

Aus der Klinik und Poliklinik für
Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie
der Universität Würzburg

Direktor: Professor Dr. med. Jürgen Deckert

Auswirkungen der Genpolymorphismen *ASIC1*, *BDNF* und *NPSR1* auf die Antizipationsphase aversiver Reize

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der
Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von:

**Julia Maria Balbierer, geb. Hock
aus Heidelberg**

Würzburg, September 2023

Referent: **Prof. Dr. phil. Martin Herrmann**

Korreferent: **Prof. Dr. med. Martin Faßnacht-Capeller**

Dekan: **Prof. Dr. med. Matthias Frosch**

Tag der mündlichen Prüfung: 01.03.2024

Die Promovendin ist Ärztin.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Der Begriff „Angst“	2
1.1.1	Was ist Angst? – Neurobiologische Grundlagen	2
1.1.2	Antizipatorische Angst	3
1.1.3	Pathologische Angst	4
1.1.4	Startle-Reaktion als Messmethode für Angst	5
1.1.5	Hautleitfähigkeit als Messmethode für Angst	6
1.2	Molekulargenetik	7
1.2.1	Genetische Polymorphismen	7
1.2.2	Kandidatengen <i>BDNF</i>	8
1.2.3	Kandidatengen <i>NPSR1</i>	9
1.2.4	Interaktion der Kandidatengene <i>BDNF</i> * <i>NPSR1</i>	10
1.2.5	Kandidatengen <i>ASIC1</i>	10
1.2.6	Zusammenhang der Kandidatengene mit subjektiver Emotionalität	11
1.3	Fragestellungen/Hypothesen	13
2	Material und Methoden	14
2.1	Probanden	14
2.2	Versuchsbeschreibung	15
2.2.1	Stimulus und Apparate	15
2.2.2	Paradigma	16
2.3	Fragebögen	18
2.3.1	PANAS	18
2.3.2	STAI	19
2.3.3	ADSK	19
2.3.4	PSWQ	20
2.3.5	EHI	20
2.3.6	SAM	20
2.4	Versuchsablauf	21
2.5	Genotypisierung	23
2.6	Datenauswertung	25
2.6.1	Analyse der Startle-Amplituden	25
2.6.2	Analyse der Hautleitfähigkeit	25
2.6.3	Statistische Auswertung	26
2.7	Untersuchung der Stichproben	26
2.7.1	Stichprobe <i>BDNF</i> * <i>NPSR1</i>	27
2.7.2	Stichprobe <i>ASIC1</i>	28

2.7.3	Fragebögenauswertung <i>BDNF*NPSR1</i>	30
2.7.4	Fragebögenauswertung <i>ASIC1</i>	31
3	Ergebnisse	33
3.1	Einfluss der Genallel-Interaktion <i>BDNF*NPSR1</i> auf die Furchtantizipation und -konfrontation	33
3.1.1	Furchtantizipation	33
3.1.2	Furchtkonfrontation.....	34
3.1.3	Ratingergebnisse.....	36
3.2	Einfluss der Genallele von <i>ASIC1</i> auf die Furchtantizipation und -konfrontation	38
3.2.1	Furchtantizipation	38
3.2.2	Furchtkonfrontation.....	39
3.2.3	Ratingergebnisse.....	40
3.3	Ergebniszusammenfassung	41
4	Diskussion.....	42
4.1	Furchtkonfrontation	42
4.2	Furchtantizipation	44
4.2.1	Ratingergebnisse.....	46
4.2.2	Fragebögen	47
4.3	Methodendiskussion und Limitationen	48
4.4	Ausblick.....	49
5	Zusammenfassung	50
6	Literaturverzeichnis	51

Appendix

- I Abkürzungsverzeichnis**
- II Abbildungsverzeichnis**
- III Tabellenverzeichnis**
- IV Danksagung**

1 Einleitung

Das Grundgefühl der Angst ist jedem bekannt und ist Teil des Lebens. Hierbei gibt es jedoch interindividuell starke Unterschiede in der Angstepfindung und auch krankhafte Ausprägungen von Angst. Während Angst vor realen Gefahren einen Schutzmechanismus des Körpers darstellt, kommt es bei pathologischer Angst zu einer unangemessenen, übertriebenen, teilweise auch grundlosen Angstreaktion, wobei der Betroffene häufig selbst keine Möglichkeit zur Bewältigung dieser sieht. Bei Angsterkrankungen kommt es zudem häufig zu einer Erwartungsangst bzw. Antizipationsangst, hierbei entsteht das ängstliche Gefühl bereits durch Erwartung einer Gefahr, ohne dass die Bedrohung real vorhanden ist. Eine solche pathologische Angst kann zu einer starken Beeinträchtigung der Lebensqualität des Betroffenen führen. Da Angst- und Panikstörungen zu den häufigsten psychischen Störungen zählen, stellen sie insgesamt auch ein großes Problem in unserer Gesellschaft dar (Möller et al., 2015).

Schon seit langem beschäftigt sich die Wissenschaft mit der Frage, wodurch unsere Angstwahrnehmung zustande kommt. Darunter fallen auch die Unterschiede der Angstausrprägung bzw. wie es zur Entstehung von Angsterkrankungen kommen kann. Eine familiäre Häufung von Angsterkrankungen konnte bereits durch einzelne Studien belegt werden (Gaebel et al., 1992), auch konnten mittlerweile Gene identifiziert werden, die mit Angsterkrankungen assoziiert sind (Domschke, 2013). Hierbei bezeichnet man als Kandidatengene Gene, für welche Hinweise der Angst-Assoziation vorliegen, bei denen jedoch die Studienlage nicht eindeutig ist. In der vorliegenden Arbeit wird die Assoziation der Kandidatengene *BDNF*, *NPSR1* und *ASIC1* zur Angstreaktion näher betrachtet. Kenntnis und Verständnis über die genetischen Hintergründe können eventuell in Zukunft helfen, Angsterkrankungen besser zu verstehen und einzuordnen und bieten darüber hinaus neue Möglichkeiten zur Entwicklung spezifischer Medikamente.

Zur klinischen Messung der physiologischen Ausprägung der Angstreaktion eignet sich unter anderem die Startle-Reaktion, die einen Schreckreflex beschreibt, der durch akustische Reize ausgelöst wird (Grillon & Baas, 2003). Auch die Messung der Hautleitfähigkeit stellt eine Methode zur Erfassung emotionaler Erregung wie Angst dar. Durch die dabei hervorgerufene physiologische Reaktion der Sympatikusatktivierung kommt es zur erhöhten Schweißsekretion und hierdurch zur Erhöhung der Hautleitfähigkeit (Birbaumer & Schmidt, 2010).

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, mittels Messung der Startle-Reaktion und der Hautleitfähigkeit, den Einfluss bestimmter Genallele von Kandidatengen auf die Angstreaktion der Probanden und auf deren Antizipationsangst zu untersuchen. Zunächst werden hierzu die theoretischen Hintergründe der relevanten Themen aufgeführt und Ziele sowie Fragstellungen der Arbeit in Hypothesen abgeleitet. Anschließend wird im Methodenteil der verwendete Versuchsaufbau genau beschrieben. Abschließend erfolgt die Darstellung der Ergebnisse und Diskussion mit vergleichbarer Literatur.

1.1 Der Begriff „Angst“

1.1.1 Was ist Angst? – Neurobiologische Grundlagen

Angst ist eines unserer Grundgefühle, das jeder von uns aus verschiedenen Situationen und in unterschiedlichen Ausprägungen kennt. Der Begriff „Angst“ kommt aus dem Lateinischen von „Angustus“ und bedeutet Enge, wodurch mitunter ein Gefühl der Bedrohung beschrieben werden kann (Kluge, 1999).

Das Gefühl Angst für sich genommen, ist jedoch zunächst nichts Negatives. Vielmehr handelt es sich um einen Überlebensmechanismus unseres Körpers, indem Angst uns gefährliche Situationen erkennen lässt (Mineka & Ohman, 2002). Somit stellt Angst in erster Linie eine Schutzfunktion dar, um Gefahren wahrzunehmen und den Körper dadurch auf die Gefahr vorzubereiten. Als Alarmfunktion kann die „normale“ Angst sehr nützlich sein: der Körper wird aktiviert und macht sich so bereit, Gefahren bekämpfen zu können (Möller et al., 2015). Durch eine Aktivierung des Sympathikus kommt es zu Herzrasen, Schwitzen und Blutdruckerhöhung, was zu einer Steigerung der körperlichen Leistungsfähigkeit führt, um potenziellen Gefahren gegenüberzutreten.

Die Amygdala als Teil des limbischen Systems spielt eine wichtige Rolle bei der Entstehung von Angst, Furcht und Aufmerksamkeit (Davis, 1997). Bei Versuchen mit Rhesusaffen konnte gezeigt werden, dass der zentrale Kern der Amygdala die Angstempfindung moduliert. Des Weiteren konnte aufgezeigt werden, dass eine Verlinkung zwischen Amygdala und Regionen des Präfrontalen Kortexes mit Angstaktivität assoziiert ist (Kalin & Shelton, 2003). Ein Teil des Präfrontalen Kortexes, der Ventromediale Kortex, wirkt hierbei inhibierend auf die Amygdala und somit auf die Angstentstehung (Milad & Rauch, 2007).

Es wird diskutiert, ob bei Angsterkrankungen aversive Stimuli jedoch eine Überaktivität der Amygdala auslösen, sodass eine pathologische Angst entstehen kann (McTeague et al., 2020). Studien legen nahe, dass diese Antwortempfindlichkeit der Amygdala durch genetische Effekte moduliert wird (Domschke & Dannlowski, 2010).

1.1.2 Antizipatorische Angst

Die Antizipatorische Angst bezeichnet eine Erwartungsangst. Schon bevor eine Konfrontation mit gefürchteten Objekten oder Situationen stattfindet, kommt es zur Angstwahrnehmung. Diese Angst entsteht demnach durch die Erwartung einer bevorstehenden Situation, die z. B. Zustände kommt durch Schilderung von Anderen oder wenn wir eine ähnliche Situation in der Vergangenheit bereits erlebt haben (Olsson et al., 2007). Bei vielen Angsterkrankungen zählt die Antizipatorische Angst zu den Kernsymptomen.

Die klinische Ausprägung der antizipatorischen Angst kann interindividuell sehr unterschiedlich sein. So kann sie von einem unguuten Gefühl bis hin zu einer Panikattacke bei Erwartung eines Ereignisses variieren. So gibt es auch Menschen, die ihre, zur Situation unpassend erhöhte, antizipatorische Angst nicht kontrollieren können und darunter leiden. So zeichnen sich Panikstörungen typischerweise durch die persistierende Besorgnis vor wiederkehrenden Angstanfällen, also antizipatorische Angst, aus (DSM-5, 2018; Kasper S. et al., 2018). Verallgemeinernd kann festgehalten werden, dass eine Assoziation zwischen stark ausgeprägter antizipatorischer Angst und Angststörungen besteht.

In Studien konnte gezeigt werden, dass antizipatorische Angst mittels der Startle-Reaktion gemessen werden kann (Grillon et al., 1991). Die Startle-Reaktion beschreibt einen Schreck-Reflex, welcher als Messmethode zur Quantifizierung von Angst und Emotionen verwendet wird (Grillon & Baas, 2003; Landis & Hunt, 1939). Grillon et al. konnten 1991 in einer Studie zeigen, dass Probanden bereits bei der Erwartung einer elektrotaktilen Stimulation eine erhöhte Startle-Reaktion zeigen (Grillon et al., 1991). 1993 konnte von der gleichen Arbeitsgruppe gezeigt werden, dass bei Präsentation eines Bedrohungsstatus mit zunehmender Dauer eine höhere Startle-Amplitude messbar ist und dass bei Aufhebung des Bedrohungsstatus eine schnelle Abnahme der Startle-Amplitude erfolgt.

Diese Zunahme der Angstreaktion gemessen mittels Startle während des Bedrohungszustandes wurde als antizipatorische Angst bezeichnet (Grillon, Ameli, Merikangas, et al., 1993).

Auch in dieser Arbeit wird die Startle-Reaktion als Untersuchungsmethode verwendet, wobei genauere Erläuterungen hierzu in Kapitel 1.1.4 erfolgen.

Darüber hinaus konnte im Rahmen einer Studie mit funktioneller Magnetresonanztomographie (fMRT) gezeigt werden, dass es durch Erwartung eines angsterzeugenden Events zu einer Aktivierung des Furchtnetzwerkes unter Einbezug der Amygdala kommt (Phelps et al., 2001). Auch in einer Studie von Brinkmann 2017 konnte mittels fMRT eine erhöhte Aktivierung der Amygdala und des Nucleus striae terminalis in der Antizipationsphase aversiver Reize bei Patienten mit einer Panikstörung im Vergleich zu gesunden Probanden gezeigt werden (Brinkmann et al., 2017). Die fMRT-Studie von Buff et al. (2017) zeigte eine Aktivierung der Amygdala und des Nucleus striae terminalis während der aversiven Antizipationsphase. Im Speziellen zeigte sich hier eine stärkerer Amygdala-Aktivierung zu Beginn der aversiven Antizipationsphase bei Patienten mit einer generalisierten Angststörung im Vergleich zu den gesunden Probanden (Buff et al., 2017). Eine etwas umfassendere Studie von Siminski et al. (2021) konnte diese Daten an 109 gesunden Probanden ergänzen. Hier war eine höhere Aktivierung des Nucleus striae terminalis im Vergleich zur zentromedialen Amygdala während einer aversiven im Vergleich zu einer neutralen Antizipationsphase messbar (Siminski et al., 2021).

Zusammenfassend kann man sagen, dass antizipatorische Angst im klinischen Kontext von großer Relevanz ist. So zählt die antizipatorische Angst z.B. zu den Kernsymptomen einiger Angsterkrankungen und spielt auch im alltäglichen Leben eine große Rolle. Zur genaueren Erforschung der antizipatorischen Angst und ihres Zustandekommens wird sie daher in dieser Arbeit betrachtet und vor allem im Hinblick auf den Aspekt der genetischen Modulation untersucht.

1.1.3 Pathologische Angst

Angststörungen bezeichnen Störungen mit dem Hauptsymptom der Angst, wobei die Symptome nicht im Verhältnis zur Gefahr bzw. gänzlich ohne Gefahr auftreten (ICD-10-GM, 2020).

Angststörungen gehören zu den häufigsten psychischen Erkrankungen der Bevölkerung weltweit und sind mit hohen Gesundheitskosten und einer stark beeinträchtigenden Krankheitslast verbunden (Bandelow & Michaelis, 2015; Möller et al., 2015). So werden sie von der WHO (World Health Organisation) als die neunthäufigste Ursache von Behinderung bewertet (Vos et al., 2017). Durch diese hohe Relevanz von Angsterkrankungen in der Bevölkerung ist es sehr wichtig, mittels Studien mögliche Einflussfaktoren zu ermitteln, um somit Grundsteine für spätere neue Therapiemöglichkeiten zu legen.

Im systematischen Verzeichnis zur internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme der Weltgesundheitsgesellschaft (ICD-10) und dem diagnostischen und statistischen Leitfadens psychischer Störungen der Amerikanischen Psychiatrischen Gesellschaft (DSM-5) werden verschiedene Formen der pathologischen Angst beschrieben und klassifiziert: Nach ICD-10 werden die Angststörungen unterteilt in Angstformen hervorgerufen durch eindeutig definierte, eigentlich ungefährliche Situationen (Agoraphobie, Soziale Phobie, Spezifische Phobie) und in Angststörungen ohne Auslöser (Panikstörungen, generalisierte Angststörungen). In der DSM-5 wird die Erwartungsangst („antizipatorische Angst“) als bedeutendes Element aller Angststörungen beschrieben (Roth et al., 2020).

1.1.4 Startle-Reaktion als Messmethode für Angst

Die Startle-Messung ist eine nicht-invasive und kostengünstige Messmethode, die sich gut eignet um Emotionen wie Angst und Erregung klinisch zu untersuchen (Grillon & Baas, 2003). So wurde bereits 1939 die Startle-Reaktion erstmals von Landis und Hunt als ein polysynaptischer Ganzkörperreflex beschrieben (Landis & Hunt, 1939).

Insgesamt gibt es verschiedene Modulationseinflüsse auf die Startle-Reaktion, wie z.B. verschiedene Ethnien oder auch Einnahme von Psychopharmaka (Abduljawad et al., 1997; Grillon et al., 2009; Hasenkamp et al., 2008; Swerdlow et al., 2005). Solche Unterschiede sollten innerhalb und im Vergleich von Startle-Studien beachtet werden, daher galt hier zur besseren Vergleichbarkeit der Ergebnisse dieser Studie u. a. das Einschlusskriterium einer mitteleuropäischen Herkunft der Probanden und das Ausschlusskriterium der Psychopharmakaeinnahme.

Ein weiterer, zu beachtender Effekt der Startle-Darbietung ist die Habituation. Durch einen Gewöhnungseffekt kann es zu einer Abnahme der Startle-Reaktion bei gleichbleibendem Stimulus kommen (Koch, 1999). Eine Beeinflussung der Startle-Messung durch Emotionen wurde erstmals 1951 anhand einer durch Angst erhöhten Startle-Amplitude nachgewiesen, der sogenannte Furcht-potenzierte-Startle (Brown et al., 1951). Auch ein Effekt durch antizipatorische Angst konnte gezeigt werden. Grillon verglich den Startle-Reflex der Probanden bei Erwartung eines Elektroschocks mit dem Startle-Reflex in den „sicheren“ Intervallen, in denen die Probanden keinen Elektroschock zu befürchten hatten. In der Antizipationsphase zeigten die Probanden eine höhere Startle-Amplitude und eine kürzere Latenzzeit (Grillon et al., 1991).

Da die Startle-Reaktion eine geeignete und elegante Methode zur Untersuchung von Emotionen und pathologischer Angst darstellt wird der Startle-Reflex auch in dieser Arbeit verwendet, um das Angstlevel der Probanden während der Antizipationsphase festzustellen.

1.1.5 Hautleitfähigkeit als Messmethode für Angst

Bereits 1988 beschrieb Fowles die Veränderungen der elektrischen Eigenschaften der Haut, und damit des Hautleitwertes, durch aversive Reize (Fowles, 1988). In diesem Zusammenhang wird auch der Begriff der elektrodermalen Aktivität (EDA) verwendet: Unter Anspannung bzw. Erregung kommt es zu einem erhöhten Grundlevel und zu einer verspäteten Anpassungsreaktion (Bohlin, 1976).

Eine Studie von Drabant et al. aus dem Jahr 2011 zeigte außerdem eine erhöhte Hautleitfähigkeit in der Antizipationsphase bei der Erwartung eines Elektroschocks. Dort wurde zwischen drei Konditionen unterschieden: „Safe“, „Medium“ und „Strong“, wobei die erste keinen Schock und die letzten beiden Konditionen einen Elektroschock mit entsprechender Intensität beschrieben. Je nach angezeigter Kondition konnte eine signifikant unterschiedliche Hautleitfähigkeit gemessen werden (Drabant et al., 2011).

Auch in dieser Studie wird die Auswirkung der Antizipationsangst auf die Hautleitfähigkeit untersucht. Darüber hinaus wird sowohl die Hautleitfähigkeit in der Antizipationsphase, als auch während der Konfrontation gemessen und unter besonderer Berücksichtigung verschiedener Kandidatengene verglichen.

1.2 Molekulargenetik

1.2.1 Genetische Polymorphismen

Da das Verstehen von Angst und Angsterkrankungen auch auf genetischer Ebene neue Möglichkeiten in der Diagnostik eröffnen kann, ebenso wie in der Entwicklung neuer Therapien z. B. mit spezifischen Medikamenten, wird der Angstforschung großer Bedeutung beigemessen.

Die unterschiedlichen Angstreaktionen verschiedener Individuen sind unter anderem zurückzuführen auf genetische Veranlagung. Seit ca. 60 Jahren ist die familiäre Häufung von Angsterkrankungen bekannt (Domschke & Deckert, 2007). Infolge dessen geht man bei der Entstehung von Angststörungen von einer Interaktion von genetischer Disposition und Umweltfaktoren aus (Meier & Deckert, 2019). Ein Polymorphismus bezeichnet in diesem Zusammenhang unterschiedliche Varianten von Genen. Verschiedene Genvarianten eines bestimmten Gens bezeichnet man auch als Allel.

