

# Eingeschränktes Furchtlernen bei ängstlich und nicht- ängstlich depressiven Patienten

[Impaired fear learning in anxious and non-anxious depression]



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

Vorgelegt von

**Catherina Wurst**

aus Schmalkalden

Würzburg 2020

**Eingereicht am:**

**Mitglieder des Promotionskomitees:**

**Vorsitzender: Prof. Dr. Matthias Gamer**

**1. Betreuer: PD Dr. Andreas Menke**

**2. Betreuer: Prof. Dr. Paul Pauli**

**3. Betreuer: Prof. Dr. Jürgen Deckert**

**4. Betreuer: Dr. Dr. Leif Hommers**

**Tag des Promotionskolloquiums:**

**Doktorurkunden ausgehändigt am:**

## **Danksagung**

Zum Gelingen meiner Doktorarbeit haben eine Vielzahl von Personen beigetragen, denen ich an dieser Stelle aufrichtig danken möchte.

Ich möchte mich bei Herrn Prof. Dr. Jürgen Deckert für die Bereitstellung des Arbeitsplatzes, die wertvolle fachliche Unterstützung, das mir entgegengebrachte Vertrauen und die Möglichkeit, neben der Durchführung des Promotionsprojektes auch die Ausbildung zur Psychologischen Psychotherapeutin abzuschließen, bedanken.

Besonders bedanken möchte ich mich bei Herr PD Dr. Andreas Menke für die Möglichkeit, dieses Projekt zu übernehmen, sowie seine stetige Unterstützung dabei. Insbesondere seine stets optimistische Grundhaltung habe ich stets als sehr hilfreich erlebt. Ich danke Herrn Prof. Dr. Paul Pauli für die Betreuung meines Promotionsprojektes. Dank geht auch an Herr Dr. Dr. Leif Hommers für die konstruktiven und hilfreichen Ideen.

Bedanken möchte ich mich auch bei Herrn Prof. Dr. Martin Herrmann für die freundliche und kompetente Unterstützung bei der technischen Umsetzung des Experimentes sowie für seine große Hilfe bei der Datenaufbereitung. Weiterhin danke ich Frau Dr. Miriam Schiele für die Erfahrungen und Unterstützung während der Umsetzung des Projektes sowie bei der Datenaufbereitung.

Ein großer Dank geht an meine Kollegen und Kolleginnen in der Klinik sowohl im Forschungs- als auch im klinischen Bereich und allen Mitgliedern der Arbeitsgruppe von Herr PD Dr. Andreas Menke für ihre Unterstützung sowie den regelmäßigen Austausch, welchen ich stets als sehr hilfreich erlebt habe. Frau Dipl.-Psych. Saskia Stonawski danke ich für die Unterstützung bei der Studiendurchführung. Deine stets zuverlässige Hilfe war ebenso wie die zahlreichen Gespräche sehr wertvoll.

Ebenfalls bedanken möchte ich mich bei den Patienten und Studienteilnehmern, ohne die die Umsetzung des Projektes nicht möglich gewesen wäre.

Ein ganz besonderer Dank gebührt meiner Familie und Freunden für die uneingeschränkte, liebevolle und vielseitige Unterstützung, ohne die diese Arbeit so nicht möglich gewesen wäre.

# Inhaltsverzeichnis

Eidesstattliche Erklärung .....	1
Zusammenfassung.....	2
Abstract.....	3
1 Theoretischer Hintergrund .....	4
1.1 Depression, Angststörungen und ängstliche Depression .....	4
1.1.1 Klassifikation der Depression und Angststörungen .....	4
1.1.2 Epidemiologie von Depression und Angststörungen .....	5
1.1.3 Ätiologie von Depression und Angststörungen .....	6
1.1.4 Ängstliche Depression als Subtyp der Depression .....	7
1.1.5 Traumata und deren Einfluss auf die Entwicklung einer Depression.....	8
1.2 Furchtkonditionierung und Extinktion .....	9
1.2.1 Unterscheidung der Begrifflichkeiten Furcht und Angst.....	9
1.2.2 Furchtkonditionierung und Extinktion: Einführung und Befunde .....	10
1.3 Furchtgeneralisierung.....	14
1.3.1 Forschung zu Generalisierung in klinischen Stichproben.....	14
1.4 Zusammenfassung der Befundlage und Ziel der vorliegenden Arbeit .....	16
1.5 Fragestellung und Hypothesen.....	17
2 Material und Methoden.....	19
2.1 Stichprobe .....	19
2.2 Versuchsmaterial.....	20
2.2.1 Technische Ausstattung .....	20
2.2.2 Stimuli.....	21
2.2.2.1 Bilder .....	21
2.2.2.2 Akustischer Stimulus.....	22
2.2.3 Psychometrische Skalen.....	22
2.3 Versuchsdesign.....	24
2.3.1 Furchtgeneralisierungsparadigma .....	24
2.3.2 Präakquisition und Akquisition .....	25

