt in Folge zu einer stärkeren Furchtreaktion, wie sie bei Patienten mit Angststörungen charakteristisch ist (Rauch et al., 2000; Stein et al., 2007). Auch bei der Assoziationsbildung mit einem positiven Ereignis (appetitive Konditionierung) zeigte sich eine mit dem *COMT* 158Val Allel assoziierte stärkere Aktivierung der Amygdala (Klucken et al., 2015).

Das *COMT* 158Val Allel führt durch seine drei- bis vierfach erhöhte Enzymaktivität zu reduzierten kortikalen und subkortikalen Dopaminkonzentrationen (Chen, Lipska et al., 2004; Lachman et al., 1996; Matsumoto et al., 2003) und nimmt hierüber Einfluss auf Furcht und Angst. Ein Mangel an Dopamin wird beispielsweise mit Angstzuständen bei Parkinsonpatienten in Verbindung gebracht (Remy, Doder, Lees, Turjanski & Brooks, 2005; Vázquez, Jiménez-Jiménez, García-Ruiz & García-Urra, 1993) und die Gabe von COMT Inhibitoren hat sich bei dieser Patientengruppe als wirksam gegen Angst erwiesen (Richard, Schiffer, Kurlan, 1996). Eine reduzierte Dopaminkonzentration geht ebenfalls mit einer gestörten Extinktion konditionierter Frucht einher (Espejo, 2003; Morrow, Elsworth, Rasmusson & Roth, 1999).

Die kortikale und subkortikale Regulierung von Dopamin erfolgt dynamisch anhand zweier zusammenhängender Prozesse (Dopaminhypothese; Bilder et al., 2004). Bei der Konfrontation mit einem Reiz kommt es zu einer vorübergehenden *phasischen* Dopaminfreisetzung in hoher Konzentration durch das explosionsartige Feuern dopaminerger Neurone. Der zweite Prozess besteht aus einer konstanten *tonischen* Dopaminfreisetzung auf einer niedrigen Stufe, die durch eine Basisfeuerrate dopaminerger Neurone reguliert wird. Die tonische Aktivierung ist mit einer erhöhten kognitiven Stabilität assoziiert, während die phasische Reaktion eine flexible Anpassung an die Anforderungen der Umwelt ermöglicht (Bilder et al., 2004). Der tonische Dopaminspiegel, der über die COMT-Aktivität reguliert wird, steuert die Amplitude der phasischen Dopaminfreisetzung. Dabei wird die phasische Dopaminreaktion durch einen Anstieg von tonischem Dopamin unterdrückt. Somit führt die mit dem *COMT* 158Val Allel assoziierte höhere COMT-Aktivität subkortikal zu einer reduzierten tonischen und einer erhöhten phasischen Dopamintransmission sowie kortikal zu einer insgesamt reduzierten Dopaminkonzentration (Bilder et al., 2004). Die höhere phasische Reaktion, die unter einer geringeren tonischen Kontrolle steht, führt über eine stärkere Aktivierung der Amygdala zu einer ausgeprägteren

Furchtreaktion auf emotionale Reize (Kempton et al., 2009). Die mit dem *COMT* 158Val Allel assoziierte reduzierte kortikale Dopamintransmission bedingt zudem, bei Anforderungen an die Exekutivfunktionen und die inhibitorische Kontrolle, eine weniger effiziente PFC-Funktion (Blasi et al., 2005; Diamond, Briand, Fossella & Gehlbach, 2004; Egan et al., 2001; Malhotra et al., 2002). Über eine beeinträchtigte inhibitorische Kontrolle der erhöhten phasischen Reaktion in der Amygdala durch den PFC bei Trägern des *COMT* 158Val Allels kommt es somit zu einer erhöhten Reaktion auch auf die dem CS+ ähnlichen Stimuli (vgl. Lissek, 2012; Lissek, Bradford, et al., 2014) und erklärt die stärkere Generalisierung der konditionierten Furchtreaktion in den vorliegenden Daten für diese Allelgruppe. Durch eine mit dem *COMT* 158Val Allel einhergehende herabgesetzte Aktivität des Hippokampus bei der Enkodierung und dem Abruf von Gedächtnisinhalten (Bertolino, Rubino et al., 2006) kann es zudem zu einem gestörten Abgleich zwischen CS+ und GS (*Pattern Separation*, Lissek, 2012; Lissek, Bradford, et al., 2014) und damit der Initiierung einer generalisierten Reaktion kommen.

Unsere Ergebnisse stehen im Widerspruch zu Befunden, die eine Assoziation des niedrig aktiven *COMT* 158Met Allels mit angstassoziierten stabilen Persönlichkeitsmerkmalen und Symptomen beschreiben (Enoch, Xu, Ferro, Harris & Goldman, 2003; Olsson et al., 2005). Zudem spiegeln sie weder ein mit dem *COMT* 158Met Allel einhergehendes erhöhtes Risiko für die Entstehung einer Posttraumatischen Belastungsstörung (Kolassa, Kolassa, Ertl, Papassotiropoulos & De Quervein, 2010) noch einer mit diesem Allel einhergehenden höheren Sensitivität und affektiven Reaktion für Schmerz (Xu, Ernst & Goldman, 2006; Zubieta et al., 2003) wider. Die Befunde der vorliegenden Arbeit stimmen ebenfalls nicht mit Ergebnissen zu veränderten affektiven Informationsverarbeitungsprozessen in Abhängigkeit des *COMT* Val158Met Genotyps überein. Entsprechende Studien zeigen eine mit dem *COMT* 158Met Allel assoziierte stärkeren Potenzierung der emotionalen Startle-Reaktion (Montag, Buckholtz et al., 2008) und eine höhere neuronale Aktivierung in Strukturen des limbischen Systems und damit verbundenen präfrontalen Strukturen (Drabant et al., 2006; Smolka et al., 2005) als Reaktion auf aversive Reize. Eine Erklärung für die abweichenden Befunde könnte in der Verwendung unterschiedlichen Stimulusmaterials liegen. Während durch bestimmte Bilder (z.B. IAPS) eher kognitive Verarbeitungsprozesse aktiviert werden, die mehr einer Regulation durch das *COMT* 158Met Allel unterworfen sind, könnte die Konfrontation mit Gesichtern, aufgrund ihrer hohen biologischen Relevanz, eher mit dem *COMT* 158 Val Allel

assoziierte emotionale Verarbeitungsprozesse anstoßen (Egan et al., 2001; Mier, Kirsch & Meyer-Lindenberg, 2010). Der Einfluss des *COMT* Val158Met Genotyps auf Furcht und Angst ist zudem, neben ethnischen Faktoren, durch das Geschlecht mit bestimmt (Domschke et al., 2004, 2007; Lee & Prescott, 2014). Eine nachträgliche geschlechtsspezifische Auswertung unserer Daten (s. Anhang C) ergab jedoch keine Unterschiede und zeigte sowohl in der Gruppe der Frauen als auch bei den Männern eine mit dem *COMT* 158Val Allel assoziierte generalisierte Valenz und Kontingenzerwartung, wie sie bereits für die gesamte Stichprobe beschrieben wurde.

In der Auswertung der Daten wurde ein möglicher Einfluss weiterer Genotypen nicht mit einbezogen. Regionsspezifisch reguliert neben *COMT* auch der Dopamintransporter (*DAT*) die Dopaminaktivität im Gehirn und führt zu additiven Effekten bei präfrontal gesteuerten kognitiven Funktionen (Bertolino, Blasi et al., 2006). Für die Verarbeitung aversiver emotionaler Reize wurde auch eine Interaktion zwischen dem *COMT* Val158Met Genotyp und dem Serotonintransporter beschrieben (Smolka et al., 2007). Zudem gibt es Hinweise, dass der *COMT* Val158Met Genotyp nur in Interaktion mit frühkindlichen Stressoren als Umweltreiz einen psychometrisch erfassten Risikofaktor für Angsterkrankungen moduliert (Baumann et al., 2013).

6.3.3. *BDNF* Val66Met

Über seine Expression in der Amygdala und im Hippokampus stellt der *BDNF* Val66Met Genotyp einen geeigneten Kandidaten dar, genetische Einflüsse auf die Furchtkonditionierung und deren Generalisierung zu untersuchen. Es handelte sich um den bisher einzigen Genotyp, für den Zusammenhänge mit der Generalisierung konditionierter Furcht beim Menschen anhand spezifischer Paradigmen systematisch untersucht wurden (Hajcak et al., 2009; Mühlberger et al., 2014; Torrents-Rodas et al., 2012), mit insgesamt jedoch inkonsistenten Befunden.

In der vorliegenden Arbeit konnte kein Einfluss des *BDNF* Val66Met Genotyp auf die Furchtkonditionierung nachgewiesen werden. Zwar wurde der UCS von den Trägern des *BDNF* 66Met Allels weniger aversiv erlebt, was sich jedoch nicht auf die Akquisition der Furchtreaktion auswirkte und sich keine Unterschiede in der Bewertung des CS+ zwischen den Genotypgruppen ergaben. Lediglich für den CS- wies die Einschätzung des Arousal in der Gruppe der *BDNF* 66Val Homozygoten im Vergleich zur Gruppe der *BDNF* 66Met Träger eine stärkere Abnahme über den Verlauf der Akquisition auf. Dies resultierte jedoch

nicht in einer zwischen den Gengruppen unterschiedlichen Bewertung des Arousals des CS- und auch nicht zu einer unterschiedlichen Differenzierung zwischen CS+ und CS-. In der frühen Phase der Akquisition kam es bei Trägern des *BDNF* 66Met Allels im Vergleich zu den *BDNF* 66Val Homozygoten zu einem schnelleren Abfall der SCR auf den CS- hin sowie zu einer gleichzeitig stärkeren Potenzierung der SCR für den CS+. Die daraus resultierende stärkere Differenzierung zwischen CS+ und CS- der *BDNF* 66Met Träger weist auf einen protektiven Einfluss dieses Allels in der frühen Phase des Experiments hin (vgl. Hajcak et al., 2009). Jedoch blieb dieser Effekt über den Verlauf der Akquisition nicht bestehen, sodass an deren Ende keine Unterschiede in der physiologischen Furchtreaktion zwischen den Genotypgruppen mehr vorlagen.

Die vorliegenden Ergebnisse zur Furchtkonditionierung stimmen somit insgesamt mit Befunden überein, die keinen Einfluss des *BDNF* Val66Met Genotyp auf die Akquisition konditionierter Furcht beim Menschen feststellen konnten (Soliman et al., 2010; Torrents-Rodas et al., 2012). Auch in tierexperimentellen Studien konnten bei transgenen Met-homozygoten Mäusen im Vergleich zum Wildtyp keine Unterschiede in der amygdalaabhängigen Cue-Konditionierung festgestellt werden (Chen et al., 2006; Soliman et al., 2010). Im Gegensatz dazu fanden Lonsdorf et al. (2010) in einem Paradigma zur differentiellen Konditionierung bei Trägern des *BDNF* 66Met Allels im Vergleich zu *BDNF* 66Val Homozygoten eine reduzierte Furchtreaktion für den CS+. Diese Beeinträchtigung beim amygdalaabhängigen Furchtlernen stellt nach Ansicht der Autoren einen protektiven Faktor bei der Entstehung von Angststörungen dar. Andere Untersuchungen hingegen schreiben dem *BDNF* 66Met Allel ein erhöhtes Risiko für die Entstehung von Angsterkrankungen zu. So führte beispielsweise die Konfrontation mit emotionalen Reizen zu einer über das *BDNF* 66Met Allel vermittelten höheren Aktivierung der Amygdala (Lau et al., 2010; Montag, Reuter, et al., 2008) und einer stärkeren Verlagerung der Aufmerksamkeit hin zu bedrohlichen Reizen (Carlson, Cha, Harmon-Jones, Mujika-Parodi & Hajcak, 2014).

Die vorliegende Arbeit prüfte den möglichen Einfluss des *BDNF* Val66Met Genotyp auf das Furchtlernen anhand eines Paradigmas zur amygdalaabhängigen differentiellen Cue-Konditionierung. Auch wenn eine Expression des *BDNF* Gens in der basolateralen Amygdala erfolgt und somit die Furchtakquisition hierdurch moduliert werden kann (Hajcak et al., 2009; Lonsdorf et al., 2010; Ou & Gean, 2006; Rattiner, Davis, French, et al., 2004;

Rattiner, Davis & Ressler, 2004; Rattiner et al., 2005), zeigten sich darüber hinaus auch Assoziationen dieses Genotyps mit strukturellen und funktionellen Veränderungen des Hippokampus (Chen et al., 2006; Dempster et al., 2005; Egan et al., 2003; Frodl et al., 2007; Hariri et al., 2003), was in Folge Veränderungen speziell im hippokampusabhängigen Kontextlernen nach sich ziehen kann (Chen et al., 2006; Frielingsdorf et al., 2010; Liu et al., 2004; Mühlberger et al., 2014). Während Chen et al. (2006) im Tiermodell nämlich keinen Einfluss des *BDNF* Val66Met Polymorphismus auf die Cue-Konditionierung feststellen konnten, zeigte sich bei den gleichen Tieren in Aufgaben zur Kontextkonditionierung eine durch den Genotyp modulierte physiologische Furchtreaktion sowie ängstliche Verhaltensweisen. Zudem kann der *BDNF* Val66Met Genotyp über ein verändertes Extinktionslernen – *BDNF* 66Met führte zu einer beeinträchtigten Löschung – Einfluss auf die Pathogenese von Angststörungen nehmen (Soliman et al., 2010; Yu et al., 2009). Eine Beteiligung des *BDNF* Val66Met Genotyp bei der Entstehung von Angststörungen erfolgt somit auch durch weitere, nicht ausschließlich auf die Cue-Konditionierung begrenzte Prozesse, die in die Erklärungsmodelle von Furcht und Angst Eingang finden sollten und beispielsweise ihr neuronales Korrelat auch im Hippokampus aufweisen. Diesem Umstand wurde in der vorliegenden Arbeit entsprochen, indem zusätzlich eine *BDNF* abhängige Veränderung der Generalisierung konditionierter Furcht, die u.a. über den Hippokampus gesteuert wird (Lissek, 2012; Lissek, Bradford, et al., 2014), geprüft wurde.

Entgegen der Hypothese einer stärkeren Generalisierung der Furchtreaktion bei Trägern des *BDNF* 66Met Allels, fanden wir eine stärkere Generalisierung der Kontingenzerwartung, nicht jedoch der weiteren verbalen Maße, in der Gruppe der *BDNF* 66Val Homozygoten. Während die *BDNF* 66Met Gruppe die Kontingenzerwartung lediglich für die beiden dem CS+ ähnlichsten Generalisierungsstimuli (GS1, GS2) im Vergleich zum CS- signifikant höher einschätzte, erwarteten die *BDNF* 66Val Homozygoten auf alle Generalisierungsstimuli mit einer höheren Wahrscheinlichkeit einen nachfolgenden UCS. Anhand der SCR konnte dieser Zusammenhang nicht eindeutig abgebildet werden. Zwar zeigte sich für die Gruppe der *BDNF* 66Val Homozygoten ein flacher Gradient, statistisch bestätigt in Form eines ausschließlich linearen Kontrastes, während in der Gruppe der *BDNF* 66Met Träger ein zusätzlicher quadratischer Kontrast einen steileren Anteil im Verlauf anzeigte. Jedoch folgte die Kurve in der Gruppe der *BDNF* 66Met Träger insgesamt nicht dem für die Generalisierung typischen steilen Gradienten, mit einer schrittweise abnehmenden Furchtreaktion als eine Funktion der Ähnlichkeit zu den CS. Durch einen

starken Abfall der SCR auf den dem CS+ ähnlichsten GS (GS1) mit einem darauf folgenden erneuten Anstieg auf den GS2 und den daraus resultierenden Knick in der Kurve, wurde eine generalisierte SCR in der Gruppe der *BDNF* 66Met Träger nicht abgebildet und kann somit nicht als Referenz für die andere Genotypgruppe herangezogen werden. Hinzu kommt, dass sich in keiner der Gruppen eine signifikant höhere SCR der GS im Vergleich zum CS- ergab, was in der vorliegenden Arbeit als entscheidender Marker für die Generalisierung der Furchtreaktion diene.

Unser Befund einer generalisierten Kontingenzerwartung der *BDNF* 66Val Homozygoten steht in Einklang mit Ergebnissen, die einen Zusammenhang zwischen dieser Allelgruppe und angstassoziierten Persönlichkeitseigenschaften, wie Neurotizismus und Trait-Angst, belegen (Lang et al., 2005; Sen et al., 2003). Abweichend von unserer Annahme eines erhöhten Risikos für die Entstehung von Angststörungen durch eine stärkere Generalisierung bei *BDNF* 66Val Homozygoten, beschreiben Hajcak et al. (2009) einen gegenteiligen Zusammenhang. In einem Paradigma zur Generalisierung konditionierter Furcht wiesen die Versuchspersonen, die homozygot für das *BDNF* 66Val Allel waren, sowohl in den physiologischen Daten (FPS) wie auch in der Bewertung der CS-UCS-Kontingenzen, einen für den Generalisierungsgradienten typischen graduellen Abfall der Furchtreaktion auf, je weiter sich die Ähnlichkeit der Stimuli vom CS+ entfernte (Hajcak et al. 2009). Träger des *BDNF* 66Met Allels zeigten hingegen einen flachen Verlauf, der sich in unseren Daten für die Gruppe der *BDNF* 66Val Homozygoten ergab und waren durch Defizite in der Furchtkonditionierung gekennzeichnet, insofern keine Potenzierung der Startle-Reaktion auf den CS+ erfolgte (Hajcak et al., 2009). Die Autoren interpretieren ihre Ergebnisse als eine beeinträchtigte Differenzierungsfähigkeit der *BDNF* 66Met Träger, die eine generalisierte Reaktion auf nicht bedrohliche Reize nach sich zieht und somit die Entstehung von Angsterkrankungen begünstigen kann. Ebenfalls für ein erhöhtes Risiko des *BDNF* 66Met Allels sprechen die Ergebnisse einer Studie zur Untersuchung kontextabhängiger Generalisierung in virtueller Realität (Mühlberger et al., 2014). Dabei generalisierten nur Versuchspersonen, die Träger mindestens eines *BDNF* 66Met Allels waren, die konditionierte Furchtreaktion von einem Gefahrenkontext, in dem die Konditionierung erfolgte, auf einen neuen Kontext, während dies für *BDNF* 66Val Homozygote nicht der Fall war. Keine Effekte des *BDNF* Val66Met Genotyp konnten hingegen in einer weiteren Studie unter Verwendung eines etablierten Paradigmas zur Generalisierung konditionierter Furcht (s. Lissek et al., 2008) nachgewiesen werden

(Torrents-Rodas et al., 2012). Zwar lag hier für alle erhobenen Maße (FPS, SCR, Kontingenzerwartung) der typische generalisierte Verlauf der Furchtreaktion vor, es ergaben sich jedoch keine Unterschiede zwischen den Genotypgruppen.

Unsere Ergebnisse, die auf ein erhöhtes Risiko für Angsterkrankungen bei Trägern des *BDNF* 66Val Allels hindeuten, indem diese eine stärkere Generalisierungsneigung aufweisen, erscheinen widersprüchlich vor dem Hintergrund einer mit dem *BDNF* 66Met Allel assoziierten beeinträchtigten *BDNF* Sekretion und Hippokampusfunktion (Chen et al., 2006; Egan et al., 2003), von der anzunehmen wäre, dass sie über einen beeinträchtigten CS+/GS-Abgleich die Generalisierung begünstigt (Lissek, 2012; Lissek, Bradford, et al., 2014). Eine Erklärung für die von anderen Studien abweichenden, für einige Maße aber auch ausbleibenden, Befunde der vorliegenden Arbeit könnte in einer möglichen Interaktion des *BDNF* Val66Met Polymorphismus mit anderen Genotypen liegen, wodurch es zu einer veränderten Regulation furchtrelevanter neuronaler Prozesse kommt (Martinowich & Lu, 2008). Beispielsweise führten emotionale Reize nur dann zu einer intensiveren neuronalen Verarbeitung bei Trägern des *BDNF* 66Met Allels, wenn gleichzeitig mindestens ein kurzes Risiko-Allel (S) des Serotonintransportergens (*5HTTLPR*) vorlag, wohingegen die protektive *5HTTLPR* Variante (L Allel) zu einer Kompensation des mit dem *BDNF* 66Met Allels assoziierten Risikos führte (Outhred et al. 2012). Andere Studien hingegen belegen ein erhöhtes Risiko des *BDNF* 66Val Allels für affektive Erkrankungen in Interaktion mit Genotypen des dopaminergen (Dopamintransportergen *DAT* u*VNTR*) und serotonergen (*5HTTLPR*) Systems (Hünnerkopf et al., 2007; Pezawas et al., 2008). Weitere moderierende Einflüsse auf die Effekte des *BDNF* Val66Met Genotyp könnten in psychologischen Variablen, wie positive Affektivität, liegen (Wichers et al., 2008) sowie in Merkmalen der Stichprobe, wie dem Geschlecht (Verhagen et al., 2010), die in der vorliegenden Untersuchung ebenfalls nicht berücksichtigt wurden. Für die Aktivität der Amygdala und des Hippokampus bei der Verarbeitung emotionaler Reize in Abhängigkeit vom *BDNF* Val66Met Genotyp wurde zudem ein Diagnose \times Gen Effekt nachgewiesen (Lau et al., 2010). Unsere Stichprobe hingegen zeichnete sich durch die strengen Auswahlkriterien als "übernormal" und gesund aus, was ggf. zu einer Unterschätzung möglicher Effekte geführt haben könnte. Die Anzahl der *BDNF* 66Met Träger, insbesondere die der homozygoten Allelträger, erwies sich in der hier untersuchten Stichprobe als sehr gering (Met/Met: $n = 3$; Val/Met: $n = 36$). Die Häufigkeiten entsprechen dennoch der Verteilung der Allelgruppen in der kaukasischen Bevölkerung mit 2-3% *BDNF* 66Met Homozygoten und 20-30% *BDNF*

66Val/Met-Trägern (Shimizu, Hashimoto, & Iyo, 2004). In Folge wurde die geringe Zahl an *BDNF* 66Met Homozygoten, wie auch in anderen Studien (Hajcak et al., 2009; Lonsdorf et al., 2010; Mühlberger et al., 2014; Soliman et al., 2010), mit der heterozygoten Gruppe zusammengeschlossen. Es ließen sich folglich keine dosisabhängigen Effekte für die einzelnen Allelgruppen (Val/Val vs. Val/Met vs. Met/Met) beschreiben und es bleibt unklar, welche Konsequenzen sich aus dem Zusammenschluss zu einer *BDNF* 66Met+ Gruppe durch eine eventuell resultierende Konfundierung von eigentlich differenzierten Endophänotypen ergeben.