Als Kandidatengene bezeichnet man Gene, die in Studien mit dem Auftreten von bestimmten Erkrankungen assoziiert sind, und daher einen kausalen Zusammenhang nahelegen. Mittlerweile sind bereits einige Gene bekannt, die als Kandidatengene für Angsterkrankungen zählen. Einige genomweite-Assoziationsstudien wurden bisher durchgeführt und konnten u.a. Assoziationen von Panikstörungen mit den Genvarianten *TMEM132D*, *HTR2A*, *NPSR1* und *MAOA*-Genen zeigen (Howe et al., 2016). Ebenso konnte bei einer weiteren Assoziationsstudie mit 200000 Teilnehmern 5 assoziierte Gen-Loci festgestellt werden (Levey et al., 2020). Generell stellte man bei Menschen mit Angststörungen, Depressionen und Neurotizismus genetische Überschneidungen fest (Forstner et al., 2021; Meier et al., 2019). So könnte die hohe Komorbidität zwischen psychiatrischen Erkrankungen durch das Aufweisen der gleichen Risikofaktoren und Biomarkern erklärt werden (Caspi & Moffitt, 2018).

Diese Arbeit befasst sich mit einigen dieser Gene, wobei hier der Einfluss dieser betreffenden Kandidatengene auf Antizipationsangst und Konfrontationsangst untersucht wird. Im Speziellen ist hierbei die genetische Beeinflussung der Angstreaktion bei gesunden Probanden von Interesse. Die untersuchten Kandidatengene werden im Folgenden näher beleuchtet.

1.2.2 Kandidatengen *BDNF*

Der „brain derived neurotrophic factor“ (*BDNF*), ein Wachstumsfaktor aus der Gruppe der Neutrophine, dient dem Schutz existierender Neuronen und Synapsen und der Weiterentwicklung neuer Synapsen. Versuche an Mäusen ohne *BDNF* offenbarten Entwicklungsdefizite des Gehirns sowie Koordinations- und Gleichgewichtsdefizite. Darüber hinaus kam es schon wenige Tage nach Geburt zum Tod dieser Mäuse (Ernfors et al., 1995). Weiterhin kann eine Entgleisung des *BDNF*-Spiegels zu verschiedenen Erkrankungen führen. So konnte bei Depressionen eine geringere Expression von *BDNF* nachgewiesen werden (Brunoni et al., 2008; Dwivedi, 2009), auch bei Patienten mit Zwangsstörung wurde ein geringerer *BDNF*-Spiegel gemessen (Maina et al., 2010). Bei der Essstörung Anorexia nervosa zeigte sich ebenfalls eine Assoziation zwischen dem *BDNF*-Spiegel und der Schwere der Erkrankung (Mercader et al., 2007).

Es gibt viele Hinweise darauf, dass *BDNF* auch bei der Entstehung von Angst eine Rolle spielt. Bei einem Einzelnukleotid-Polymorphismus im *BDNF*-Gen, einem Austausch von Valin durch Methionin an Codon 66 (*Val66Met*), kommt es zur Veränderung der Anatomie des Gehirns. In Tier-Studien konnte gezeigt werden, dass eine Assoziation des *BDNF*-Allels *Val66Met* zu ängstlichem Verhalten besteht (Chen et al., 2006). Auch beim Menschen mit Angsterkrankungen konnte im Vergleich zur Kontrollgruppe eine erhöhte Frequenz des *BDNF Val66Met*-Allels zusammen mit einem erhöhten *BDNF*-Serumspiegel nachgewiesen werden (Moreira et al., 2015). Dies wurde auch in einer mexikanischen Studie mit insgesamt 212 Probanden bestätigt. Hier zeigten Träger des *Met*-Allels ein höheres Risiko für das Vorhandensein einer Generalisierten Angststörung im Vergleich zu den gesunden Probanden (González-Castro et al., 2019). In der Studie von Montag wiesen jedoch homozygote *66Met*-Allel-Träger ein höheres Angstlevel auf (Montag et al., 2010).

Eine weitere Studie, bei welcher die generalisierte Angstantwort mittels Startle-Reaktion gemessen wurde, konnte zeigen, dass bei den *Met*-Allel-Trägern eine verstärkte Antwort auftrat (Mühlberger et al., 2014). Auch die Studie von Andreatta 2019 legt nahe, dass *Met*-Allel-Träger ein erhöhtes Risiko zur Generalisierung von Angst und zur Entwicklung von Angststörungen haben (Andreatta et al., 2019).

Aufgrund dieser Erkenntnisse, dass bestimmte *BDNF*-Genallele ein Risikofaktor für ängstliches Verhalten darstellen könnten, wird in dieser Arbeit die Modulation der Angstreaktion durch diese Genallele untersucht und mit den bisherigen Studien in Beziehung gesetzt.

1.2.3 Kandidatengen *NPSR1*

Der neuronale Botenstoff Neuropeptid S spielt eine zentrale Rolle bei der Regulation von Furcht und ängstlichem Verhalten. Neuropeptid S ist in der Amygdala zu finden und ist am Angstverhalten und vor allem an der Angstausschöpfung beteiligt (Jungling et al., 2008). Für den zugehörigen Rezeptor, genauer den Genotyp rs324981 des Neuropeptid S-Rezeptors (*NPSR1*) konnte ein Zusammenhang mit einer gesteigerten Antwort der Amygdala auf aversive Reize nachgewiesen werden (Dannlowski et al., 2011). Weiterhin ist das *NPSR1* rs324981 T-Allel vor allem bei Frauen mit Panikstörungen assoziiert. Durch eine gesteigerte autonome Erregung und verzerrte Verarbeitung von aversiven Reizen verursacht das *NPSR1* rs324981 T-Allel eine erhöhte Angstsensitivität (Domschke et al., 2011). In einer Studie mit 475 gesunden, *NPSR1* genotypisierten Probanden wurden eine Gen-Umwelt-Interaktion von Angstsensitivität, traumatischen Lebensereignissen in der Kindheit und in der aktuellen Lebenssituation untersucht. Die Ergebnisse zeigten eine signifikante Gen-Umwelt-Interaktion bei *NPSR1* rs324981 TT-Genträgern und Trauma in der Kindheit (Klauke et al., 2014). Diese Ergebnisse werden durch eine Studie von 2020 bekräftigt, bei welcher Homozygote TT-Träger eine erhöhte Ängstlichkeit nach Kindheitstrauma aufwiesen (Schiele et al., 2020).

Mittels funktioneller Nahinfrarotspektroskopie konnten 2005 bei einem Vergleich zwischen den homozygoten *NPSR1* rs324981 A-Allel-Träger und den T-Allel-Trägern letztere als Risikoallel-Träger identifiziert werden. Während die A-Allel-Träger eine verminderte Aktivität als Reaktion auf aversive Bilder zeigten, weisen die T-Allel-Träger eine erhöhte Aktivität im dorsolateralen und medialen Präfrontalen Kortex auf (Guhn et al., 2015). Das *NPSR1* rs324981 T-Allel verfügt darüber hinaus über eine verstärkte Rezeptorfunktion. Anhand der Bildgebung mittels fMRT konnte nachgewiesen werden, dass die *NPSR1* Gen-Variationen mit einer unterschiedlichen Präfrontalen Funktion assoziiert sind. T-Allel-Träger zeigten im fMRT eine höhere Aktivität im rechten Präfrontalen Kortex und im Locus coeruleus als die A-Allel-Träger (Neufang et al., 2015). Gechter und Kollegen untersuchten 2019 die Aktivität der Amygdala mittels fMRT während der Wahrnehmung von Agoraphobie-spezifischen-Reizen. Auch hier zeigten Träger von *NPSR1*-Risikoallelen eine signifikant höhere Aktivität der Amygdala während der Reizwahrnehmung (Gechter et al., 2019). In der bereits erwähnten Studie von Siminski wurde außerdem gezeigt, dass *NPSR1* rs324981 T-Allel-Träger verglichen zu den AA-Allel-Trägern eine höhere Aktivität des Nucleus striae terminalis als der zentromedialen Amygdala bei unvorhersehbarer Antizipation gegenüber vorhersehbarer Antizipation aufwiesen (Siminski et al., 2021).

Diese bisherigen Studien zeigen interessante Ergebnisse bezüglich einer Assoziation zwischen *NPSR1* und Modulation der Angstreaktion. Da es jedoch pro Studie jeweils nur sehr spezifische Aussagen über den Zusammenhang geben kann, werden noch viele weitere Studien hierzu nötig sein. Daher untersucht auch die vorliegende Studie die Veränderung von Angstreaktionen durch *NPSR1*-Genallele, im Speziellen beschäftigt sich das Studiendesign mit der Auswirkung einer Interaktion von *BDNF* und *NPSR1*.

1.2.4 Interaktion der Kandidatengene *BDNF* * *NPSR1*

Selbstverständlich kommt die Angstreaktion nicht durch einzelne Gene zustande, sondern ist Produkt einer Vielzahl von Faktoren und im Hinblick auf Genetik kommt die Angstreaktion auch durch Interaktionen verschiedener Gene bzw. Genallele zustande. Daher wird in der vorliegenden Studie auch eine Interaktion von Kandidatengenen beschrieben und untersucht. Es handelt sich hierbei um oben erläuterte Kandidatengene *BDNF* und *NPSR1*.

Yang et al. (2016) untersuchte eine Interaktion von *BDNF* und *NPSR1* bezüglich Ängstlichkeit und Depressionen bei Asthmapatienten. Hier konnte mittels Fragebogen bei der Interaktion der Genpolymorphismen *BDNF* A+/GG und *NPSR1* AA/T+ ein erhöhtes Depressionsrisiko bei Asthmapatienten festgestellt werden (Yang et al., 2016).

Obwohl beide Gene zu Kandidatengenen von Angsterkrankungen bzw. ängstlichem Verhalten zählen, gibt es bisher wenig Studien über die Auswirkungen einer Interaktion dieser.

1.2.5 Kandidatengen *ASIC1*

Das *ASIC*-Gen kodiert für Ionenkanäle „acid sensing ion channel“ (*ASIC*), welche sich vor allem im peripheren und zentralen Nervensystem befinden. *ASIC1a* ist reichlich in der Amygdala und weiteren Angst-assoziierten Gehirnarealen exprimiert. In einer Studie von 2004 wiesen Wemmie et al. in einem Tierversuch bei Mäusen mit Über-Exprimierung von *ASIC1a* ein verstärktes Angstverhalten nach. Dies impliziert einen Zusammenhang zwischen *ASIC1* und Angststörungen (Wemmie et al., 2004). Diese Annahme wird von dem Versuch mit Mäusen von Coryell aus 2007 untermauert. Hierbei zeigten Mäuse ohne *ASIC1a*-Gen ein reduziertes Angstverhalten (Coryell et al., 2007).

Smoller et al. untersuchten den Einfluss verschiedener Genpolymorphismen auf das Angstverhalten in einer Fall-Kontroll-Studie. Hierbei zeigten vor allem zwei Genpolymorphismen des *ASIC1a*-Gens eine Assoziation zu Panikstörungen: rs685012 und rs10875995. Durch das Risikoallel rs10875995 kam es hierbei zu einem erhöhten Amygdala-Volumen und zudem zu einer gesteigerten Aktivierung der Amygdala durch die Präsentation ängstlicher und wütender Gesichter (Smoller et al., 2014).

Die *ASIC*-Genpolymorphismen spielen des Weiteren eine Rolle bei der ängstlichen Verhaltensantwort auf CO₂-Exposition. Leibold und Kollegen führten dazu 2017 eine Studie mit 270 Probanden durch, hiervon waren 107 ohne psychische Erkrankung und 183 Patienten wiesen Angststörungen auf. Hier inhalierten die Versuchspersonen Atemluft mit einer CO₂-Konzentration von 35 %. Die Auswertung fand anhand von Fragebögen, Ratings und mittels der Messung von kardiovaskulären Faktoren statt. Bei Patienten mit Angststörungen zeigte der Gen-Polymorphismus rs10875995 hierbei eine Assoziation zu verstärkten emotionalen Reaktionen. Die gesunden Probanden wiesen lediglich einen erhöhten systolischen und diastolischen Blutdruck auf. In allen Messungen konnte für die TT-Homozygoten eine erhöhte Reaktivität auf CO₂ festgestellt werden (Leibold et al., 2017).

In der vorliegenden Arbeit wurde das *ASIC1a*-Risikoallel rs10875995 untersucht.

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass es für alle drei beschriebenen genetischen Varianten *BDNF*, *NPSR1* und *ASIC1* zahlreiche Hinweise auf ein Mitwirken bei der Modulation von Angstprozessen gibt. Daher soll diese Arbeit dazu beitragen, weitere Erkenntnisse zu den Auswirkungen dieser Genpolymorphismen auf Angstantizipation und -konfrontation zu erlangen.

1.2.6 Zusammenhang der Kandidatengene mit subjektiver Emotionalität

In den zuvor beschriebenen Studien über die Kandidatengene *BDNF*, *NPSR1* und *ASIC1* wurden neben den objektiv messbaren Daten teilweise auch Daten über das subjektive Empfinden mittels Fragebögen erhoben und auf den Einfluss der Genallele hin untersucht.

Bezüglich des Kandidatengens *BDNF* konnte Gonzalez in seiner Studie keinen signifikanten Effekt des *BDNF* Val66Met mittels Fragebögen im Hinblick auf Depression und der Stimmungslage der Probanden feststellen (González-Castro et al., 2019).

Auch in der Studie von Andreatta zeigte sich bei der Auswertung der Fragebögen ASI, STAI, PANAS kein signifikanter Unterschied zwischen den *BDNF*-Genallel-Gruppen (Andreatta et al., 2019). Bei der Untersuchung der *NPSR1*-Genotypgruppen konnten Gechter und Mitautoren im ASI-Fragebogen einen signifikanten Haupteffekt nachweisen. Hier zeigten T-Allel-Träger einen höheren Score als AA-Homozygote (Gechter et al., 2019). In der Studie von Neufang konnte zudem eine Korrelation zwischen dem *NPSR1*-Genotypen, dem ASI-Fragebogen und Gehirnaktivitätsmuster nachgewiesen werden (Neufang et al., 2015). Hier hingegen konnten Guhn und Kollegen in ihrer Arbeit keine Unterschiede zwischen den *NPSR1*-Genotypgruppen bei der Beantwortung der Fragebögen ASI und STAI nachweisen (Guhn et al., 2015). In den weiteren, in der Einleitung beschriebenen Studien, wurden keine vergleichbare Fragebogenbefragungen durchgeführt.

Insgesamt ist es somit von großem Interesse neben den Messdaten, auch Fragebogendaten zu generieren, um sowohl die Vergleichbarkeit der Stichprobe als auch die Unterschiede der subjektive Wahrnehmung zwischen den Genotypgruppen zu untersuchen.

In der vorliegenden Arbeit wurden daher von den Probanden Fragebögen ausgefüllt, welche in Kapitel 2.3 näher beschrieben werden. Es handelt sich hierbei um Fragebögen zur Erfassung des emotionalen Befindens (PANAS), der aktuellen und allgemeinen Stimmungslage (STAI), Feststellung depressiver Symptome (ADSK), Erfragung stabiler Personeneigenschaften der Probanden (PSWQ) und der Händigkeit (EHI). Diese Fragebögen wurden im Hinblick auf den Einfluss oben genannter Genallele ausgewertet, um einerseits sicherzustellen, dass die Genotyp-Subgruppen vergleichbar sind und um mögliche Unterschiede in der subjektiven Angstwahrnehmung zwischen den einzelnen Genotypgruppen zu beleuchten.

1.3 Fragestellungen/Hypothesen

Ziel dieser Arbeit ist es, den Einfluss definierter Risikoallele von Angsterkrankungen auf die Verarbeitung aversiver Reize zu untersuchen. Der Fokus der Untersuchung liegt hierbei neben der Furchtkonfrontation auf der genetischen Modulation der Antizipationsangst. Die Reizantwort wird in dieser Arbeit mittels Startle-Amplitude und Hautleitfähigkeit bestimmt.

Folgende Hypothesen werden hierzu formuliert:

Hypothese 1:

Das Paradigma zur Antizipationsangst führt in der **Antizipationsphase** auf aversive Reize im Vergleich zu neutralen Reizen zu einer höheren subjektiven und physiologischen Erregung, die über eine höhere **Startle-Amplitude** nachgewiesen werden kann. Darüber hinaus lässt sich in der Antizipationsphase von aversiven Reizen eine höhere **Hautleitfähigkeit** im Vergleich zu neutralen Reizen messen.

Hypothese 2:

Die durch aversive Reize in der **Antizipationsphase** ausgelöste subjektive und physiologische Erregung wird durch **genetische Polymorphismen** moduliert. Risikoallel-Träger reagieren im Vergleich zu Nicht-Risikoallel-Trägern mit einer gesteigerten Angstreaktion, die mittels Messung der **Startle-Amplitude** darstellbar ist. Außerdem zeigen Risikoallel-Träger hierbei eine erhöhte **Hautleitfähigkeit** im Vergleich zu nicht Risikoallel-Träger.

Hypothese 3:

Während der Darbietung von aversiven Reizen, **Konfrontation**, im Vergleich zu neutralen Reizen wird eine höhere Hautleitfähigkeit gemessen. Dies wird durch **genetische Polymorphismen** moduliert, wobei Genträger von Risikoallelen bei der Darbietung von aversiven Reizen im Vergleich zu Genträgern ohne Risikoallelen eine höherer **Hautleitfähigkeit** aufweisen.

2 Material und Methoden

2.1 Probanden

Insgesamt wurden 99 gesunde Probanden untersucht. Die Probanden wurden im zentralen Projekt des SFBs TRR58 Z2 gescreent und genotypisiert. Im Rahmen des Projekts Z2 wurde den Probanden die Möglichkeit der Teilnahme an weiteren Studien erläutert. Bei Interesse der Probanden erfolgte die Aufklärung über die aktuelle Studie, die Einholung der informierten Einverständniserklärung und die Erfassung der Ein- und Ausschlusskriterien.

Die Einschlusskriterien beinhalteten:

- Alter zwischen 18 und 60 Jahren
- Rechtshändigkeit
- mitteleuropäische Herkunft

Als Ausschlusskriterien zählten:

- Schwangerschaft oder Stillzeit
- behandlungsbedürftige psychische oder neurologische Erkrankungen
- aktuelle psychische Probleme
- aktuell in Therapie
- Psychopharmakaeinnahme
- starke Platzangst
- Epilepsieerkrankungen oder andere körperliche Erkrankungen

Die Studie wurde durch die Ethikkommission der Universität Würzburg geprüft und für unbedenklich erklärt (Votum 82/12) und steht im Einklang mit der Deklaration von Helsinki in ihrer aktuellen Version.

2.2 Versuchsbeschreibung

2.2.1 Stimulus und Apparate

Für die Versuchsdurchführung wurde ein PC für die Produktion und das Abspielen des Paradigmas verwendet und ein weiterer diente der Messdatenerfassung. Die Präsentation des Paradigmas erfolgte mithilfe der Software „Presentation“ (Neurobehavioral Systems). Zur Wiedergabe der akustischen Reize wurde das Audiosystem „DMX 6 FireUSB“ (Terratec) zusammen mit Einweg-InEar-Kopfhörer (CareFusion) verwendet. Als Startle-Stimulus wurde ein akustischer Reiz, ein 50 ms andauerndes, weißes Rauschen mit einer Lautstärke von 95dB präsentiert. Im Rahmen dieser Arbeit wurden die Messungen unter Berücksichtigung der in von Blumenthal et al. genannten Richtlinien durchgeführt (Blumenthal et al., 2005).

Die elektromyographischen Signale und die Hautleitfähigkeit wurden über entsprechende Elektroden mittels „QuickAmp“ Verstärker (Brain Products GmbH) mit einer Abtastfrequenz von 1000 Hz und einem Notchfilter von 50 Hz erfasst. Zur Messung der Hautleitfähigkeit wurde eine konstante Spannung mit $U = 0,5 \text{ V}$ angelegt. Um den Übergangswiderstand zwischen Haut und Elektrode zu verringern, wurde ein isotonisches Gel, mit gleicher Elektrolytkonzentration wie Schweiß, verwendet. Das von Lykken und Venables entwickelte Standardmessverfahren zur Hautleitfähigkeitsmessung sowie die Beziehung zwischen Kontaktfläche und gemessenem Leitwert wurden berücksichtigt (Boucsein et al., 2012; Gramann & Schandry, 2009; Lykken & Venables, 1971).

Für die Aufzeichnung und Speicherung der EMG-Daten kam die Software „Brain Vision Recorder“ (Brain Products GmbH) zum Einsatz. Die beiden Computer waren untereinander zum Austausch der Zeitstempel für Paradigmadarbietung und Messwerterfassung verbunden.