2.3.3	Generalisierung.....	25
2.3.4	Extinktion.....	26
2.4	Versuchsablauf.....	26
2.5	Erfassung und Aufbereitung der Daten.....	27
2.5.1	Hautleitfähigkeit.....	27
2.5.2	Subjektive Daten.....	28
2.5.2.1	Kontingenz-Awareness.....	28
2.5.3	Generalisierungsgradient.....	29
2.6	Statistische Datenanalyse.....	29
3	Ergebnisse.....	31
3.1	Stichprobencharakterisierung.....	31
3.2	Subjektive Ratings.....	33
3.2.1	Präakquisition.....	33
3.2.2	Akquisition.....	36
3.2.3	Generalisierung.....	40
3.2.4	Extinktion.....	49
3.3	Psychophysiologische Daten: Hautleitfähigkeit.....	54
3.3.1	Präakquisition.....	54
3.3.2	Akquisition.....	55
3.3.3	Generalisierung.....	56
3.3.4	Extinktion.....	58
3.4	Kontingenzbewusstsein („Awareness“)......	59
3.5	Zusammenführung der Ebenen: Zusammenhänge zwischen Generalisierungsgradient und Fragebogenmaßen.....	60
3.6	Explorative Analysen.....	63
3.6.1	Vergleich gesunder Probanden mit der Gesamtstichprobe depressiver Patienten.....	64
3.6.2	Einteilung der depressiven Patienten in hoch- und niedrig-ängstlich anhand des STAI-T-Mediansplit.....	73
4	Diskussion.....	80
4.1	Präakquisition und Akquisition.....	80

4.2 Generalisierung.....	84
4.2.1 Generalisierungsgradient.....	89
4.3 Extinktion .....	89
4.4 Einfluss der Variable Awareness.....	93
4.5 Stichprobencharakteristika.....	94
4.6 Einschränkungen.....	95
5 Zusammenfassung und Ausblick.....	97
Literaturverzeichnis .....	100
Anhang.....	115
I Patienteninformation .....	116
II Fragebögen .....	121
III Nachbefragung .....	126
IV Tabellenverzeichnis .....	127
V Abbildungsverzeichnis.....	128
VI Abkürzungsverzeichnis.....	130
VII Curriculum Vitae .....	131

## **Eidesstattliche Erklärung**

Hiermit erkläre ich an Eides statt, die Dissertation *Eingeschränktes Furchtlernen bei ängstlich und nicht-ängstlich depressiven Patienten* eigenständig, d.h. insbesondere selbständig und ohne Hilfe eines kommerziellen Promotionsberaters, angefertigt und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

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

Ort, Datum

Unterschrift

## **Affidavit**

I hereby confirm that my thesis entitled *Impaired fear learning in anxious and non-anxious depression* is the result of my own work. I did not receive any help or support from commercial consultants. All sources and / or materials applied are listed and specified in the thesis.

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

Place, Date

Signature

## Zusammenfassung

Depressionen und Angststörungen sind die beiden häufigsten psychischen Erkrankungen. Für Angststörungen wurde in zahlreichen Untersuchungen die Bedeutung veränderter Muster in den basalen emotional-assoziativen Lernprozessen für die Ätiologie und Aufrechterhaltung der Erkrankung gezeigt. Hierzu zählen eine verstärkte Akquisitionsreaktion auf den konditionierten Stimulus, Defizite in der Inhibition der Furchtreaktion auf den Sicherheit signalisierenden Stimulus, Übergeneralisierung und Beeinträchtigungen in der Extinktion konditionierter Reaktionen.

Aufgrund der hohen Prävalenzen einer Komorbidität mit Depressionen rückte in den letzten Jahren zunehmend die Untersuchung der genannten Prozesse bei Depressionen in den Fokus. Hierfür konnten bisher keine einheitlichen Ergebnisse gezeigt werden.

Weiterhin wird der Subtyp der ängstlichen Depression einerseits mit hohen Prävalenzen beschrieben, andererseits zeigen Untersuchungen eine schlechtere Prognose, stärkere Einschränkungen in der Funktionalität und ein schlechteres Ansprechen auf die Therapie im Vergleich zu depressiven Patienten ohne hohes Ängstlichkeitsniveau.