6.4 Einschränkungen

In der vorliegenden Arbeit konnten die genetischen Einflussfaktoren auf die Furchtkonditionierung und deren Generalisierung, wie auch die Modulation durch den Faktor Angst, ausschließlich durch die verbalen Maße abgebildet werden. Insbesondere konnte anhand der SCR kein typischer Verlauf der generalisierten Furchtreaktion als eine Funktion der perzeptuellen Ähnlichkeit der Stimuli nachgewiesen werden. Während sich sowohl in der Akquisitionsphase als auch zumeist im Generalisierungstest die konditionierte Furchtreaktion als signifikante Differenz zwischen CS+ und CS- auch in der SCR darstellte, kam es für die GS nicht zu den erwarteten Veränderungen im Verlauf. Eine für beide Teile des Generalisierungstest getrennte Auswertung zeigte eine unerwartet hohe SCR für den GS mit gleichwertigen Merkmalsanteilen der konditionierten Stimuli. Es besteht die Möglichkeit, dass dadurch eine klare Differenzierung der Reize erschwert war und die Veränderungen der SCR als eine Orientierungsreaktion auf mehrdeutige Stimuli interpretiert werden kann. Erst im Verlauf des Generalisierungstests kam es durch die wiederholte Präsentation zu einer besseren perzeptuellen Trennung der Stimuli, die sich als flacherer Verlauf der SCR darstellte, der jedoch weiterhin von dem erwarteten Gradienten abwich.

Die SCR ist, unabhängig von der Valenz der präsentierten Reize, ein unspezifisches Maß für physiologische Erregung (Cook & Turpin, 1997). Sie ist nicht ausschließlich ein Index für emotionales Lernen, sondern auch durch kognitive Prozesse, wie das Wissen um die CS-UCS-Kontingenzen, beeinflusst (Lovibond & Shanks, 2002), wobei sie in den vorliegenden Daten des Generalisierungstests im Verlaufsmuster weder der verbalen Einschätzung des Arousal noch der Kontingenzerwartung folgte. Im Gegensatz dazu konnte in anderen Studien die Generalisierung konditionierter Furcht auch anhand der SCR

nachgewiesen werden (Dunsmoor & LaBar, 2013; Dunsmoor et al. 2009; Torrents-Rodas et al., 2013) und stellt deren Eignung somit nicht grundsätzlich in Frage. Unterschiede könnten sich durch die hohe Anzahl an Nonrespondern in der vorliegenden Untersuchung ergeben und sollte in zukünftigen Studien zu einer Prüfung und ggf. Anpassung der Methodik, sowohl in der Erhebung (Fowles et al., 1981) wie auch der Auswertung (Benedeck & Kaernbach, 2010, 2011) führen. Auch könnten über eine kürzere Dauer des gesamten Experiments Habituationseffekte der SCR (Bradley, Lang & Cuthbert, 1993; Codispoti, Ferrari & Bradley, 2006) begrenzt werden.

Die Generalisierung konditionierter Furcht wurde zumeist mit Hilfe der emotionalen Startle-Reaktion als physiologisches Maß untersucht (Dunning & Hajcak, 2015; Glenn et al., 2012; Haddad et al., 2013; Hajcak et al., 2009; Lissek et al., 2008; 2010; Lissek, Kaczurkin, et al., 2014; Mühlberger et al., 2014), womit die erwarteten Verläufe der generalisierten Furchtreaktion abgebildet werden konnten. Die Startle-Reaktion ist ein impliziter Defensivreflex, der unter experimentellen Bedingungen durch einen plötzlich auftretenden intensiven Reiz – in der Regel ein kurzer lauter Ton – ausgelöst wird. Im Gegensatz zur SCR, deren Modulation unabhängig von einer Aktivierung der Amygdala erfolgen kann (Tabbert, Stark, Kirsch & Vaitl, 2005, 2006), ist der Startle-Reflex ein eindeutiges Maß für die amygdalaabhängige Furchtkonditionierung (Davis, 2006; Grillon & Baas, 2003; Lang et al., 2000). Er repräsentiert die furchtassoziierte neuronale Aktivität unmittelbarer und genauer, als verbale Bewertungen der Stimuli oder Veränderungen der Hautleitfähigkeit (Hamm & Weike, 2005) und sollte folglich in zukünftigen Studien als Methode der ersten Wahl zur Untersuchung der physiologischen Korrelate einer Generalisierung konditionierter Furcht Anwendung finden.

Unsere Befunde stützen sich überwiegend auf die verbale Bewertung von Valenz, Arousal und Kontingenzerwartung. Da Angsterkrankungen durch das bewusste Erleben von Furcht gekennzeichnet sind, die durch die Betroffenen konkret verbalisiert werden kann, stellt die Bewertung der Stimuli eine geeignete Methode dar, die Furchtreaktion abzubilden (Britton, Lissek, Grillon, Norcross & Pine, 2011). Im Rahmen der Bewertung werden jedoch auch kognitive Prozesse aktiviert, die eine Veränderung der emotionalen physiologischen Furchtreaktion mit sich bringen können. Auch stellt die Bewertung kein unmittelbares Maß für Furcht als Ausdruck von Veränderungen des autonomen Nervensystems im Rahmen der Konditionierung und Generalisierung dar. Einen engen Bezug zum Furchtlernen weist, trotz

der starken kognitiven Komponente, die Einschätzung der Kontingenzerwartung auf und ist somit ein valider Index für emotionales Lernen (Boddez et al., 2013; Grillon, 2002; Öhman & Mineka, 2001). Ein Nachteil subjektiver Maße ist in ihrer Anfälligkeit für Soziale Erwünschtheit zu sehen. Im experimentellen Design der vorliegenden Arbeit waren die CS-UCS-Kontingenzen transparent, wodurch es den Versuchspersonen möglich war, Rückschlüsse auf das Ziel der Untersuchung zu ziehen und ihre Antworten ggf. entsprechend anzupassen. Indem die Bewertung bereits während des Experiments erfolgte und nicht erst nach dessen Abschluss, wurde ein möglicher Einfluss durch kausale Urteile reduziert (Collins & Shanks, 2002).

In der vorliegenden Arbeit wurde nur eine begrenzte Anzahl an Genen untersucht, die aufgrund theoretischer Vorüberlegungen zu möglichen Einflüssen auf die Furchtkonditionierung und Generalisierung ausgewählt wurden. Daneben existieren weitere genetische Varianten, die über ihre Expression in den mit diesen Prozessen assoziierten Gebieten, wie Amygdala, Hippokampus und PFC (Lissek, 2012, Lissek, Bradford, et al., 2014) die Verarbeitung emotionaler Reize beeinflussen können und somit weitere Kandidaten für ein erhöhtes Risiko zur Entstehung von Angsterkrankungen darstellen (s. Lonsdorf & Kalisch, 2011). Auch wurden mögliche Gen \times Gen Interaktionen nicht berücksichtigt, die teilweise für die hier untersuchten Genotypen beschrieben sind, wie beispielsweise ein Zusammenhang von sowohl *COMT* Val158Met als auch *BDNF* Val66Met mit *DAT* oder *5HTTLPR* (Bertolino, Blasi, et al., 2006; Hünnerkopf et al., 2007; Outhred et al. 2012; Pezawas et al., 2008; Smolka et al., 2007). Eine Analyse von Interaktionen verschiedener Genotypen, wie auch die Kombination von Risikoallelgruppen der hier untersuchten, aber auch weiterer Genotypen, wäre aufgrund der für genetische Untersuchungen mit $N = 126$ Versuchspersonen relativ kleinen Stichprobe nur mit kleinen Subgruppen und damit unter einer insuffizienten statistischen Power möglich gewesen. Deutlich wurde dies anhand der Berechnung von geschlechtsspezifischen Effekten für den *Stathmin1* und *COMT* Val158Met Genotyp anhand kleiner Subgruppen, mit teilweise weniger als 10 Probanden pro Gruppe. Aber auch auf die Gesamtstichprobe bezogen ergaben sich in den Omnibustests für die Generalisierung keine signifikanten Interaktionen mit den jeweiligen Genotypen, weshalb die hier durchgeführten explorativen post-hoc Berechnungen als vorläufig zu betrachten sind und eine Replikation der Ergebnisse in größeren Stichproben notwendig macht. In zukünftigen Studien sollte zudem auf Grundlage einer vorherigen Stratifizierung im Hinblick auf bestimmte Gengruppen und genetische Risikokonstellationen

sowie weiterer Einflussfaktoren, wie dem Geschlecht, eine a priori Zuweisung zu den experimentellen Gruppen erfolgen, um die Bildung ausreichend großer und im Umfang vergleichbarer Subgruppen zu ermöglichen.

Da sich die Pathogenese von Angsterkrankungen nicht ausschließlich auf genetische Faktoren zurückführen lässt, sondern diese immer in Interaktion mit der Umwelt des Individuums stehen, sollte neben dem Einfluss weiterer Genotypen auch die Interaktion mit Umweltfaktoren, wie beispielsweise kritischen Lebensereignissen, in Untersuchungen Eingang finden. Durch die Beachtung dieser Gen \times Umwelt Interaktionen war es bereits möglich, ein Risiko für die Entstehung von Furcht und Angst valider zu bestimmen (Baumann et al., 2013; Klauke et al., 2011, 2014).

Derzeit besteht kein Konsens, anhand welcher statistischer Methoden die Bestimmung der Generalisierung konditionierter Furcht zu erfolgen hat und so finden sich zwischen einzelnen Studien Unterschiede in den Analysestrategien. Zum einen wurde eine stärkere Generalisierung anhand Allgemeiner Linearer Modelle mit Messwiederholung durch ein Überwiegen linearer im Vergleich zu quadratischen Anteilen im Generalisierungsgradienten bestimmt (Dunning & Hajcak, 2015; Lissek et al., 2008; 2010; Lissek, Kaczurkin, et al., 2014). In der vorliegenden Arbeit erfolgte neben dieser Auswertungsstrategie, die hier häufig keine eindeutigen Effekte erbrachte, ein Vergleich der einzelnen Generalisierungsstimuli mit dem CS- als Referenzstimulus und entspricht damit der Methodik der Mehrheit vorliegender Studien, die diese zusätzlich zu den ALMs einsetzten (Dunning & Hajcak, 2015; Duns Moor & LaBar, 2013; Haddad et al., 2013; Hajcak et al., 2009; Lissek et al., 2008, 2010; Torrents-Rodas, 2013). Andererseits diente auch der Vergleich zum CS+ als Nachweis für eine Generalisierung konditionierte Furcht (Lissek, Kaczurkin, et al., 2014), indem eine ausbleibende Differenz zwischen CS+ und dem ihm ähnlichsten Stimulus eine stärkere Generalisierung anzeigen sollte. In einer anderen Studie wiederum fand neben den ALMs eine Bestimmung der Generalisierung über einen Gruppenvergleich für die jeweils einzelnen GS statt (Schiele et al., 2016). Die Anwendung unterschiedlicher Quantifizierungsmethoden erschwert einen Vergleich der einzelnen Befunde. Eine Anpassung der Auswertungsstrategie an erwünschte Ergebnisse kann zudem eine Überschätzung von Effekten begünstigen. Als Richtlinie für zukünftige Studien ist deshalb die Entwicklung einer einheitlichen Vorgehensweise und Konvention für die statistische Bestimmung von Generalisierungseffekten wünschenswert.

Schließlich ergaben sich Einschränkungen durch unsere Rekrutierungsstrategie sowie die strenge Kontrolle der Einschlusskriterien über die Eingangsdiagnostik. Dadurch lag eine hoch selektierte Stichprobe gesunder, junger, gut ausgebildeter Erwachsener vor und ein Transfer unserer Ergebnisse auf die Gesamtbevölkerung muss unter Vorbehalt erfolgen. Zukünftige Studien sollten die Ergebnisse an heterogeneren Stichproben sowie an Patientengruppen mit unterschiedlichen Angsterkrankungen replizieren.

6.5 Zusammenfassung und Ausblick

Durch die vorliegende Arbeit konnte gezeigt werden, dass die Furchtkonditionierung und insbesondere die Generalisierung konditionierter Furcht in unterschiedlichem Umfang sowohl durch psychologische (Angstfaktor) als auch genetische (*Stathmin1*, *COMT* Val158Met; *BDNF* Val66Met) Faktoren beeinflusst werden können. Hierüber lassen sich zukünftig mögliche Risikofaktoren identifizieren, die über diese furchtassoziierten Lernprozesse die Pathogenese von Angststörungen begünstigen können.

Anhand unseres neu entwickelten Paradigmas konnte eine Generalisierung konditionierter Furcht anhand von Gesichtern als Stimulusmaterial nachgewiesen werden. Es liegt somit im Vergleich zu vielen bisherigen Untersuchungen ein ökologisch valides und ethisch unbedenkliches Verfahren vor, die an der Pathogenese von Angststörungen beteiligte Generalisierung konditionierter Furcht systematisch zu untersuchen.

Ein wesentliches Ziel der vorliegenden Arbeit bestand darin, einen psychologischen Risikofaktor zu bestimmen, der die Furchtkonditionierung und deren Generalisierung beeinflusst. Hierfür wurde aus den vorliegenden Fragebögen ein angstspezifischer Faktor berechnet. Es konnte gezeigt werden, dass hohe Ausprägungen dieses Faktors mit einer höheren konditionierten Furchtreaktion und einer stärkeren Generalisierungsneigung assoziiert waren und er somit einen Risikofaktor für die Entstehung von Furcht und Angst darstellen kann.

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um die erste Studie, die das im Tiermodell mit Furchtlernen und ängstlichen Verhaltensweisen assoziierte *Stathmin1* Gen in einem Paradigma zur Furchtkonditionierung und -Generalisierung untersucht hat und ebenfalls einen Zusammenhang zu Furcht und Angst feststellen konnte, der sich als geschlechtsspezifisch erwies. Weibliche homozygote Träger des *Stathmin1* C Allels

generalisierten die konditionierte Furchtreaktion stärker. Im Gegensatz dazu war die Generalisierung in der männlichen Stichprobe bei Trägern des *Stathmin1* T Allels stärker ausgeprägt. In dieser Gruppe zeigte sich zudem ein erhöhtes Risiko im Bezug auf die Akquisition der Furchtreaktion. Für den *COMT* Val158Met Genotypen ergaben sich keine Einflüsse auf die Akquisition der konditionierten Furcht. Das *COMT* 158Val Allel war allerdings mit einer erhöhten Generalisierung konditionierter Furcht und somit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer Angsterkrankung assoziiert. Ein Einfluss möglicher Geschlechtereffekte konnte anhand der vorliegenden Daten nicht bestätigt werden. Entgegen vorliegender Befunde und den a priori formulierten Hypothesen fanden wir keine Modulation der Furchtkonditionierung durch den *BDNF* Val66Met Genotyp. Es ergaben sich jedoch Hinweise auf eine erhöhte Generalisierungsneigung für die Gruppe der *BDNF* 66Val Homozygoten.

Die vorliegenden Ergebnisse müssen in zukünftigen Studien anhand unabhängiger und größerer Stichproben repliziert werden. Dabei sollten auch weitere Genotypen eingeschlossen werden, die potentielle biologische Risikofaktoren für die Entwicklung von Furcht und Angsterkrankungen darstellen. Auch sollten epistatische Geneffekte Beachtung finden, wie auch Interaktionen mit relevanten Umweltfaktoren. Zudem sollte, neben den hier erhobenen verbalen Maßen, die Furchtreaktion zusätzlich anhand geeigneter physiologischer Parameter, wie dem FPS, operationalisiert werden. Aus klinischer Sicht wäre nun in einem nächsten Schritt relevant, neben einer frühzeitigen Identifikation von Risikopersonen, wirksame Maßnahmen zur Prävention und Intervention zu entwickeln und zu evaluieren, mit deren Hilfe einem durch die Generalisierung konditionierter Furcht erhöhtem Risiko für Angsterkrankungen entgegen gewirkt werden kann.

7 LITERATUR

- Ahrens, A. H. & Haaga, D. A. F. (1993). The specificity of attributional style and expectations to positive and negative affectivity, depression and anxiety. *Cognitive Therapy and Research*, *17*, 83-98.
- Andreatta, M., Leombruni, E., Glotzbach-Schoon, E., Pauli, P. & Mühlberger, A. (2014). Generalization of contextual fear in humans. *Behavior Therapy*, *46*, 583-596.
- Antunes, R. & Moita, M. A. (2010). Discriminative auditory fear learning requires both tuned and nontuned auditory pathways to the amygdala. *Journal of Neuroscience*, *30*, 9782-9787.
- Arbuckle, J. L. & Wothke, W. (1999). *Amos 4.0 User's Guide*. Chicago, IL: SmallWaters Corporation.
- Barrett, J. & Armony, J. L. (2009). Influence of trait anxiety on brain activity during the acquisition and extinction of aversive conditioning. *Psychological Medicine*, *39*, 255-265.
- Bast, T., Zhang, W.-N. & Feldon, J. (2001). Hippocampus and classical fear conditioning. *Hippocampus*, *11*, 828-831.
- Bath, K.G. & Lee, F.S. (2006). Variant BDNF (val66met) impact on brain structure and function. *Cognitive, Affective & Behavioral Neuroscience*, *6*, 79-85.
- Baumann, C., Klauke, B., Weber, H., Domschke, K., Zwanzger, P., Pauli, P. et al. (2013). The interaction of early life experiences with COMT val158met affects anxiety sensitivity. *Genes, Brain and Behavior*, *12*, 821-829.
- Belmont, L. D. & Mitchison, T. J. (1996). Identification of a protein that interacts with tubulin dimers and increases the catastrophe rate of microtubules. *Cell*, *84*, 623-631.
- Benedek, M. & Kaernbach, C. (2010). A continuous measure of phasic electrodermal activity. *Journal of Neuroscience Methods*, *190*, 80-91.
- Benedek, M. & Kaernbach, C. (2011). Physiological correlates and emotional specificity of human piloerection. *Biological Psychology*, *86*, 320-329.
- Benjamini, Y. & Hochberg, Y. (1995). Controlling the false discovery rate: A practical and powerful approach to multiple testing. *Journal of the Royal Statistical Society. Series B (Methodological)*, *57*, 289-300.
- Bertolino, A., Blasi, G., Latorre, V., Rubino, V., Rampino, A., Sinibaldi, L. et al. (2006). Additive effects of genetic variation in dopamine regulating genes on working memory cortical activity in human brain. *Journal of Neuroscience*, *26*, 3918-3922.
- Bertolino, A., Rubino, V., Sambataro, F., Blasi, G., Latorre, V., Fazio, L. et al. (2006). Prefrontal-hippocampal coupling during memory processing is modulated by COMT val158met genotype. *Biological Psychiatry*, *60*, 1250-1258.
- Bieling, P. J., Antony, M. M & Swinson, R. P. (1998). The State-Trait Anxiety Inventory, Trait version: Structure and content re-examined. *Behavior Research and Therapy*, *36*, 777-788.
- Bilder, R. M., Volavka, J., Lachman, H. M. & Grace, A. A. (2004). The catechol-O-methyltransferase polymorphism: Relations to the tonic-phasic dopamine hypothesis and neuropsychiatric phenotypes. *Neuropsychopharmacology*, *29*, 1943-1961.
- Bishop, S. J. (2009). Trait anxiety and impoverished prefrontal control of attention. *Nature Neuroscience*, *12*, 92-98.
- Bishop, S. & Forster, S. (2013). Trait anxiety, neuroticism, and the brain basis of vulnerability to affective disorder. In J. Armony & P. Vuilleumier (Hrsg.). *The*

- Cambridge handbook of human affective neuroscience*. (S. 553-574). New York, NY US: Cambridge University Press.
- Blasi, G., Mattay, V. S., Bertolino, A., Elvevåg, B., Callicott, J. H., Das, S. et al. (2005). Effect of catechol-O-methyltransferase val158met genotype on attentional control. *Journal of Neuroscience*, *25*, 5038-5045.
- Boddez, Y., Baeyens, F., Luyten, L., Vansteenwegen, D., Hermans, D. & Beckers, T. (2013). Rating data are underrated: Validity of US expectancy in human fear conditioning. *Journal of Behavior Therapy and Experimental Psychiatry*, *44*, 201-206.
- Borkovec, T. D., Ray, W. J. & Stöber, J. (1998). Worry: A cognitive phenomenon intimately linked to affective, physiological, and interpersonal behavioral processes. *Cognitive Therapy and Research*, *22*, 561-576.
- Bouton, M. E., Mineka, S. & Barlow, D. H. (2001). A modern learning theory perspective on the etiology of panic disorder. *Psychological Review*, *108*, 4-32.
- Bradley, M. M. & Lang, P. J. (1999). International affective digitized sounds (IADS): Stimuli, instruction manual and affective ratings (Tech. Rep. No. B-2). Gainesville, FL: The Center for Research in Psychophysiology, University of Florida.
- Bradley, M. M., Lang, P. J. & Cuthbert, B. N. (1993). Emotion, novelty, and the startle reflex: Habituation in humans. *Behavioral Neuroscience*, *107*, 970-980.
- Brady, E. U. & Kendall, P. C. (1992). Comorbidity of anxiety and depression in children and adolescents. *Psychological Bulletin*, *111*, 244-255.
- Bramham, C. R. & Messaoudi, E. (2005). BDNF function in adult synaptic plasticity: The synaptic consolidation hypothesis. *Progress in Neurobiology*, *76*, 99-125.
- Bräuer, D., Görgens, H., Einsle, F., Zimmermann, K., Noack, B., Kannen, S. von et al. (2013). Analysis of Stathmin gene variation in patients with panic disorder and agoraphobia. *Psychiatric Genetics*, *23*, 43-44.
- Bremner, J. D., Vermetten, E., Schmahl, C., Vaccarino, V., Vythilingam, M., Afzal, N. et al. (2005). Positron emission tomographic imaging of neural correlates of a fear acquisition and extinction paradigm in woman with childhood sexual-abuse-related post-traumatic stress disorder. *Psychological Medicine*, *35*, 791-806.
- Britton, J. C., Lissek, S., Grillon, C., Norcross, M. A. & Pine, D. S. (2011). Development of anxiety: The role of threat appraisal and fear learning. *Depression and Anxiety*, *28*, 5-17.
- Brocke, B., Lesch, K.-P., Armbruster, D., Moser, D. A., Müller, A., Strobel, A. et al. (2010). Stathmin, a gene regulating neural plasticity, affects fear and anxiety processing in humans. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*, *153B*, 243-251.
- Brown, T. A., Chorpita, B. F. & Barlow, D. H. (1998). Structural relationships among dimensions of the DSM-IV anxiety and mood disorders and dimensions of negative affect positive affect and autonomic arousal. *Journal of Abnormal Psychology*, *107*, 179-192.
- Bucci, D. J., Saddoris, M. P. & Burwell, R. D. (2002). Contextual fear discrimination is impaired by damage to the postrhinal or perirhinal cortex. *Behavioral Neuroscience*, *116*, 479-488.
- Buckby, J. A., Cotton, S. M., Cosgrave, E. M., Killackey, E. J. & Yung, A. R. (2008). A factor analytic investigation of the Tripartite model of affect in a clinical sample of young Australians. *BMC Psychiatry*, *8*:79. doi:10.1186/1471-244X-8-79.
- Burns, D. D. & Eidelson, R. J. (1998). Why are depression and anxiety correlated? A test of the Tripartite Model. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, *66*, 461-473.
- Cao, C., Wang, L., Wang, R., Dong, C., Qing, Y., Zhang, X. et al. (2013). Stathmin genotype is associated with reexperiencing symptoms of posttraumatic stress disorder