Die Probanden befanden sich in einer schalldichten und abgedunkelten Versuchskabine, um für die Messung von äußeren Reizen isoliert zu sein. Über einen Bildschirm wurden die Reize des Paradigmas präsentiert. Dieser war über den Monitorswitch „Belkin ExpandView F1D068“ mit dem Präsentationsrechner außerhalb der Versuchskabine verbunden. Über eine Tastatur in der Kabine wurde die abschließende Bewertung durch den Probanden durchgeführt. Der gesamte Versuchsaufbau ist in Abbildung 1 schematisch dargestellt.

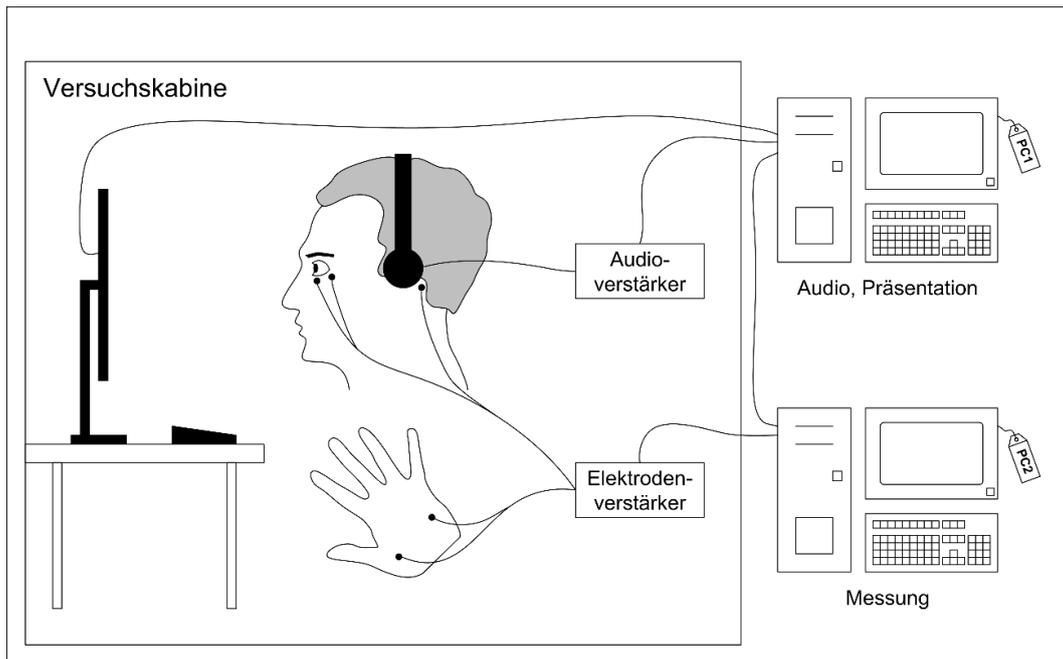


Abbildung 1: Darstellung des Versuchsaufbaus (Quelle: Eigene Darstellung)

2.2.2 Paradigma

Der gesamte Versuch gliedert sich in zwei Abschnitte, wobei in dieser Dissertation nur der erste Teil dargestellt wird. Insgesamt wurde den Probanden zehn neutrale und zehn unangenehme Videos mit einer Dauer von jeweils zehn Sekunden präsentiert. Die neutralen Videos wurden durch den Buchstaben A, die unangenehmen Videos wurden durch dem Buchstaben B angekündigt, wobei die Reihenfolge der Videos randomisiert war.

Die Dauer der Ankündigung (Antizipationsphase) variierte zwischen drei und 20 s und teilte sich bei unangenehmen und neutralen Videos jeweils folgendermaßen auf: 1 x 3 s, 1 x 10 s, 7 x 16 s und 1 x 20 s. Zwischen den einzelnen Kombinationen aus Ankündigung und Video betrug die Pause 15 s, in welcher ein Kreuz auf dem Bildschirm angezeigt wurde (Abbildung 2).

Bei der Startle-Reaktion kann es zu einem Habituations-Effekt, also zu einer Abschwächung der Amplitude über mehrere Experimente kommen (Ornitz & Guthrie, 1989; Valsamis & Schmid, 2011). Auch kommt es bei wiederholenden Stimuli durch Sensibilisierung zur Verkürzung der Latenzzeit (Pilz & Schnitzler, 1996).

In dieser Studie wurde den Probanden vor Beginn des Experiments sechsmalig das Startle-Geräusch dargeboten, um eine „short term habituation“ zu vermeiden.

In der Antizipationsphase wurden in der Hälfte der Fälle ein bzw. zwei Startle-Stimuli gesetzt, wobei es keinen Startle-Stimulus während der Videos gab. Insgesamt dauerte der erste Teil des Versuches ca. 15 Minuten.

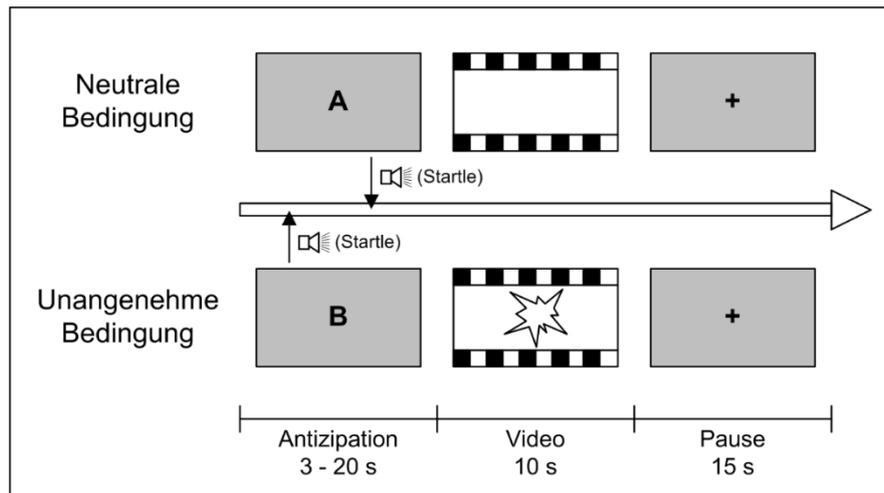


Abbildung 2: Schematische Darstellung des Paradigmas (Quelle: Eigene Darstellung)

Das Paradigma enthält somit durch die zugehörigen Videos zwei Bedingungen: eine neutrale und eine aversive Bedingung. Durch die unangenehmen Videos soll ein angespannter Zustand bei den Probanden erzeugt werden. Im Gegensatz dazu steht der Normalzustand während eines neutralen Videos. Durch die unterschiedlich lange Präsentation des Ankündigungsreizes für die jeweiligen Videos wurde erreicht, dass die Präsentation der Videos nicht vorhersehbar war. Während des kompletten Versuches wurde die elektromyographische Aktivität des M. orbicularis oculi sowie die Hautleitfähigkeit gemessen und aufgezeichnet.

2.3 Fragebögen

Die Probanden erhielten folgende Fragebögen zur Beantwortung:

- „Positive and Negative Affect Schedule“ (PANAS) (Watson et al., 1988)
- „State-Trait-Anxiety-Inventory“ (STAI) (Spielberger et al., 1970)
- „Allgemeine Depressionsskala“ (ADSK) (Hautzinger et al., 2012)
- „Penn State Worry Questionnaire“ (PSWQ) (Meyer et al., 1990)
- „Edinburgh Handedness Inventory“ (EHI) (Oldfield, 1971)

Des Weiteren wurden den Probanden im Anschluss an die Messung jeder Stimulus erneut vorgeführt, um diese anhand des „Self Assessment Manikin“ (SAM) zu bewerten. In den folgenden Kapiteln wird näher auf die Inhalte der einzelnen Fragebögen eingegangen.

2.3.1 PANAS

Der PANAS, in der deutschen Übersetzung von Krohne, stellt einen Fragebogen zur Einstufung des emotionalen Befindens dar (Krohne et al., 1996; Watson et al., 1988). Er besteht aus zwei Teilaspekten, die über Negative Affektivität (NA) und Positive Affektivität (PA) des Probanden Aufschluss geben sollen.

Die NA beschreibt die Neigung zur Empfänglichkeit negativer Reize. Eine große negative Affektivität weist auf Angst, Nervosität und Gereiztheit hin.

Die PA beschreibt analog dazu die Tendenz häufiger bzw. intensiver positive Gefühle wahrzunehmen. Eine starke PA deutet hin auf Vorhandensein von Energie, Interesse und Konzentration beim Probanden. PANAS weist eine hohe Reliabilität und Validität auf (Crawford & Henry, 2004). Insgesamt beinhaltet der Fragebogen PANAS 20 Adjektive zur Selbstbeschreibung. Die eine Hälfte davon beschreibt dabei eher positive Eigenschaften wie „aktiv“, „interessiert“ und „begeistert“, die andere Hälfte eher negative wie „bekümmert“, „feindselig“ und „gereizt“. Der Proband muss sich anhand einer fünfstufigen Skala, die von „ganz wenig/gar nicht“ über „ein bisschen“, „einigermaßen“ und „erheblich“ bis „äußerst“ reicht, diese Adjektive zuordnen. Um die aktuelle Stimmungslage der Probanden zu erfassen, wurde der PANAS-Fragebogen kurz vor dem Beginn des Versuchs vorgelegt.

2.3.2 STAI

Mittels des STAI -Fragebogens in der deutschen Version von Laux, kann die aktuelle oder die allgemeine Stimmungslage erfasst werden (Laux, 1981; Spielberger et al., 1970). Hierbei handelt es sich um einen zweiteiligen Bogen, mit jeweils 20 Aussagen. Der erste Teil des STAI-Fragebogens beinhaltet zehn positive Angaben, wie z. B. „ich fühle mich geborgen“ oder „ich bin zufrieden“ und weitere zehn negative Angaben, wie beispielsweise „ich bin beunruhigt“ oder „ich bin überreizt“. Anhand dieser Angaben soll der augenblickliche Gefühlszustand erfasst werden.

Der zweite Teil beinhaltet dahingegen 13 Angaben in Bezug auf die allgemeine Angstfreiheit des Probanden. Dort sind Aussagen wie „ich bin vergnügt“ oder „ich bin ausgeglichen“ zu finden. Weitere sieben befassen sich mit dem allgemeinen Angstepfinden, wie z. B. „ich glaube, mir geht es schlechter als anderen Leuten“ oder „ich neige dazu, alles schwer zu nehmen“. Der Proband muss sich anhand einer vierstufigen Antwortskala, die von „überhaupt nicht/fast nie“ über „ein wenig/manchmal“ und „ziemlich/oft“ bis „sehr/fast immer“ reicht, den genannten Aussagen zuordnen. Diese Selbsteinschätzung spiegelt die Stärke der Angstwahrnehmung wider. Damit erfasst der zweite Teil des STAI-Fragebogens die Ängstlichkeit als überdauerndes Merkmal der Persönlichkeit.

2.3.3 ADSK

Zur Feststellung depressiver Symptome wird die ADSK verwendet (Hautzinger et al., 2012). Es handelt sich um die deutschsprachige Version der „Center for Epidemiologic Studies Depression Scale“ (CES-D) vom „National Institute of Mental Health“. Der Fragebogen dient dazu, das Auftreten bzw. die Häufigkeit depressiver Anzeichen innerhalb der letzten Wochen zu ermitteln. Anhand von 15 Aussagen werden Symptome wie Einsamkeit, Traurigkeit, Antriebslosigkeit, Erschöpfung, Hoffnungslosigkeit und Niedergeschlagenheit abgefragt, beispielsweise die Aussage: „konnte ich mich zu nichts aufraffen“. Der Proband muss die Häufigkeit, mit der diese Aussagen auf ihn/sie zutrifft anhand einer vierstufigen Skala von „selten“ über „manchmal“ und „öfters“ bis zu „meistens“ angeben. Dabei werden umso mehr Punkte vergeben, je häufiger depressive Anzeichen auftreten.

2.3.4 PSWQ

Durch das Abfragen von typischen Eigenschaften erfasst der PSWQ stabile Personeneigenschaften der Probanden (Meyer et al., 1990). Somit kann anhand dieses Fragebogens pathologische Besorgnis erkannt werden, wie sie z. B. bei Patienten mit Generalisierter Angststörung typisch ist. Es werden elf Elemente zur Erfragung der Sorgentendenz, wie z.B. „Meine Sorgen wachsen mir über den Kopf“ und fünf zur Erfragung derer Kontrollierbarkeit verwendet, beispielsweise „Mir fällt es leicht, sorgenvolle Gedanken zu vertreiben“.

Die Beschreibung der Elemente erfolgt anhand einer fünfstufigen Skala, die erfasst, wie typisch die Beschreibung zutrifft. Hierbei wird zwischen „nicht typisch“, „wenig typisch“, „ziemlich typisch“, „sehr typisch“ und „äußerst typisch“ unterschieden.

2.3.5 EHI

Der EHI beschreibt eine quantitative Methode zur Erfassung der Händigkeit (Oldfield, 1971). Anhand von zehn Angaben soll die Handpräferenz dokumentiert werden. Diese beschreiben Aktivitäten, wie z. B. „Schreiben“, „Werfen“ oder „ein Streichholz anzünden“. Die Handpräferenz wird durch ein „+“ in der jeweiligen Spalte für „links“ oder „rechts“ dokumentiert. Tätigkeiten, bei denen der Proband/in niemals versuchen würde, die andere Hand zu verwenden, sind mit „++“ zu kennzeichnen. Für Tätigkeiten ohne Handpräferenz, wird ein „+“ in beide Spalten eingetragen.

2.3.6 SAM

Das SAM ist eine einfache, schnelle und kostengünstige Methode zur Quantifizierung des Gefühlszustandes (Bradley & Lang, 1994). In dieser Arbeit wurde SAM verwendet, um die einzelnen Videos im Hinblick auf die subjektive Empfindung „Valenz: Positiv/Negativ“, „Erregung“ und „Angst“ mittels einer neunstufigen Skala zu bewerten. Dadurch wurde der subjektive Effekt der aversiven bzw. neutralen Videos auf den Probanden untersucht. Für jedes Video sollte der Proband die subjektive Wahrnehmung der drei Empfindungen über die jeweilige Skala bewerten, welche durch zutreffende „Manikins“ illustriert wurde.

2.4 Versuchsablauf

Alle Messungen der Probanden fanden im selben Untersuchungsraum und in derselben Versuchskabine in der Klinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie der Universität Würzburg statt. Nach Unterzeichnung der Einverständniserklärung erläuterte der Versuchsleiter dem Probanden den Ablauf der Messung. Dieser wurde zunächst angewiesen seine Hände ohne Seife zu waschen, da ein Waschen mit Wasser und Seife zum Aufquellen der Haut und damit zu einer Verringerung der Leitfähigkeit führen würde. Daraufhin sollte er in der Versuchskabine Platz nehmen.

Anschließend wurde vom Versuchsleiter die Haut unter dem linken Auge und hinter dem linken Ohr auf dem Mastoid mit Hilfe eines Holzspatels und einer Peelingsalbe (Nuprep Skin Prep Gel, Weaver and Company) vorbereitet. Hintergrund ist die Entfernung von Verunreinigungen und Hautschuppen, damit die Elektroden für die Startle-Messung besser haften und eine hohe Messgenauigkeit erzielt wird. Die Vorbereitung der Elektroden beinhaltete das Platzieren von Kleberingen und das Befüllen mit Elektrodenleitgel.

Zwei Elektroden wurden unter dem linken Auge über dem M. orbicularis oculi zur Messung des Startle-Reflexes angebracht. Hierbei wurde die erste Elektrode ca. 1 cm unterhalb des äußeren Augenrandes platziert. Die zweite Elektrode wurde ca. 5 mm in Richtung der Mitte des Auges befestigt. Eine dritte Elektrode wurde als Erdungselektrode auf dem Mastoid hinter dem Ohr angebracht (Abbildung 3).



Abbildung 3: Platzierung der Startle-Elektroden und der Erdungselektrode
(Quelle: Eigene Fotografie)

Auf der Handinnenfläche der linken Hand wurden zwei Elektroden zur Bestimmung der EDA thenar und hypothenar geklebt (Abbildung 4). Bei dem Probandenkollektiv der vorliegenden Arbeit entsprach die linke der nicht dominanten Hand. Diese besitzt meist eine dünnere Hornhaut und ermöglicht somit eine bessere Hautleitfähigkeitsmessung. Anschließend wurden die Kabel der Elektroden vom Versuchsleiter mit Tape gegen ein Verrutschen gesichert.

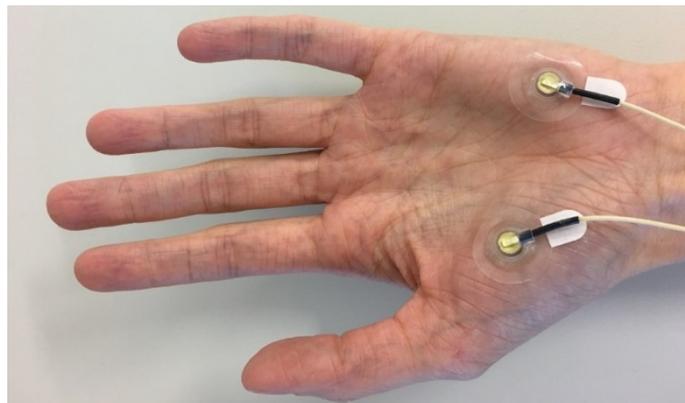


Abbildung 4: Elektrodenplatzierung zur Messung der Hautleitfähigkeit: thenar und hypothenar (Quelle: Eigene Fotografie)

Bevor mit der Messung begonnen werden konnte, musste der Elektrodenwiderstand der EMG-Elektroden überprüft werden und kleiner als 5 kOhm sein. Gegebenenfalls wurde der Versuchsaufbau auf Fehlerquellen untersucht und das Anbringen der Elektroden wurde nach erneutem Peeling wiederholt. Des Weiteren musste sichergestellt werden, dass sich Lidschläge vom tonischen Rauschen der Muskelaktivität des M. orbicularis oculi unterscheiden. Daraufhin erhielten die Probanden die beiden Fragebögen PANAS und STAI-state zur Bewertung des aktuellen Befindens. Um Messungenauigkeiten zu vermeiden, wurden die Probanden angewiesen, während des Versuchsablaufs möglichst ruhig zu sitzen, die linke Hand entspannt liegen zu lassen und möglichst wenig zu blinzeln. Außerdem wurden sie darüber informiert, dass bei Problemen im Versuchsablauf eine Kommunikation zum Versuchsleiter über die Sprechanlage jederzeit möglich war. Danach wurden dem/der Probanden/in die Kopfhörer ausgehändigt.

Die Präsentationslautstärke wurde vom Versuchsleiter kontrolliert und auf 95 dB festgelegt. Nach Abschluss der Vorbereitungen wurde das Licht in der Versuchskabine ausgeschaltet und die Tür geschlossen.

Zu Beginn des Versuchs erschienen Instruktionen für den/die Probanden/in auf dem Bildschirm, in denen der Versuchsablauf erläutert wurde, beispielsweise: „unangenehme Videos werden durch den Buchstaben 'B', neutrale Videos werden durch den Buchstaben 'A' angekündigt“. Danach erfolgte eine Gewöhnung an den Startle-Reflex: dem/der Probanden/in wurde sechs Mal das Startle-Rauschen präsentiert, um Verfälschungen der Ergebnisse durch Habituation zu verhindern. Nun startete der circa 45-minütige Versuch. Im Anschluss daran wurden die Versuchspersonen aufgefordert jedes gesehene Videos und jede Bild/Ton-Kombinationen anhand des „SAM“ zu bewerten.

2.5 Genotypisierung

Die Probanden wurden im Rahmen des Projekts Z2 im Hinblick auf folgende Gene genotypisiert: *BDNF*, *NPSR1*, *5HTT/LPR*, *CRHR1*, *5HTR1*, *HCRTR2*, *CB1*, *ASIC1*, *COMT*, *FKBP5* und *GLRB*. Von den genannten Genen wurde für dieses Arbeiten der Einfluss folgender Kandidatengenen untersucht: *BDNF*, *NPSR1* und *ASIC1*.

Die Genotypisierung wurde im Labor der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie nach standardisierten Protokollen durchgeführt (Domschke et al., 2011; Hünnerkopf et al., 2007; Mühlberger et al., 2014). Für das Kandidatengen *BDNF* wurde das Einzelnukleotid *BDNF* rs6265 bestimmt. Hierbei handelt es sich um einen Einzelnukleotid-Polymorphismus, bei dem die Aminosäure Valin (Val) am Codon 66 gegen Methionin (Met) ausgetauscht wird (Egan et al., 2003). Daraus resultieren die Genallele GG (Val/Val), AA (Met/Met) und AG (Met/Val). Für die Auswertung der Messdaten dieser Arbeit wurden die Träger der Genallele in Gruppen zusammengefasst. Die erste Gruppe mit den Genallelen AA und AG, wurde der zweite Gruppe mit dem Genallel AG gegenübergestellt.