In dieser Arbeit wurden die Akquisition, Generalisierung und Extinktion in einem differentiellen Konditionierungsparadigma bei schwer depressiven ängstlichen und nicht ängstlich-depressiven Patienten sowie einer gesunden Kontrollgruppe untersucht. Ängstliche und nicht ängstlich-depressive Patienten zeigten ein beeinträchtigtes Sicherheitslernen in der Akquisition und Beeinträchtigungen in der Extinktion der konditionierten Furcht. Es ergaben sich keine Unterschiede hinsichtlich der Stärke der Generalisierung zwischen Patienten und den gesunden Kontrollen und es konnten keine differenzierenden Muster zwischen den ängstlich- und den nicht ängstlich-depressiven Patienten gezeigt werden.

Zusammenfassend weisen die Ergebnisse auf Veränderungen im Furchtlernen bei Patienten mit Depressionen hin. Es konnten keine Belege für unterschiedliche Mechanismen im Furchtlernen von ängstlich- und nicht ängstlich-depressiven Patienten gefunden werden. Unsere Ergebnisse stützen somit die Klassifikation der ängstlichen Depression als Subtyp der Depression. Weiterhin weisen die Ergebnisse der beeinträchtigten Extinktion bei Patienten mit Depressionen darauf hin, dass Expositionselemente, welche bei der Therapie von Angststörungen als Verfahren der Wahl eingesetzt werden, auch bei der Behandlung von Depressionen integriert werden sollten, um so den Therapieerfolg zu verbessern.



## **Abstract**

Depression and anxiety disorders are the two most frequent mental disorders. Numerous studies have shown the importance of altered patterns in basic emotional-associative learning processes for etiology and maintenance of anxiety disorders. These alterations include an increased fear response to the conditioned stimulus in acquisition, deficits in the inhibition of fear response to the safety stimulus, over-generalization, and an impaired extinction of conditioned responses.

Due to the high prevalence of co-morbidity with depression, in recent years the focus has increasingly extended to the investigation of these processes in depression. To date, no consistent results have been obtained in this field.

The subtype of anxious depression is described with high prevalence. Furthermore, studies have shown a worse prognosis, stronger restrictions in functionality and a worse response to therapy compared to depressive patients without a high level of anxiety on the other.

In this thesis, acquisition, generalization and extinction in a differential conditioning paradigm in severely depressed patients with anxiety and non-anxious depressed patients as well as in a healthy control group were investigated. Anxious and non-anxious depressed patients showed impaired safety learning in acquisition and impaired extinction of conditioned fear. There were no differences in the strength of generalization between patients and healthy controls and no differentiating patterns between anxious and non-anxious depressed patients could be shown.

In summary, the results of this study indicate alterations of fear learning in patients with depression. No evidence could be found for different mechanisms in fear learning of anxious and non-anxious depressed patients. Thus, our results support the classification of anxious depression as a subtype of major depression. Furthermore, the results of impaired extinction in patients with depression indicate that exposure elements, which are applied in the treatment of anxiety disorders as the method of choice, should also be integrated in the treatment of depression in order to improve therapeutic effect.

# **1 Theoretischer Hintergrund**

Im Folgenden werden Symptomatik, Epidemiologie und ätiologische Faktoren der Depression, Angststörungen sowie der ängstlichen Depression beschrieben. Weiterhin werden die Grundlagen und der aktuelle Stand der Forschung in Bezug auf Furchtkonditionierung und Furchtgeneralisierung beleuchtet. Außerdem soll ein kurzer Überblick über den vermittelnden Einfluss von Traumata in der Kindheit auf die Entwicklung von Depressionen gegeben werden.