- in Chinese earthquake survivors. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 44, 296-300.
- Carlson, J. M., Cha, J., Harmon-Jones, E., Mujika-Parodi, L. R. & Hajcak, G. (2014). Influence of the BDNF genotype on amygdalo-prefrontal white matter microstructure is linked to nonconscious attention bias to threat. *Cerebral Cortex*, 24, 2249-2257.
- Chambers, J. A., Power, K. G. & Durham, R. C. (2004). The relationship between trait vulnerability and anxiety and depressive diagnoses at long-term follow-up of Generalized Anxiety Disorder. *Anxiety Disorders*, 18, 587-607.
- Chambless, D. L., Caputo, G. C., Bright, B. & Gallagher, R. (1984). Assessment of fear of fear in agoraphobics: The Body Sensations Questionnaire and the Agoraphobic Cognitions Questionnaire. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 52, 1090-1097.
- Chan, S. W. Y., Norbury, R., Goodwin, G. M. & Harmer, C. J. (2009). Risk for depression and neural responses to fearful facial expressions of emotion. *The British Journal of Psychiatry*, 194, 139-145.
- Charney, D. S. (2003). Neuroanatomical circuits modulating fear and anxiety behaviors. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 108 (Suppl. 417), 38-50.
- Chen, J., Lipska, B. K., Halim, N., Ma, Q. D., Matsumoto, M., Melhem, S. et al. (2004). Functional analysis of genetic variation in catechol-O-methyltransferase (COMT): Effects on mRNA, protein, and enzyme activity in postmortem human brain. *American Journal of Human Genetics*, 75, 807-821.
- Chen, Z.-Y., Jing, D., Bath, K. G., Ieraci, A., Khan, T., Siao, C.-J. et al. (2006). Genetic variant BDNF (val66met) polymorphism alters anxiety-related behavior. *Science*, 314, 140-143.
- Chen, Z.Y., Patel, P.D., Sant, G., Meng, C.X., Teng, K.K., Hempstead, B.L. et al. (2004). Variant brain-derived neurotrophic factor (BDNF) (Met66) alters the intracellular trafficking and activitydependent secretion of wild-type BDNF in neurosecretory cells and cortical neurons. *Journal of Neuroscience*, 24, 4401-4411.
- Chhatwal, J. P., Stanek-Rattiner, L., Davis, M. & Ressler, K. J. (2006). Amygdala BDNF signaling is required for consolidation but not encoding of extinction. *Nature Neuroscience*, 9, 870-872.
- Chiaruttini, C., Vicario, A., Li, Z., Baj, G., Braiuca, P., Wu, Y. et al. (2009). Dendritic trafficking of BDNF mRNA is mediated by translin and blocked by the G196A (val66met) mutation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 106, 16481-16486.
- Chorpita, B. F. (2002). The Tripartite Model and dimensions of anxiety and depression: An examination of structure in a large school sample. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 30, 177-190.
- Clark, L. A. & Watson, D. (1991). Tripartite model of anxiety and depression: Psychometric evidence and taxonomic implications. *Journal of Abnormal Psychology*, 100, 316-336.
- Clark, L. A., Watson, D. & Mineka, S. (1994). Temperament, personality, and the mood and anxiety disorders. *Journal of Abnormal Psychology*, 103, 103-116.
- Codispoti, M., Ferrari, V. & Bradley, M.M. (2006). Repetitive picture processing: Autonomic and cortical correlates. *Brain Research*, 1068, 213-220.
- Cole, D. A., Truglio, R. & Peeke, L. G. (1997). Relation between symptoms of anxiety and depression in children: A multitrait-multimethod-multigroup assessment. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 65, 110-119.
- Collins, D. J. & Shanks, D. R. (2002). Momentary and integrative response strategies in causal judgment. *Memory and Cognition*, 30, 1138-1147.

- Cook, E. W. & Turpin, G. (1997). Differentiating orienting, startle, and defense response: The role of affect and its implications for psychopathology. In P. J. Lang, R. F. Simons & M. T. Balaban (Hrsg.). *Attention and orienting: Sensory and motivational processes*. (S. 137-164). Mahwah, NJ: Erlbaum.
- Cook, J. M., Orvaschel, H., Simco, E., Hersen, M. & Joiner, T. (2004). A Test of the Tripartite Model of depression and anxiety in older adult psychiatric outpatients. *Psychology and Aging, 19*, 444-451.
- Cox, B. J., Enns, M. W., Walker, J. R., Kjernisted, K. & Pitlubny, S. R. (2001). Psychological vulnerabilities in patients with major depression vs panic disorder. *Behaviour Research and Therapy, 39*, 567-573.
- Craske, M. G., Rauch, S. L., Ursano, R., Prenoveau, J., Pine, D. S. & Zinbarg, R. E. (2009). What is an anxiety disorder? *Depression and Anxiety, 26*, 1066-1085.
- Crook, K., Beaver, B. & Bell, M. (1998). Anxiety and depression in children: A preliminary examination of the utility of the PANAS-C. *Journal of Psychopathology and Behavioral Assessment, 20*, 333-350.
- Curmi, P.A., Andersen, S.S., Lachkar, S., Gavet, O., Karsenti, E., Knossow et al. (1997). The stathmin/tubulin interaction in vitro. *Journal of Biological Chemistry, 272*, 25029-25036.
- Davis, M. (1992). The role of the amygdala in fear and anxiety. *Annual Review Neuroscience, 15*, 353-375.
- Davis, M. (2006). Neural systems involved in fear and anxiety measured with fear-potentiated startle. *American Psychologist, 61*, 741-756.
- Davis, M. & Whalen, P. J. (2001). The amygdala: Vigilance and emotion. *Molecular Psychiatry, 6*, 13-34.
- Dempster, E., Touloupoulou, T., McDonald, C., Bramon, E., Walshe, M., Filbey, F. et al. (2005) Association between BDNF val66met genotype and episodic memory. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics, 134B*, 73-75.
- Diamond, A., Briand, L., Fossella, J. & Gehlbach, L. (2004). Genetic and neurochemical modulation of prefrontal cognitive functions in children. *American Journal of Psychiatry, 161*, 125-132.
- Domschke, K., Deckert, J., O'Donovan, M. C. & Glatt, S. J. (2007). Meta-analysis of COMT val158met in panic disorder: Ethnic heterogeneity and gender specificity. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics, 144B*, 667-673.
- Domschke, K., Freitag, C. M., Kuhlenbäumer, G., Schirmacher, A., Sand, P., Nyhuis, P. et al. (2004). Association of the functional V158M catechol-O-methyl-transferase polymorphism with panic disorder in women. *International Journal of Neuropsychopharmacology, 7*, 183-188.
- Domschke, K., Ohrmann, P., Braun, M., Suslow, T., Bauer, J., Hohoff, C. et al. (2008). Influence of the catechol-O-methyltransferase val158met genotype on amygdala and prefrontal cortex emotional processing in panic disorder. *Psychiatry Research, 163*, 13-20.
- Domschke, K. & Reif, A. (2012). Behavioral genetics of affective and anxiety disorders. *Current Topics in Behavioral Neurosciences, 12*, 463-502.
- Drabant, E. M., Hariri, A. R., Meyer-Lindenberg, A., Munoz, K. E., Mattay, V. S. & Kolachana, B. S. (2006). Catechol O-methyltransferase val158met genotype and neural mechanisms related to affective arousal and regulation. *Archives of General Psychiatry, 63*, 1396-1406.

- Dugas, M. J., Marchand, A. & Ladouceur, R. (2005). Further validation of a cognitive-behavioral model of generalized anxiety disorder: Diagnostic and symptom specificity. *Journal of Anxiety Disorders, 19*, 329-343.
- Dunning, J. P. & Hajcak, G. (2015). Gradients of fear potentiated startle during generalization, extinction, and extinction recall - and their relations with worry. *Behavior Therapy, 46*, 640-651.
- Dunsmoor, J. E. & LaBar, K. S. (2013). Effects of discrimination training on fear generalization gradients and perceptual classification in humans. *Behavioral Neuroscience, 127*, 350-356.
- Dunsmoor, J. E., Martin, A. & LaBar, K. S. (2012). Role of conceptual knowledge in learning and retention of conditioned fear. *Biological Psychology, 89*, 300-305.
- Dunsmoor, J. E., Mitroff, S. R. & LaBar, K. S. (2009). Generalization of conditioned fear along a dimension of increasing fear intensity. *Learning and Memory, 16*, 460-469.
- Dunsmoor, J. E. & Murphy, G. L. (2014). Stimulus typicality determines how broadly fear is generalized. *Psychological Science, 25*, 1816-1821.
- Dunsmoor, J. E. & Murphy, G. L. (2015). Categories, concepts, and conditioning: How humans generalize fear. *Trends in Cognitive Sciences, 19*, 73-77.
- Dunsmoor, J. E., Prince, S. E., Murty, V. P., Kragel, P. A. & LaBar, K. S. (2011). Neurobehavioral mechanisms of human fear generalization. *NeuroImage, 55*, 1878-1888.
- Dyck, M. J., Jolly, J. B. & Kramer, T. (1994). An evaluation of positive affectivity, negative affectivity, and hyperarousal as markers for assessing between syndrome relationships. *Personality and Individual Difference, 17*, 637-646.
- Egan, M. F., Goldberg, T. E., Kolachana, B. S., Callicott, J. H., Mazzanti, C. M., Straub, R. E. et al. (2001). Effect of COMT Val^{108/158} Met genotype on frontal lobe function and risk for schizophrenia. *PNAS, 98*, 6917-6922.
- Egan, M. F., Kojima, M., Callicott, J. H., Goldberg, T. E., Kolachana, B. S., Bertolino, A. et al. (2003). The BDNF val66met polymorphism affects activity-dependent secretion of BDNF and human memory and hippocampal function. *Cell, 112*, 257-269.
- Ehlers, A. & Margraf, J. (2001). *Fragebogen zu körperbezogenen Ängsten, Kognitionen und Vermeidung*. Manual. Göttingen: Beltz Test GmbH.
- Ehlis, A.-C., Bauernschmitt, K., Dresler, T., Hahn, T., Herrmann, M. J., Röser, C. et al. (2011). Influence of a genetic variant of the neuronal growth associated protein stathmin 1 on cognitive and affective control processes: An event-related potential study. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics, 156B*, 291-302.
- Eichenbaum, H., Otto, T. & Cohen, N. J. (1992). The hippocampus - what does it do? *Behavioral and Neural Biology, 57*, 2-36.
- Enoch, M.-A., Xu, K., Ferro, E., Harris, C. R. & Goldman, D. (2003). Genetic origins of anxiety in women: A role for a functional catechol-O-methyltransferase polymorphism. *Psychiatric Genetics, 13*, 33-41.
- Espejo, E. F. (2003). Prefrontocortical dopamine loss in rats delays long-term extinction of contextual conditioned fear, and reduces social interaction without affecting short-term social interaction memory. *Neuropsychopharmacology, 28*, 490-498.
- Etkin, A., Klemenhagen, K. C., Dudman, J. T., Rogan, M. T., Hen, R., Kandel, E. R. et al. (2004). Individual differences in trait anxiety predict the response of the basolateral amygdala to unconsciously processed fearful faces. *Neuron, 44*, 1043-1055.
- Fendt, M. & Fanselow, M. S. (1999). The neuroanatomical and neurochemical basis of conditioned fear. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews, 23*, 743-760.

- Forsyth, J. P. & Eifert, G. H. (1998). Response intensity in content-specific fear conditioning comparing 20% versus 13% CO₂-enriched air as unconditioned stimuli. *Journal of Abnormal Psychology, 107*, 291-304.
- Fowles, D. C., Christie, M. J., Edelberg, R., Grings, W. W., Lykken, D. T. & Venables, P. H. (1981). Publication recommendations for electrodermal measurements. *Psychophysiology, 18*, 232-239.
- Frielingsdorf, H., Bath, K. G., Soliman, F., DiFede, J.-A., Casey, B. J. & Le, F. S. (2010). Variant brain-derived neurotrophic factor Val66Met endophenotypes: Implications for posttraumatic stress disorder. *Annals of the New York Academy of Sciences, 1208*, 150-157.
- Frodl, T., Schule, C., Schmitt, G., Born, C., Baghai, T., Zill, P. et al. (2007). Association of the brain-derived neurotrophic factor val66met polymorphism with reduced hippocampal volumes in major depression. *Archives of General Psychiatry, 64*, 410-416.
- Fydrich, T. (1999). *SPAI – Soziale Phobie und Angst Inventar. Deutschsprachige Adaption des "Social Phobia and Anxiety Inventory" von Turner und Beidel*. Unveröffentlichtes Manuskript, Psychologisches Institut der Universität Heidelberg.
- Gale, G. D., Anagnostaras, S. G., Godsil, B. P., Mitchell, S., Nozawa, T., Sage, J. R. et al. (2004). Role of the basolateral amygdala in the storage of fear memories across the adult lifetime of rats. *Journal of Neuroscience, 24*, 3810-3815.
- Gazendam, F. J., Kamphuis, J. H. & Kindt, M. (2013). Deficient safety learning characterizes high trait anxious individuals. *Biological Psychology, 92*, 342-352.
- Ghirlanda, S. & Enquist, M. (2003). A century of generalization. *Animal Behaviour, 66*, 15-36.
- Gilbertson, M. W., Paulus, L. A., Williston, S. K., Gurvits, T. V., Lasko, N. B., Pitman, R. K. et al. (2006). Neurocognitive function in monozygotic twins discordant for combat exposure: Relationship to posttraumatic stress disorder. *Journal of Abnormal Psychology, 115*, 484-495.
- Gilbertson, M. W., Shenton, M. E., Ciszewski, A., Kasai, K., Lasko, N. B., Orr, S. P. et al. (2002). Smaller hippocampal volume predicts pathologic vulnerability to psychological trauma. *Nature Neuroscience, 5*, 1242-1247.
- Glenn, C. R., Klein, D. N., Lissek, S., Britton, J. C., Pine, D. S. & Hajcak, G. (2012). The development of fear learning and generalization in 8 to 13 year-olds. *Developmental Psychobiology, 54*, 675-684.
- Goosens, K. A. & Maren, S. (2001). Contextual and auditory fear conditioning are mediated by the lateral, basal, and central amygdaloid nuclei in rats. *Learning and Memory, 8*, 148-155.
- Gotlib, I. H. & Cane, D. B. (1989). Self-report assessment of depression and anxiety. In P.C. Kendall & D. Watson (Hrsg.). *Anxiety and depression: Distinctive and overlapping features* (S. 131-169). San Diego, CA: Academic Press.
- Gottesman, I. I. & Gould, T. D. (2003). The endophenotype concept in psychiatry: Etymology and strategic intentions. *American Journal of Psychiatry, 160*, 636-645.
- Gottfried, J. A. & Dolan, R. J. (2004). Human orbitofrontal cortex mediates extinction learning while accessing conditioned representations of value. *Nature Neuroscience, 7*, 1145-1153.
- Graybeal, C., Feyder, M., Schulman, E., Saksida, L. M., Bussey, T. J., Brigman, J. L. et al. (2011). Paradoxical reversal learning enhancement by stress or prefrontal cortical damage: Rescue with BDNF. *Nature Neuroscience, 14*, 1507-1509.
- Greenberg, T., Carlson, J. M., Cha, J., Hajcak, G. & Mujica-Parodi, L. R. (2012a). Neural reactivity tracks fear generalization gradients. *Biological Psychology, 92*, 2-8.

- Greenberg, T., Carlson, J. M., Cha, J., Hajcak, G. & Mujica-Parodi, L. R. (2012b). Ventromedial prefrontal cortex reactivity is altered in generalized anxiety disorder during fear generalization. *Depression and Anxiety*, *30*, 242-250.
- Grillon, C. (2002). Startle reactivity and anxiety disorders: Aversive conditioning, context, and neurobiology. *Biological Psychiatry*, *52*, 958-975.
- Grillon, C. & Ameli, R. (2001). Conditioned inhibition of fear-potentiated startle and skin conductance in humans. *Psychophysiology*, *38*, 807-815.
- Grillon, C. & Baas, J. (2003). A review of the modulation of the startle reflex by affective states and its application in psychiatry. *Clinical Neurophysiology*, *114*, 1557-1579.
- Grillon, C. & Morgan, C. A. (1999). Fear-potentiated startle conditioning to explicit and contextual cues in gulf war veterans with posttraumatic stress disorder. *Journal of Abnormal Psychology*, *108*, 134-142.
- Haddad, A. D. M., Pritchett, D., Lissek, S. & Lau, J. Y. F. (2012). Trait anxiety and fear responses to safety cues: Stimulus generalization or sensitization? *Journal of Psychopathology and Behavioral Assessment*, *34*, 323-331.
- Haddad, A. D. M., Xu, M., Raeder, S. & Lau, J. Y. F. (2013). Measuring the role of conditioning and stimulus generalisation in common fears and worries. *Cognition and Emotion*, *27*, 914-922.
- Hajcak, G., Castille, C., Olvet, D. M., Dunning, J. P., Roohi, J. & Hatchwell, E. (2009). Genetic variation in brain-derived neurotrophic factor and human fear conditioning. *Genes, Brain and Behavior*, *8*, 80-85.
- Hamilton, S. P., Slager, S. L., Heiman, G. A., Deng, Z., Haghghi, F., Klein, D. F. et al. (2002). Evidence for a susceptibility locus for panic disorder near the catechol-O-methyltransferase gene on chromosome 22. *Biological Psychiatry*, *51*, 591-601.
- Hamm, A. O., Vaitl, D. & Lang, P. J. (1989). Fear conditioning, meaning and belongingness: A selective association analysis. *Journal of Abnormal Psychology*, *98*, 395-406.
- Hamm, A. O. & Weike, A. I. (2005). The neuropsychology of fear learning and fear regulation. *International Journal of Psychophysiology*, *57*, 5-14.
- Hariri, A. R., Goldberg, T. E., Mattay, V. S., Kolachana, B. S., Callicott, J. H., Egan, M. F. et al. (2003). Brain-derived neurotrophic factor val66met polymorphism affects human memory-related hippocampal activity and predicts memory performance. *Journal of Neuroscience*, *23*, 6690-6694.
- Harvey, A., Watkins, E., Mansell, W. & Shafran, R. (2004). *Cognitive behavioural processes across psychological disorders: A transdiagnostic approach to research and treatment*. Oxford: University Press.
- Hautzinger, M. & Bailer, M. (1992). *Allgemeine Depressionsskala. Manual*. Göttingen: Beltz Test GmbH.
- Hermann, C., Ziegler, S., Birbaumer, N. & Flor, H. (2002). Psychophysiological and subjective indicators of aversive pavlovian conditioning in generalized social phobia. *Biological Psychiatry*, *52*, 328-337.
- Hermans, D. & Meuret, A. E. (2015). Generalization of fear and anxiety: Introduction to the special issue. *Behavior Therapy*, *46*, 557-560.
- Hettema, J. M., Annas, P., Neale, M. C., Kendler, K. S. & Fredrikson, M. (2003). A twin study of the genetics of fear conditioning. *Archives of General Psychiatry*, *60*, 702-708.
- Hirokawa, N. & Takemura, R. (2005). Molecular motors and mechanisms of directional transport in neurons. *Nature Reviews Neuroscience*, *6*, 201-214.
- Hirsch, C. R. & Mathews, A. (2000). Impaired positive inferential bias in social phobia. *Journal of Abnormal Psychology*, *109*, 705-712.