Bezüglich des zweiten betrachteten Kandidatengens *NPSR1* wurde das Einzelnukleotid *NPSR1* rs324981 bestimmt.

Hierbei wurde die *NPSR1*-Gruppe mit dem Genallel AA der Gruppe mit den *NPSR1*-Genallelen AT/TT gegenübergestellt. Diese Gruppe wurden so gewählt, da bisherige

Studien von einer dominanten Rolle des Risikoallels T ausgehen (Domschke et al., 2011; Okamura et al., 2007).

Vom dritten Kandidatengen *ASIC1* wurde das Einzelnukleotid *ASIC1* rs10875995 bestimmt, wobei auch dieses in Genallel-Gruppen unterteilt wurde. In der Studie von Leibold konnte beispielsweise im Versuch für Träger des Genallels ASIC TT eine stärkere ängstliche Verhaltensantwort auf CO₂-Exposition nachgewiesen werden (Leibold et al., 2017). So wurden in dieser Arbeit die Ergebnisse der *ASIC1*-Genallelegruppe CC/CT mit den Ergebnissen der Genallel-Gruppe TT verglichen.

2.6 Datenauswertung

2.6.1 Analyse der Startle-Amplituden

Die Analyse der Startle-Reaktion erfolgte mit der Software „Vision Analyzer 2.0“. Jedem/jeder Probanden/in wurden jeweils sechs Startle-Stimuli während der aversiven und sechs während der neutralen Antizipationsphase präsentiert. Unter den insgesamt sieben 16-sekündigen Antizipationsphasen waren drei mit einem Startle-Stimulus und einer mit zwei Startle-Stimuli. In der 20-sekündigen Antizipationsphase wurde lediglich ein Startle-Stimulus nach 12 s präsentiert. Zur Bestimmung der Startle Amplituden wurden zunächst die beiden Augenelektroden bipolar verrechnet. Das daraus entstandene EMG-Signal wurde mittels der Funktion „rectify“ gleichgerichtet, d.h. positive Werte bleiben gleich und negative Werte werden in positive Werte der gleichen Größenordnung umgewandelt. Das daraus entstandene Signal wurde mittels eines gleitenden Durchschnitts (über 5 Sekunden) geglättet. Zur Rauschunterdrückung wurde ein Hochpass- sowie ein Tiefpassfilter mit den jeweiligen Grenzfrequenzen von 28 und 499 Hz verwendet. Anschließend wurde eine Baseline-korrektur (-50 ms) durchgeführt und die Amplitude im Zeitfenster von 20 bis 200 ms detektiert. Durchgänge mit Artefakten wurden ausgeschlossen. Amplituden $< 5 \mu\text{V}$ wurden als Nullantworten gewertet und waren somit ungültig. Die Daten der Probanden, die weniger als drei gültige Startle-Antworten hatten, wurden verworfen und blieben in der weiteren Auswertung unberücksichtigt. Die gültigen Startle-Antworten wurden T-Wert normalisiert (Mittelwert 50, Standardabweichung 10).

2.6.2 Analyse der Hautleitfähigkeit

Es wurden sowohl die Messwerte der EDA während der Videopräsentation als auch während der Antizipationsphasen mit der Software „Vision Analyzer 2.0“ analysiert. Die Daten wurden mit einem Tiefpassfilter von 1 Hz gefiltert und die mittlere Amplitude für die ersten 10 Sekunden je Bedingung berechnet (Durchgänge mit Startle Präsentation und mit Artefakten wurden ausgeschlossen). Außerdem wurde mit den Messwerten der EDA eine Transformation mit dem Logarithmus durchgeführt.

2.6.3 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung wurde mit Hilfe der Software „SPSS Statistics 24.0“ (IBM) durchgeführt. Zur Überprüfung der Hypothesen wurden Varianzanalysen mit Messwiederholungen angewandt. Die Bedingungen des Experiments wurden als Innersubjektfaktor definiert, die Einteilung nach Genotyp als Zwischensubjektfaktor. Die Analysen konnten nicht für alle drei analysierten Genotyp Gruppen gleichzeitig durchgeführt werden, da die Anzahl der Probanden je Teilgruppe ansonsten zu gering ausgefallen wäre.

Sofern sich in der ANOVA signifikante Effekte zeigten, wurden t-Tests, durchgeführt, um die Haupteffekte oder Interaktionen weiter statistisch aufzuklären.

Des Weiteren wurde zur Vermeidung einer Akkumulation des Messfehlers bei multiplen Tests die Bonferroni-Korrektur angewendet. Das Signifikanzniveau wurde in dieser Arbeit auf $p < 0,05$ festgelegt. Ergebnisse, deren Signifikanzniveau bei $p < 0,1$ liegt hier werden als Tendenz bezeichnet.

2.7 Untersuchung der Stichproben

Insgesamt wurden 99 Probanden gemessen, von denen die ersten 26 Messerergebnisse auf Grund technischer Probleme von der Auswertung ausgeschlossen wurden. Des Weiteren wurden Messergebnisse, bei denen die Probanden weniger als drei gültige Durchgänge im Startle hatten, verworfen. Ebenso wurden Probanden ausgeschlossen, deren Startle-Antwort außerhalb des $4\text{-}\sigma$ -Bereichs lagen. Eine Übersicht über die verbleibende Stichprobengröße bietet Abbildung 5.

Zunächst wurden die zu vergleichenden Genotypgruppen bezüglich der Geschlechter und Altersverteilung miteinander verglichen (mittels t-Test für unabhängige Stichproben). Im Folgenden werden einerseits die Stichprobe der Gene *BDNF* und *NPSR1* und andererseits die Stichprobe des Gens *ASIC1* dargestellt. Dabei werden die Gene *BDNF* und *NPSR1* zusammengefasst, da in dieser Arbeit der Fokus bezüglich dieser Gene auf der Interaktion ihrer Genallele lag.

2.7.1 Stichprobe *BDNF***NPSR1*

Die *BDNF*-Genotyp Gruppen (AA/AG vs. GG) unterschieden sich nicht vom Alter ($t(63) = 0,296$; $p = 0,77$). Der Altersmittelwert der Genotyp-Gruppe mit den Allelen AA und AG beträgt $M = 27,52$ mit einer Standardabweichung von $SD = 6,85$. Für die Gruppe mit dem GG-Allel ergab sich ein Mittelwert von $M = 27,11$ ($SD = 4,41$). Auch für das mittlere Alter zwischen den *NPSR1*-Genotyp Gruppen in dieser Arbeit ist kein statistisch signifikanter Unterschied zu beobachten ($t(63) = -1,785$; $p = 0,079$). Der Mittelwert betrug für die Genotyp-Gruppe mit den Allelen AT und TT $M = 28,26$ ($SD = 6,51$) und für die Gruppe mit dem AA-Allel $M = 25,81$ ($SD = 3,11$).

Der Unterschied in der Geschlechterverteilung zwischen den Stichprobengruppen wurde mittels Chi-Quadrat-Test statistisch untersucht. Die *BDNF*-Genotyp-Gruppe 1 (AA oder AG) bestand aus insgesamt 27 Probanden, hiervon waren elf männlich und 16 weiblich. Die Genotyp-Gruppe 2 (GG) mit 38 Probanden beinhaltete 25 männliche und 13 weibliche Personen. Somit ergab sich für die *BDNF*-Genotyp-Gruppen kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Geschlecht und der Genotyp-Gruppe: Chi-Quadrat (1) = 0,101; $p = 0,75$. Die *NPSR1*-Genotyp-Gruppe 1 (AA) beinhaltete neun männliche und 17 weibliche Probanden, insgesamt also 26 Probanden. Die Genotyp-Gruppe 2 (AT oder TT) bestand aus insgesamt 39 Probanden, wovon 16 männlich und 23 weiblich waren. Die Auswertung ergab keinen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Geschlecht und der Genotyp-Gruppe in den *NPSR1*-Genotyp-Gruppen: Chi-Quadrat (1) = 0,271; $p = 0,60$.

Es kann daher davon ausgegangen werden, dass die Geschlechterverteilung der Probanden keinen Einfluss auf die Auswertung der EDA- und Startle-Messdaten hat.

Tabelle 1: Stichprobenbeschreibung *BDNF* und *NPSR1* nach Alter und Geschlecht

Gen	Alter M (SD)	Geschlecht (Anzahl)	
		männlich	weiblich
<i>BDNF</i> AA/AG	27,52 (6,85)	11	16
<i>BDNF</i> GG	27,11 (4,41)	25	13
<i>NPSR1</i> AT/TT	28,26 (6,51)	16	23
<i>NPSR1</i> AA	25,81 (3,11)	9	17

2.7.2 Stichprobe *ASIC1*

Auch die Stichprobe der *ASIC1*-Genotypgruppen wurde auf Unterschiede in Alter bzw. Geschlecht und Genotypgruppen untersucht. Hierzu wurde erneut der t-Test bzw. Chi-Quadrat-Test verwendet. Zwischen den *ASIC1*-Genotyp-Gruppen (CC/CT versus TT)) gab es keinen signifikanten Unterschied im Alter ($t(70) = -0,62$; $p = 0,54$). Der Mittelwert beträgt bei der Genotyp-Gruppe mit den Allelen CC und CT $M = 27,22$ Jahre ($SD = 5,07$) und bei der Gruppe mit TT-Allel $M = 28,09$ Jahre ($SD = 6,77$).

Auch die Geschlechterverteilung ergab keinen signifikanten Geschlechterunterschied zwischen den Genotyp-Gruppen (Chi-Quadrat (1) = 0,57; $p = 0,45$). Die Genotyp-Gruppe 1 (CC/CT) bestand dabei aus 17 männlichen und 20 weiblichen, also insgesamt 37 Probanden. Die Genotyp-Gruppe 2 (TT) mit 35 Probanden bestand aus 13 männlichen und 22 weiblichen Personen. Somit kann auch für die *ASIC1*-Stichprobe davon ausgegangen werden, dass die Alters- bzw. Geschlechterverteilung die Ergebnisse dieser Arbeit nicht signifikant beeinflusst.

Tabelle 2: Stichprobenbeschreibung *ASIC1* nach Alter und Geschlecht

Gen	Alter M (SD)	Geschlecht (Anzahl)	
		<i>männlich</i>	<i>weiblich</i>
<i>ASIC1 CC/CT</i>	27,22 (5,07)	17	20
<i>ASIC1 TT</i>	28,09 (6,77)	13	22

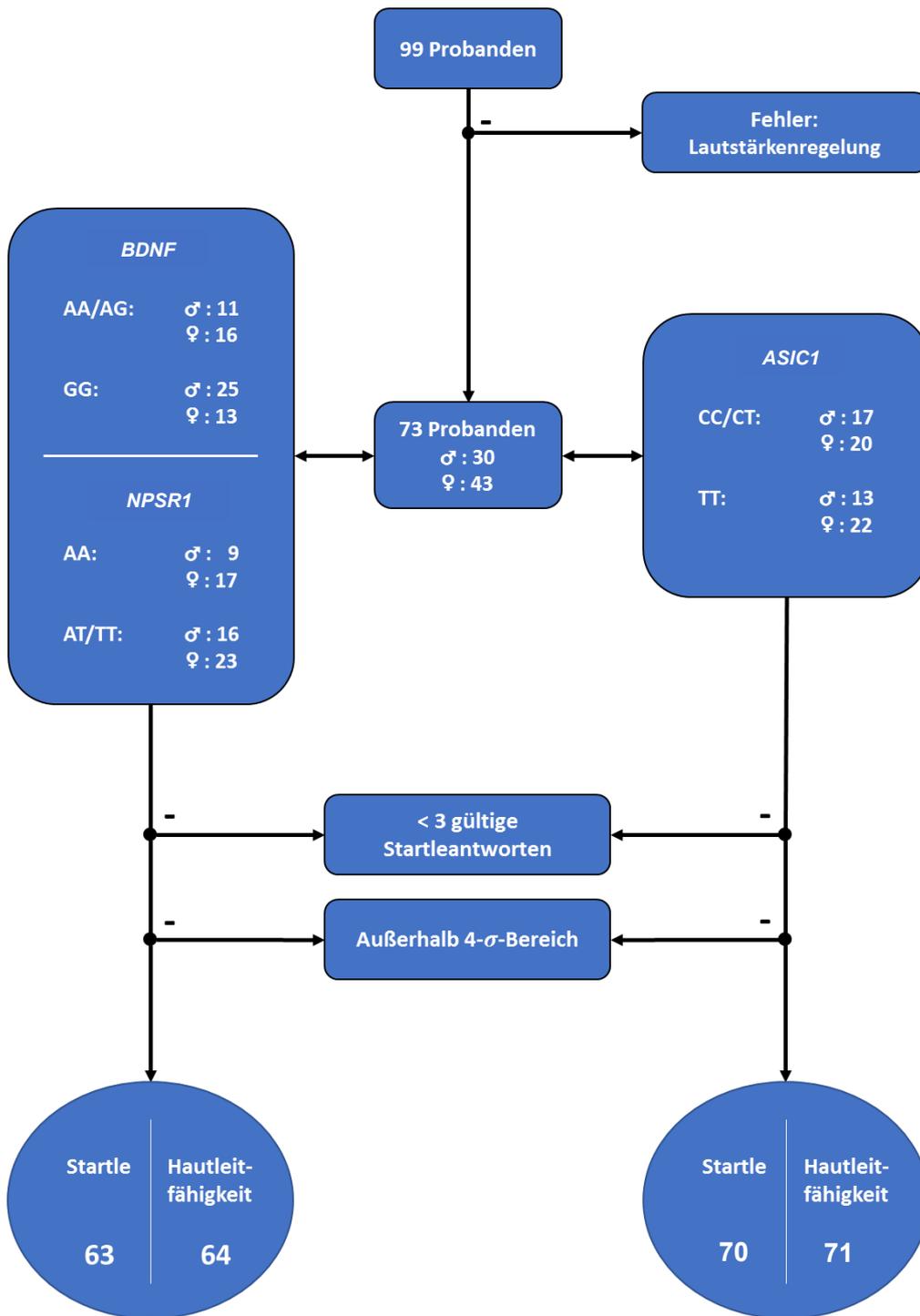


Abbildung 5: Übersichtsdiagramm zur Probandenstichprobe (Quelle: Eigene Darstellung)

2.7.3 Fragebögenauswertung *BDNF***NPSR1*

Die Fragebogendatenauswertung bezüglich der Genotypgruppen erfolgte, um sicherzustellen, dass die Genotyp-Subgruppen vergleichbar sind und um zu betrachten, ob es Unterschiede gibt zwischen der subjektiven Angstwahrnehmung der einzelnen Genotypgruppen gibt. Die Auswertung der Fragebögen wurde mit Hilfe einer mehrfaktoriellen ANOVA durchgeführt. Die Zwischensubjektfaktoren waren die *BDNF*-Genotyp-Gruppen (AA/AG; GG) und die *NPSR1*-Genotyp-Gruppen (AA; AT/TT). Für die *BDNF*- und *NPSR1*-Genotyp-Gruppen, sowie für die Interaktion der *BDNF*-*NPSR1*-Genotypgruppen war in den Fragebogenergebnissen kein signifikanter Unterschied zu beobachten. Die Ergebnisse sind Tabelle 3 in zusammengefasst.

Tabelle 3: Mittelwerte und Standardabweichung (M(SD)) der Auswertung der jeweiligen Fragebogenergebnisse und Angaben zu Haupt- und Interaktionseffekten (F(p), df)

	<i>BDNF</i>				ANOVA			
	AA/AG		GG		Haupt- effekt		Interaktions- effekt	
	<i>NPSR1</i>							
AA	AT/TT	AA	AT/TT	<i>BDNF</i>	<i>NPSR1</i>	<i>BDNF</i> * <i>NPSR1</i>	df	
EHI	0,9 (0,1)	0,9 (0,1)	0,9 (0,1)	0,9 (0,1)	0,02 (0,88)	0,45 (0,51)	0,11 (0,74)	1,60
STAI X1	32,5 (5,3)	32,3 (5,1)	31,5 (4,5)	32,3 (5,8)	0,12 (0,73)	0,03 (0,86)	0,12 (0,73)	1,56
STAI X2	37,6 (6,7)	34,0 (8,2)	34,7 (7,5)	36,2 (8,4)	0,03 (0,87)	0,21 (0,65)	1,28 (0,26)	1,54
PANAS PA	29,0 (4,9)	30,8 (4,7)	30,0 (5,5)	30,4 (6,7)	0,04 (0,84)	0,48 (0,49)	0,19 (0,66)	1,57
PANAS NA	10,8 (1,4)	11,6 (3,2)	11,5 (2,3)	10,9 (1,1)	0,01 (0,93)	0,06 (0,81)	1,35 (0,25)	1,57
PSWQ	44,0 (9,6)	38,9 (10,2)	39,6 (11,0)	41,2 (7,9)	0,15 (0,70)	0,42 (0,52)	1,47 (0,23)	1,55
ADSK	8,0 (4,7)	6,8 (6,2)	8,3 (5,6)	7,0 (4,7)	0,03 (0,86)	0,68 (0,41)	0,001 (0,98)	1,54

EHI: Edingburgh Handedness Inventory (Oldfield, 1971)
STAI: State-Trait-Anxiety-Inventary (Spielberger et al., 1970)
PANAS: Positive and Negative Affect Schedule (Watson et al., 1988)
PSWQ: Penn State Worry Questionnaire (Meyer et al., 1990)
ADSK: Allgemeine Depressionsskala (Hautzinger et al., 2012)

2.7.4 Fragenbögenauswertung ASIC1

Die Auswertung der Fragebögen wurde mittels zweiseitigem t-Test durchgeführt. Bei der Bewertung des STAI_X1-Fragebogens zur aktuellen Stimmungslage bewertete die Genotypgruppe *ASIC1* CC/CT (M = 33,45, SD = 5,11) höher im Vergleich zu *ASIC1* TT (M = 30,41, SD = 4,65), wodurch ein signifikanter Effekt festzustellen ist ($t(58) = 2,39$, $p = 0,02$). Ebenfalls zeigte die Auswertung der Fragebögen PANAS NA einen signifikanten Effekt ($t(59) = 2,0$, $p < 0,05$), wobei die Genotypgruppe *ASIC1* CC/CT (M = 11,74, SD = 2,71) eine höhere negative Affektivität im Vergleich zur Genotypgruppe *ASIC1* TT (M = 10,63, SD = 0,88) angab.

Bei der Analyse der ADSK zur depressiven Verstimmung gab die Genotypgruppe *ASIC1* CC/CT (M = 8,70, SD = 5,98) im Vergleich zur Genotypgruppe TT (M = 5,61, SD = 3,57) signifikant höhere Werte an ($t(62) = 2,49$, $p = 0,02$) (Abbildung 6).

Die Auswertung der restlichen Fragebögen zeigte keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Genotypgruppen. Die Ergebnisse der Auswertung werden in Tabelle 4 zusammengefasst.

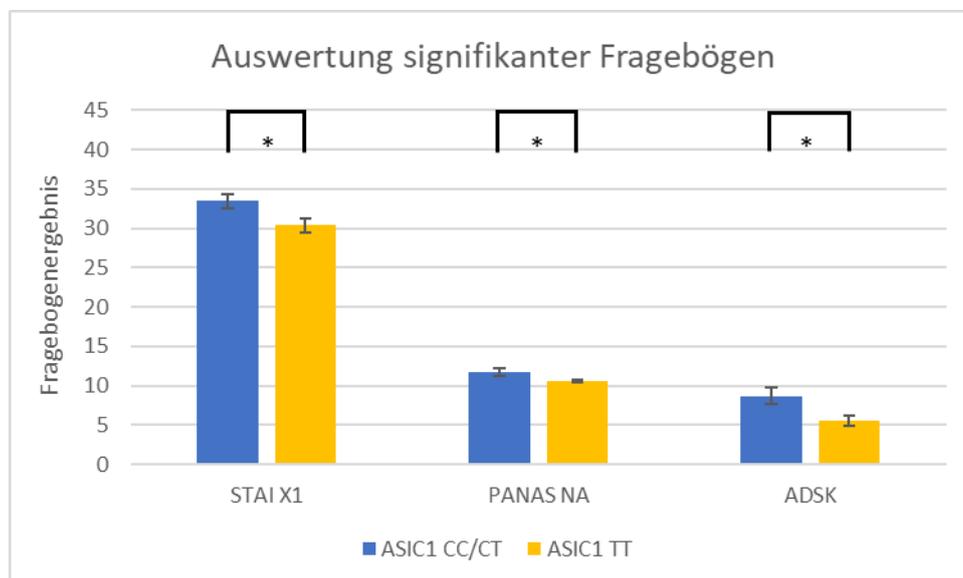


Abbildung 6: Mittelwerte der signifikanten Fragebogenergebnisse STAI X1, PANAS NA und ADSK der verschiedenen *ASIC1*-Genotypgruppen (*: $p < 0,05$)

Tabelle 4: Mittelwerte und Standardabweichung der Auswertung der jeweiligen Fragebogenergebnisse und t- und p-Wert der T-Tests zwischen den Genotypen

	<i>ASIC1 - CC/CT</i>		<i>ASIC1 - TT</i>		t	p
	M	SD	M	SD		
EHI	0,88	0,11	0,88	0,12	-0,19	0,85
STAI X1	33,45	5,11	30,41	4,65	2,39	0,02
STAI X2	36,94	8,57	33,38	5,86	1,94	0,06
PANAS PA	30,44	5,33	29,93	6,04	0,35	0,73
PANAS NA	11,74	2,71	10,63	0,88	2,03	< 0,05
PSWQ	41,18	10,63	40,31	7,94	0,37	0,71
ADSK	8,70	5,98	5,61	3,57	2,49	0,02

EHI: Edingburgh Handedness Inventory (Oldfield, 1971)
STAI: State-Trait-Anxiety-Inventory (Spielberger et al., 1970)
PANAS: Positive and Negative Affect Schedule (Watson et al., 1988)
PSWQ: Penn State Worry Questionnaire (Meyer et al., 1990)
ADSK: Allgemeine Depressionsskala (Hautzinger et al., 2012)

3 Ergebnisse

3.1 Einfluss der Genallel-Interaktion *BDNF***NPSR1* auf die Furchtantizipation und -konfrontation

3.1.1 Furchtantizipation

Bei der Auswertung der **Hautleitfähigkeit** während der Antizipationsphase wurde bei der gemischten ANOVA die Erwartung der aversiven bzw. neutralen Videos als Innersubjektfaktor und die *BDNF*-Genotyp-Gruppen (AA/AG; GG) und *NPSR1*-Genotyp-Gruppen (AA; AT/TT) als Zwischensubjektfaktor verwendet.

Der Haupteffekt Bedingung (aversiv versus neutral) für die Hautleitfähigkeit war nicht signifikant ($F(1,60) = 0,051$; $p = 0,82$). Ebenso zeigten sich keine signifikanten Haupteffekte bezüglich *BDNF*-Genotyp ($F(1,60) = 0,32$; $p = 0,57$) oder *NPSR1*-Genotyp ($F(1,60) = 0,34$; $p = 0,56$). Auch die zweifach Interaktionen *BDNF*-Genotyp * Bedingung ($F(1,60) = 0,002$; $p = 0,96$) oder *NPSR1*-Genotyp* Bedingung ($F(1,60) = 0,015$; $p = 0,90$) oder die dreifach Interaktion *BDNF* * *NPSR1*-Genotyp* Bedingung zeigten keine signifikanten Effekte ($F(1,60) = 0,112$; $p = 0,74$).

Die Analyse des **Startle-Reflexes** in der Antizipationsphase erfolgte ebenfalls mittels gemischter ANOVA mit den Innersubjektfaktoren Bedingung (aversiv versus neutral). Die Zwischensubjektfaktoren stellten die *BDNF*-Genotyp-Gruppen (AA/AG; GG) und die *NPSR1*-Genotyp-Gruppen (AA; AT/TT) dar.

Bei der Erwartung der Videos konnte in der aversiven Antizipationsphase gegenüber der neutralen Antizipationsphase ein signifikanter Haupteffekt Bedingung nachgewiesen werden ($F(1,59) = 11,85$; $p = 0,001$, siehe Abbildung 7). Der Bonferroni-korrigierte post-hoc Test zeigte signifikant höhere Startle-Amplituden in der Antizipation aversiver Reize ($M = 51,12$, $SD = 2,86$) im Vergleich zur Antizipation neutraler Reize ($M = 48,94$, $SD = 2,73$, $t(62) = 3,10$; $p = 0,003$). Die Haupteffekte *BDNF*-Genotyp ($F(1,59) = 0,07$; $p = 0,79$) sowie *NPSR1*-Genotyp ergab keine signifikanten Effekte ($F(1,59) = 1,1$; $p = 0,3$). Die Interaktion der *BDNF*-Genotyp-Gruppen mit dem Faktor Bedingung ergab keine Signifikanz ($F(1,59) = 1,05$; $p = 0,31$), ebenso wie die Interaktion der *NPSR1*-Genotyp-Gruppen * Bedingung ($F(1,59) = 1,87$; $p = 0,18$). Auch die dreifach Interaktion *BDNF*-Genotyp* *NPSR1*-Genotyp* Bedingung zeigte keinen signifikanten Effekt ($F(1,59) = 0,66$; $p = 0,42$).

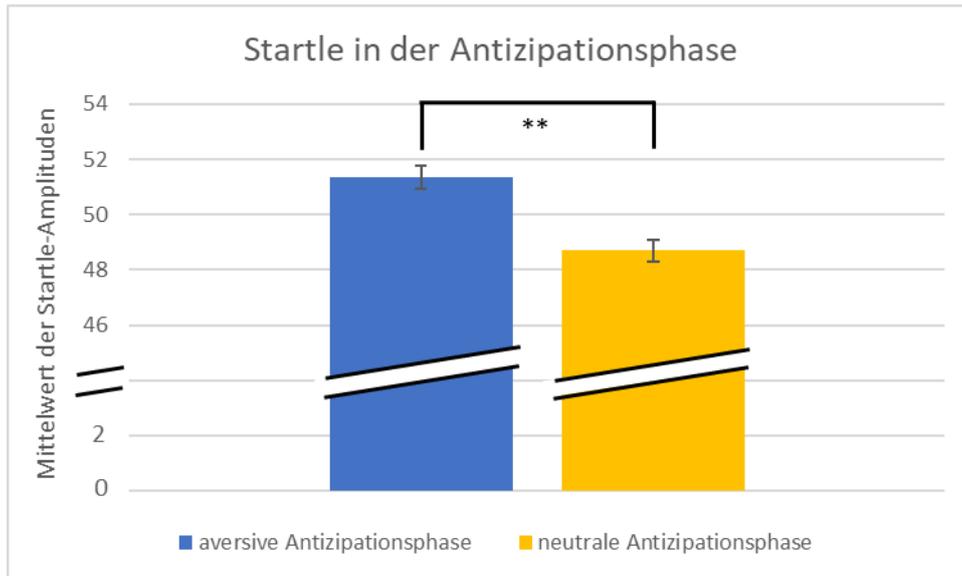


Abbildung 7: Mittelwerte (mit Standardabweichungen) der Startle-Amplituden (Probanden der *BDNF-NPSR1* Genotyp-Gruppe): Vergleich aversive und neutrale Antizipationsphase (**: $p < 0,01$)

3.1.2 Furchtkonfrontation

Die Bewertung der **Hautleitfähigkeit** während der aversiven und der neutralen Videos erfolgte in gleicher Weise mittels gemischter ANOVA. Die Innersubjektfaktoren stellten hierbei die aversiven Videos bzw. die neutralen Videos dar. Die Zwischensubjektfaktoren waren die *BDNF*-Genotyp-Gruppen (AA/AG; GG) und die *NPSR1*-Genotyp-Gruppen (AA; AT/TT).

Bei dieser Analyse ergab sich ein signifikanter Haupteffekt Bedingung ($F(1,60) = 23,39$; $p < 0,001$). Der Bonferroni-korrigierte post-hoc Test ergab signifikant höhere Hautleitfähigkeitswerte bei der Betrachtung aversiver Videos ($M = 0,0090$, $SD = 0,09$) im Vergleich zu neutralen Videos ($M = -0,053$, $SD = 0,09$, $t(63) = 5,04$, $p < 0,001$).

Es zeigte sich jedoch keine Signifikanz weder bei Interaktion Bedingung * *BDNF*-Genotyp-Gruppe ($F(1,60) = 1,36$; $p = 0,248$) noch bei Interaktion Bedingung * *NPSR1*-Genotyp-Gruppe ($F(1,60) = 2,424$; $p = 0,125$).

Bei der Dreifachinteraktion Bedingung * *BDNF*-Genotyp* *NPSR1*-Genotyp zeigte sich jedoch ein signifikanter Effekt ($F(1,60) = 5,608$; $p = 0,021$). Die post-hoc Analyse wurde zur weiteren Untersuchung des Interaktionseffektes mittels t-Tests durchgeführt.

Hierzu wurde für jeden Probanden die Differenz der EDA-Werte für die Betrachtung der aversiven Videos und der neutraler Videos gebildet. Diese Differenz wurde auf die Interaktion der einzelnen *BDNF*- und *NPSR1*- Genotyp-Gruppen untersucht.

Dabei ergab sich ein signifikanter Unterschied zwischen der Genotyp-Interaktion *BDNF* GG * *NPSR1* AT/TT (M = 0,12, SD = 0,14) und *BDNF* GG * *NPSR1* AA (M = 0,03, SD = 0,06, $t(26) = -2,7$, $p = 0,012$) und zwischen der Genotyp-Interaktion *NPSR1* AT/TT * *BDNF* AA/AG (M = 0,03, SD = 0,39) und *NPSR1* AT/TT * *BDNF* GG (M = 0,12, SD = 0,14, $t(22) = -2,57$, $p = 0,017$).

Die Interaktion *BDNF*-Genotyp * *NPSR1*-Genotyp weist höhere Werte für *BDNF* GG * *NPSR1* AT/TT (M = 0,12, SD = 0,02) im Vergleich zu *BDNF* GG * *NPSR1* AA (M = 0,03, SD = 0,02), *BDNF* AA/AG * *NPSR1* AT/TT (M = 0,03, SD = 0,02) und *BDNF* AA/AG * *NPSR1* AA (M = 0,05, SD = 0,03) auf (Abbildung 8).

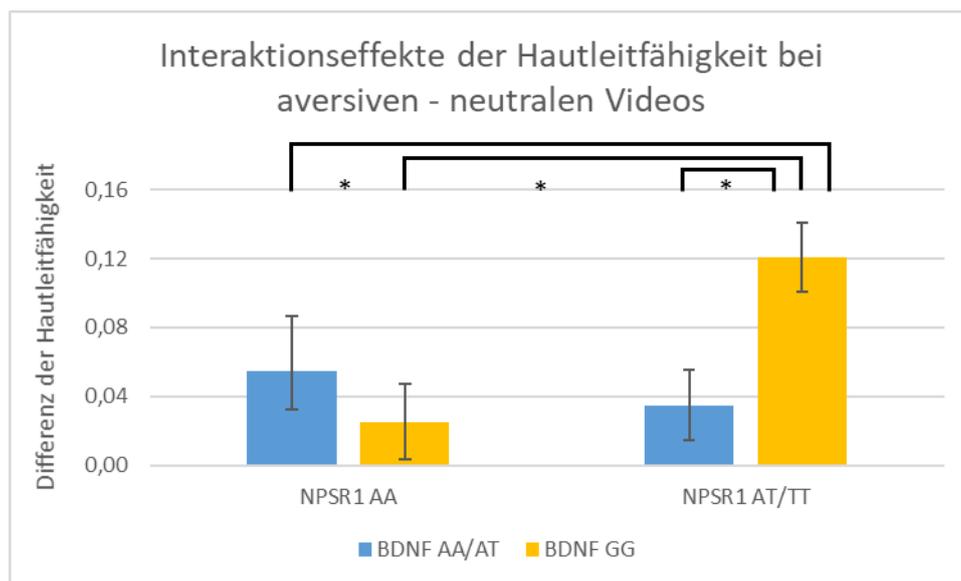


Abbildung 8: Mittelwerte (mit Standardabweichungen) der Differenz der Hautleitfähigkeit bei Betrachtung aversiver Videos – neutraler Videos für die verschiedenen Genotypgruppen (*: $p < 0,05$)

Der zweite Haupteffekt der *BDNF*-Genotyp-Gruppe wies keine Signifikanz auf $F(1,60) = 0,62$; $p = 0,43$. Ebenso zeigte der zweite Haupteffekt der *NPSR1*-Genotyp-Gruppe keine Signifikanz $F(1,60) = 0,047$; $p = 0,83$.

3.1.3 Ratingergebnisse

Bei der Auswertung der subjektiven **Ratings** der Videos abhängig von den Genotypen wurde eine mehrfaktorielle ANOVA durchgeführt. Die abhängige Variable stellt hierbei das SAM-Rating der neutralen oder aversiven Videos auf „Valenz: Positiv/Negativ“, „Erregung“ oder „Angst“ dar. Als Zwischensubjekt Faktoren wurden die *BDNF*-Genotyp-Gruppen (AA/AG; GG) und die *NPSR1*-Genotyp-Gruppen (AA; AT/TT) verwendet. Bei der Bewertung der neutralen Videos bezüglich der Valenz war der Haupteffekt der *BDNF*-Genotypgruppen ($F(1,47) = 1,08$ $p = 0,30$) und der *NPSR1*-Genotypgruppen ($F(1,47) = 0,47$ $p = 0,49$) nicht signifikant. Es zeigte sich jedoch ein signifikanter Effekt für die Interaktion *BDNF*-Genotyp * *NPSR1*-Genotyp ($F(1,47) = 4,51$ $p = 0,039$).

Es wurden weitere post-hoc t-Tests zur genaueren Untersuchung der Interaktionseffekte durchgeführt (Abbildung 9). Hier zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen der Genotyp- Interaktion *BDNF* AA/AG * *NPSR1* AA ($M = 4,56$, $SD = 0,40$) und *BDNF* AA/AG * *NPSR1* AT/TT ($M = 3,86$, $SD = 0,93$, $t(21) = 2,54$, $p = 0,019$) und zwischen der Genotyp- Interaktion *NPSR1* AA * *BDNF* AA/AG ($M = 4,56$, $SD = 0,40$) und *NPSR1* * *BDNF* GG ($M = 3,77$, $SD = 0,90$, $t(18) = 2,7$, $p = 0,015$).

Die weiteren Ratingergebnisse bezüglich Erregung und Angst zeigten keine Signifikanzen. Die zugehörigen Ergebnisse hierzu sind in Tabelle 5 zusammengefasst.

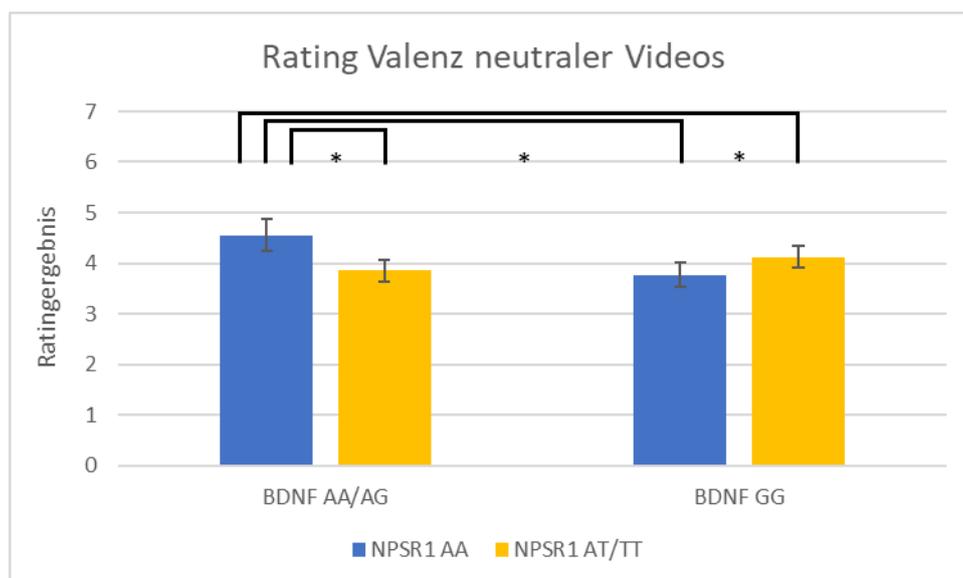


Abbildung 9: Mittelwerte (mit Standardabweichungen) der Bewertung der neutralen Videos bzgl. Der Empfindung aufsteigend von positiv zu negativ für die verschiedenen *BDNF*-/*NPSR1*- Genotypgruppen (*: $p > 0,05$)

Tabelle 5: Mittelwerte und Standardabweichung (M(SD))
der Auswertung der jeweiligen Ratingergebnisse und Angaben zu
Haupt- und Interaktionseffekten (F(1,47) (p))

	<i>BDNF</i>				<i>ANOVA</i>		
	AA/AG		GG		Haupt- effekt	Interaktions- effekt	
	<i>NPSR1</i>						
	AA	AT/TT	AA	AT/TT	<i>BDNF</i>	<i>NPSR1</i>	<i>BDNF*NPSR1</i>
Valenz aversiv	6,9 (1,4)	7,0 (1,0)	6,9 (1,2)	6,9 (1,3)	0,001 (0,98)	0,01 (0,93)	0,01 (0,94)
Valenz neutral	4,6 (0,4)	3,9 (0,9)	3,8 (0,9)	4,1 (0,8)	1,08 (0,30)	0,48 (0,49)	4,51 (0,04)
Arousal aversiv	5,5 (1,5)	6,1 (1,6)	6,2 (1,0)	5,4 (2,2)	0,00 (0,98)	0,04 (0,84)	1,78 (0,19)
Arousal neutral	2,0 (0,8)	1,9 (0,8)	2,3 (0,9)	1,9 (0,8)	0,58 (0,45)	1,20 (0,28)	0,43 (0,52)
Angst aversiv	5,1 (1,7)	5,4 (2,0)	5,9 (1,4)	4,9 (2,2)	0,06 (0,81)	0,43 (0,52)	1,41 (0,24)
Angst neutral	1,1 (0,2)	1,3 (0,5)	1,5 (0,5)	1,5 (0,7)	3,72 (0,06)	0,14 (0,71)	0,61 (0,44)

3.2 Einfluss der Genallele von *ASIC1* auf die Furchtantizipation und -konfrontation

3.2.1 Furchtantizipation

Bei der Auswertung der **Hautleitfähigkeit** während der Antizipationsphase wurde bei der gemischten ANOVA die Erwartung der aversiven bzw. neutralen Videos als Innersubjektfaktor und die *ASIC1*-Genotyp-Gruppe als Zwischensubjektfaktor verwendet. Der Haupteffekt Bedingung (aversiv versus neutral) für die Hautleitfähigkeit war nicht signifikant ($F(1,69) < 0,001$; $p = 0,99$). Des Weiteren zeigte sich kein signifikanter Haupteffekt bezüglich der *ASIC1*-Genotyp-Gruppen ($F(1,69) = 1,04$; $p = 0,31$) und der zweifach Interaktion *ASIC1*-Genotyp-Gruppen * Bedingung ($F(1,69) = 0,29$; $p = 0,59$).

Die Bewertung des **Startle-Reflexes** in der Antizipationsphase erfolgte mittels einer gemischten ANOVA mit dem Innersubjektfaktor Bedingung (aversiv versus neutral) und dem Zwischensubjektfaktor der *ASIC1*-Genotyp-Gruppe, (CC/CT) und (TT). Zwischen den Startle-Amplituden bei der Erwartung der Videos in der aversiven gegenüber der neutralen Antizipationsphase konnte ein signifikanter Haupteffekt Bedingung nachgewiesen werden ($F(1,68) = 11,56$; $p = 0,001$, siehe Abbildung 10).