- Hovland, C. I. (1937). The generalization of conditioned responses: I. The sensory generalization of conditioned responses with varying frequencies of tone. *Journal of General Psychology*, *16*, 125-148.
- Hughes, A. A., Heimberg, R. G., Coles, M. E., Gibb, B. E., Liebowitz, M. R. & Schneider, F. R. (2006). Relations of the factors of the Tripartite Model of anxiety and depression to types of social anxiety. *Behaviour Research and Therapy*, *44*, 1629-1641.
- Hünnerkopf, R., Strobel, A., Gutknecht, L., Brocke, B. & Lesch, K. P. (2007). Interaction between BDNF val66met and dopamine transporter gene variation influences anxiety-related traits. *Neuropsychopharmacology*, *32*, 2552-2560.
- Indovina, I., Robbins, T. W., Nunez-Elizalde, A. O., Dunn, B. D. & Bishop, S. J. (2011). Fear-conditioning mechanisms associated with trait vulnerability to anxiety in humans. *Neuron*, *69*, 563-571.
- Jacobi, F. & Wittchen, H.-U. (2006, April). *The social costs of anxiety disorders*. Experience and evidence in psychiatry: Symposium on somatics and anxiety disorders, Madrid.
- Jacobi, F., Wittchen, H.-U., Höfing, C., Sommer, S., Lieb, R., Höfler, M. et al. (2002). Estimating the prevalence of mental and somatic disorders in the community: Aims and methods of the German National Health Interview and Examination Survey. *International Journal of Methods in Psychiatric Research*, *11*, 1-18.
- Joiner, T. E., Jr. (1996). A confirmatory factor-analytic investigation of the tripartite model of depression and anxiety in college students. *Cognitive Therapy and Research*, *20*, 521-539.
- Joiner, T. E., Jr. & Lonigan, C. J. (2000). Tripartite model of depression and anxiety in youth psychiatric inpatients: Relations with diagnostic status and future symptoms. *Journal of Clinical Child Psychology*, *29*, 372-382.
- Jones, S. V., Stanek-Rattiner, L., Davis, M. & Ressler, K.J. (2007). Differential regional expression of brain-derived neurotrophic factor following olfactory fear learning. *Learning and Memory*, *14*, 816-820.
- Jovanovic, T., Norrholm, S. D., Fennell, J. E., Keyes, M., Fiallos, A. M., Myers, K. M. et al. (2009). Posttraumatic stress disorder may be associated with impaired fear inhibition: Relation to symptom severity. *Psychiatry Research*, *167*, 151-160.
- Kaczurkin, A. N. & Lissek, S. (2013). Generalization of conditioned fear and obsessive-compulsive traits. *Journal of Psychology and Psychotherapy S7: 003*. doi:10.4172/2161-0487.S7-003.
- Kalin, N. H., Shelton, S. E. & Davidson, R. J. (2004). The Role of the central nucleus of the amygdala in mediating fear and anxiety in the primate. *Journal of Neuroscience*, *24*, 5506-5515.
- Kemper, C. J., Ziegler, M. & Taylor, S. (2009). Überprüfung der psychometrischen Qualität der deutschen Version des Angstsensitivitätsindex-3. *Diagnostica*, *55*, 223-233.
- Kempton, M. J., Haldane, M., Jogia, J., Christodoulou, T., Powell, J., Collier, D. et al. (2009). The effects of gender and COMT val158met polymorphism on fearful facial affect recognition: A fMRI study. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, *12*, 371-381.
- Keogh, E. & Reidy, J. (2000). Exploring the factor structure of the Mood and Anxiety Symptom Questionnaire (MASQ). *Journal of Personality Assessment*, *74*, 106-125.
- Kimble, M. W., Kaufman, M. L., Leonard, L. L., Nestor, P. G., Riggs, D. S., Kaloupek, D. G. et al. (2002). Sentence completion test in combat veterans with and without PTSD: Preliminary findings. *Psychiatry Research*, *113*, 303-307.

- Klauke, B., Deckert, J., Reif, A., Pauli, P., Zwanzger, P., Baumann, C. et al. (2011). Serotonin transporter gene and childhood trauma - A $G \times E$ effect on anxiety sensitivity. *Depression and Anxiety*, 28, 1048-1057.
- Klauke, B., Deckert, J., Zwanzger, P., Baumann, C., Arolt, V., Pauli, P. et al. (2014). Neuropeptide S receptor gene (*NPSR*) and life events: $G \times E$ effects on anxiety sensitivity and its subdimensions. *World Journal of Biological Psychiatry*, 15, 17-25.
- Klein-Selle, N., Verschuere, B., Kindt, M., Meijer, E., & Ben-Shakhar, G. (2016). Orienting versus inhibition in the Concealed Information Test: Different cognitive processes drive different physiological measures. *Psychophysiology*, 53, 579-590.
- Klucken, T., Kruse, O., Wehrum-Osinsky, S., Hennig, J., Schweckendiek, J. & Stark, R. (2015). Impact of COMT val158met-polymorphism on appetitive conditioning and amygdala/prefrontal effective connectivity. *Human Brain Mapping*, 36, 1093-1101.
- Kolassa, I.-T., Kolassa, S., Ertl, V., Papassotiropoulos, A. & De Quervein, D. J.-F. (2010). The risk of posttraumatic stress disorder after trauma depends on traumatic load and the catechol-O-methyltransferase val158met polymorphism. *Biological Psychiatry*, 67, 304-308.
- Kopp, B., Schlimm, M. & Hermann, C. (2005). Memory-emotional interactions as revealed by fear generalization in animal-fearful individuals. *Journal of Behavior Therapy and Experimental Psychiatry*, 36, 145-166.
- Korte, M., Carroll, P., Wolf, E., Brem, G., Thoenen, H. & Bonhoeffer, T. (1995). Hippocampal long-term potentiation is impaired in mice lacking brain-derived neurotrophic factor. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 92, 8856-8860.
- Krohne, H. W., Egloff, B., Kohlmann, C. W. & Tausch, A. (1996). Untersuchungen mit einer deutschen Version der „Positive and Negative Affect Schedule“ (PANAS). *Diagnostica*, 42, 139-156.
- Lachman, H. M., Papolos, D. F., Saito, T., Yu, Y.-M., Szumlanski, C. L. & Weinshilboum, R. M. (1996). Human catechol-O-methyltransferase pharmacogenetics: Description of a functional polymorphism and its potential application to neuropsychiatric disorders. *Pharmacogenetics*, 6, 243-250.
- Lader, M. H. & Wing, L. (1964). Habituation of the psycho-galvanic reflex in patients with anxiety states and in normal subjects. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 27, 210-218.
- Lang, P. J., Davis, M. & Öhman, A. (2000). Fear and anxiety: Animal models and human cognitive psychophysiology. *Journal of Affective Disorders*, 61, 137-159.
- Lang, U. E., Hellweg, R., Kalus, P., Bajbouj, M., Lenzen, K. P., Sander, T. et al. (2005). Association of a functional BDNF polymorphism and anxiety-related personality traits. *Psychopharmacology*, 180, 95-99.
- Lau, J. Y. F., Britton, J. C., Nelson, E. E., Angold, A., Ernst, M., Golfwin, M. et al. (2011). Distinct neural signatures of threat learning in adolescents and adults. *PNAS*, 108, 4500-4505.
- Lau, J. Y. F., Goldman, D., Buzas, B., Hodgkinson, C., Leibenluft, E., Nelson, E. et al. (2010). BDNF gene polymorphism (val66met) predicts amygdala and anterior hippocampus responses to emotional faces in anxious and depressed adolescents. *NeuroImage*, 53, 952-961.
- Lau, J. Y. F., Lissek, S., Nelson, E. E., Lee, Y., Roberson-Nay, R., Poeth, K. et al. (2008). Fear conditioning in adolescents with anxiety disorders: Results from a novel experimental paradigm. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 47, 94-102.

- Laux, L., Glanzmann, P., Schaffner, P. & Spielberger, C. D. (1981). *Das State-Trait-Angstinventar*. Weinheim: Beltz.
- Lecrubier, Y., Sheehan, D., Weiller, E., Amorim, P., Bonora, I., Sheehan, K. et al. (1997). The Mini International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.), a short diagnostic interview: Reliability and validity according to the CIDI. *European Psychiatry* 12, 224-231.
- Lee, L. O. & Prescott, C. A. (2014). Association of the catechol-O-methyltransferase val158met polymorphism and anxiety-related traits: A meta-analysis. *Psychiatric Genetics*, 24, 52-69.
- Lenaert, B., Boddez, Y., Griffith, J. W., Vervliet, B., Schruers, K. & Hermans, D. (2014). Aversive learning and generalization predict subclinical levels of anxiety: A six-month longitudinal study. *Journal of Anxiety Disorders*, 28, 747-753.
- Lipp, O. V., Siddle, D. A. T. & Dall, P. J. (1998). Effects of stimulus modality and task condition on blink startle modification and on electrodermal responses. *Psychophysiology*, 35, 452-461.
- Lipp, O. V., Siddle, D. A. T. & Dall, P. J. (2003). The effects of unconditional stimulus valence and conditioning paradigm on verbal, skeleto-motor, and autonomic indices of human Pavlovian conditioning. *Learning and Motivation*, 34, 32-51.
- Lissek, S. (2012). Toward an account of clinical anxiety predicated on basic, neurally-mapped mechanisms of Pavlovian fear-learning: The case for conditioned overgeneralization. *Depression and Anxiety*, 29, 257-263.
- Lissek, S., Biggs, A. L., Rabin, S. J., Cornwell, B. R., Alvarez, R. P., Pine, D. S. et al. (2008). Generalization of conditioned fear-potentiated startle in humans: Experimental validation and clinical relevance. *Behaviour Research and Therapy*, 46, 678-687.
- Lissek, S., Bradford, D. E., Alvarez, R. P., Burton, P., Espensen-Sturges, T., Reynolds, R. C. et al. (2014). Neural substrates of classically conditioned fear-generalization in humans: A parametric fMRI study. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, 9, 1134-1142.
- Lissek, S., Kaczkurkin, A. N., Rabin, S. J., Geraci, M., Pine, D. S. & Grillon, C. (2014). Generalized anxiety disorder is associated with overgeneralization of classically conditioned fear. *Biological Psychiatry*, 75, 909-915.
- Lissek, S., Powers, A. S., McClure, E. B., Phelps, E. A., Woldehawariat, G., Grillon, C. et al. (2005). Classical fear conditioning in anxiety disorders: A meta-analysis. *Behaviour Research and Therapy*, 43, 1391-1424.
- Lissek, S., Rabin, S., Heller, R. E., Lukenbaugh, D., Geraci, M., Pine, D. S. et al. (2010). Overgeneralization of conditioned fear as a pathogenic marker of panic disorder. *American Journal of Psychiatry*, 161, 47-55.
- Liu, I. Y. C., Lyons, W. E., Mamounas, L. A. & Thompson, R. F. (2004). Brain-derived neurotrophic factor plays a critical role in contextual fear conditioning. *Journal of Neuroscience*, 24, 7958-7963.
- Lonigan, C. J., Hooe, E. S., David, C. F. & Kistner, J. A. (1999). Positive and negative affectivity in children: Confirmatory factor analysis of a two-factor model and its relation to symptoms of anxiety and depression. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 67, 374-386.
- Lonsdorf, T. B. & Kalisch, R. (2011). A review on experimental and clinical genetic associations studies on fear conditioning, extinction and cognitive-behavioral treatment. *Translational Psychiatry*, 1, e41, doi:10.1038/tp.2011.36.

- Lonsdorf, T. B., Weike, A. I., Golkar, A., Schalling, M., Hamm, A. O. & Öhman, A. (2010). Amygdala-dependent fear conditioning in humans is modulated by the BDNFval66met polymorphism. *Behavioral Neuroscience*, *124*, 9-15.
- Lonsdorf, T. B., Weike, A. I., Nikamo, P., Schalling, M., Hamm, A. O. & Öhman, A. (2009). Genetic gating of human fear learning and extinction. Possible implications for gene-environment interaction in anxiety disorder. *Psychological Science*, *20*, 198-206.
- Lovibond, P. F. & Shanks, D.R. (2002). The role of awareness in Pavlovian conditioning: Empirical evidence and theoretical implications. *Journal of Experimental Psychology: Animal Behavior Processes*, *28*, 3-26.
- Malhotra, A. K., Kestler, L. J., Mazzanti, C., Bates, J. A., Goldberg, T. & Goldman, D. (2002). A functional polymorphism in the COMT gene and performance on a test of prefrontal cognition. *American Journal of Psychiatry*, *159*, 652-654.
- Maren, S. (2001). Is there savings for Pavlovian fear conditioning after neurotoxic basolateral amygdala lesions in rats? *Neurobiology of Learning and Memory*, *76*, 268-283.
- Marshall, G. N., Sherbourne, C. D., Meredith, L. S., Camp, P. & Hays, R. D. (2003). The Tripartite Model of anxiety and depression: Symptom structure in depressive and hypertensive patient groups. *Journal of Personality Assessment*, *80*, 139-153.
- Martel, G., Nishi, A. & Shumyatsky, G. P. (2008). Stathmin reveals dissociable roles of the basolateral amygdala in parental and social behaviors. *PNAS*, *105*, 14620-14625.
- Martinowich, K. & Lu, B. (2008). Interaction between BDNF and serotonin: Role in mood disorders. *Neuropsychopharmacology*, *33*, 73-83.
- Mathews, A., Ridgeway, V. & Williamson, D. (1996). Evidence for attention to threatening stimuli in depression. *Behaviour Research and Therapy*, *34*, 695-705.
- Matsumoto, M., Weickert, C. S., Akil, M., Lipska, B. K., Hyde, T. M., Herman, M. M. et al. (2003). Catechol-O-methyltransferase mRNA expression in human and rat brain: Evidence for a role in cortical neuronal function. *Neuroscience*, *116*, 127-137.
- McEchron, M. D., Tseng, W. & Disterhoft, J. F. (2000). Neurotoxic lesions of the dorsal hippocampus disrupt auditory-cued trace heart rate (fear) conditioning in rabbits. *Hippokampus*, *10*, 739-751.
- McGrath, M., Kawachi, I., Ascherio, A., Colditz, G. A., Hunter, D. J. & De Vivo, I. (2004). Association between catechol-O-methyltransferase and phobic anxiety. *American Journal of Psychiatry*, *161*, 1703-1705.
- Meyer, T. J., Miller, M. L., Metzger, R. L. & Borkovec, T. D. (1990). Development and validation of the Penn State Worry Questionnaire. *Behaviour Research and Therapy*, *28*, 487-495.
- Mier, D., Kirsch, P. & Meyer-Lindenberg, A. (2010). Neural substrates of pleiotropic action of genetic variation in COMT: A meta-analysis. *Molecular Psychiatry*, *15*, 918-927.
- Mineka, S. & Oehlberg, K. (2008). The relevance of recent developments in classical conditioning to understanding the etiology and maintenance of anxiety disorders. *Acta Psychologica*, *127*, 567-580.
- Mineka, S., Watson, D. W. & Clark, L. A. (1998). Psychopathology: Comorbidity of anxiety and unipolar mood disorders. *Annual Review of Psychology*, *49*, 377-412.
- Mineka, S. & Zinbarg, R. (2006). A contemporary learning theory perspective on the etiology of anxiety disorders. *American Psychologist*, *61*, 10-26.
- Monfils, M. H., Cowansage, K. K. & LeDoux, J. E. (2007) Brain-derived neurotrophic factor: Linking fear learning to memory consolidation. *Molecular Pharmacology*, *72*, 235-237.

- Montag, C., Basten, U., Stelzel, C., Fiebach, C. J. & Reuter, M. (2010). The BDNF val66met polymorphism and anxiety: Support for animal knock-in studies from a genetic association study in humans. *Psychiatry Research*, *179*, 86-90.
- Montag, C., Buckholtz, J. W., Hartmann, P., Merz, M., Burk, C., Hennig, J. et al. (2008). COMT genetic variation affects fear processing: Psychophysiological evidence. *Behavioral Neuroscience*, *122*, 901-909.
- Montag, C., Reuter, M., Newport, B., Elger, C. & Weber, B. (2008). The BDNF val66met polymorphism affects amygdala activity in response to emotional stimuli: Evidence from a genetic imaging study. *Neuroimage*, *42*, 1554-1559.
- Morrow, B. A., Elsworth, J. D., Rasmusson, A. M. & Roth, R. H. (1999). The role of mesoprefrontal dopamine neurons in the acquisition and expression of conditioned fear in the rat. *Neuroscience*, *92*, 553-564.
- Mühlberger, A., Andreatta, M., Ewald, H., Glotzbach-Schon, E., Tröger, C., Baumann, C. et al. (2014). The BDNF val66met polymorphism modulates the generalization of cued fear responses to a novel context. *Neuropsychopharmacology*, *39*, 1187-1195.
- Nakazawa, K., McHugh, T. J., Wilson, M. A. & Tonegawa, S. (2004). NMDA receptors, place cells and hippocampal spacial memory. *Nature Reviews Neuroscience*, *5*, 361-372.
- Obsessive Compulsive Cognitions Working Group. (2005). Psychometric validation of the Obsessive Beliefs Questionnaire and the Interpretation of Intrusions Inventory - Part 2: Factor analyses and testing of a brief version. *Behaviour Research and Therapy*, *43*, 1527-1542.
- Ohara, K., Nagai, M., Suzuki, Y., Ochiai, M. & Ohara, K. (1998). No association between anxiety disorders and catechol-O-methyltransferase polymorphism. *Psychiatry Research*, *80*, 145-148.
- Öhman, A. & Mineka, S. (2001). Fears, phobias and preparedness: Toward an evolved module of fear and fear learning. *Psychological Review*, *108*, 483-522.
- Ollendick, T. H., Seligman, L. D., Goza, A. B., Byrd, D. A. & Singh, K. (2003). Anxiety and depression in children and adolescents: A factor-analytic examination of the Tripartite Model. *Journal of Child and Family Studies*, *12*, 157-170.
- Olsson, C. A., Anney, R. J. L., Lotfi-Miri, M., Byrnes, G. B., Williamson, R. & Patton, G. C. (2005). Association between the COMT val158met polymorphism and propensity to anxiety in an Australian population-based longitudinal study of adolescent health. *Psychiatric Genetics*, *15*, 109-115.
- O'Reilly, R. C. & Rudy, J. W. (2001). Conjunctive representations in learning and memory: Principles of cortical and hippocampal function. *Psychological Review*, *108*, 311-345.
- Orr, S. P., Metzger, L. J., Lasko, N. B., Macklin, M. L., Peri, T. & Pitman, R. K. (2000). De novo conditioning in trauma-exposed individuals with and without posttraumatic stress disorder. *Journal of Abnormal Psychology*, *109*, 290-298.
- Osherson, D. N., Smith, E. E., Wilkie, O., López, A. & Shafir, E. (1990). Category-based induction. *Psychological Review*, *97*, 185-200.
- Ou, L. C. & Gean, P. W. (2006). Regulation of amygdala-dependent learning by brain-derived neurotrophic factor is mediated by extracellular signal-regulated kinase and phosphatidylinositol-3-kinase. *Neuropsychopharmacology*, *31*, 287-296.
- Outhred, T., Das, P., Dobson-Stone, C., Griffiths, K., Felmingham, K. L., Bryant, R. A. et al. (2012). The functional epistasis of 5-HTTLPR and BDNF val66met on emotion processing: A preliminary study. *Brain and Behavior*, *2*, 778-788.
- Pare, D., Quirk, G. J. & LeDoux, J. E. (2004). New vistas on amygdala networks in conditioned fear. *Journal of Neurophysiology*, *92*, 1-9.

- Pattwell, S. S., Bath, K. G., Perez-Castro, R., Lee, F. S., Chao, M. V. & Ninan, I. (2012). The BDNF val66met polymorphism impairs synaptic transmission and plasticity in the infralimbic medial prefrontal cortex. *Journal of Neuroscience*, *32*, 2410-2421.
- Pavlov, I. P. (1927). *Conditioned Reflexes*. Oxford: University Press.
- Peri, T., Ben-Shakhar, G., Orr, S. P. & Shalev, A. Y. (2000). Psychophysiologic assessment of aversive conditioning in posttraumatic stress disorder. *Biological Psychiatry*, *47*, 512-519.
- Pezawas, L., Meyer-Lindenberg, A., Goldman, A. L., Verchinski, B. A., Chen, G., Kolachana, B. S. et al. (2008). Evidence of biologic epistasis between BDNF and SLC6A4 and implications for depression. *Molecular Psychiatry*, *13*, 709-716.
- Phelps, E. A. & LeDoux, J. E. (2005). Contributions of the amygdala to emotion processing: from animal models to human behavior. *Neuron*, *48*, 175-187.
- Pine, D. S., Cohen, P., Gurley, D., Brook, J. & Ma, Y. (1998). The risk of early-adulthood anxiety and depressive disorders in adolescents with anxiety and depressive disorders. *Archives of General Psychiatry*, *55*, 56-64.
- Polich, J. (2007). Updating P300: An integrative theory of P3a and P3b. *Clinical Neurophysiology*, *118*, 2128-2148.
- Poo, M. M. (2001). Neurotrophins as synaptic modulators. *Nature Reviews Neuroscience*, *2*, 24-32.
- Rattiner, L. M., Davis, M., French, C. T. & Ressler, K. J. (2004). Brain-derived neurotrophic factor and tyrosine kinase receptor B involvement in amygdala-dependent fear conditioning. *Journal of Neuroscience*, *24*, 4796-4806.
- Rattiner, L. M., Davis, M. & Ressler, K. J. (2004). Differential regulation of brain-derived neurotrophic factor transcripts during the consolidation of fear learning. *Learning and Memory*, *11*, 727-731.
- Rattiner, L. M., Davis, M. & Ressler, K. J. (2005). Brain-derived neurotrophic factor in amygdala-dependent learning. *Neuroscientist*, *11*, 323-333.
- Rauch, S. L., Shin, L. M. & Phelps, E. A. (2006). Neurocircuitry models of posttraumatic stress disorder and extinction: Human neuroimaging research - past, present, and future. *Biological Psychiatry*, *60*, 376-382.
- Rauch, S. L., Shin, L. M., Whalen, P. J. & Pitman, R. K. (1998). Neuroimaging and the neuroanatomy of posttraumatic stress disorder. *CNS Spectrums*, *3* (Suppl. 2), 30-41.
- Rauch, S. L., Shin, L. M. & Whright, C. I. (2003). Neuroimaging studies of amygdala function in anxiety disorders. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *985*, 389-410.
- Rauch, S. L., Whalen, P. J., Shin, L. M., McInerney, S. C., Macklin, M. L., Lasko, N. B. et al. (2000). Exaggerated amygdala response to masked facial stimuli in posttraumatic stress disorder: A functional MRI study. *Biological Psychiatry*, *47*, 769-776.
- Reiss, S. (1991). Expectancy model of fear, anxiety, and panic. *Clinical Psychology Review*, *11*, 141-153.
- Reiss, S., Peterson, R. A., Gursky, D. M. & McNally, R. J. (1986). Anxiety sensitivity, anxiety frequency and the prediction of fearfulness. *Behaviour Research and Therapy*, *24*, 1-8.
- Remy, P., Doder, M., Lees, A., Turjanski, N. & Brooks, D. (2005). Depression in Parkinson's disease: Loss of dopamine and noradrenaline innervation in the limbic system. *Brain*, *128*, 1314-1322.
- Ressler, K. & Davis, M. (2003). Genetics of childhood disorders: L. Learning and memory, part 3: Fear conditioning. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, *42*, 612-615.

- Ressler, K. J. & Nemeroff, C. B. (2000). Role of serotonergic and noradrenergic systems in the pathophysiology of depression and anxiety disorders. *Depression and Anxiety, 12* (Suppl. 1), 2-19.
- Reynolds, C. R. & Richmond, B. O. (1985). *Revised Children's Manifest Anxiety Scale. RCMAS. Manual*. Los Angeles: Western Psychological Services.
- Richard, I. H., Schiffer, R. B., Kurlan, R. (1996). Anxiety and Parkinson's disease. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neuroscience, 8*, 383-392.
- Rosen, J. B. & Donley, M. P. (2006). Animal studies of amygdala function in fear and uncertainty: Relevance to human research. *Biological Psychology, 73*, 49-60.
- Rosen, J. B., Fanselow, M. S., Young, S. L., Sitcoske, M. & Maren, S. (1998). Immediate-early gene expression in the amygdala following footshock stress and contextual fear conditioning. *Brain Research, 796*, 132-142.
- Rothe, C., Koszycki, D., Bradwejn, J., King, N., Deluca, V., Tharmalingam, S. et al. (2006). Association of the val158met catechol-O-methyltransferase genetic polymorphism with panic disorder. *Neuropsychopharmacology, 31*, 2237-2242.
- Samochowiec, J., Hajduk, A., Samochowiec, A., Horodnicki, J., Stepień, G., Grzywacz, A. et al. (2004). Association studies of MAO-A, COMT, and 5-HTT genes polymorphisms in patients with anxiety disorders of the phobic spectrum. *Psychiatry Research, 128*, 21-26.
- Saß, H., Wittchen, H.-U. & Zaudig, M. (1996). *Diagnostisches und statistisches Manual psychischer Störungen DSM-IV*. Göttingen: Hogrefe.
- Schermelleh-Engel, K., Moosburger, H. & Müller, H. (2003). Evaluating the fit of structural equation models: Test of significance and descriptive goodness-of-fit measures. *Methods of Psychological Research Online, 8*, 23-74.
- Schiele, M. A., Reinhard, J., Reif, A., Domschke, K., Romanos, M., Deckert, J. et al. (2016). Developmental aspects of fear: Comparing the acquisition and generalization of conditioned fear in children and adults. *Developmental Psychobiology, 58*, 471-481.
- Schmidt, N. B., Lerew, D. R. & Jackson, R. J. (1999). Prospective evaluation of anxiety sensitivity in the pathogenesis of panic: Replication and extension. *Journal of Abnormal Psychology, 108*, 532-537.
- Schmidt, N. B., Zvolensky, M. J. & Maner, J. K. (2006). Anxiety sensitivity: Prospective prediction of panic attacks and Axis I pathology. *Journal of Psychiatric Research, 40*, 691-699.
- Schofield, P. R., Williams, L. M., Paul, R. H., Gatt, J. M., Brown, K., Luty, A. et al. (2009). Disturbances in selective information processing associated with the BDNF val66met polymorphism: Evidence from cognition, the P300 and fronto-hippocampal systems. *Biological Psychology, 80*, 176-188.
- Scicli, A. P., Petrovich, G. D., Swanson, L. W. & Thompson, R. F. (2004). Contextual fear conditioning is associated with lateralized expression of the immediate early gene c-fos in the central and basolateral amygdalar nuclei. *Behavioral Neuroscience, 118*, 5-14.
- Sehlmeyer, C., Dannlowski, U., Schöning, S., Kugel, H., Pyka, M., Pfleiderer, B. et al. (2011). Neural correlates of trait anxiety in fear extinction. *Psychological Medicine, 41*, 789-798.
- Seligman, L. D. & Ollendick, T. H. (1998). Comorbidity of anxiety and depression in children and adolescents: An integrative review. *Clinical Child and Family Psychology Review, 1*, 125-144.
- Sen, S., Nesse, R. M., Stoltenberg, S. F., Li, S., Gleiberman, L., Chakravarti, A. et al. (2003). A BDNF coding variant is associated with the NEO Personality Inventory domain neuroticism, a risk factor for depression. *Neuropsychopharmacology, 28*, 397-401.

- Shimizu, E., Hashimoto, K. & Iyo, M. (2004). Ethnic difference of the BDNF 196G/A (val66met) polymorphism frequencies: The possibility to explain ethnic mental traits. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*, 126B, 122-123.
- Shumyatsky, G. P., Malleret, G., Shin, R.-M., Takizawa, S., Tully, K., Tsvetkov, E. et al. (2005). Stathmin, a gene enriched in the amygdala, controls both learned and innate fear. *Cell*, 123, 697-709.
- Shumyatsky, G.P., Tsvetkov, E., Malleret, G., Vronskaya, S., Hatton, M., Hampton, L. et al. (2002). Identification of a signaling network in lateral nucleus of amygdala important for inhibiting memory specifically related to learned fear. *Cell*, 111, 905-918.
- Sigurdsson, T., Doyere, V., Cain, C. K. & LeDoux, J. E. (2007). Longterm potentiation in the amygdala: A cellular mechanism of fear learning and memory. *Neuropharmacology*, 52, 215-227.
- Slifstein, M., Kolachana, B., Simpson, E. H., Tabares, B., Cheng, B., Duvall, M. et al. (2008). COMT genotype predicts cortical-limbic D1 receptor availability measured with [11C]NNC112 and PET. *Molecular Psychiatry*, 13, 821-827.
- Smolka, M. N., Bühler, M., Schumann, G., Klein, S., Hu, X.-Z., Moayer, M. et al. (2007). Gene-gene effects on central processing of aversive stimuli. *Molecular Psychiatry*, 12, 307-317.
- Smolka, M. N., Schumann, G., Wrase, J., Grüsser, S. M., Flor, H., Mann et al. (2005). Catechol-O-methyltransferase val158met genotype affects processing of emotional stimuli in the amygdala and prefrontal cortex. *The Journal of Neuroscience*, 25, 836-842.
- Soliman, F., Glatt, C. E., Bath, K. G., Levita, L., Jones, R. M., Pattwell, S. S. et al. (2010). A genetic variant BDNF polymorphism alters extinction learning in both mouse and human. *Science*, 327, 863-866.
- Stark, K. D. & Laurent, J. (2001). Joint factor analysis of the childrens' depression inventory and the revised children's manifest anxiety scale. *Journal of Clinical Child Psychology*, 30, 552-567.
- Steer, R. A., Clark, D. A., Beck, A. T. & Ranieri, W. F. (1995). Common and specific dimensions of self-reported anxiety and depression: A replication. *Journal of Abnormal Psychology*, 104, 542-545.
- Stein, M. B., Simmons, A. N., Feinstein, J. S. & Paulus, M. P. (2007). Increased amygdala and insula activation during emotional processing in anxiety-prone subjects. *American Journal of Psychiatry*, 167, 318-327.
- Stjepanovic, D., Lorenzetti, V., Yücel, M., Hawi, Z. & Bellgrove, M. A. (2013). Human amygdala volume is predicted by common DNA variation in the stathmin and serotonin transporter genes. *Translational Psychiatry*, 3, e283, <http://doi.org/10.1038/tp.2013.41>.
- Stöber, J. (1995). Besorgnis: Ein Vergleich dreier Inventare zur Erfassung allgemeiner Sorgen. *Zeitschrift für Differentielle und Diagnostische Psychologie*, 16, 50-63.
- Stöber, J. (1998). Reliability and validity of two widely-used worry questionnaires: Self-report and self-peer convergence. *Personality and Individual Differences*, 24, 887-890.
- Tabbert, K., Stark, R., Kirsch, P. & Vaitl, D. (2005). Hemodynamic responses of the amygdala, the orbitofrontal cortex and the visual cortex during a fear conditioning paradigm. *International Journal of Psychophysiology*, 57, 15-23.
- Tabbert, K., Stark, R., Kirsch, P. & Vaitl, D. (2006). Dissociation of neural responses and skin conductance reactions during fear conditioning with and without awareness of stimulus contingencies. *NeuroImage*, 32, 761-770.

- Taylor, S., Zvolensky, M. J., Cox, B. J., Deacon, B., Heimberg, R. G., Ledley, D. R. et al. (2007). Robust dimensions of anxiety sensitivity: Development and initial validation of the Anxiety Sensitivity Index-3. *Psychological Assessment, 19*, 176-188.
- Teachman, B. A., Siedlecki, K. L. & Magee, J. C. (2007). Aging and symptoms of anxiety and depression: Structural invariance of the Tripartite Model. *Psychology and Aging, 22*, 160-170.
- Teich, A. H., McCabe, P. M., Gentile, C. G., Jarrell, T. W., Winters, R. W., Liskowsky, D. R. et al. (1988). Role of auditory cortex in the acquisition of differential heart rate conditioning. *Physiology and Behavior, 44*, 405-412.
- Thoenen, H. (1995). Neurotrophins and neuronal plasticity. *Science, 270*, 593-598.
- Tolin, D. F., Woods, C. M. & Abramowitz, J. S. (2003). Relationship between obsessive beliefs and obsessive-compulsive symptoms. *Cognitive Therapy and Research, 26*, 657-669.
- Torrents-Rodas, D., Fullana, M. A., Arias, B., Bonillo, A., Caseras, X., Andi3n, O. et al. (2012). Acquisition and generalization of fear conditioning are not modulated by the BDNF-val66met polymorphism in humans. *Psychophysiology, 49*, 713-719.
- Torrents-Rodas, D., Fullana, M. A., Bonillo, A., Caseras, X., Andi3n, O. & Torrubia, R. (2013). No effect of trait anxiety on differential fear conditioning or fear generalization. *Biological Psychology, 92*, 185-190.
- Tottenham, N., Tanaka, J. W., Leon, A. C., McCarry, T., Nurse, M., Hare, T. A. et al. (2009). The NimStim set of facial expressions: Judgments from untrained research participants. *Psychiatry Research, 168*, 242-249.
- Tully, P. J., Zajac, I. T. & Venning, A. J. (2009). The structure of anxiety and depression in a normative sample of younger and older Australian adolescents. *Journal of Abnormal Child Psychology, 37*, 717-726.
- Turk, C. L. & Mennin, D. S. (2011). Phenomenology of generalized anxiety disorder. *Psychiatric Annals, 41*, 72-78.
- Turner, C. M. & Barrett, P. M. (2003). Does age play a role in the structure of anxiety and depression in children and youths? An investigation of the Tripartite Model in three age cohorts. *Journal of Consulting and Clinical Psychology, 71*, 826-833.
- Turner, S. M., Beidel, D. C., Dancu, C. V. & Stanley, M. A. (1989). An empirically derived inventory to measure social fears and anxiety: The social phobia and anxiety inventory (SPAI). *Psychological Assessment: Journal of Consulting and Clinical Psychology, 1*, 35-40.
- Tyler, W. J., Alonso, M., Bramham, C. R. & Pozzo-Miller, L. D. (2002). From acquisition to consolidation: On the role of brain-derived neurotrophic factor signaling in hippocampal-dependent learning. *Learning and Memory, 9*, 224-237.
- Vázquez, A., Jiménez-Jiménez, F. J., García-Ruiz, P. & García-Urra, D. (1993). "Panic attacks" in Parkinson's disease. A long-term complication of levodopa therapy. *Acta Neurologica Scandinavica, 87*, 14-18.
- Verhagen, M., Meij, A. van der, Deurzen, P. A. van, Janzing, J. G., Arias-Vasquez, A., Buitelaar, J. K. et al. (2010). Meta-analysis of the BDNF val66met polymorphism in major depressive disorder: Effects of gender and ethnicity. *Molecular Psychiatry, 15*, 260-271.
- Vervliet, B., Kindt, M., Vansteenwegen, D. & Hermans, D. (2010a). Fear generalization in humans: Impact of prior non-fearful experiences. *Behaviour Research and Therapy, 48*, 1078-1084.
- Vervliet, B., Kindt, M., Vansteenwegen, D. & Hermans, D. (2010b). Fear generalization in humans: Impact of verbal instructions. *Behaviour Research and Therapy, 48*, 38-43.

- Vervliet, B., Vansteenwegen, D. & Eelen, P. (2006). Generalization gradients for acquisition and extinction in human contingency learning. *Experimental Psychology*, *53*, 132-142.
- Watson, D. (2005). Rethinking the mood and anxiety disorders: A quantitative hierarchical model for DSM-V. *Journal of Abnormal Psychology*, *114*, 522-536.
- Watson, D. & Clark, L. A. (1984). Negative affectivity: The disposition to experience aversive emotional states. *Psychological Bulletin*, *96*, 465-490.
- Watson, D., Clark, L. A. & Carey, G. (1988). Positive and negative affectivity and their relation to anxiety and depressive disorders. *Journal of Abnormal Psychology*, *97*, 346-353.
- Watson, D., Clark, L. A. & Tellegen, A. (1988). Development and validation of brief measures of positive and negative affect: The PANAS scales. *Journal of Personality and Social Psychology*, *54*, 1063-1070.
- Watson, D., Clark, L. A., Weber, K., Assenheimer, J. S., Strauss, M. E. & McCormick, R. A. (1995). Testing a tripartite model: II. Exploring the symptom structure of anxiety and depression in student, adult, and patient samples. *Journal of Abnormal Psychology*, *104*, 15-25.
- Watson, D., Weber, K., Assenheimer, J. S., Clark, L. E., Strauss, M. E. & McCormick, R. A. (1995). Testing a tripartite model: I. Evaluating the convergent and discriminant validity of anxiety and depression symptom scales. *Journal of Abnormal Psychology*, *104*, 3-14.
- Weinshilboum, R. M., Otterness, D. M. & Szumlanski, C. L. (1999). Methylation pharmacogenetics: Catechol O-methyltransferase, thiopurine methyltransferase, and histamine N-methyltransferase. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, *39*, 19-52.
- Wheaton, M. G., Deacon, B. J., McGrath, P. B., Berman, N. C. & Abramowitz, J. S. (2012). Dimensions of anxiety sensitivity in the anxiety disorders: Evaluation of the ASI-3. *Journal of Anxiety Disorders*, *26*, 401-408.
- Wichers, M., Kenis, G., Jacobs, N., Myin-Germeys, I., Schruers, K., Mengelers, R. et al. (2008). The psychology of psychiatric genetics: Evidence that positive emotions in females moderate genetic sensitivity to social stress associated with the BDNF val66met polymorphism. *Journal of Abnormal Psychology*, *117*, 699-704.
- Wild, J. M. & Blampied, N. M. (1972). Hippocampal lesions and stimulus generalization in rats. *Physiology of Behavior*, *9*, 505-511.
- Wilensky, A. E., Schafe, G. E., Kristensen, M. P. & LeDoux, J. E. (2006). Rethinking the fear circuit: The central nucleus of the amygdala is required for the acquisition, consolidation and expression of Pavlovian fear conditioning. *Journal of Neuroscience*, *26*, 12387-12396.
- Woo, J.-M., Yoon, K.-S., Choi, Y.-H., Oh, K.-S., Lee, Y.-S. & Yu, B.-H. (2004). The association between panic disorder and the L/L genotype of catechol-O-methyltransferase. *Journal of Psychiatric Research*, *38*, 365-370.
- Woo, J.-M., Yoon, K.-S. & Yu, B.-H. (2002). Catechol O-methyltransferase genetic polymorphism in panic disorder. *American Journal of Psychiatry*, *159*, 1785-1787.
- Xu, K., Ernst, M. & Goldman, D. (2006). Imaging genomics applied to anxiety, stress response, and resiliency. *Neuroinformatics*, *4*, 51-64.
- Yu, H., Wang, Y., Pattwell, S., Jing, D., Liu, T., Zhang, Y. et al. (2009). Variant BDNF val66met polymorphism affects extinction of conditioned aversive memory. *The Journal of Neuroscience*, *29*, 4056-4064.

- Zelinski, E. L., Hong, N. S., Tyndall, A. V., Halsall, B. & McDonald, R. J. (2010). Prefrontal cortical contributions during discriminative fear conditioning, extinction, and spontaneous recovery in rats. *Experimental Brain Research*, 203, 285-297.
- Zhang, W.-N., Bast, T. & Feldon, J. (2001). The ventral hippocampus and fear conditioning in rats: Different anterograde amnesias of fear after infusion of N-methyl-D-aspartate or its noncompetitive antagonist MK-801 into the ventral hippocampus. *Behavioural Brain Research*, 126, 159-174.
- Zimny, G. H., Pawlick, G. F. & Saur, D. P. (1969). Effects of stimulus order and novelty on orienting responses. *Psychophysiology*, 6, 166-173.
- Zinbarg, R. E. & Mohlman, J. (1998). Individual differences in the acquisition of affectively valenced associations. *Journal of Personality and Social Psychology*, 74, 1024-1040.
- Zintzaras, E. & Sakelaridis, N. (2007). Is 472G/A catechol-O-methyl-transferase gene polymorphism related to panic disorder? *Psychiatric Genetics*, 17, 267-273.
- Zubieta, J.-K., Heitzeg, M. M., Smith, Y. R., Bueller, J. A., Xu, K., Xu, Y. et al. (2003). COMT val158met genotype affects μ -opioid neurotransmitter responses to a pain stressor. *Science*, 299, 1240-1243.

8 ANHANG

- A Tabellen
- B Verteilung der Fragebögen im Faktorenraum
- C *COMT* Val158Met - Geschlechtsspezifische Auswertung
- D Probandeninformation und Einverständnis
- E Fragebogen - Soziodemographische Angaben
- F Publikationen
- G Curriculum Vitae
- H Eidesstattliche Erklärung

A. Tabellen

Tabelle A-1. Bewertung von Valenz, Arousal und Kontingenzerwartung sowie Hautleitfähigkeitsreaktion SCR während der Furchtakquisition und des Generalisierungstests, stratifiziert nach dem Faktor Angst (hoch vs. niedrig ängstlich). Mittelwerte mit Standardabweichungen (in Klammern).

		Valenz		Arousal		Kontingenzerwartung (%)		SCR (μ S)	
		<i>niedrig ängstlich</i> <i>n=31</i>	<i>hoch ängstlich</i> <i>n=31</i>	<i>niedrig ängstlich</i> <i>n=31</i>	<i>hoch ängstlich</i> <i>n=31</i>	<i>niedrig ängstlich</i> <i>n=31</i>	<i>hoch ängstlich</i> <i>n=31</i>	<i>niedrig ängstlich</i> <i>n=21</i>	<i>hoch ängstlich</i> <i>n=19</i>
Präakquisition	CS+	5.26 (1.77)	4.68 (1.80)	2.84 (1.71)	4.65 (2.29)	40.32 (27.63)	49.35 (32.45)	0.118 (0.124)	0.071 (0.098)
	CS-	5.45 (1.31)	4.38 (1.76)	2.65 (1.82)	4.03 (2.20)	28.06 (21.51)	42.26 (29.41)	0.081 (0.091)	0.066 (0.087)
Akquisition 1	CS+	4.26 (1.83)	3.48 (1.82)	5.23 (2.26)	6.19 (2.18)	63.87 (26.67)	72.90 (25.19)	0.100 (0.080)	0.135 (0.146)
	CS-	5.81 (1.64)	5.23 (1.84)	2.35 (1.72)	3.90 (1.87)	23.23 (19.90)	34.19 (27.18)	0.088 (0.124)	0.089 (0.091)
Akquisition 2	CS+	3.90 (1.94)	3.06 (1.97)	5.55 (2.43)	7.00 (1.48)	77.74 (25.13)	77.42 (25.56)	0.114 (0.117)	0.102 (0.148)
	CS-	6.19 (1.60)	5.87 (1.93)	2.74 (1.97)	3.48 (1.98)	17.10 (15.32)	26.13 (26.16)	0.073 (0.092)	0.059 (0.099)
Akquisition 3	CS+	3.61 (1.89)	2.97 (1.92)	5.35 (2.44)	6.81 (1.82)	81.29 (18.75)	54.52 (19.97)	0.102 (0.109)	0.112 (0.090)
	CS-	6.55 (1.36)	6.03 (1.82)	2.55 (2.23)	3.10 (1.56)	13.55 (16.24)	16.13 (21.71)	0.041 (0.058)	0.043 (0.060)
Generalisierung	CS+	4.32 (1.94)	3.26 (1.59)	4.32 (2.31)	6.45 (1.86)	64.51 (26.18)	72.90 (21.16)	0.064 (0.097)	0.096 (0.119)
	GS1	5.32 (1.81)	4.58 (1.46)	3.94 (2.24)	4.71 (2.00)	30.65 (25.42)	38.71 (28.95)	0.037 (0.038)	0.045 (0.063)
	GS2	6.87 (1.43)	5.39 (1.50)	2.45 (1.77)	3.65 (1.82)	7.42 (12.64)	20.32 (19.58)	0.059 (0.100)	0.081 (0.095)
	GS3	6.97 (1.60)	6.35 (1.31)	2.13 (1.88)	2.84 (1.44)	6.45 (14.27)	12.90 (14.88)	0.047 (0.049)	0.051 (0.076)
	GS4	6.74 (1.46)	6.48 (1.41)	1.90 (1.56)	2.81 (1.49)	3.87 (9.89)	9.68 (13.29)	0.053 (0.066)	0.047 (0.061)
	CS-	6.71 (1.75)	6.16 (1.71)	1.90 (1.72)	3.03 (1.80)	3.23 (9.45)	6.77 (13.76)	0.062 (0.095)	0.030 (0.035)

CS = konditionierter Stimulus, GS1 - GS4 = Generalisierungsstimulus 1 bis 4.

Tabelle A-2. Weibliche Stichprobe: Bewertung von Valenz, Arousal und Kontingenzerwartung sowie Hautleitfähigkeitsreaktion SCR während der Furchtakquisition und des Generalisierungstests, stratifiziert nach dem *Stathmin1* Genotyp (TT vs. CT vs. CC). Mittelwerte mit Standardabweichungen (in Klammern).