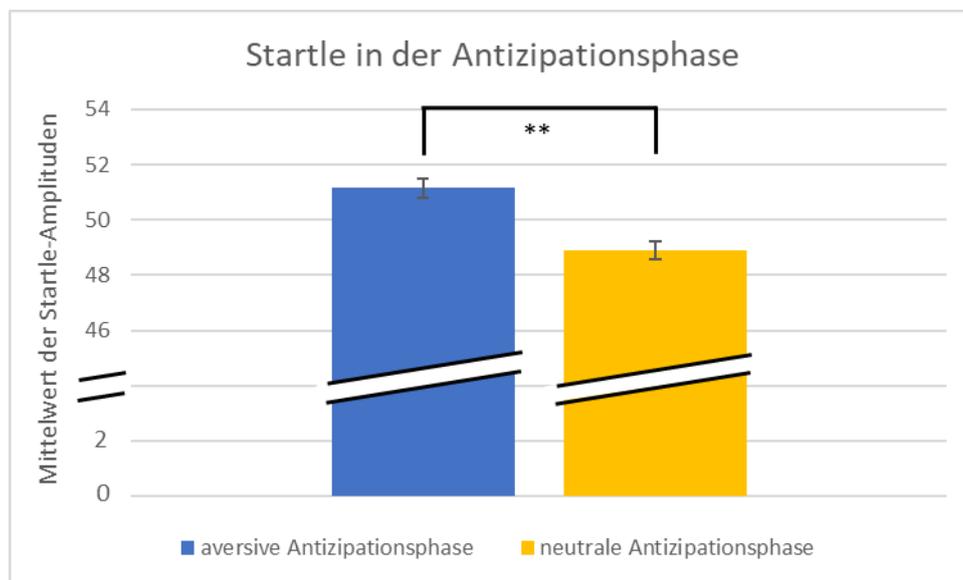


Abbildung 10: Mittelwerte der Startle-Amplituden (Probanden der *ASIC1* Genotyp-Gruppe): Vergleich aversive und neutrale Antizipationsphase (***: $p > 0,001$)

Der Bonferroni-korrigierte post-hoc Test zeigte signifikant höhere Startle-Amplituden in der Antizipation aversiver Reize ($M = 51,16$, $SD = 2,86$) im Vergleich zur Antizipation neutraler Reize ($M = 48,89$, $SD = 2,73$, $t(69) = 3,40$, $p = 0,001$).

Der Zweite Haupteffekt der *AS1C1*-Genotyp-Gruppen zeigte keinen signifikanten Effekt ($F(1,68) = 0,22$; $p = 0,64$). Ebenso konnte bei der Interaktion *AS1C1*-Genotyp-Gruppe * Bedingung keine Signifikanz gezeigt werden ($F(1,68) = 0,82$; $p = 0,37$).

3.2.2 Furchtkonfrontation

Die Auswertung der **Hautleitfähigkeit**, während der aversiven und neutralen Videos, erfolgte mittels gemischter ANOVA. Die Innersubjektfaktoren stellten hierbei die aversiven bzw. die neutralen Videos dar. Zwischensubjektfaktor waren die *AS1C1*-Genotyp-Gruppen (CC/CT) und (TT).

Hierbei konnte ein signifikanter Haupteffekt Bedingung nachgewiesen werden ($F(1,69) = 33,49$; $p < 0,001$). Der Bonferroni-korrigierte post-hoc Test bestätigte einen höheren Hautleitfähigkeitswert bei Betrachtung aversiver Videos ($M = 0,0096$, $SD = 0,083$) im Vergleich zu neutralen Videos ($M = -0,052$, $SD = 0,086$, $t(70) = 5,52$, $p < 0,001$).

Es zeigte sich keine Signifikanz für den zweiten Haupteffekt *AS1C1*-Genotyp-Gruppen ($F(1,69) = 0,008$; $p = 0,931$).

Bei der Interaktion Bedingung * *AS1C1*-Genotyp-Gruppen konnte jedoch ein signifikanter Effekt nachgewiesen werden ($F(1,69) = 6,99$; $p = 0,01$). Bei der post-hoc-Analyse mittels t-Test zeigte die *AS1C1*-Genotyp-Gruppe TT eine signifikant höhere Hautleitfähigkeit ($M = 0,091$, $SD = 0,11$) im Vergleich zu der *AS1C1*-Genotyp-Gruppe CC/CT ($M = 0,034$, $SD = 0,060$) bezüglich der Betrachtung aversiver Videos im Vergleich zur Betrachtung neutraler Videos ($t(69) = -2,6$; $p = 0,010$, siehe Abbildung 11).

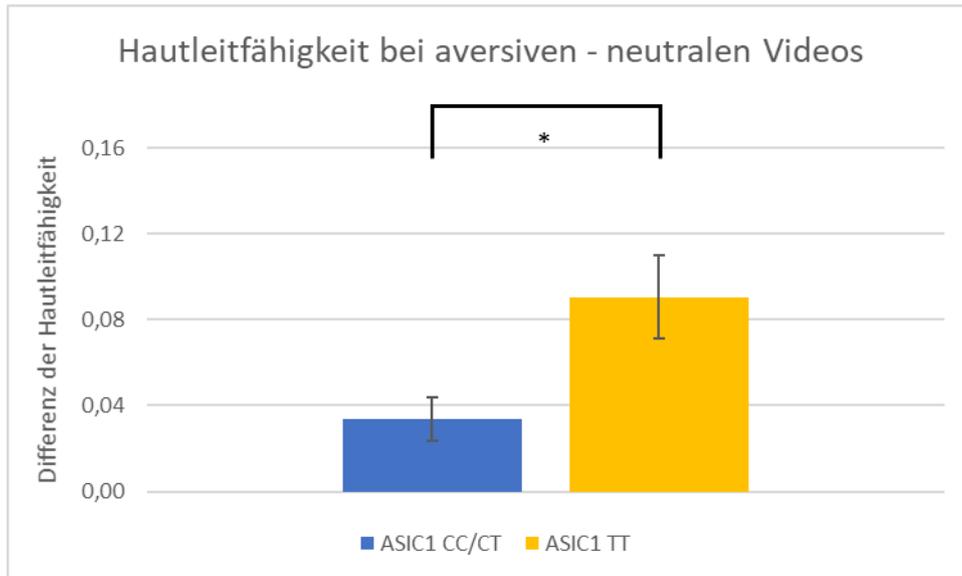


Abbildung 11: Mittelwerte der Differenz der Hautleitfähigkeit bei Betrachtung aversiver – neutraler Videos der verschiedenen Genotypgruppen (*: $p < 0,05$)

3.2.3 Ratingergebnisse

Die Ergebnisse des **SAM-Rating**, bei dem die Probanden die Videos auf „Valenz: Positiv/Negativ“; „Erregung“ und „Angst“ bewerteten, zeigten keinen signifikanten Unterschied zwischen den *ASIC1*-Genotypen. Die Ergebnisse der Auswertung sind in Tabelle 6 zusammengefasst.

Tabelle 6: Mittelwerte und Standardabweichung der Auswertung der jeweiligen Ratingergebnisse und t- und p-Wert der T-Tests zwischen den Genotypen

	<i>ASIC-CC/CT</i>		<i>ASIC-TT</i>		t	p
	M	SD	M	SD		
Valenz aversiv	6,70	1,18	7,15	1,03	-1,56	0,12
Valenz neutral	4,14	0,76	3,82	1,00	1,36	0,18
Erregung aversiv	5,80	1,44	5,99	1,73	-0,46	0,65
Erregung neutral	2,10	0,80	1,86	0,76	1,19	0,24
Angst aversiv	5,23	1,68	5,56	1,90	-0,71	0,48
Angst neutral	1,32	0,41	1,41	0,66	-0,60	0,60

3.3 Ergebniszusammenfassung

In der Furchantizipation bei Erwartung aversiver Videos konnte im Vergleich zur Antizipationsphase bei Erwartung neutraler Videos eine erhöhte Startle-Amplitude gemessen werden. Somit kann die aufgestellte Arbeitshypothese, dass Antizipationsangst auslösbar ist, als bestätigt angesehen werden.

Es zeigte sich jedoch kein signifikanter Unterschied für die Hautleitfähigkeitsmessungen bei der Erwartung aversiver gegenüber neutraler Videos. Des Weiteren konnte keine höhere Startle-Amplitude oder Hautleitfähigkeit in der Antizipationsphase bei Genträgern von Risikoallelen im Vergleich zu Genträgern ohne Risikogenallele gezeigt werden. Somit war in der vorliegenden Arbeit kein eindeutiger Einfluss der Genpolymorphismen auf die Antizipationsangst nachweisbar. Aus diesem Grund kann die Hypothese, dass Genpolymorphismen einen Einfluss auf die Antizipationsangst mit den Ergebnissen der vorliegenden Versuche nicht bestätigt werden.

Bei der Furchtkonfrontation in Form von Darbietung aversiver Videos konnte im Vergleich zur Darbietung neutraler Videos eine signifikant höhere Hautleitfähigkeit gemessen werden. Somit gilt die Hypothese, dass es durch Erregung zu einer erhöhten Hautleitfähigkeit kommt, als bestätigt. Zudem zeigte sich ein Einfluss von Risikogenallelen bei der Darbietung aversiver Reize auf die Hautleitfähigkeit: Es konnte eine erhöhte Hautleitfähigkeit bei Trägern des Risikogenallel *ASIC1* TT und bei Trägern der Interaktion der Genallele *NPSR1* AT/TT * *BDNF* GG gemessen werden. Die Hypothese, dass Genträger von Risikoallelen bei der Darbietung von aversiven Reizen eine erhöhte Hautleitfähigkeit zeigen, kann daher als bestätigt angesehen werden.

4 Diskussion

Haben die Kandidatengene *ASIC1*, *BDNF* und *NPSR1* einen Einfluss auf die Furchtantizipation und/oder die Furchtkonfrontation? Dieser Fragestellung wurde in der vorliegenden Arbeit anhand von Startle- und Hautleitfähigkeitsmessungen nachgegangen. Hierbei wurde die Furchtantizipation durch die Ankündigung aversiver Videos geschaffen, wohingegen die Furchtkonfrontation durch die Darbietung aversiver Videos erzeugt wurde. Anhand von Fragebögen und Ratings wurden darüber hinaus die subjektive Wahrnehmung der Bedingungen erfragt. Die verschiedenen Hypothesen wurden in der Einleitung in Kapitel 1 formuliert und werden hier an entsprechender Stelle jeweils aufgegriffen und unter verschiedenen Aspekten diskutiert.

4.1 Furchtkonfrontation

Bei der Darbietung von aversiven Reizen konnte im Vergleich zur Darbietung neutraler Reize eine signifikant höhere Hautleitfähigkeit gemessen werden. In der Literatur wurde der Einfluss aversiver Reize auf die Hautleitfähigkeit bereits beobachtet, worauf sich die folgende Hypothese dieser Arbeit stützte (Bradley et al., 2008; Fowles, 1988; Fusar-Poli et al., 2009; Vrana, 1995).

Des Weiteren konnte im Hinblick auf den Zusammenhang von Risikogenallelen und Hautleitfähigkeit die formulierte **Hypothese 3** durch die Auswertung der Messdaten bestätigt werden:

„Während der Darbietung von aversiven Reizen, **Konfrontation**, im Vergleich zu neutralen Reizen wird eine höhere Hautleitfähigkeit gemessen. Dies wird durch **genetische Polymorphismen** moduliert, wobei Genträger von Risikoallelen bei der Darbietung von aversiven Reizen im Vergleich zu Genträgern ohne Risikoallelen eine höherer **Hautleitfähigkeit** aufweisen.“

Träger des Risikoallels *ASIC1a* rs10875995 TT zeigten eine signifikant höhere Hautleitfähigkeitswert bei der Darbietung aversiver Videos. Dies impliziert eine Auswirkung des *ASIC1*-Risikoallels auf die Angstentwicklung und knüpft somit an die Studie von Smoller et al. (2014) an. Dort konnte eine erhöhte Angstreaktion mit vermehrter Aktivierung der Amygdala bei Trägern dieses Risikoallels mittels Neurofunktioneller Bildgebung nachgewiesen werden (Smoller et al., 2014).

Als weiteres Kandidatengen wurde BDNF in der vorliegenden Arbeit genauer betrachtet. In bisherigen Studien wurden die Allele G/A und A/A als Risikoallele des *BDNF*-Gens nachgewiesen (Chen et al., 2006; Montag et al., 2010; Moreira et al., 2015).

In der vorliegenden Arbeit wurde allerdings die Interaktion der BDNF-Genallele mit den *NPSR1*-Genallelen untersucht. Hierbei konnte gezeigt werden, dass das *BDNF*-Allel GG in der Interaktion mit *NPSR1* AT/TT als Risikoallel für ein erhöhtes Angstempfinden stehen kann. In der Interaktion konnte eine Erhöhung der Hautleitfähigkeit bei Darbietung aversiver Videos beobachtet werden. Diese Beobachtung knüpft an die Erkenntnisse mehrerer Studien an, in welchen das Genallel *NPSR1* TT mit einer erhöhten Ängstlichkeit assoziiert ist (Domschke et al., 2011; Guhn et al., 2015; Klauke et al., 2014; Neufang et al., 2015).

Bisher gibt es in der Literatur wenig zu der hier beschriebenen Interaktion. In einer Studie von Yang et al. (2016) wurde der Zusammenhang verschiedener Genpolymorphismen auf Ängstlichkeit und Depressionen bei Asthmapatienten untersucht. Bei dieser Querschnittsstudie mit 143 Asthmapatienten und 175 gesunde Probanden wurden die Daten mittels Fragebögen erhoben. Hier konnte ebenfalls eine Auswirkung der Interaktion der Genpolymorphismen *BDNF* A+/GG und *NPSR1* AA/T+ auf ein erhöhtes Depressionsrisiko bei Asthmapatienten nachgewiesen werden (Yang et al., 2016).

Dieser Zusammenhang legt den Schluss nahe, dass die Genallel-Interaktion *BDNF* AG/GG mit *NPSR1* AA/AT starke Auswirkungen auf die Verarbeitung von Emotionen, wie Depressionen oder Angstempfinden, haben könnte.

Daher ist es empfehlenswert nicht nur einzelne Genotypen auf ihre Auswirkungen zu untersuchen, sondern darüber hinaus auch die Interaktionen von Risikogenallelen, um somit die komplexe Modulation von z.B. Angstreaktionen besser verstehen zu können.

4.2 Furchtantizipation

In den durchgeführten Versuchen konnte bei der Darbietung aversiver Reize im Vergleich zu neutralen Reizen eine signifikant höhere **Startle**-Amplitude gemessen werden.

Somit gilt der erste Teil der **Hypothese 1** als bestätigt:

„Das Paradigma zur Antizipationsangst führt in der **Antizipationsphase** auf aversive Reize im Vergleich zu neutralen Reizen zu einer höheren subjektiven und physiologischen Erregung, die über eine höhere **Startle-Amplitude** nachgewiesen werden kann...“

Dieses Ergebnis bestätigt die Modulation des Startle-Reflexes durch antizipatorische Angst, wie es in der Literatur bereits beschrieben wurde (Grillon et al., 1991). Auch in weiteren Studien konnte dieser Sachverhalt belegt werden (Bradley et al., 2018; Nitschke et al., 2002; Sabatinelli et al., 2001).

Die in der aversiven Antizipationsphase gemessene **Hautleitfähigkeit** zeigt im Vergleich zu der in der neutralen Antizipationsphase gemessenen Hautleitfähigkeit keinen signifikanten Unterschied. Somit konnte der zweite Teil von **Hypothese 1** durch die Messdaten dieser Arbeit nicht bestätigt werden:

„...Darüber hinaus lässt sich in der Antizipationsphase von aversiven Reizen eine höhere **Hautleitfähigkeit** im Vergleich zu neutralen Reizen messen.“

Hypothese 1 stützte sich bei ihrer Formulierung auf die Arbeiten von Fowles, Bohlin, Drabant, die in ihren Studien zeigen konnten, dass im Allgemeinen erhöhte Hautleitfähigkeitswerte auftreten, wenn aversive Reize dargeboten werden (Birbaumer & Schmidt, 2010; Bohlin, 1976; Drabant et al., 2011; Fowles, 1988).

An dieser Stelle muss festgehalten werden, dass in der Studie von Drabant et al. (2011) die Hautleitfähigkeit während der Antizipationsphase durch die Erwartung unterschiedlich starker Elektroschocks erzeugt wurde. Fowles, Bohlin, Birbaumer und Schmidt stellten eine erhöhte Hautleitfähigkeit während der aversiven Darbietung fest, nicht jedoch in deren Antizipationsphase. Somit ist es durch diese Studien nur eine eingeschränkte Aussage auf die Messung der Hautleitfähigkeit in der Antizipationsphase möglich. In weiteren Studien von Bradley zeigten Probanden in der Antizipationsphase bei Erwartung eines Elektroschockes eine größere Veränderung der Hautleitfähigkeit als in der neutralen Antizipationsphase (Bradley et al., 2008, 2018).

Im Gegensatz hierzu erwarteten die Probanden im Rahmen der vorliegenden Arbeit aversive Videos während der Antizipationsphase. Möglicherweise stellten hierbei die aversiven Videos, im Vergleich zu den Elektroschocks einen weniger Angst-einflößenden Stimulus dar. Dies könnte dazu geführt haben, dass die in dieser Studie präsentierten aversiven Videos eine etwas zu geringe Angstreaktion in der Antizipationsphase hervorgerufen haben, um eine signifikante Änderung der Hautleitfähigkeit zu verursachen. Eine weitere mögliche Ursache für den nicht signifikanten Unterschied der Hautleitfähigkeitswerte während der aversiven und neutralen Antizipationsphase könnten in der ungewohnten Situation für den Probanden und in der damit verbundenen, allgemeinen Anspannung liegen. Die Startle-Amplitude in der aversiven Antizipationsphase zeigte zwischen den Trägern der Risikogenallele *NPSR1* und *BDNF* und den Probanden ohne diese Risikogenallele keinen signifikanten Unterschied. Gleiches gilt für die Untersuchungen der Träger des *ASIC1*-Risikogenallels. Auch der Vergleich der Risiko-Genallele bezüglich der Hautleitfähigkeit in der Antizipationsphase aversiver und neutraler Reize zeigte keine relevanten Unterschiede. Daher konnte die **Hypothese 2** nicht bestätigt werden:

„Die durch aversive Reize in der **Antizipationsphase** ausgelöste subjektive und physiologische Erregung wird durch **genetische Polymorphismen** moduliert. Risikoallel-Träger reagieren im Vergleich zu Nicht-Risikoallel-Trägern mit einer gesteigerten Angstreaktion, die mittels Messung der **Startle-Amplitude** darstellbar ist. Außerdem zeigten Risikoallel-Träger hierbei eine erhöhte **Hautleitfähigkeit** im Vergleich zu nicht Risikoallel- Träger.“

In der Studie von Gechter et al. (2019) konnte eine erhöhte Aktivität der Amygdala auf aversive Reize bei *NPSR1*-Risikoallel-Trägern festgestellt werden. Jedoch konnte dort gleichfalls in der Antizipationsphase kein signifikanter Effekt beobachtet werden. Möglicherweise könnte dies auf einen Unterschied im Hinblick auf die Entstehung von Antizipationsangst und Konfrontationsangst auf neuronaler Ebene hinweisen und somit ggf. auch auf eine veränderte Wirkung der Risikogenallele auf die unterschiedlichen Angstarten (Gechter et al., 2019). So deutet oben genannte Studie daraufhin, dass die Amygdala bei der Angstwahrnehmung der Konfrontationsangst wesentlich stärker beteiligt ist als bei der Angstwahrnehmung in der Antizipationsphase (Gechter et al., 2019). Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen diesbezüglich ebenfalls einen Unterschied zwischen Furchtkonfrontation und -antizipation: Während der Konfrontation mit aversiven Reizen (Hypothese 3) konnte ein signifikanter Unterschied in der Hautleitfähigkeit nachgewiesen werden, nicht jedoch während der Furchtantizipation.

4.2.1 Ratingergebnisse

Im SAM-Rating beurteilten die Probanden subjektiv die Wahrnehmung der Reize bezüglich „Valenz: Positiv/Negativ“, „Erregung“ und „Angst“. Die Auswertung der Ratings zwischen den *AS/C1*-Genotypen zeigte keinen signifikanten Unterschied. Bei der Auswertung der neutralen Videos zwischen den Interaktionen von *BDNF***NPSR1*-Genotypgruppen konnte eine Signifikanz beobachtet werden: Die Genotyp-Interaktion *BDNF* AA/AG * *NPSR1* AA bewertete die neutralen Videos positiver als die übrigen Genotyp-Gruppen. Gleichzeitig zeigte die gegensätzliche Genotyp-Interaktion *BDNF* GG * *NPSR1* AT/TT eine erhöhte Hautleitfähigkeit bei aversiven Reizen. Weitere Schlussfolgerungen lassen die erhobenen Daten dieser Arbeit nicht zu, jedoch könnten weitere Studien zu diesen Genotyp-Interaktionen diesen interessanten und signifikanten Zusammenhang näher beleuchten.

Die subjektiven Bewertungen im Hinblick auf „Angst“ oder „Erregung“ zeigten keine Unterschiede zwischen den verschiedenen Genotypgruppen. Auf der SAM-Skala (1-9) wurden die aversiven Videos im Durchschnitt bezüglich „Angst“ mit 5,33 und bezüglich „Erregung“ mit 5,83 bewertet. Die Durchschnittswerte legen nahe, dass die aversiven Videos als hinreichend angsteinflößend bzw. erregend wahrgenommen wurden, um einen ausreichend aversiven Stimulus zu erzeugen. Des Weiteren kann aus den Ratingergebnissen abgeleitet werden, dass die Genotypen eher wenig Einfluss auf die subjektive Wahrnehmung von Reizen besitzen. Im Gegensatz dazu zeigte sich bei der objektiven Messgröße der Hautleitfähigkeit ein signifikanter Unterschied bezüglich der Genotypen. Im Hinblick hierauf wären weitere Studien von großem Interesse, welche den Zusammenhang zwischen subjektiver und objektiver Angstwahrnehmung im Hinblick auf ihre Modulation durch Genallele beleuchten.

Zusammenfassend kann daher festgehalten werden, dass ein subjektives Rating keine zuverlässige Methode darstellt, um Auswirkungen der Risikogenallele auf aversive Reize zu untersuchen.

4.2.2 Fragebögen

Bei der Auswertung der Fragebogenergebnisse der *ASIC1*-Allelgruppen zeigte sich in den Fragebögen STAI_X1, PANAS NA und ADSK ein signifikanter Unterschied. Bei allen drei Fragebögen gaben Probanden mit der Genotyp-Allelgruppe *ASIC1* CC/CT eine höhere Bewertung an. Dies bedeutet, dass sie im STAI_X1 eine aktuell stärkere Angstwahrnehmung angaben, die Bewertung des PANAS NA auf höhere Angst bzw. Gereiztheit hindeutet und die Antworten des ADSK auf eine größere depressive Verstimmung hinweist.

1993 konnten Grillon et al. ein Zusammenhang zwischen den Ergebnissen aus dem STAI-Fragebogen und der Startle-Antwort nachweisen. Dort wurde bei nicht genotypisierten Probanden, die im STAI-Fragebogen eine höhere Zustandsangst angaben, eine erhöhte Furcht-potenzierte Startle-Reaktion gemessen (Grillon, Ameli, Foot, et al., 1993). Die Auswertung der Startle-Amplituden in der vorliegenden Arbeit zeigten jedoch keinen signifikanten Unterschied zwischen den *ASIC1*-Genotyp-Gruppen. Allerdings wurde hierbei die Startle-Messung in der Antizipationsphase durchgeführt und nicht während der Darbietung des aversiven Reizes. Bei den drei Fragebögen zeigten die Probanden mit dem Genotyp-Allel *ASIC1* CC/CT die Tendenz zur stärkeren Angstwahrnehmung. Jedoch wird davon ausgegangen, dass das Allel *ASIC1* TT als Risikoallel bezüglich Angst gilt (Leibold et al., 2017). Auch in unserer Messung der Hautleitfähigkeit bei der Darbietung von aversiven Videos konnte eine signifikante Erhöhung bei Probanden mit dem Risikoallel *ASIC1* TT gezeigt werden. Somit kann mit Hilfe der Ergebnisse zur Auswertung der Fragebögen festgehalten werden, dass die subjektive Angstwahrnehmung und -einschätzung bei Probanden der *ASIC1*-Genotyp-Gruppen mit Vorsicht zu bewerten ist und nicht mit den EDA-Messungen korrelieren.

In der Auswertung der Fragebögen gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen den *BDNF*- und *NPSR1*-Genotypgruppen bzw. ihrer Interaktion. Dieses Ergebnis impliziert erneut, dass diese Genotypen eine subjektive Selbsteinschätzung des Probanden weniger beeinflussen und somit Fragebögen bzw. Ratings dieser Art eine geringere Aussagekraft bezüglich der Angstwahrnehmung besitzen. Schlussendlich erfolgte die Erfassung der Fragebogen-Daten auch, um sicherzustellen, dass eventuelle Effekte der Messdaten nicht durch generelle Unterschiede bezüglich der Persönlichkeitseigenschaften bzw. der aktuellen Stimmung moduliert werden. So kann man hier von einem psychisch stabilen Patientenkollektiv ausgehen.

4.3 Methodendiskussion und Limitationen

Generell handelt es sich um ein junges Probandenkollektiv, weshalb eine Übertragung der Ergebnisse auf ältere Personen und deren Verhalten auf aversive Reize mit entsprechenden Genotypgruppen nur bedingt erfolgen kann.

Des Weiteren wurden die Probanden im Vorfeld zu psychischen Problemen bzw. Erkrankungen befragt. In dieser Studie stellte eine vorliegende psychische Erkrankung ein Ausschlusskriterium dar, was bei einem Vergleich der Ergebnisse mit anderen Studien mit Probanden, die eine diagnostizierte Erkrankung im Formenkreis der Angsterkrankungen vorweisen, berücksichtigt werden muss.

Nach Ausschluss der unterschiedlichen Fehlmessungen in der Datenauswertung ergeben sich zusammen mit der darauffolgenden Einteilung nach Genotypen verhältnismäßig kleine Stichproben für die einzelnen Genallelgruppen. Somit ergab sich bei dieser Studie insgesamt ein zu geringer Stichprobenumfang für eine detaillierte Analyse der Gen-Gen-Interaktion. Es konnten zwar einige signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen beobachtet werden, allerdings ist zu erwarten, dass durch größere Stichproben belastbarere Ergebnisse für die Gen-Gen-Interaktion erzielt werden können.

4.4 Ausblick

Die vorliegende Arbeit und die daraus abgeleiteten Ergebnisse können als Erweiterung bisheriger Arbeiten angesehen werden. Darüber hinaus zeigten die Ergebnisse, an welchen Stellen sich beispielsweise die Datengrundlage oder Aussagekraft der Datenauswertung optimieren lässt.

Zum einen kann eine Erweiterung der Probandenanzahl mit gezieltem Fokus darauf, die Genallegruppen gleichmäßig zu vergrößern, von großem Interesse sein. Daran anknüpfend, könnte durch eine Stichprobenverteilung, die alle Altersgruppen umfasst, eine bessere Übertragbarkeit der Ergebnisse auf die gesamte Gesellschaft gewährleistet werden.

Zum anderen wurden in der vorliegenden Arbeit lediglich Probanden ohne psychische Erkrankungen erfasst. Im Vergleich mit den vorliegenden Ergebnissen kann durch zukünftigen Studien näher beleuchtet werden, wie sich die Genpolymorphismen von Probanden mit diagnostizierten Angsterkrankungen auf aversive Reize auswirken.

Die Messung der Startle-Reaktion eignet sich besonders gut für Untersuchungen der vorliegenden Art, da sie nichtinvasiv, sowie kostengünstig und einfach in der Durchführung ist. Darüber hinaus lässt sich die Methode gut mit anderen Methoden wie beispielsweise fMRT und fNIRS kombinieren, um sowohl die Aussagekraft der Startle-Ergebnisse zu schärfen, als auch funktionelle und neuroanatomische Zusammenhänge herzustellen (Gechter et al., 2019; Guhn et al., 2015).

Obwohl Angsterkrankungen in der Gesellschaft weit verbreitet sind, gibt es noch viele unbekanntes Einflussfaktoren und Verbesserungspotential in der Diagnostik und Therapie. Neben der wertvollen und essenziellen persönlichen Zuwendung zum Patienten können weiterführende Studien zur Ursachenforschung einen wichtigen Beitrag zur Entwicklung zukünftiger Therapieformen leisten.

5 Zusammenfassung

In dieser Arbeit wurden einerseits die Antizipationsphasen von aversiven gegenüber neutralen Reizen anhand von Messungen der Hautleitfähigkeit und der Startle-Reaktion untersucht. Andererseits wurde die Hautleitfähigkeit auch während der Präsentation aversiver und neutraler Reize mit dem Ziel gemessen, signifikante Unterschiede festzustellen. Insbesondere wurden die Auswirkungen der Allele der Gene *ASIC1* und der Interaktion der Genallele *BDNF* und *NPSR1* betrachtet.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, den Einfluss der Risikogene auf die physiologische Angstreaktion und die subjektive Angstwahrnehmung zu untersuchen. Hierzu wurden den genotypisierten Probanden aversive und neutrale Videos präsentiert. Vor jedem Video erfolgte die Ankündigung, ob es sich um ein neutrales oder aversives Video handelt, wodurch bei Letzterem im Allgemeinen antizipatorische Angst – Erwartungsangst – hervorgerufen wird.

Im Vergleich der Antizipationsphase vor Darbietung aversiver Videos mit der Antizipationsphase vor neutralen Videos konnte eine erhöhte Startle-Amplitude gemessen werden. Jedoch konnte weder anhand der Veränderung der Hautleitfähigkeit noch anhand der Startle-Amplitude ein signifikanter Unterschied bei Trägern und Nicht-Trägern der Risikogenallelen in der Antizipationsphase festgestellt werden. Während der Präsentation der Videos konnte für die aversiven Videos im Vergleich zu den neutralen eine erhöhte Hautleitfähigkeit gemessen werden. Ebenfalls konnte bei der Darbietung von aversiven Videos bei den Trägern der Genallel-Interaktion *NPSR1 AT/TT * BDNF GG* und den Trägern des Risikogenallels *ASIC1 TT* eine erhöhte Hautleitfähigkeit gemessen werden. So konnte mit den Ergebnissen dieser Arbeit belegt werden, dass Antizipationsangst auslösbar und anhand der Startle-Amplitude messbar ist.

Um Antizipationsangst festzustellen oder diese bei Risikogenallel-Träger zu untersuchen, waren die Ergebnisse bezüglich der Hautleitfähigkeit jedoch weniger aussagekräftig als erwartet.

Allgemein konnte die Interaktion *NPSR1 AT/TT * BDNF GG* und *ASIC1 TT* als Risikogenallele bezüglich einer verstärkten Reaktion auf aversive Reize bestätigt werden. Weitere Studien sind notwendig, um die genetische Komponente von Angst und damit auch von Angsterkrankungen näher zu beleuchten, damit zukünftige Diagnostik- und Therapieansätze präzise entwickelt werden können.

6 Literaturverzeichnis

Abduljawad, K. A., Langley, R. W., Bradshaw, C. M., & Szabadi, E. (1997). Effects of clonidine and diazepam on the acoustic startle response and on its inhibition by „prepulses“ in man. *Journal of psychopharmacology (Oxford, England)*, *11*(1), 29–34. <https://doi.org/10.1177/026988119701100110>

Andreatta, M., Neueder, D., Genheimer, H., Schiele, M. A., Schartner, C., Deckert, J., Domschke, K., Reif, A., Wieser, M. J., & Pauli, P. (2019). Human BDNF rs6265 polymorphism as a mediator for the generalization of contextual anxiety. *Journal of neuroscience research*, *97*(3), 300–312. <https://doi.org/10.1002/jnr.24345>

Bandelow, B., & Michaelis, S. (2015). Epidemiology of anxiety disorders in the 21st century. *Dialogues in clinical neuroscience*, *17*(3), 327–335. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2015.17.3/bbandelow>

Birbaumer, N., & Schmidt, R. (Hrsg.). (2010). *Biologische Psychologie 7. Auflage* (7. Auflage). Springer Berlin Heidelberg.

Blumenthal, T. D., Cuthbert, B. N., Filion, D. L., Hackley, S., Lipp, O. V., & van Boxtel, A. (2005). Committee report: Guidelines for human startle eyeblink electromyographic studies. *Psychophysiology*, *42*(1), 1–15. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8986.2005.00271.x>

Bohlin, G. (1976). Delayed habituation of the electrodermal orienting response as a function of increased level of arousal. *Psychophysiology*, *13*(4), 345–351.

Boucsein, W., Fowles, D. C., Grimnes, S., Ben-Shakhar, G., Roth, W. T., Dawson, M. E., & Filion, D. L. (2012). Publication recommendations for electrodermal measurements. *Psychophysiology*, *49*(8), 1017–1034. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8986.2012.01384.x>

Bradley, M. M., & Lang, P. J. (1994). Measuring emotion: The Self-Assessment Manikin and the Semantic Differential. *Journal of behavior therapy and experimental psychiatry*, *25*(1), 49–59.

Bradley, M. M., Silakowski, T., & Lang, P. J. (2008). Fear of pain and defensive activation. *Pain*, *137*(1), 156–163. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2007.08.027>

Bradley, M. M., Zlatař, Z. Z., & Lang, P. J. (2018). Startle reflex modulation during threat of shock and „threat“ of reward. *Psychophysiology*, *55*(2).
<https://doi.org/10.1111/psyp.12989>

Brinkmann, L., Buff, C., Feldker, K., Tupak, S. V., Becker, M. P. I., Herrmann, M. J., & Straube, T. (2017). Distinct phasic and sustained brain responses and connectivity of amygdala and bed nucleus of the stria terminalis during threat anticipation in panic disorder. *Psychological medicine*, *47*(15), 2675–2688.
<https://doi.org/10.1017/S0033291717001192>

Brown, J. S., Kalish, H. I., & Farber, I. E. (1951). Conditioned fear as revealed by magnitude of startle response to an auditory stimulus. *Journal of experimental psychology*, *41*(5), 317–328.

Brunoni, A. R., Lopes, M., & Fregni, F. (2008). A systematic review and meta-analysis of clinical studies on major depression and BDNF levels: Implications for the role of neuroplasticity in depression. *The international journal of neuropsychopharmacology*, *11*(8), 1169–1180. <https://doi.org/10.1017/S1461145708009309>

Buff, C., Brinkmann, L., Bruchmann, M., Becker, M. P. I., Tupak, S., Herrmann, M. J., & Straube, T. (2017). Activity alterations in the bed nucleus of the stria terminalis and amygdala during threat anticipation in generalized anxiety disorder. *Social cognitive and affective neuroscience*, *12*(11), 1766–1774. <https://doi.org/10.1093/scan/nsx103>

Caspi, A., & Moffitt, T. E. (2018). All for One and One for All: Mental Disorders in One Dimension. *The American journal of psychiatry*, *175*(9), 831–844.
<https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2018.17121383>

Chen, Z.-Y., Jing, D., Bath, K. G., Ieraci, A., Khan, T., Siao, C.-J., Herrera, D. G., Toth, M., Yang, C., McEwen, B. S., Hempstead, B. L., & Lee, F. S. (2006). Genetic variant BDNF (Val66Met) polymorphism alters anxiety-related behavior. *Science (New York, N.Y.)*, *314*(5796), 140–143. <https://doi.org/10.1126/science.1129663>

Coryell, M. W., Ziemann, A. E., Westmoreland, P. J., Haenfler, J. M., Kurjakovic, Z., Zha, X., Price, M., Schnizler, M. K., & Wemmie, J. A. (2007). Targeting ASIC1a reduces innate fear and alters neuronal activity in the fear circuit. *Biological psychiatry*, *62*(10), 1140–1148. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2007.05.008>

Crawford, J. R., & Henry, J. D. (2004). The positive and negative affect schedule

(PANAS): Construct validity, measurement properties and normative data in a large non-clinical sample. *The British journal of clinical psychology*, 43(Pt 3), 245–265.
<https://doi.org/10.1348/0144665031752934>

Dannlowski, U., Kugel, H., Franke, F., Stuhrmann, A., Hohoff, C., Zwanzger, P., Lenzen, T., Grotegerd, D., Suslow, T., Arolt, V., Heindel, W., & Domschke, K. (2011). Neuropeptide-S (NPS) receptor genotype modulates basolateral amygdala responsiveness to aversive stimuli. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 36(9), 1879–1885.
<https://doi.org/10.1038/npp.2011.73>

Davis, M. (1997). Neurobiology of fear responses: The role of the amygdala. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences*, 9(3), 382–402.
<https://doi.org/10.1176/jnp.9.3.382>

Domschke, K. (2013). Angsterkrankungen: Genetische Grundlagen. *e-Neuroforum*, 19(3), 118–125. <https://doi.org/10.1515/nf-2013-0306>

Domschke, K., & Dannlowski, U. (2010). Imaging genetics of anxiety disorders. *NeuroImage*, 53(3), 822–831. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.11.042>

Domschke, K., & Deckert, J. (2007). Genetics of anxiety disorders. Current clinical and molecular research. *Der Nervenarzt*, 78(7), 825-33834–33835.
<https://doi.org/10.1007/s00115-007-2315-z>

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., ... Deckert, J. (2011). Neuropeptide S receptor gene—Converging evidence for a role in panic disorder. *Molecular psychiatry*, 16(9), 938–948. <https://doi.org/10.1038/mp.2010.81>

Drabant, E. M., Kuo, J. R., Ramel, W., Blechert, J., Edge, M. D., Cooper, J. R., Goldin, P. R., Hariri, A. R., & Gross, J. J. (2011). Experiential, autonomic, and neural responses during threat anticipation vary as a function of threat intensity and neuroticism. *NeuroImage*, 55(1), 401–410.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.11.040>

DSM-5. (2018). *Diagnostisches und statistisches Manual psychischer Störungen DSM-5* (2. korrigierte Auflage). Hogrefe Verlag GmbH.

Dwivedi, Y. (2009). Brain-derived neurotrophic factor: Role in depression and suicide. *Neuropsychiatric disease and treatment*, 5, 433–449.

Egan, M. F., Kojima, M., Callicott, J. H., Goldberg, T. E., Kolachana, B. S., Bertolino, A., Zaitsev, E., Gold, B., Goldman, D., Dean, M., Lu, B., & Weinberger, D. R. (2003). The BDNF val66met polymorphism affects activity-dependent secretion of BDNF and human memory and hippocampal function. *Cell*, 112(2), 257–269.
[https://doi.org/10.1016/s0092-8674\(03\)00035-7](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(03)00035-7)

Ernfors, P., Kucera, J., Lee, K. F., Loring, J., & Jaenisch, R. (1995). Studies on the physiological role of brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin-3 in knockout mice. *The International journal of developmental biology*, 39(5), 799–807.

Forstner, A. J., Awasthi, S., Wolf, C., Maron, E., Erhardt, A., Czamara, D., Eriksson, E., Lavebratt, C., Allgulander, C., Friedrich, N., Becker, J., Hecker, J., Rambau, S., Conrad, R., Geiser, F., McMahon, F. J., Moebus, S., Hess, T., Buerfent, B. C., ... Schumacher, J. (2021). Genome-wide association study of panic disorder reveals genetic overlap with neuroticism and depression. *Molecular psychiatry*, 26(8), 4179–4190. <https://doi.org/10.1038/s41380-019-0590-2>

Fowles, D. C. (1988). Psychophysiology and psychopathology: A motivational approach. *Psychophysiology*, 25(4), 373–391.

Fusar-Poli, P., Landi, P., & O'Connor, C. (2009). Neurophysiological response to emotional faces with increasing intensity of fear: A skin conductance response study. *Journal of clinical neuroscience : official journal of the Neurosurgical Society of Australasia*, 16(7), 981–982. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2008.09.022>

Gaebel, W., Laux, G., Maier, W., Lichtermann, D., Oehrlein, A., & Heun, R. (Hrsg.). (1992). *Untersuchungen zur familiären Häufung von Paniksyndromen und Agoraphobie: Biologische Psychiatrie*. Springer Berlin Heidelberg.

Gechter, J., Liebscher, C., Geiger, M. J., Wittmann, A., Schlagenhaut, F., Lueken, U., Wittchen, H.-U., Pfeleiderer, B., Arolt, V., Kircher, T., Straube, B., Deckert, J., Weber, H., Herrmann, M. J., Reif, A., Domschke, K., & Ströhle, A. (2019). Association of NPSR1 gene variation and neural activity in patients with panic disorder and agoraphobia and healthy controls. *NeuroImage. Clinical*, 24, 102029.
<https://doi.org/10.1016/j.nicl.2019.102029>

González-Castro, T. B., Pool-García, S., Tovilla-Zárate, C. A., Juárez-Rojop, I. E., López-Narváez, M. L., Frézan, A., Genis-Mendoza, A. D., Pérez-Hernández, N., & Nicolini, H. (2019). Association between BDNF Val66Met polymorphism and generalized anxiety disorder and clinical characteristics in a Mexican population: A case-control study. *Medicine*, *98*(11), 14838. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000014838>

Gramann, K., & Schandry, R. (2009). *Psychophysiologie: Körperliche Indikatoren psychischen Geschehens* (4., vollst. überarb. Aufl.). Beltz.

Grillon, C., Ameli, R., Foot, M., & Davis, M. (1993). Fear-potentiated startle: Relationship to the level of state/trait anxiety in healthy subjects. *Biological psychiatry*, *33*(8–9), 566–574. [https://doi.org/10.1016/0006-3223\(93\)90094-t](https://doi.org/10.1016/0006-3223(93)90094-t)

Grillon, C., Ameli, R., Merikangas, K., Woods, S. W., & Davis, M. (1993). Measuring the time course of anticipatory anxiety using the fear-potentiated startle reflex. *Psychophysiology*, *30*(4), 340–346. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8986.1993.tb02055.x>

Grillon, C., Ameli, R., Woods, S. W., Merikangas, K., & Davis, M. (1991). Fear-potentiated startle in humans: Effects of anticipatory anxiety on the acoustic blink reflex. *Psychophysiology*, *28*(5), 588–595.