		Valenz			Arousal			Kontingenzerwartung (%)			SCR (μ S)	
		TT n=9	CT n=30	CC n=22	TT n=9	CT n=30	CC n=22	TT n=9	CT n=30	CC n=22	T+ n = 17	CC n = 13
Präakquisition	CS+	5.22 (1.39)	4.97 (1.77)	5.27 (2.10)	2.89 (1.69)	3.93 (2.32)	3.50 (1.90)	43.33 (20.00)	60.67 (29.82)	41.36 (27.30)	0.176 (0.157)	0.074 (0.097)
	CS-	5.56 (1.24)	4.73 (1.87)	5.23 (1.90)	2.89 (1.54)	3.67 (2.28)	3.64 (2.01)	33.33 (24.49)	47.33 (27.03)	39.09 (28.27)	0.121 (0.187)	0.034 (0.059)
Akquisition 1	CS+	4.33 (2.12)	3.53 (1.11)	3.59 (1.79)	5.56 (2.46)	6.30 (1.58)	6.36 (2.26)	68.89 (24.72)	69.67 (25.80)	64.55 (24.44)	0.112 (0.114)	0.134 (0.127)
	CS-	6.22 (1.30)	5.77 (1.65)	5.91 (2.14)	2.00 (0.87)	3.50 (1.98)	2.86 (1.67)	22.22 (20.48)	38.33 (25.06)	30.91 (22.66)	0.059 (0.078)	0.072 (0.091)
Akquisition 2	CS+	3.44 (2.35)	3.33 (1.95)	2.95 (1.73)	6.11 (2.93)	6.63 (1.63)	6.55 (2.06)	74.44 (30.46)	81.67 (18.02)	78.64 (22.32)	0.144 (0.146)	0.147 (0.153)
	CS-	6.89 (1.45)	5.83 (2.07)	6.45 (2.09)	2.11 (1.17)	3.37 (2.22)	2.50 (1.47)	10,00 (8.66)	29.67 (27.48)	22.73 (16.67)	0.065 (0.084)	0.061 (0.092)
Akquisition 3	CS+	3.44 (1.94)	3.33 (1.84)	2.95 (1.81)	6.33 (2.45)	6.47 (1.66)	6.23 (2.51)	72.22 (30.73)	88.00 (12.43)	82.73 (23.34)	0.112 (0.117)	0.143 (0.167)
	CS-	7.00 (1.32)	5.97 (1.96)	6.55 (1.63)	2.00 (1.00)	3.23 (1.91)	2.45 (1.44)	11.11 (11.67)	22.33 (24.73)	12.27 (16.31)	0.037 (0.069)	0.052 (0.096)
Generalisierung	CS+	3.56 (1.33)	4.03 (1.47)	3.23 (1.90)	5.11 (2.76)	5.87 (2.18)	6.16 (2.26)	75.56 (21.86)	72.00 (29.52)	75.45 (18.96)	0.045 (0.062)	0.074 (0.119)
	GS1	5.44 (1.94)	5.23 (1.36)	4.73 (1.91)	3.78 (2.22)	4.50 (1.98)	5.45 (2.09)	23.33 (20.62)	40.00 (32.70)	48.64 (27.48)	0.043 (0.054)	0.047 (0.074)
	GS2	6.67 (1.41)	5.90 (1.54)	5.91 (1.74)	2.67 (1.80)	3.40 (1.82)	3.14 (1.78)	10.00 (13.23)	18.00 (20.58)	25.45 (23.24)	0.055 (0.079)	0.051 (0.089)
	GS3	7.00 (1.66)	6.53 (1.53)	6.64 (1.50)	2.22 (1.99)	2.87 (1.70)	2.64 (1.29)	6.67 (8.66)	12.67 (15.52)	17.73 (18.50)	0.030 (0.032)	0.041 (0.069)
	GS4	7.44 (1.01)	6.47 (1.55)	6.82 (1.47)	1.78 (1.39)	2.80 (1.77)	2.36 (1.29)	3.33 (7.07)	10.67 (13.63)	16.36 (17.61)	0.039 (0.071)	0.034 (0.040)
	CS-	7.00 (1.66)	6.07 (1.87)	6.50 (2.20)	1.89 (1.17)	2.87 (1.87)	2.36 (1.43)	1.11 (3.33)	8.33 (12.89)	10.00 (17.46)	0.016 (0.036)	0.024 (0.028)

CS = konditionierter Stimulus, GS1 - GS4 = Generalisierungstimulus 1 bis 4.

Tabelle A-3. Männliche Stichprobe: Bewertung von Valenz, Arousal und Kontingenzerwartung sowie Hautleitfähigkeitsreaktion SCR während der Furchtakquisition und des Generalisierungstests, stratifiziert nach dem Stathmin 1 Genotyp (TT vs. CT vs. CC). Mittelwerte mit Standardabweichungen (in Klammern).

		Valenz			Arousal			Kontingenzerwartung (%)			SCR (μ S)		
		TT n = 13	CT n = 29	CC n = 14	TT n = 13	CT n = 29	CC n = 14	TT n = 13	CT n = 29	CC n = 14	TT n = 10	CT n = 18	CC n = 9
Präakquisition	CS+	5.92 (2.14)	4.07 (1.60)	5.00 (1.62)	4.08 (2.10)	4.69 (2.32)	3.57 (1.99)	40.00 (27.99)	53.10 (23.01)	35.00 (33.91)	0.054 (0.138)	0.091 (0.077)	0.052 (0.063)
	CS-	5.54 (2.07)	5.38 (1.40)	4.86 (1.17)	3.77 (2.49)	3.55 (1.96)	3.57 (1.83)	37.69 (23.86)	32.07 (23.81)	42.14 (29.92)	0.105 (0.091)	0.069 (0.075)	0.060 (0.080)
Akquisition 1	CS+	3.69 (1.89)	3.52 (2.03)	3.64 (1.22)	6.77 (1.54)	6.21 (1.97)	5.29 (2.40)	76.15 (25.99)	66.21 (22.43)	76.43 (19.06)	0.144 (0.128)	0.152 (0.112)	0.083 (0.084)
	CS-	5.54 (2.22)	5.83 (1.26)	5.86 (1.56)	4.46 (2.26)	3.66 (1.97)	2.86 (1.35)	31.54 (21.15)	26.21 (18.21)	37.86 (32.15)	0.117 (0.138)	0.105 (0.122)	0.067 (0.048)
Akquisition 2	CS+	2.85 (1.46)	3.38 (2.03)	3.86 (1.41)	7.00 (1.41)	6.52 (1.68)	5.42 (2.03)	84.62 (18.08)	75.17 (21.48)	77.86 (22.59)	0.127 (0.161)	0.109 (0.126)	0.137 (0.166)
	CS-	6.38 (1.85)	5.86 (1.46)	5.57 (1.28)	4.38 (2.26)	3.28 (2.05)	3.29 (1.64)	26.15 (23.29)	20.00 (17.73)	32.14 (30.17)	0.063 (0.102)	0.040 (0.045)	0.082 (0.108)
Akquisition 3	CS+	2.69 (1.49)	3.90 (2.55)	3.71 (1.38)	6.54 (1.71)	6.66 (1.86)	5.50 (2.03)	83.85 (13.25)	79.31 (22.03)	85.71 (23.44)	0.130 (0.119)	0.090 (0.072)	0.158 (0.122)
	CS-	6.85 (1.86)	6.14 (1.77)	6.43 (1.60)	3.54 (2.76)	3.00 (2.04)	2.50 (1.29)	14.62 (17.13)	16.90 (18.92)	24.29 (32.98)	0.038 (0.072)	0.052 (0.061)	0.070 (0.072)
Generalisierung	CS+	3.15 (2.06)	3.62 (1.59)	4.50 (1.56)	5.38 (2.63)	6.17 (1.95)	4.79 (1.93)	74.62 (15.61)	68.28 (18.34)	63.57 (21.70)	0.157 (0.122)	0.110 (0.121)	0.092 (0.093)
	GS1	4.69 (2.06)	4.90 (1.50)	6.00 (1.47)	4.62 (2.26)	4.55 (2.08)	3.21 (1.85)	43.08 (27.20)	32.41 (23.85)	28.57 (29.05)	0.033 (0.032)	0.050 (0.050)	0.044 (0.041)
	GS2	6.08 (2.02)	5.97 (1.68)	6.29 (1.64)	3.85 (2.44)	3.31 (1.73)	2.79 (1.81)	19.23 (21.78)	18.62 (22.48)	9.29 (12.69)	0.094 (0.104)	0.058 (0.048)	0.039 (0.046)
	GS3	6.69 (1.49)	6.48 (1.48)	6.36 (1.22)	3.54 (2.30)	2.59 (1.57)	2.43 (2.06)	13.08 (17.50)	8.97 (12.35)	8.57 (12.92)	0.056 (0.071)	0.039 (0.038)	0.071 (0.068)
	GS4	6.62 (1.50)	6.10 (1.68)	6.21 (1.63)	2.92 (1.98)	2.34 (1.23)	2.36 (1.50)	8.46 (14.63)	8.28 (11.04)	6.43 (9.29)	0.044 (0.054)	0.059 (0.052)	0.033 (0.047)
	CS-	6.92 (1.85)	6.10 (1.68)	5.93 (1.90)	2.92 (2.40)	2.55 (1.40)	2.43 (1.74)	5.38 (8.77)	8.28 (10.71)	5.71 (10.89)	0.025 (0.020)	0.051 (0.062)	0.065 (0.069)

CS = konditionierter Stimulus, GS1 - GS4 = Generalisierungsstimulus 1 bis 4.

Tabelle A-4. Bewertung von Valenz, Arousal und Kontingenzerwartung sowie Hautleitfähigkeitsreaktion SCR während der Furchtakquisition und des Generalisierungstests, stratifiziert nach dem COMT Val158Met Genotyp (Met/Met vs. Val/Met vs. Val/Val). Mittelwerte mit Standardabweichungen (in Klammern).

		Valenz			Arousal			Kontingenzerwartung (%)			SCR (μ S)		
		Met/Met n=34	Val/Met n=62	Val/Val n=26	Met/Met n=34	Val/Met n=62	Val/Val n=26	Met/Met n=34	Val/Met n=62	Val/Val n=26	Met/Met n=18	Val/Met n=38	Val/Val n=16
Präakquisition	CS+	4.50 (1.71)	5.24 (1.79)	4.88 (2.03)	4.56 (2.18)	3.55 (2.02)	3.85 (2.24)	47.65 (27.31)	49.19 (29.21)	41.92 (29.94)	0.103 (0.110)	0.099 (0.125)	0.090 (0.115)
	CS-	4.97 (1.42)	5.31 (1.72)	4.88 (1.90)	3.79 (1.94)	3.18 (1.98)	4.38 (2.37)	40.59 (27.74)	39.35 (25.73)	37.31 (29.06)	0.073 (0.092)	0.084 (0.132)	0.082 (0.086)
Akquisition 1	CS+	3.38 (1.23)	3.84 (1.79)	3.62 (1.92)	6.65 (1.07)	5.69 (2.27)	6.54 (2.04)	69.12 (23.66)	66.45 (23.55)	73.46 (26.67)	0.114 (0.110)	0.135 (0.117)	0.127 (0.107)
	CS-	5.76 (1.74)	6.02 (1.61)	5.62 (1.81)	3.21 (1.87)	3.00 (1.71)	4.12 (2.14)	35.88 (25.60)	30.65 (22.89)	30.00 (23.49)	0.072 (0.101)	0.088 (0.096)	0.094 (0.114)
Akquisition 2	CS+	3.38 (1.79)	3.40 (1.92)	3.23 (1.90)	6.74 (1.56)	6.02 (2.04)	6.81 (1.83)	80.29 (20.07)	76.13 (23.07)	80.77 (20.77)	0.158 (0.157)	0.109 (0.124)	0.151 (0.158)
	CS-	6.15 (1.83)	6.21 (1.66)	5.69 (2.04)	3.53 (2.12)	2.71 (1.67)	3.85 (2.19)	27.35 (26.21)	22.74 (20.90)	23.08 (21.12)	0.100 (0.114)	0.055 (0.086)	0.049 (0.057)
Akquisition 3	CS+	3.44 (1.99)	3.52 (2.03)	3.50 (2.16)	6.59 (1.89)	6.08 (2.23)	6.42 (1.65)	84.41 (20.48)	84.03 (18.68)	77.31 (26.01)	0.135 (0.110)	0.114 (0.123)	0.128 (0.112)
	CS-	6.32 (1.84)	6.60 (1.61)	6.04 (1.97)	3.00 (1.92)	2.58 (1.69)	3.35 (2.06)	22.35 (26.86)	16.29 (20.34)	12.31 (13.94)	0.073 (0.081)	0.043 (0.068)	0.031 (0.057)
Generalisierung	CS+	3.68 (1.57)	3.87 (1.85)	3.50 (1.58)	6.35 (1.86)	5.29 (2.44)	5.92 (1.92)	70.88 (26.21)	69.84 (23.08)	72.31 (19.66)	0.069 (0.077)	0.101 (0.115)	0.107 (0.118)
	GS1	5.15 (1.65)	5.18 (1.55)	4.88 (1.95)	4.76 (2.15)	4.08 (2.08)	5.04 (1.93)	35.88 (32.67)	35.48 (28.27)	45.38 (23.53)	0.050 (0.057)	0.051 (0.065)	0.040 (0.043)
	GS2	6.50 (1.50)	5.97 (1.59)	5.65 (1.83)	3.15 (1.76)	2.97 (1.71)	3.77 (2.20)	14.71 (21.49)	19.03 (22.52)	21.54 (18.70)	0.066 (0.078)	0.065 (0.086)	0.059 (0.075)
	GS3	6.79 (1.20)	6.58 (1.40)	6.35 (1.79)	2.71 (1.85)	2.52 (1.59)	3.08 (1.90)	8.53 (12.82)	12.26 (16.83)	16.92 (16.19)	0.058 (0.062)	0.051 (0.066)	0.028 (0.028)
	GS4	6.32 (1.51)	6.63 (1.48)	6.46 (1.75)	2.44 (1.58)	2.35 (1.48)	2.81 (1.58)	6.76 (8.78)	10.97 (15.44)	12.69 (15.64)	0.070 (0.071)	0.035 (0.063)	0.039 (0.056)
	CS-	6.03 (1.59)	6.31 (2.00)	6.58 (1.92)	2.68 (1.74)	2.37 (1.59)	3.00 (1.90)	4.71 (7.88)	8.71 (13.97)	7.69 (12.10)	0.074 (0.072)	0.033 (0.063)	0.020 (0.033)

CS = konditionierter Stimulus, GS1 - GS4 = Generalisierungsstimulus 1 bis 4.

Tabelle A-5. Bewertung von Valenz, Arousal und Kontingenzerwartung sowie Hautleitfähigkeitsreaktion SCR während der Furchtakquisition und des Generalisierungstests, stratifiziert nach dem BDNF Val66Met Genotyp (Met+ vs. Val/Val). Mittelwerte mit Standardabweichungen (in Klammern).

		Valenz		Arousal		Kontingenzerwartung (%)		SCR (μ S)	
		Met+ n=38	Val/Val n=81	Met+ n=38	Val/Val n=81	Met+ n=38	Val/Val n=81	Met+ n=21	Val/Val n=49
Präakquisition	CS+	4.57 (1.86)	4.99 (1.85)	4.00 (2.05)	3.86 (2.22)	50.53 (27.50)	45.56 (29.83)	0.083 (0.119)	0.104 (0.120)
	CS-	5.61 (1.52)	4.88 (1.73)	3.29 (2.04)	3.79 (2.12)	35.00 (25.44)	40.62 (26.90)	0.098 (0.092)	0.074 (0.123)
Akquisition 1	CS+	3.66 (1.65)	3.65 (1.73)	5.95 (1.99)	6.28 (2.01)	72.37 (16.51)	67.16 (27.35)	0.157 (0.113)	0.118 (0.112)
	CS-	5.89 (1.90)	5.83 (1.58)	3.45 (2.11)	3.27 (1.80)	30.26 (22.72)	32.35 (24.15)	0.068 (0.103)	0.094 (0.100)
Akquisition 2	CS+	3.37 (1.67)	3.30 (1.96)	6.03 (2.07)	6.59 (1.82)	80.79 (14.96)	77.04 (24.57)	0.109 (0.126)	0.143 (0.148)
	CS-	6.34 (1.71)	6.04 (1.79)	3.24 (2.14)	3.14 (1.88)	21.58 (19.52)	24.94 (23.72)	0.063 (0.094)	0.068 (0.090)
Akquisition 3	CS+	3.58 (1.84)	3.38 (2.11)	6.00 (2.05)	6.51 (1.99)	85.00 (14.28)	81.23 (23.63)	0.132 (0.143)	0.120 (0.105)
	CS-	6.74 (1.72)	6.27 (1.72)	3.05 (2.23)	2.75 (1.75)	17.89 (20.69)	16.54 (21.98)	0.062 (0.089)	0.040 (0.061)
Generalisierung	CS+	3.79 (1.66)	3.69 (1.76)	5.55 (2.48)	5.88 (2.07)	69.74 (22.36)	71.23 (23.42)	0.105 (0.135)	0.086 (0.093)
	GS1	5.13 (1.46)	5.10 (1.78)	4.29 (2.08)	4.59 (2.11)	33.16 (27.12)	39.63 (28.74)	0.028 (0.031)	0.055 (0.065)
	GS2	6.18 (1.61)	5.99 (1.66)	3.08 (1.88)	3.31 (1.83)	17.11 (21.30)	19.51 (21.79)	0.068 (0.091)	0.063 (0.078)
	GS3	6.92 (1.32)	6.47 (1.48)	2.58 (1.57)	2.80 (1.81)	10.00 (12.73)	13.58 (17.20)	0.044 (0.047)	0.051 (0.064)
	GS4	6.74 (1.22)	6.47 (1.65)	2.29 (1.37)	2.60 (1.60)	7.63 (8.83)	11.48 (15.98)	0.036 (0.051)	0.049 (0.070)
	CS-	6.66 (1.65)	6.19 (1.95)	2.29 (1.78)	2.74 (1.67)	5.79 (9.19)	8.15 (13.43)	0.030 (0.045)	0.046 (0.070)

CS = konditionierter Stimulus, GS1 - GS4 = Generalisierungsstimulus 1 bis 4.

B. Verteilung der Fragebögen im Faktorenraum

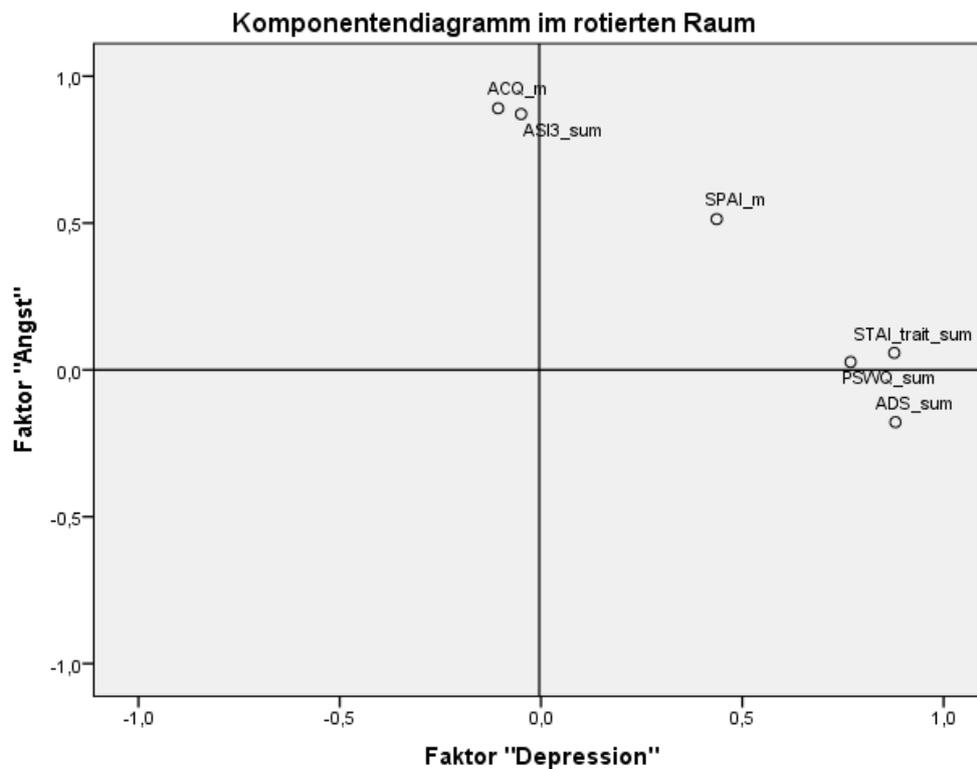


Abbildung B. Verteilung der Fragebögen im Faktorenraum nach Promaxrotation.

Während der ASI-3 und ACQ nahe beim Angstfaktor angeordnet sind, laden der STAI-Trait, PSWQ und ADS auf den Faktor Depression. Der SPAI liegt zwischen beiden Faktoren.

ASI-3_sum = Angstsensitivitätsindex 3, ACQ_sum = Agoraphobic Cognitions Questionnaire, SPAI_m = Social Phobia and Anxiety Inventory, STAI_trait_sum = State Trait Angstinventar - Trait Skala, PSWQ_sum = Penn State Worry Questionnaire, ADS_sum = Allgemeine Depressionsskala.

C. COMT Val158Met - Geschlechtsspezifische Auswertung

C-1 Weibliche Stichprobe

C-1.1 Furchtakquisition

C-1.1.1 Verbale Maße

Es ergab sich je eine Gruppengröße von $n = 19$ COMT 158Met Homozygoten, $n = 33$ Val/Met Trägern und $n = 12$ Val Homozygoten. In der Bewertung des UCS ergaben sich keine Unterschiede zwischen den Genotypgruppen sowohl für die Bewertung der Valenz ($F(2, 61) = 0.57, p = .571$) als auch des Arousals ($F(2, 61) = 1.19, p = .310$).

Präakquisition:

Während der Präakquisition ergaben sich für den CS+ keine signifikanten Unterschiede in der Bewertung der Valenz ($F(2, 61) = 0.77, p = .468$) und der Kontingenzerwartung ($F(2, 61) = 0.12, p = .884$). Für das Arousal zeigte sich ein signifikanter Unterschied ($F(2, 61) = 3.50, p = .037$): Dabei stuften die COMT 158Met Homozygoten das Arousal des CS+ im Vergleich zur Val/Met-Gruppe signifikant höher ein (Differenz = 1.42; $p = .047$). Für den CS- unterschied sich die Bewertung der Valenz ($F(2, 61) = 0.18, p = .832$), des Arousals ($F(2, 61) = 0.87, p = .426$) und der Kontingenzerwartung ($F(2, 61) = 0.10, p = .903$) nicht. Zwischen den Gengruppen ergaben sich keine Unterschiede in der CS-Differenzierung ($F(2, 61) = 0.10 - 0.90$, alle $p > .05$).

Akquisition:

Im ALM mit Messwiederholung ergab sich ein signifikanter Haupteffekt *Zeit* für das Arousal ($F(2.32, 141.56) = 18.56, p < .001$) und die Kontingenzerwartung ($F(2.12, 129.37) = 3.02, p = .049$), ein signifikanter Haupteffekt *Stimulus* für die Valenz ($F(1, 61) = 50.80, p < .001$), das Arousal ($F(1, 61) = 100.40, p < .001$) und die Kontingenzerwartung ($F(1, 61) = 301.54, p < .001$) sowie eine signifikante Interaktion *Zeit* × *Stimulus* für die Valenz ($F(2.45, 149.27) = 35.12, p < .001$), das Arousal ($F(2.34, 142.45) = 55.13, p < .001$) und die Kontingenzerwartung ($F(1.97, 120.35) = 58.24, p < .001$). Des Weiteren ergaben sich, unter Einbezug des Genotyps, für die Valenz keine signifikanten Interaktionen *Zeit* × *COMT* ($F(4.65, 141,93) = 0.66, p = .641$), *Stimulus* × *COMT* ($F(2, 61) = 0.27, p = .761$) und *Zeit* × *Stimulus* × *COMT* ($F(4.89, 149.27) = 0.72, p = .605$). Für das Arousal waren die Interaktionen *Zeit* × *COMT* ($F(4.64, 141.56) = 0.22, p = .944$), *Stimulus* × *COMT* ($F(2, 61) = 1.22, p = .303$) und *Zeit* × *Stimulus* × *COMT* ($F(4.67, 142.45) = 0.21, p = .953$) ebenfalls nicht signifikant. Auch bei der Kontingenzerwartung erwiesen sich die Interaktionen *Zeit* × *COMT* ($F(4.24, 129,37) = 0.74, p = .577$), *Stimulus* × *COMT* ($F(2, 61) = 0.03, p = .$) und *Zeit* × *Stimulus* × *COMT* ($F(3.95,$

120.35) = 0.57, $p = .686$) nicht als signifikant. In allen drei Aquisitionsblöcken zeigten sich für die CS+/CS- Differenzen keine Unterschiede zwischen den Gengruppen (alle $p > .05$).

C-1.1.2 SCR

Nach Ausschluss der Nonresponder ergab sich je eine Gruppengröße von $n = 9$ COMT 158Met Homozygoten, $n = 18$ Val/Met Trägern und $n = 6$ Val Homozygoten.

Präakquisition:

Während der Präakquisition zeigten sich keine Unterschiede in der Hautleitfähigkeitsreaktion zwischen den drei COMT Val158Met Gruppen, sowohl für den CS+ ($F(2, 30) = 0.04$, $p = .958$) als auch für den CS- ($F(2, 30) = 0.97$, $p = .392$). Es ergaben sich zudem keine Unterschiede in der CS+ > CS- Differenz zwischen den Genotypgruppen ($F(2, 30) = 1.82$, $p = .180$).

Akquisition:

Das ALM mit Messwiederholung ergab einen signifikanten Haupteffekt *Zeit* ($F(3, 90) = 10.65$, $p < .001$). Der Haupteffekt *Stimulus* ($F(1, 30) = 0.001$, $p = .975$) und die Interaktion *Zeit* × *Stimulus* ($F(3, 90) = 0.01$, $p = .613$) waren nicht signifikant. Ebenfalls nicht signifikant waren die Interaktionen *Zeit* × *COMT* ($F(6, 90) = 0.84$, $p = .544$), *Stimulus* × *COMT* ($F(2, 30) = 0.78$, $p = .470$) und *Zeit* × *Stimulus* × *COMT* ($F(6, 90) = 0.62$, $p = .717$). Auch ergaben sich keine signifikanten Unterschiede der CS+ > CS- Differenzierung zwischen den Gengruppen ($F(2, 69) = 0.09 - 0.72$, alle $p > .05$).

C-1.2. Generalisierungstest

C-1.2.1 Verbale Maße

Die Gruppengröße betrug $n = 19$ COMT 158Met Homozygote, $n = 33$ Val/Met Träger und $n = 12$ COMT 158Val Homozygote. Die ALM mit Messwiederholung ergaben einen signifikanten Haupteffekt *Stimulus* für die Valenz ($F(3.11, 189.70) = 47.82$; $p < .001$), das Arousal ($F(2.77, 169.23) = 169.23$; $p < .001$) und die Kontingenzerwartung ($F(2.78, 169.77) = 131.99$; $p < .001$). Für alle Maße waren lineare und quadratische, für die Kontingenzerwartung zusätzlich kubische, Kontraste signifikant (alle $p < .01$). Der Omnibustest (Wilks-Lambda) ergab eine signifikante Interaktion mit dem COMT Genotyp für das Arousal ($F(10, 114) = 2.39$; $p = .013$), jedoch nicht für die Valenz ($F(10, 114) = 1.11$; $p = .365$) und die Kontingenzerwartung ($F(10, 114) = 0.63$; $p = .789$).

Valenz:

In der Gruppe der COMT 158Met Homozygoten ergab die explorative Analyse einen signifikanten Haupteffekt *Stimulus* ($F(1.93, 34.70) = 19.98$, $p < .001$) mit linearen ($F(1, 18) = 22.11$, $p < .001$) und quadratischen ($F(1, 18) = 55.37$, $p < .001$) Anteilen im Kurvenverlauf. Für die Val/Met-Träger erwies sich der Haupteffekt *Stimulus* ($F(2.91, 93.21) = 21.99$, $p < .001$), mit linearen ($F(1, 32)$

= 45.17, $p < .001$) und quadratischen ($F(1, 32) = 19.01$, $p < .001$) Kontrasten, als signifikant. Bei den Versuchspersonen homozygot für das *COMT* 158Val Allel zeigte sich ebenfalls ein signifikanter Haupteffekt *Stimulus* ($F(5, 55) = 10.48$, $p < .001$) mit linearen ($F(1, 11) = 17.85$, $p = .001$) und quadratischen ($F(1, 11) = 13.74$, $p = .003$) Anteilen im Kurvenverlauf.

Die t -Tests für abhängige Stichproben ergaben nach FDR-Korrektur (Kriterium = .017) für alle drei Genotypgruppen eine signifikante CS+ < CS- Differenz (Met/Met: Differenz = 2.89; $t(18) = 4.77$, $p < .001$; Val/Met: Differenz = 2.24; $t(32) = 4.89$, $p < .001$; Val/Val: Differenz = 3.25; $t(11) = 4.12$, $p = .002$) und belegen somit eine Aufrechterhaltung der konditionierten Furchtreaktion über den Generalisierungstest hinweg. Ebenfalls war für die Träger des *COMT* 158Met Allels die Valenz des GS1 im Vergleich zum CS- signifikant negativer (Met/Met: Differenz = 1.58; $t(18) = 2.80$, $p = .012$; Val/Met: Differenz = 0.94; $t(32) = 3.22$, $p = .003$) nicht jedoch für die *COMT* 158Val Homozygoten (Differenz = 1.58; $t(11) = 1.91$, $p = .083$). Die Betrachtung der absoluten Differenzen zeigte jedoch identische Werte für die homozygoten Träger des *COMT* 158Met und des *COMT* 158Val Allels.

Arousal:

In der Gruppe der *COMT* 158Met Homozygoten ergab sich ein signifikanter Haupteffekt *Stimulus* ($F(2.23, 40.10) = 39.77$, $p < .001$) mit einem linearen ($F(1, 18) = 61.46$, $p < .001$) und quadratischen ($F(1, 18) = 73.74$, $p < .001$) Anteil im Kurvenverlauf. Für die Val/Met Träger war der Haupteffekt *Stimulus* ($F(2.63, 84.30) = 25.48$, $p < .001$), mit entsprechenden linearen ($F(1, 32) = 38.87$, $p < .001$) und quadratischen ($F(1, 32) = 20.01$, $p < .001$) Kontrasten, signifikant. Bei den *COMT* 158Val Homozygoten zeigte sich ebenfalls ein signifikanter Haupteffekt *Stimulus* ($F(2.67, 29.33) = 19.95$, $p < .001$) mit linearen ($F(1, 11) = 44.30$, $p < .001$) und quadratischen ($F(1, 11) = 7.17$, $p = .021$) Anteilen im Kurvenverlauf.

Die t -Test für abhängige Stichproben ergaben nach FDR-Korrektur (Kriterium = .001) für alle drei Genotypgruppen wiederum eine signifikante CS+ > CS- Differenz (Met/Met: Differenz = 4.37; $t(18) = 8.31$, $p < .001$; Val/Met: Differenz = 2.42; $t(33) = 5.75$, $p < .001$; Val/Val: Differenz = 3.58; $t(11) = 7.18$, $p < .001$). Ebenfalls war für alle drei Gruppen die Bewertung des Arousals des GS1 im Vergleich zum CS- signifikant höher (Met/Met: Differenz = 2.68; $t(18) = 4.42$, $p < .001$; Val/Met: Differenz = 1.52; $t(33) = 4.16$, $p < .001$; Val/Val: Differenz = 2.83; $t(11) = 4.72$, $p = .001$), was für eine Generalisierung der konditionierten Furchtreaktion auf diesen Stimulus hin spricht.

Kontingenzerwartung:

In der Gruppe der *COMT* 158Met Homozygoten ergab die explorative Analyse einen signifikanten Haupteffekt *Stimulus* ($F(2.42, 43.54) = 45.03$, $p < .001$) mit linearen ($F(1, 18) = 96.95$, $p < .001$), quadratischen ($F(1, 18) = 41.68$, $p < .001$) und kubischen ($F(1, 18) = 5.59$, $p = .029$) Anteilen im Kurvenverlauf. Für die Val/Met Träger erwies sich der Haupteffekt *Stimulus* ($F(2.61, 83.42) = 76.15$, $p < .001$), mit linearen ($F(1, 32) = 164.38$, $p < .001$), quadratischen ($F(1, 32) = 46.83$, $p < .001$)

und kubischen ($F(1, 32) = 9.32, p = .005$) Kontrasten, als signifikant. Bei den Versuchspersonen homozygot für das *COMT* 158Val Allel zeigte sich ebenfalls ein signifikanter Haupteffekt *Stimulus* ($F(2.73, 30.03) = 38.24, p < .001$) mit linearen ($F(1, 11) = 85.11, p < .001$) und quadratischen ($F(1, 11) = 15.56, p = .002$) Anteilen im Kurvenverlauf.

Die *t*-Tests für abhängige Stichproben ergaben für alle drei Genotypgruppen nach FDR-Korrektur (Kriterium = .033) eine signifikante CS+ > CS- Differenz (Met/Met: Differenz = 70.53; $t(18) = 11.76, p < .001$; Val/Met: Differenz = 62.42; $t(32) = 12.68, p < .001$; Val/Val: Differenz = 63.33; $t(11) = 12.02, p < .001$) und belegen somit eine Aufrechterhaltung der konditionierten Furchtreaktion über den Generalisierungstest hinweg. In der Gruppe der *COMT* 158Met Homozygoten fand sich im Vergleich zum CS- eine signifikant höhere Kontingenzerwartung für den GS1 (Differenz = 34.74; $t(18) = 4.47, p < .001$). Bei den Val/Met Trägern zeigte sich eine Generalisierung der konditionierten Furchtreaktion auf die Generalisierungsstimuli GS1 (Differenz = 29.39; $t(32) = 6.30, p < .001$) und GS2 (Differenz = 11.21; $t(32) = 3.25, p = .003$). In der Gruppe der *COMT* 158Val Homozygoten lag die Kontingenzerwartung bei allen Generalisierungsstimuli signifikant über der des CS- (GS1: Differenz = 39.17; $t(11) = 5.59, p < .001$; GS2: Differenz = 18.33; $t(11) = 3.34, p = .007$; GS3: Differenz = 10.83; $t(11) = 3.03, p = .012$; GS4: Differenz = 7.50; $t(11) = 2.69, p = .021$).

C-1.2.2 SCR

Nach Ausschluss der Nonresponder ergab sich je eine Gruppengröße von $n = 9$ *COMT* 158Met Homozygoten, $n = 18$ Val/Met Trägern und $n = 6$ *COMT* 158Val Homozygoten. Das ALM mit Messwiederholung ergab einen signifikanten Haupteffekt *Stimulus* ($F(3.55, 106.59) = 2.54, p = .050$). Die Interaktion mit dem *COMT* Genotyp war nicht signifikant ($F(10, 52) = 0.72, p = .705$).

In der Gruppe der Met-Homozygoten ($F(5, 40) = 0.53, p = .751$) und der Val-Homozygoten ($F(5, 25) = 1.74, p = .163$) ergab die explorative Analyse keinen Haupteffekt *Stimulus*. Bei den Val/Met-Trägern waren der Haupteffekt *Stimulus* ($F(2.73, 46.46) = 3.65, p = .022$) sowie ein entsprechender linearer Kontrast ($F(1, 17) = 8.53, p = .010$) signifikant. Die *t*-Tests für abhängige Stichproben ergaben nach FDR-Korrektur (Kriterium = 0.003) in keiner der Genotypgruppen eine signifikante CS+ > CS- Differenzierung sowie keine höhere SCR der Generalisierungsstimuli im Vergleich um CS- als Referenz.

C-2 Männliche Stichprobe

C-2.1 Furchtakquisition

C-2.1.1 Subjektive Maße

Es ergab sich je eine Gruppengröße von $n = 15$ *COMT* 158Met Homozygoten, $n = 28$ Val/Met Trägern und $n = 14$ *COMT* 158Val Homozygoten. In der Bewertung des UCS zeigten sich keine Unterschiede zwischen den Genotypgruppen sowohl für die Bewertung der Valenz ($F(1, 54) = 1.00, p = .376$) als auch des Arousals ($F(1, 54) = 0.75, p = .476$).

Präakquisition:

Während der Präakquisition ergaben sich für den CS+ keine signifikanten Unterschiede in der Bewertung der Valenz ($F(2, 54) = 1.25, p = .296$), des Arousals ($F(2, 54) = 0.89, p = .418$) und der Kontingenzerwartung ($F(2, 54) = 2.28, p = .113$). Auch für den CS- unterschied sich die Bewertung der Valenz ($F(2, 54) = 1.09, p = .345$), des Arousals ($F(2, 54) = 2.37, p = .103$) und der Kontingenzerwartung ($F(2, 54) = 0.54, p = .588$) nicht. Zwischen den Genotypgruppen ergaben sich keine Unterschiede in der CS-Differenzierung ($F(2, 61) = 0.23 - 2.30$, alle $p > .05$).

Akquisition:

Im ALM mit Messwiederholung ergab sich ein signifikanter Haupteffekt *Zeit* für das Arousal ($F(3, 162) = 15.65, p < .001$) und die Kontingenzerwartung ($F(1.88, 101.65) = 19.14, p < .001$), ein signifikanter Haupteffekt *Stimulus* für die Valenz ($F(1, 54) = 41.19, p < .001$), das Arousal ($F(1, 54) = 46.42, p < .001$) und die Kontingenzerwartung ($F(1, 54) = 102.04, p < .001$) sowie eine signifikante Interaktion *Zeit* \times *Stimulus* für die Valenz ($F(2.05, 110.55) = 15.37, p < .001$), das Arousal ($F(2.48, 133.95) = 25.75, p < .001$) und die Kontingenzerwartung ($F(1.82, 98.24) = 49.21, p < .001$). Des Weiteren ergaben sich, unter Einbezug des Genotyps, für die Valenz keine signifikanten Interaktionen *Zeit* \times *COMT* ($F(4.96, 133.88) = 1.84, p = .109$), *Stimulus* \times *COMT* ($F(2, 54) = 0.21, p = .812$) und *Zeit* \times *Stimulus* \times *COMT* ($F(4.09, 110.55) = 0.91, p = .461$). Für das Arousal waren die Interaktionen *Zeit* \times *COMT* ($F(6, 162) = 1.17, p = .324$), *Stimulus* \times *COMT* ($F(2, 54) = 1.11, p = .337$) und *Zeit* \times *Stimulus* \times *COMT* ($F(4.96, 133.95) = 2.14, p = .065$) ebenfalls nicht signifikant. Auch bei der Kontingenzerwartung erwiesen sich die Interaktionen *Zeit* \times *COMT* ($F(3.77, 101.65) = 2.13, p = .086$), *Stimulus* \times *COMT* ($F(2, 54) = 0.49, p = .613$) und *Zeit* \times *Stimulus* \times *COMT* ($F(3.64, 98.24) = 1.24, p = .298$) nicht als signifikant.

In allen drei Aquisitionen zeigten sich für die CS+/CS- Differenzen keine Unterschiede zwischen den Gengruppen (Valenz: $F(2, 54) = 0.09 - 0.72$, alle $p > .05$; Arousal: $F(2, 54) = 0.88 - 1.35$, alle $p > .05$; Kontingenzerwartung: $F(2, 54) = 0.11 - 1.73$, alle $p > .05$).

C-2.1.2 SCR

Nach Ausschluss der Nonresponder lag die Gruppengröße bei $n = 9$ *COMT* 158Met Homozygoten, $n = 19$ Val/Met Trägern und $n = 10$ *COMT* 158Val Homozygoten.

Präakquisition:

Während der Präakquisition ergaben sich keine Unterschiede in der Hautleitfähigkeitsreaktion zwischen den drei *COMT* 158Val/Met Gruppen, sowohl für den CS+ ($F(2, 35) = 0.06, p = .940$) als auch für den CS- ($F(2, 35) = 1.96, p = .157$). Es ergaben sich zudem keine Unterschiede in der CS+ > CS- Differenz zwischen den Genotypgruppen ($F(2, 35) = 1.63, p = .210$).

Akquisition:

Das ALM mit Messwiederholung ergab einen signifikanten Haupteffekt *Zeit* ($F(3, 105) = 7.02, p < .001$) und eine signifikante Interaktion *Zeit* × *Stimulus* ($F(2.39, 83.72) = 5.91, p = .002$). Der Haupteffekt *Stimulus* ($F(1, 35) = 0.11, p = .745$) war nicht signifikant. Ebenfalls nicht signifikant waren die Interaktionen *Zeit* × *COMT* ($F(6, 105) = 1.61, p = .152$), *Stimulus* × *COMT* ($F(2, 35) = 2.83, p = .107$) und *Zeit* × *Stimulus* × *COMT* ($F(4.78, 83.72) = 0.63, p = .673$). Auch ergaben sich keine signifikanten Unterschiede der CS+ > CS- Differenzierung zwischen den Genotypgruppen ($F(2, 35) = 0.37 - 0.87, \text{alle } p > .05$).

C-2.2 Generalisierungstest

C-2.2.1 Subjektive Maße

Die Gruppengröße betrug $n = 15$ *COMT* 158Met Homozygote, $n = 28$ Val/Met Träger und $n = 14$ *COMT* 158Val Homozygote. Die ALM mit Messwiederholung ergaben einen signifikanten Haupteffekt *Stimulus* für die Valenz ($F(2.87, 154.89) = 95.29; p < .001$), das Arousal ($F(3.13, 168.87) = 33.30; p < .001$) und die Kontingenzerwartung ($F(2.79, 150.37) = 143.48; p < .001$). Der Omnibustest (Wilks-Lambda) ergab keine signifikante Interaktion mit dem *COMT* Genotyp für die Valenz ($F(10, 100) = 0.86; p = .575$), das Arousal ($F(10, 100) = 0.65; p = .768$) und die Kontingenzerwartung ($F(10, 100) = 0.88; p = .551$).

Valenz:

In der Gruppe der *COMT* 158Met Homozygoten ergab die explorative Analyse einen signifikanten Haupteffekt *Stimulus* ($F(5, 70) = 10.13, p < .001$) mit linearen ($F(1, 14) = 14.67, p = .002$) und quadratischen ($F(1, 14) = 18.30, p = .001$) Anteilen im Kurvenverlauf. Für die Val/Met-Träger erwies sich der Haupteffekt *Stimulus* ($F(2.28, 61.49) = 20.75, p < .001$), mit linearen ($F(1, 27) = 25.13, p < .001$) und quadratischen ($F(1, 27) = 33.24, p < .001$) Kontrasten, als signifikant. Bei den Versuchspersonen homozygot für das *COMT* 158Val Allel zeigte sich ebenfalls ein signifikanter

Haupteffekt *Stimulus* ($F(2.34, 30.37) = 7.42, p = .002$) mit linearen ($F(1, 13) = 12.06, p = .004$), aber keinen signifikanten quadratischen ($F(1, 13) = 2.81, p = .118$) Anteilen im Kurvenverlauf.

Die *t*-Tests für abhängige Stichproben ergaben für alle drei Gengruppen nach FDR-Korrektur (Kriterium = .017) eine signifikante CS+ < CS- Differenz (Met/Met: Differenz = 1.67; $t(14) = 3.59, p < .001$; Val/Met: Differenz = 2.71; $t(27) = 5.28, p < .001$; Val/Val: Differenz = 2.93; $t(13) = 3.65, p = .003$) und belegen somit eine Aufrechterhaltung der konditionierten Furchtreaktion über den Generalisierungstest hinweg. Ebenfalls war für die Träger des *COMT* 158Val Allels die Valenz des GS1 im Vergleich zum CS- signifikant geringer (Val/Met: Differenz = 1.36; $t(27) = 2.89, p = .007$; Val/Val: Differenz = 1.79; $t(13) = 2.83, p = .014$), nicht jedoch für die *COMT* 158Met Homozygoten (Differenz = 0.00; $t(14) = 0.00, p = 1.000$).

Arousal:

In der Gruppe der *COMT* 158Met Homozygoten ergab die explorative Analyse einen signifikanten Haupteffekt *Stimulus* ($F(5, 70) = 6.69, p < .001$) mit einem linearen ($F(1, 14) = 61.46, p < .001$), jedoch nicht mit einem quadratischen ($F(1, 14) = 2.45, p = .140$) Anteil im Kurvenverlauf. Für die Val/Met-Träger war der Haupteffekt *Stimulus* ($F(2.43, 65.65) = 37.92, p < .001$), mit entsprechenden linearen ($F(1, 27) = 58.17, p < .001$) und quadratischen ($F(1, 27) = 38.59, p < .001$) Kontrasten, signifikant. Bei den *COMT* 158Val Homozygoten zeigte sich ebenfalls ein signifikanter Haupteffekt *Stimulus* ($F(2.24, 29.05) = 5.34, p < .001$) mit linearen ($F(1, 13) = 6.81, p = .022$) und quadratischen ($F(1, 13) = 6.40, p = .025$) Anteilen im Kurvenverlauf.

Die *t*-Test für abhängige Stichproben ergaben für die Träger des *COMT* 158Met Allels nach FDR-Korrektur (Kriterium = .013) wiederum eine signifikante CS+ > CS- Differenz (Met/Met: Differenz = 2.80; $t(14) = 5.14, p < .001$; Val/Met: Differenz = 3.57; $t(27) = 8.33, p < .001$; Val/Val: Differenz = 2.35; $t(13) = 2.29, p = .040$). Für die Val/Met Träger erwies sich die Bewertung des Arousals des GS1 (Differenz = 1.96; $t(27) = 5.17, p < .001$) und des GS2 (Differenz = 0.79; $t(27) = 2.92, p < .007$) im Vergleich zum CS- als signifikant erhöht. Weitere signifikante Generalisierungseffekte konnten nicht festgestellt werden.