Grillon, C., & Baas, J. (2003). A review of the modulation of the startle reflex by affective states and its application in psychiatry. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, *114*(9), 1557–1579.

Grillon, C., Chavis, C., Covington, M. F., & Pine, D. S. (2009). Two-week treatment with the selective serotonin reuptake inhibitor citalopram reduces contextual anxiety but not cued fear in healthy volunteers: A fear-potentiated startle study. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, *34*(4), 964–971. <https://doi.org/10.1038/npp.2008.141>

Guhn, A., Domschke, K., Muller, L. D., Dresler, T., Eff, F., Kopf, J., Deckert, J., Reif, A., & Herrmann, M. J. (2015). Neuropeptide S receptor gene variation and neural correlates of cognitive emotion regulation. *Social cognitive and affective neuroscience*, *10*(12), 1730–1737. <https://doi.org/10.1093/scan/nsv061>

Hasenkamp, W., Norrholm, S. D., Green, A., Lewison, B., Boshoven, W., Keyes, M., & Duncan, E. (2008). Differences in startle reflex and prepulse inhibition in European-

Americans and African-Americans. *Psychophysiology*, 45(5), 876–882.

<https://doi.org/10.1111/j.1469-8986.2008.00680.x>

Hautzinger, M., Bailer, M., Hofmeister, D., & Keller, F. (2012). *ADS: Manual*. Hogrefe.

Howe, A. S., Buttenschøn, H. N., Bani-Fatemi, A., Maron, E., Otowa, T., Erhardt, A., Binder, E. B., Gregersen, N. O., Mors, O., Woldbye, D. P., Domschke, K., Reif, A., Shlik, J., Kōks, S., Kawamura, Y., Miyashita, A., Kuwano, R., Tokunaga, K., Tani, H., ... Luca, V. (2016). Candidate genes in panic disorder: Meta-analyses of 23 common variants in major anxiogenic pathways. *Molecular psychiatry*, 21(5), 665–679.

<https://doi.org/10.1038/mp.2015.138>

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: official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 32(12), 2552–2560.

<https://doi.org/10.1038/sj.npp.1301383>

ICD-10-GM. (2020). *ICD-10-GM*. & Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG) unter Beteiligung der Arbeitsgruppe ICD des Kuratoriums für Fragen der Klassifikation im Gesundheitswesen, Systematisches Verzeichnis, Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Stand: 18. September 2020. <https://www.icd-code.de>

Jungling, K., Seidenbecher, T., Sosulina, L., Lesting, J., Sangha, S., Clark, S. D., Okamura, N., Duangdao, D. M., Xu, Y.-L., Reinscheid, R. K., & Pape, H.-C. (2008). Neuropeptide S-mediated control of fear expression and extinction: Role of intercalated GABAergic neurons in the amygdala. *Neuron*, 59(2), 298–310.

<https://doi.org/10.1016/j.neuron.2008.07.002>

Kalin, N. H., & Shelton, S. E. (2003). Nonhuman primate models to study anxiety, emotion regulation, and psychopathology. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1008, 189–200.

Kasper S., Sachs G, Kapfhammer HP, Bach M, Baldinger-Melich P, Conca A, Erfurth A, Frey R, Gößler R, Haller R, & Hausmann A. (2018). Angststörungen.

Medikamentöse Therapie. Konsensus-Statement – State of the art 2018. *CliniCum neuropsych Sonderausgabe 2018*.

- 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. *The world journal of biological psychiatry: the official journal of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry*, 15(1), 17–25. <https://doi.org/10.3109/15622975.2011.646302>
- Kluge, F. (1999). *Etymologisches Wörterbuch der deutschen Sprache* (E. Seebold, Hrsg.; 23., erw. Aufl., unveränd. Nachdr., (Jubiläums-Sonderausg.)). de Gruyter.
- Koch, M. (1999). The neurobiology of startle. *Progress in neurobiology*, 59(2), 107–128.
- Krohne, H. W., Egloff, B., Kohlmann, C.-W., & Tausch, A. (1996). *Untersuchungen mit einer deutschen Version der „Positive and Negative Affect Schedule“ (PANAS). 1996.*
- Landis, C., & Hunt, W. A. (1939). *The startle pattern*. Farrar and Rinehart.
- Laux, L. (1981). *Das State-Trait-Angstinventar: STAI; theoretische Grundlagen und Handanweisung*. Beltz.
- Leibold, N. K., van den Hove, D., Viechtbauer, W., Kenis, G., Goossens, L., Lange, I., Knuts, I., Smeets, H. J., Myin-Germeys, I., Steinbusch, H. W., & Schruers, K. R. (2017). Amiloride-sensitive cation channel 2 genotype affects the response to a carbon dioxide panic challenge. *Journal of psychopharmacology (Oxford, England)*, 31(10), 1294–1301. <https://doi.org/10.1177/0269881116686880>
- Levey, D. F., Gelernter, J., Polimanti, R., Zhou, H., Cheng, Z., Aslan, M., Quaden, R., Concato, J., Radhakrishnan, K., Bryois, J., Sullivan, P. F., & Stein, M. B. (2020). Reproducible Genetic Risk Loci for Anxiety: Results From ~200,000 Participants in the Million Veteran Program. *The American journal of psychiatry*, 177(3), 223–232. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2019.19030256>
- Lykken, D. T., & Venables, P. H. (1971). Direct measurement of skin conductance: A proposal for standardization. *Psychophysiology*, 8(5), 656–672.
- Maina, G., Rosso, G., Zanardini, R., Bogetto, F., Gennarelli, M., & Bocchio-Chiavetto, L. (2010). Serum levels of brain-derived neurotrophic factor in drug-naive obsessive-compulsive patients: A case-control study. *Journal of affective disorders*, 122(1–2), 174–178. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2009.07.009>

McTeague, L. M., Rosenberg, B. M., Lopez, J. W., Carreon, D. M., Huemer, J., Jiang, Y., Chick, C. F., Eickhoff, S. B., & Etkin, A. (2020). Identification of Common Neural Circuit Disruptions in Emotional Processing Across Psychiatric Disorders. *American Journal of Psychiatry*, *177*(5), 411–421.

<https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2019.18111271>

Meier, S. M., & Deckert, J. (2019). Genetics of Anxiety Disorders. *Current psychiatry reports*, *21*(3), 16. <https://doi.org/10.1007/s11920-019-1002-7>

Meier, S. M., Trontti, K., Purves, K. L., Als, T. D., Grove, J., Laine, M., Pedersen, M. G., Bybjerg-Grauholm, J., Bækved-Hansen, M., Sokolowska, E., Mortensen, P. B., Hougaard, D. M., Werge, T., Nordentoft, M., Breen, G., Børglum, A. D., Eley, T. C., Hovatta, I., Mattheisen, M., & Mors, O. (2019). Genetic Variants Associated With Anxiety and Stress-Related Disorders: A Genome-Wide Association Study and Mouse-Model Study. *JAMA psychiatry*, *76*(9), 924–932.

<https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2019.1119>

Mercader, J. M., Fernandez-Aranda, F., Gratacos, M., Ribases, M., Badia, A., Villarejo, C., Solano, R., Gonzalez, J. R., Vallejo, J., & Estivill, X. (2007). Blood levels of brain-derived neurotrophic factor correlate with several psychopathological symptoms in anorexia nervosa patients. *Neuropsychobiology*, *56*(4), 185–190.

<https://doi.org/10.1159/000120623>

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*(6), 487–495.

Milad, M. R., & Rauch, S. L. (2007). The role of the orbitofrontal cortex in anxiety disorders. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *1121*, 546–561.

<https://doi.org/10.1196/annals.1401.006>

Mineka, S., & Ohman, A. (2002). Phobias and preparedness: The selective, automatic, and encapsulated nature of fear. *Biological psychiatry*, *52*(10), 927–937.

[https://doi.org/10.1016/s0006-3223\(02\)01669-4](https://doi.org/10.1016/s0006-3223(02)01669-4)

Möller, H.-J., Laux, G., Deister, A., Schulte-Körne, G., & Braun-Scharm, H. (2015). *Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie* (6., aktualisierte Aufl. mit Video-CD-ROM). Thieme.

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*(1), 86–90. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2008.08.005>

Moreira, F. P., Fabião, J. D., Bittencourt, G., Wiener, C. D., Jansen, K., Oses, J. P., Quevedo, L. de Á., Souza, L. D. M., Crispim, D., Portela, L. V., Pinheiro, R. T., Lara, D. R., Kaster, M. P., da Silva, R. A., & Ghisleni, G. (2015). The Met allele of BDNF Val66Met polymorphism is associated with increased BDNF levels in generalized anxiety disorder. *Psychiatric genetics*, *25*(5), 201–207. <https://doi.org/10.1097/YPG.0000000000000097>

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: official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, *39*(5), 1187–1195. <https://doi.org/10.1038/npp.2013.320>

Neufang, S., Geiger, M. J., Homola, G. A., Mahr, M., Akhrif, A., Nowak, J., Reif, A., Romanos, M., Deckert, J., Solymosi, L., & Domschke, K. (2015). Modulation of prefrontal functioning in attention systems by NPSR1 gene variation. *NeuroImage*, *114*, 199–206. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2015.03.064>

Nitschke, J. B., Larson, C. L., Smoller, M. J., Navin, S. D., Pederson, A. J. C., Ruffalo, D., Mackiewicz, K. L., Gray, S. M., Victor, E., & Davidson, R. J. (2002). Startle potentiation in aversive anticipation: Evidence for state but not trait effects. *Psychophysiology*, *39*(2), 254–258. <https://doi.org/10.1017/S0048577202010156>

Okamura, N., Hashimoto, K., Iyo, M., Shimizu, E., Dempfle, A., Friedel, S., & Reinscheid, R. K. (2007). Gender-specific association of a functional coding polymorphism in the Neuropeptide S receptor gene with panic disorder but not with schizophrenia or attention-deficit/hyperactivity disorder. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*, *31*(7), 1444–1448. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2007.06.026>

Oldfield, R. C. (1971). The assessment and analysis of handedness: The Edinburgh inventory. *Neuropsychologia*, *9*(1), 97–113.

Olsson, A., Nearing, K. I., & Phelps, E. A. (2007). Learning fears by observing others:

- The neural systems of social fear transmission. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, 2(1), 3–11. <https://doi.org/10.1093/scan/nsm005>
- Ornitz, E. M., & Guthrie, D. (1989). Long-term habituation and sensitization of the acoustic startle response in the normal adult human. *Psychophysiology*, 26(2), 166–173.
- Phelps, E. A., O'Connor, K. J., Gatenby, J. C., Gore, J. C., Grillon, C., & Davis, M. (2001). Activation of the left amygdala to a cognitive representation of fear. *Nature neuroscience*, 4(4), 437–441. <https://doi.org/10.1038/86110>
- Pilz, P. K., & Schnitzler, H. U. (1996). Habituation and sensitization of the acoustic startle response in rats: Amplitude, threshold, and latency measures. *Neurobiology of learning and memory*, 66(1), 67–79. <https://doi.org/10.1006/nlme.1996.0044>
- Roth, G., Heinz, A., & Walter, H. (Hrsg.). (2020). *Psychoneurowissenschaften*. Springer Berlin Heidelberg.
- Sabatinelli, D., Bradley, M. M., & Lang, P. J. (2001). Affective startle modulation in anticipation and perception. *Psychophysiology*, 38(4), 719–722.
- Schiele, M. A., Herzog, K., Kollert, L., Schartner, C., Leehr, E. J., Böhnlein, J., Repple, J., Rosenkranz, K., Lonsdorf, T. B., Dannlowski, U., Zwanzger, P., Reif, A., Pauli, P., Deckert, J., & Domschke, K. (2020). Extending the vulnerability-stress model of mental disorders: Three-dimensional NPSR1 × environment × coping interaction study in anxiety. *The British journal of psychiatry: the journal of mental science*, 217(5), 645–650. <https://doi.org/10.1192/bjp.2020.73>
- Siminski, N., Böhme, S., Zeller, J. B. M., Becker, M. P. I., Bruchmann, M., Hofmann, D., Breuer, F., Mühlberger, A., Schiele, M. A., Weber, H., Schartner, C., Deckert, J., Pauli, P., Reif, A., Domschke, K., Straube, T., & Herrmann, M. J. (2021). BNST and amygdala activation to threat: Effects of temporal predictability and threat mode. *Behavioural brain research*, 396, 112883. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2020.112883>
- Smoller, J. W., Gallagher, P. J., Duncan, L. E., McGrath, L. M., Haddad, S. A., Holmes, A. J., Wolf, A. B., Hilker, S., Block, S. R., Weill, S., Young, S., Choi, E. Y., Rosenbaum, J. F., Biederman, J., Faraone, S. V., Roffman, J. L., Manfro, G. G., Blaya, C., Hirshfeld-Becker, D. R., ... Cohen, B. M. (2014). The human ortholog of acid-sensing ion channel gene ASIC1a is associated with panic disorder and amygdala structure and

function. *Biological psychiatry*, 76(11), 902–910.

<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2013.12.018>

Spielberger, C. D., Gorsuch, R. L., & Lushene, R. E. (1970). *STAI manual for the state-trait anxiety inventory („self-evaluation questionnaire“)*. Consulting Psychologists Press.

Swerdlow, N. R., Talledo, J. A., & Braff, D. L. (2005). Startle modulation in Caucasian-Americans and Asian-Americans: A prelude to genetic/endophenotypic studies across the „Pacific Rim“. *Psychiatric genetics*, 15(1), 61–65.

Valsamis, B., & Schmid, S. (2011). Habituation and prepulse inhibition of acoustic startle in rodents. *Journal of visualized experiments : JoVE*, 55, 3446.

<https://doi.org/10.3791/3446>

Vos, T., Abajobir, A. A., Abbafati C, & et al. (2017). Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990-2016: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet (London, England)*, 390(10100), 1211–1259.

[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32154-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32154-2)

Vrana, S. R. (1995). Emotional modulation of skin conductance and eyeblink responses to startle probe. *Psychophysiology*, 32(4), 351–357.

<https://doi.org/10.1111/j.1469-8986.1995.tb01217.x>

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(6), 1063–1070.

Wemmie, J. A., Coryell, M. W., Askwith, C. C., Lamani, E., Leonard, A. S., Sigmund, C. D., & Welsh, M. J. (2004). Overexpression of acid-sensing ion channel 1a in transgenic mice increases acquired fear-related behavior. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 101(10), 3621–3626.

<https://doi.org/10.1073/pnas.0308753101>

Yang, Y., Zhao, M., Zhang, Y., Shen, X., & Yuan, Y. (2016). Correlation of 5-HTT, BDNF and NPSR1 gene polymorphisms with anxiety and depression in asthmatic patients. *International journal of molecular medicine*, 38(1), 65–74.

<https://doi.org/10.3892/ijmm.2016.2581>

Appendix

I Abkürzungsverzeichnis

ADSK	Allgemeine Depressionsskala
ASIC	Engl.: "acid sensing ion channel"
BDNF	Engl.: "brain derived neurotrophic factor"
CES-D	Engl.: "Center for Epidemiologic Studies Depression Scale"
EDA	Elektrodermale Aktivität
EHI	Engl.: "Edinburgh Handedness Inventory"
fMRT	Funktionelle Magnetresonanztomographie
fNIRS	Funktionelle Nahinfrarotspektroskopie
M	Mittelwert
MET	Methionin
NA	Negative Affektivität
NPSR1	Neuropeptid S-Rezeptors
PA	Positive Affektivität
PANAS	Engl.: "Positive and Negative Affect Schedule"
PSWQ	Engl.: "Penn State Worry Questionnaire"
SAM	Engl.: "Self Assesment Manikin"
SD	Standardabweichung, engl.: „Standard Deviation“,
STAI	Engl.: "State-Trait-Anxiety-Inventory"
VAL	Valin

II Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Darstellung des Versuchsaufbaus (Quelle: Eigene Darstellung)	16
Abbildung 2: Schematische Darstellung des Paradigmas (Quelle: Eigene Darstellung)	17
Abbildung 3: Platzierung der Startle-Elektroden und der Erdungselektrode (Quelle: Eigene Fotografie)	21
Abbildung 4: Elektrodenplatzierung zur Messung der Hautleitfähigkeit: thenar und hypothenar (Quelle: Eigene Fotografie)	22
Abbildung 5: Übersichtsdiagramm zur Probandenstichprobe (Quelle: Eigene Darstellung)	29
Abbildung 6: Mittelwerte der signifikanten Fragebogenergebnisse STAI X1, PANAS NA und ADSK der verschiedenen <i>AS1C1</i> -Genotypgruppen (*: $p < 0,05$).....	31
Abbildung 7: Mittelwerte (mit Standardabweichungen) der Startle-Amplituden (Probanden der <i>BDNF-NPSR1</i> Genotyp-Gruppe): Vergleich aversive und neutrale Antizipationsphase (**: $p < 0,01$).....	34
Abbildung 8: Mittelwerte (mit Standardabweichungen) der Differenz der Hautleitfähigkeit bei Betrachtung aversiver Videos – neutraler Videos für die verschiedenen Genotypgruppen (*: $p < 0,05$).....	35
Abbildung 9: Mittelwerte (mit Standardabweichungen) der Bewertung der neutralen Videos bzgl. Der Empfindung aufsteigend von positiv zu negativ für die verschiedenen <i>BDNF-/NPSR1</i> - Genotypgruppen (*: $p > 0,05$).....	36
Abbildung 10: Mittelwerte der Startle-Amplituden (Probanden der <i>AS1C1</i> Genotyp- Gruppe): Vergleich aversive und neutrale Antizipationsphase (***: $p > 0,001$)	38
Abbildung 11: Mittelwerte der Differenz der Hautleitfähigkeit bei Betrachtung aversiver – neutraler Videos der verschiedenen Genotypgruppen (*: $p < 0,05$).....	40

III Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Stichprobenbeschreibung <i>BDNF</i> und <i>NPRS1</i> nach Alter und Geschlecht..	27
Tabelle 2: Stichprobenbeschreibung <i>ASIC1</i> nach Alter und Geschlecht.....	28
Tabelle 3: Mittelwerte und Standardabweichung (M(SD)) der Auswertung der jeweiligen Fragebogenergebnisse und Angaben zu Haupt- und Interaktionseffekten (F(p), df).....	30
Tabelle 4: Mittelwerte und Standardabweichung der Auswertung der jeweiligen Fragebogenergebnisse und t- und p-Wert der T-Tests zwischen den Genotypen	32
Tabelle 5: Mittelwerte und Standardabweichung (M(SD)) der Auswertung der jeweiligen Ratingergebnisse und Angaben zu Haupt- und Interaktionseffekten (F(1,47) (p)).....	37
Tabelle 6: Mittelwerte und Standardabweichung der Auswertung der jeweiligen Ratingergebnisse und t- und p-Wert der T-Tests zwischen den Genotypen.....	40

IV Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei all denen bedanken, die mich im Rahmen dieser Dissertation auf die unterschiedlichsten Weisen unterstützt haben.

Zunächst möchte ich mich ganz herzlich bei Prof. Dr. Herrmann für die Überlassung des Themas und die Betreuung bedanken. Ich danke Ihnen für das Heranführen ans wissenschaftliche Arbeiten, die Begleitung über die Jahre und das Mitgestalten der Dissertation durch Ihre konstruktive Kritik.

Des Weiteren danke ich den Mitarbeitern des Labors für Psychophysiologie und funktionelle Bildgebung der Klinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie des Universitätsklinikums Würzburg und allen Probanden/ -innen, die mit Ihrer Teilnahme an dieser Studie die Dissertation erst ermöglichten.

Ein weiterer Dank geht an Tobias für die Hilfestellung bei der Erstellung und Gestaltung der Zeichnungen.

Zudem möchte ich mich bei Leonie und Anna-Lena für die liebevolle Unterstützung und Freundschaft während des gesamten Zeitraums und darüber hinaus bedanken.

Ein besonderer Dank geht an meine Familie, meine Eltern Hildegard und Günther und mein Bruder Christian, für ihre bedingungslose Unterstützung in all meinen Lebenslagen und -abschnitten. Im Besonderen möchte ich hierbei auch meiner Mutter für die Übernahme des Lektorats danken.

Abschließend gilt mein letzter und größter Dank meinem Ehemann Roland für seine Unterstützung in allen Bereich, von mental bis technisch. Ohne seinen Glauben an mich wäre diese Arbeit wahrscheinlich niemals vollendet worden. Danke, dass du immer für mich da bist und ich mich so auf dich verlassen kann!