Kontingenzerwartung:

In der Gruppe der *COMT* 158Met Homozygoten ergab sich in der explorativen Analyse ein signifikanter Haupteffekt *Stimulus* ($F(2.97, 41.51) = 32.22, p < .001$) mit linearen ($F(1, 14) = 72.27, p < .001$) und quadratischen ($F(1, 14) = 28.10, p < .001$) Anteilen im Kurvenverlauf. Für die Val/Met-Träger erwies sich der Haupteffekt *Stimulus* ($F(2.34, 63.10) = 93.07, p < .001$), mit linearen ($F(1, 27) = 380.18, p < .001$), quadratischen ($F(1, 27) = 79.48, p < .001$) und kubischen ($F(1, 27) = 7.17, p = .012$) Kontrasten, als signifikant. Bei den Versuchspersonen homozygot für das *COMT* 158Val Allel zeigte sich ebenfalls ein signifikanter Haupteffekt *Stimulus* ($F(2.03, 26.39) = 36.83, p < .001$) mit

linearen ($F(1, 13) = 77.28, p < .001$) und quadratischen ($F(1, 13) = 19.12, p = .001$) Anteilen im Kurvenverlauf.

Die t -Tests für abhängige Stichproben ergaben für alle drei Genotypgruppen nach FDR-Korrektur (Kriterium = .030) eine signifikante CS+ > CS- Differenz (Met/Met: Differenz = 60.67; $t(14) = 9.43, p < .001$; Val/Met: Differenz = 61.43; $t(27) = 19.45, p < .001$; Val/Val: Differenz = 65.71; $t(13) = 8.72, p < .001$). In der Gruppe der *COMT* 158Met Homozygoten fand sich im Vergleich zum CS- eine signifikant höhere Kontingenzerwartung für den GS1 (Differenz = 26.67; $t(14) = 3.51, p = .003$). Bei den Val/Met Trägern zeigte sich eine Generalisierung der konditionierten Furchtreaktion auf die Generalisierungsstimuli GS1 (Differenz = 24.29; $t(27) = 5.37, p < .001$) und GS2 (Differenz = 9.64; $t(27) = 2.81, p = .009$). In der Gruppe der *COMT* 158Val Homozygoten lag die Kontingenzerwartung für den GS1 (Differenz = 36.43; $t(13) = 5.59, p < .001$), den GS2 (Differenz = 10.00; $t(13) = 3.61, p = .003$) und den GS3 (Differenz = 7.86; $t(13) = 2.80, p = .015$) signifikant über der des CS-.

C-2.2.2 SCR

Nach Ausschluss der Nonresponder ergab sich je eine Gruppengröße von $n = 9$ *COMT* 158Met Homozygoten, $n = 19$ Val/Met Trägern und $n = 10$ *COMT* 158Val Homozygoten. Das ALM mit Messwiederholung ergab einen signifikanten Haupteffekt *Stimulus* ($F(3.10, 108.42) = 9.91; p < .001$). Die Interaktion mit dem *COMT* Genotyp war nicht signifikant ($F(10, 62) = 1.73; p = .095$).

In der Gruppe der *COMT* 158Met Homozygoten ergab sich in der explorativen Analyse ein Trend für einen Haupteffekt *Stimulus* ($F(5, 40) = 2.25, p = .068$). Bei den Val/Met-Trägern waren der Haupteffekt *Stimulus* ($F(2.44, 43.85) = 4.98, p = .008$) sowie ein entsprechender linearer Kontrast ($F(1, 18) = 7.18, p = .015$) signifikant. Auch für die *COMT* 158Val Homozygoten ergab sich ein signifikanter Haupteffekt *Stimulus* ($F(5, 45) = 6.99, p < .001$) mit signifikanten linearen ($F(1, 9) = 13.07, p = .006$), quadratischen ($F(1, 9) = 7.84, p = .021$) und kubischen ($F(1, 9) = 9.50, p = .013$) Kontrasten.

In der Gruppe der *COMT* 158Met Homozygoten zeigte sich ein umgekehrt U-förmiger Kurvenverlauf mit einer vergleichbar hohen SCR für den CS+ und den CS- (Differenz = 0.047; $t(8) = 0.56, p = .594$). Auch in den Gruppen der *COMT* 158Val Allelträger waren nach FDR-Korrektur (Kriterium = 0.003) die Unterschiede in der CS+ > CS- Differenz nicht signifikant (Val/Met: Differenz = 0.080; $t(18) = 2.81, p = .012$; Val/Val: Differenz = 0.131; $t(9) = 3.56, p = .006$). Es ergab sich für keine der Gruppen eine Generalisierung der SCR als eine signifikante Differenz der GS zum CS- als Referenz.

D. Probandeninformation und Einverständnis

Universitätsklinikum Würzburg
Klinikum der Bayerischen Julius-Maximilians-Universität

Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie
Direktor: Prof. Dr. med. Jürgen Deckert



Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie
Föchelsleustraße 15 97080 Würzburg

Psychologische und genetische Einflussfaktoren auf die Furchtkonditionierung und die Generalisierung

Probandenaufklärung für Erwachsene

Sehr geehrte Studienteilnehmerin,
sehr geehrter Studienteilnehmer,

Sie sind im Rahmen der Studie *“Psychologische und genetische Einflussfaktoren auf die Furchtkonditionierung und die Generalisierung”* als Proband/ Probandin ausgewählt worden. Mit dieser Studie wollen wir näher untersuchen, inwiefern sich bestimmte Gene auf das assoziative Lernen auswirken und ob die gelernten Assoziationen in anderen, der ursprünglichen Situation ähnlichen Bedingungen, wirksam werden. Ihre genetischen Daten erhalten wir über die Laboranalysen aus Ihren Blutentnahmen im Rahmen des Sonderforschungsbereiches „Furcht, Angst, Angsterkrankungen“ (SFB-TRR 58, Teilprojekt Z02).

Für diese genetische Untersuchung wurden Ihnen bereits zwei Röhrchen mit je 9 Millilitern Blut abgenommen.

Die Teilnahme an dieser Untersuchung beinhaltet zum gegenwärtigen Zeitpunkt keinen therapeutischen Nutzen. Sollten im Rahmen der Untersuchung aber Befunde erhoben werden, die für Sie von unmittelbarer gesundheitlicher Bedeutung sind, werden Sie sofort durch den Studienleiter informiert. Auskünfte über individuelle Untersuchungsergebnisse können im Rahmen dieser Studie nicht gegeben werden.

Sie würden aber durch Ihre Teilnahme einen sehr wertvollen Beitrag zur Erforschung der oben genannten Zusammenhänge leisten.



Studienablauf

Die Studie dauert insgesamt 1 Stunde und wird in der Psychosomatischen Tagesklinik des Universitätsklinikums Würzburg durchgeführt. Teilnehmer werden vor der Untersuchung gebeten, Fragen zu Ängstlichkeit und Stimmung zu beantworten. Während der Untersuchung sollen Sie Fotografien betrachten, die über einen Computerbildschirm präsentiert werden. Sie werden in regelmäßigen Abständen zu den Bildern befragt. Diese zeigen 2 weibliche Darsteller mit neutralem Gesichtsausdruck. Ab und an werden Sie zusätzlich einen ängstlichen Gesichtsausdruck sehen. In bestimmten Abständen werden Sie über einen Kopfhörer ein unangenehmes lautes Geräusch hören. Dieses kann einen Augenblick lang unangenehme Gefühle sowie Erregungsgefühle auslösen, ist jedoch nicht gefährlich.

Freiwilligkeit der Teilnahme

Die Teilnahme an der Studie ist freiwillig. Es steht Ihnen jederzeit frei, die Teilnahme an dieser Studie ohne Angabe von Gründen abzubrechen, ohne dass daraus Nachteile entstehen. Die Untersuchung kann zu jedem Zeitpunkt abgebrochen werden.

Datenschutz

Die persönlichen Daten sowie die Ergebnisse der Untersuchung werden streng vertraulich (nach den geltenden Datenschutzbestimmungen) behandelt und pseudonymisiert. Bei der Pseudonymisierung wird Ihr Name durch einen mehrstelligen Buchstaben- und Zahlencode ersetzt, um die Identifizierung und entsprechende Zuordnung Ihrer Daten zu erschweren.

Die erhobenen Daten dienen rein wissenschaftlichen Zwecken und werden ohne Bezug auf konkrete Personen ausgewertet und in wissenschaftlichen Fachzeitschriften veröffentlicht.



Einverständniserklärung zur Datenerhebung im Rahmen der Studie "Psychologische und genetische Einflussfaktoren auf die Furchtkonditionierung und die Generalisierung"

Durch meine Unterschrift bestätige ich:

Ich bin darüber informiert worden, dass im Rahmen der o.g. Studie Daten über bestimmte Meinungen und Überzeugungen, sowie bestimmte Verhaltensweisen erhoben werden.

Ich erkläre mich freiwillig mit der Datenerhebung einverstanden. Über mögliche Risiken wurde ich aufgeklärt. Ich weiß, dass es nicht möglich ist, Informationen über individuelle Untersuchungsergebnisse zu erhalten.

Ich hatte ausreichend Zeit, mir zu überlegen, ob ich an der Datenerhebung teilnehmen will, sowie die Gelegenheit, Fragen zu stellen. Mit den erhaltenen Antworten bin ich zufrieden. Ich wurde darauf hingewiesen, dass ich jederzeit von dieser Untersuchung zurücktreten kann, ohne dass mir dadurch ein Nachteil entsteht. Die Daten werden in diesem Falle vernichtet.

Ich erkläre mich darüber hinaus damit einverstanden, dass die aus der Datenerhebung gewonnenen Informationen verschlüsselt, d.h., in unpersönlicher Form (ohne Namens- oder Initialennennung) aufgezeichnet, in Computern gespeichert und ausgewertet werden. Dabei gibt es keine Möglichkeit des Rückschlusses auf Einzelpersonen.

Ich bin auch damit einverstanden, dass die Ergebnisse der Studie in Gruppen zusammengefasst wissenschaftlich veröffentlicht werden.

Name des Teilnehmers: (bitte Blockbuchstaben)

.....
Ort, Datum

.....
Unterschrift des Teilnehmers

.....
Unterschrift des aufklärenden Mitarbeiters

E. Fragebogen - Soziodemographische Angaben

SFB Transregio 58/TP Z2
„Furcht, Angst und Angsterkrankungen“

Teilnehmer-Code: ANG_Z2WUE.....

Datum: _____

Allgemeiner Fragebogen

Allgemeines

0. Geschlecht weiblich männlich
 1. Geburtsdatum: _____, Alter _____ Jahre
 2. Körpergröße: _____ cm
 3. Gewicht: _____ kg

Händigkeit

4. Ich schreibe mit links rechts.
 5. Beim Ballspielen schieße ich mit links rechts.
 6. Ich war früher Linkshänder, bin jetzt aber Rechtshänder. zutreffend nicht zutreffend

Herkunft und Sprache

7. Ich bin ein Zwilling. zutreffend nicht zutreffend
 Falls zutreffend: eineiig zweieiig
 8. Muttersprache(n): _____
 9. Andere Sprachen: _____
 10. Nationalität(en): _____
 11. Geburtsland: _____
 12. Meine Mutter ist weißer Hautfarbe. zutreffend nicht zutreffend
 13. Mein Vater ist weißer Hautfarbe. zutreffend nicht zutreffend
 14. Meine Großmutter mütterlicherseits ist weißer Hautfarbe.
 zutreffend nicht zutreffend
 Falls nicht zutreffend, welche Hautfarbe? _____
 15. Mein Großvater mütterlicherseits ist weißer Hautfarbe.
 zutreffend nicht zutreffend
 Falls nicht zutreffend, welche Hautfarbe? _____
 16. Meine Großmutter väterlicherseits ist weißer Hautfarbe.
 zutreffend nicht zutreffend
 Falls nicht zutreffend, welche Hautfarbe? _____
 17. Mein Großvater väterlicherseits ist weißer Hautfarbe.
 zutreffend nicht zutreffend
 Falls nicht zutreffend, welche Hautfarbe? _____
 18. Gibt es psychische Erkrankungen in Ihrer Familie (z.B. Angsterkrankungen, Depression, Schizophrenie, Alkohol-, Drogen- oder Medikamentenabhängigkeit)?

Wenn ja, bei wem? (Zutreffendes bitte unterstreichen)

Mutter / Vater / Schwester / Bruder / Grossmutter (mütterl. Seite) / Grossvater (mütterl. Seite)
 / Grossmutter (väterl. Seite) / Grossvater (väterl. Seite)

SFB Transregio 58/TP Z2
„Furcht, Angst und Angsterkrankungen“

Gewohnheiten

19. Ich trinke durchschnittlich ca. _____ Glas Alkohol pro Woche.
20. Ich trinke seit _____ Jahren Alkohol.
21. Ich rauche durchschnittlich ca. _____ Zigaretten pro Tag.
22. Ich rauche seit _____ Jahren.
23. Ich rauche durchschnittlich _____ mal im Monat Cannabis/Haschisch/Gras.
24. Ich konsumiere seit _____ Jahren Cannabis/Haschisch/Gras.
25. Ich trinke durchschnittlich ca. _____ Tassen Kaffee pro Tag.

Soziale Situation

26. Welchen Schulabschluss haben Sie?
- vor der letzten Hauptschulklasse abgeschlossen
 - mit der letzten Hauptschulklasse abgeschlossen
 - Real- (Mittel-) oder Handelsschule ohne Abschlussprüfung
 - Real- (Mittel-) oder Handelsschule mit Abschlussprüfung
 - Gymnasium (Höhere Schule) ohne Abitur
 - Abitur ohne anschließendes Studium
 - Abitur mit (noch) nicht abgeschlossenem Studium
 - Abitur mit abgeschlossenem Studium

27. Sind Sie
- verheiratet,
 - ledig,
 - verwitwet,
 - geschieden/getrennt?

28. Leben Sie
- allein,
 - mit Ehepartner(in)/Lebenspartner(in),
 - in Wohngemeinschaft,
 - bei den Eltern oder Verwandten?

29. Sind Sie berufstätig?
- ja
 - ja, mithelfend im eigenen Betrieb
 - Hausfrau/Hausmann
- ...ODER sind Sie
- Schüler,
 - Student,
 - in Berufsausbildung,
 - Renter/im Ruhestand,
 - zur Zeit arbeitslos,
 - ohne Beruf,
 - Wehr- oder Zivildienstleistender/im freiwilligen sozialen Jahr?

SFB Transregio 58/TP Z2
„Furcht, Angst und Angsterkrankungen“

30. Bitte geben Sie Ihren Beruf an.

(**Achtung:** Befragte in Berufsausbildung und Nichtberufstätige bitte den Beruf des **Ernährers** ankreuzen, Hausmänner den Beruf der Frau, Rentner den ehemaligen Beruf.)

- Inhaber und/oder Geschäftsführer von größeren Unternehmen
- Freier Beruf
- Mittlerer oder kleiner selbständiger Geschäftsmann
- Selbständiger Handwerker
- Leitender Angestellter
- Nichtleitender Angestellter
- Beamter des höheren oder gehobenen Dienstes
- Beamter des mittleren oder einfachen Dienstes
- Landwirt
- Facharbeiter mit abgelegter Prüfung
- Sonstiger Arbeiter

31. Falls Sie studieren oder studiert haben, geben Sie bitte die Fachrichtung(en) an
(unabhängig davon, ob Sie einen Abschluss erhalten haben):

32. Wie müde sind Sie im Moment?

1-----2-----3-----4-----5-----6-----7-----8-----9
gar nicht sehr

33. Wie nervös sind Sie im Moment?

1-----2-----3-----4-----5-----6-----7-----8-----9
gar nicht sehr

34. Wie gestresst fühlen Sie sich im Moment?

1-----2-----3-----4-----5-----6-----7-----8-----9
gar nicht

F. Publikationsliste

- Weber, H., Richter, J., Straube, B., Lueken, U., Domschke, K., Schartner, C., Klauke, B., **Baumann, C.**, Pané-Farré, C., Jakob, C. P., Scholz, C.-J., Zwanzger, P., Lang, T., Fehm, L., Jansen, A., Konrad, C., Fydrich, T., Wittmann, A., Pfliederer, B., Ströhle, A., Gerlach, A. L., Alpers, G. W., Arolt, V., Pauli, P., Wittchen, H.-U., Kent, L., Hamm, A., Kircher, T., Deckert, J. & Reif, A. (2016). Allelic variation in CRHR1 predisposes to panic disorder: evidence for biased fear processing. *Molecular Psychiatry*, *21*, 813-822.
- Hohoff, C., Weber, H., Richter, J., Domschke, K., Zwanzger, P. M., Ohrmann, P., Bauer, J., Suslow, T., Kugel, H., **Baumann, C.**, Klauke, B., Jacob, C. P., Fritze, J., Bandelow, B., Gloster, A. T., Gerlach, A. L., Kircher, T., Lang, T., Alpers, G. W., Ströhle, A., Fehm, L., Wittchen, H.-U., Arolt, V., Pauli, P., Hamm, A., Reif, A. & Deckert, J. (2015). RGS2 genetic variation: Association analysis with panic disorder and dimensional as well as intermediate phenotypes of anxiety. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*; *168B*, 211-222.
- Mühlberger, A., Andreatta, M., Ewald, H., Glotzbach-Schoon, E., Tröger, C., **Baumann, C.**, Reif, A., Deckert, J. & Pauli, P. (2014). The BDNF Val66Met polymorphism modulates the generalization of cued fear responses to a novel context. *Neuropsychopharmacology*, *39*, 1187-1195.
- Klauke, B., Deckert, J., Zwanzger, P., **Baumann, C.**, Arolt, V., Pauli, P., Reif, A. & Domschke, K. (2014). Neuropeptide S receptor gene (NPSR) and life events: G × E effects on anxiety sensitivity and its subdimensions. *World Journal of Biological Psychiatry*, *15*, 17-25.
- Baumann, C.**, Klauke, B., Weber, H., Domschke, K., Zwanzger, P., Pauli, P., Deckert, J. & Reif, A. (2013). The interaction of early life experiences with COMTval158met and MAOA affects endophenotypes of anxiety. *Genes, Brain and Behavior*, *12*, 821-829.
- Baumann, C.**, Klauke, B., Domschke, K., Fassbinder, F., Gartmann, N., Kalisch, R., Reif, A., Deckert, J. & Pauli, P. (2013). Die gemeinsamen und spezifischen Komponenten von Depression und Angst: Überprüfung eines Modells zur Faktorstruktur depressiver und ängstlicher Symptome und deren Beziehung zu Affekt. *Zeitschrift für Klinische Psychologie und Psychotherapie*, *42*, 230-241.
- Glotzbach-Schoon, E., Andreatta, M., Reif, A., Ewald, H., Tröger, C., **Baumann, C.**, Deckert, J., Mühlberger, A. & Pauli, P. (2013). Contextual fear conditioning in virtual reality is affected by 5HTTLPR and NPSR1 polymorphisms: effects on fear-potentiated startle. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, *7*: 31. doi:10.3389/fnbeh.2013.00031.
- Reif, A., Weber, H., Domschke, K., Klauke, B., **Baumann, C.**, Jacob, C. P., Ströhle, A., Gerlach, A. L., Alpers, G. W., Pauli, P., Hamm, A., Kircher, T., Arolt, V., Wittchen, H.-U., Binder, E. B., Erhardt, A. & Deckert, J. (2012). Meta-analysis argues for a female-specific role of MAOA-uVNTR in panic disorder in four European populations. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*, *159B*, 786-93.
- Tupak, S. V., Reif, A., Pauli, P., Dresler, T., Herrmann, M. J., Domschke, K., Jochum, C., Haas, E., **Baumann, C.**, Weber, H., Fallgatter, A. J., Deckert, J. & Ehlis, A. C. (2012). Neuropeptide S receptor gene: Fear-specific modulations of prefrontal activation. *Neuroimage*, *66 C*, 353-360.
- Weber, H., Scholz, C. J., Domschke, K., **Baumann, C.**, Klauke, B., Jacob, C. P., Maier, W., Fritze, J., Bandelow, B., Zwanzger, P. M., Lang, T., Fehm, L., Ströhle, A., Hamm, A., Gerlach, A. L., Alpers, G. W., Kircher, T., Wittchen, H.-U., Arolt, V., Pauli, P.,

- Deckert, J. & Reif, A. (2012). Gender differences in associations of glutamate decarboxylase 1 gene (GAD1) variants with panic disorder. *PLoS One*, 7: e37651. doi:10.1371/journal.pone.0037651.
- Klauke, B., Deckert, J., Reif, A., Pauli, P., Zwanzger, P., **Baumann, C.**, Arolt, V., Glöckner-Rist, A. & Domschke, K. (2011). Serotonin transporter gene and childhood trauma - A G×E effect on anxiety sensitivity. *Depression and Anxiety*, 28, 1048-1057.
- Reif, A., Domschke, K., Klauke, B. **Baumann, C.**, Wittchen, H.-U., Hamm, A., Pauli, P. & Deckert, J. (2011). S.24.05 The role of genetic variation in the neuropeptide S system in anxiety disorders. *European Neuropsychopharmacology*, 21 (Suppl. 3), S.225.
- Domschke, K., Reif, A., Weber, H., Richter, J., Hohoff, C., Ohrmann, P., Pedersen, A., Bauer, J., Suslow, T., Kugel, H., Heindel, W., **Baumann, C.**, Klauke, B., Jacob, C., Maier, W., Fritze, J., Bandelow, B., Krakowitzky, P., Rothermundt, M., Erhardt, A., Binder, E. B., Holsboer, F., Gerlach, A. L., Kircher, T., Lang, T., Alpers, G. W., Ströhle, A., Fehm, L., Gloster, A. T., Wittchen, H.-U., Arolt, V., Pauli, P., Hamm, A. & Deckert, J. (2011). Neuropeptide S receptor gene - converging evidence for a role in panic disorder. *Molecular Psychiatry*, 16, 938-948.

G. Curriculum Vitae

H. Eidesstattliche Erklärung

Affidavit

I hereby confirm that my thesis entitled "Psychological and Genetic Influence on Fear Conditioning and Generalization of Conditioned Fear" is the result of my own work. I did not receive any help or support from commercial consultants. All sources and / or materials applied are listed and specified in the thesis.

Furthermore, I confirm that this thesis has not yet been submitted as part of another examination process neither in identical nor in similar form.

Würzburg, 19.07.2016
Place, Date

Signature

Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich an Eides statt, die Dissertation "Psychologische und genetische Einflussfaktoren auf die Furchtkonditionierung und die Generalisierung konditionierter Furcht" eigenständig, d.h. insbesondere selbständig und ohne Hilfe eines kommerziellen Promotionsberaters, angefertigt und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

Ich erkläre außerdem, dass die Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits in einem anderen Prüfungsverfahren vorgelegen hat.

Würzburg, 19.07.2016
Ort, Datum

Unterschrift