## **1.1 Depression, Angststörungen und ängstliche Depression**

### **1.1.1 Klassifikation der Depression und Angststörungen**

Kennzeichnend für eine schwere depressive Episode sind die Kernsymptome depressive Stimmung in einem für die Betroffenen ungewöhnlichen Ausmaß, Interessen- oder Freudeverlust an Aktivitäten, die normalerweise angenehm waren sowie Antriebsverlust oder gesteigerte Ermüdbarkeit, welche über eine Dauer von mindestens zwei Wochen bestehen müssen. Zusätzlich müssen mindestens fünf der folgenden Nebenkriterien erfüllt sein: Verlust des Selbstvertrauens oder des Selbstwertgefühls, unbegründete Selbstvorwürfe oder unangemessene Schuldgefühle, wiederkehrende Gedanken an den Tod oder an Suizid oder suizidales Verhalten, subjektiv oder objektiv vermindertes Denk- oder Konzentrationsvermögen, Unschlüssigkeit oder Unentschlossenheit, psychomotorische Agitiertheit oder Hemmung, Schlafstörungen jeder Art und Appetitverlust oder gesteigerter Appetit mit entsprechender Gewichtsveränderung (Dilling, 2015). Bei Vorliegen von weniger Symptomen wird die depressive Episode als leicht oder mittelschwer klassifiziert. Lagen anamnestisch bereits depressive Episoden vor, spricht man von einer rezidivierenden depressiven Störung (unipolare Depression). Wenn es in der Anamnese bereits manische oder hypomane Phasen gab, wird eine bipolare affektive Störung diagnostiziert. Die Diagnostik erfolgt durch eine klinische Exploration anhand der oben beschriebenen Diagnosekriterien. Ergänzend können psychometrische Instrumente wie Selbst- und Fremdbeurteilungsskalen oder strukturierte klinische Interviews durchgeführt werden.

Angststörungen bilden den Überbegriff über eine Reihe von Erkrankungen, welche eine pathologische Angst aufweisen, die zu einer Beeinträchtigung des Lebens führen. Von einer Angststörung spricht man, wenn Ängste auftreten, ohne dass eine reale Bedrohung vorliegt und diese in Dauer, Häufigkeit und Ausmaß zu stark sind. Es treten unangenehme körperliche Symptome auf, häufig führen sie zur Vermeidung bestimmter Situationen oder Reize und es können Erwartungsängste als Folge auftreten (Morschitzky, 2013). Angststörungen werden nach ICD-10 (Dilling, 2015) unterteilt in phobische Störungen (Agoraphobie, soziale Phobien,

spezifische Phobien), andere Angststörungen (Panikstörung, generalisierte Angststörung, Angst und Depression gemischt), Zwangsstörungen und Reaktionen auf schwere Belastungen und Anpassungsstörungen (Posttraumatische Belastungsstörung). Für diese sind jeweils spezifische Diagnosekriterien definiert, anhand welcher in der klinischen Exploration die jeweilige Angststörung diagnostiziert werden kann. Auch hier können ergänzend psychometrische Skalen zur Diagnostik zum Einsatz kommen.

### **1.1.2 Epidemiologie von Depression und Angststörungen**

Depressionen und Angststörungen sind die beiden häufigsten Erkrankungen aus dem Bereich der psychischen Erkrankungen mit 12-Monats-Prävalenzen von 6,9% bzw. 14% (Wittchen et al., 2011). Das Risiko, irgendwann im Lebensverlauf an einer Depression zu erkranken, wird auf über 20% geschätzt, für Angststörungen liegt das Lebenszeitrisko bei etwa 29% (Kessler et al., 2005; Kessler et al., 2009).

Auch die durch Depressionen und Angststörungen verursachten Kosten sind enorm. So entstehen durch Angststörungen in 30 europäischen Ländern Gesamtkosten von 74,4 Billionen €, für Depressionen 91,9 Billionen € und für affektive Störungen gesamt 113,4 Billionen € (Olesen, Gustavsson, Svensson, Wittchen, & Jönsson, 2012).

Zusätzlich treten Angststörungen und Depressionen häufig komorbid auf. Die Prävalenzen hierfür schwanken recht stark. So gibt es Angaben, dass zwischen 50-85 % der Patienten mit Depressionen auch Symptome einer Angststörung aufweisen (Gorman, 1996; Kaufman & Charney, 2000). Gleichzeitig tritt eine komorbide depressive Erkrankung in bis zu 90% der Patienten mit Angststörung auf (Gorman, 1996). In der US National Comorbidity Survey Replication (NCS-R) erfüllten 59% der Personen mit der Diagnose einer Depression die Kriterien für mindestens eine Angststörung (Kessler, Merikangas, & Wang, 2007). Trotz der uneinheitlichen Angaben wird auch bei Annahme der konservativsten Schätzungen deutlich, dass diese Komorbidität eine große Relevanz sowohl für die Betroffenen als auch die Behandler und das Gesundheitssystem hat und Forschung über die zugrundeliegenden Mechanismen essentiell wichtig ist. Die häufige Komorbidität von Depressionen und Angststörungen legt zudem gemeinsame zugrundeliegende Faktoren nahe.

Die Suche nach neuen Ansätzen zur Behandlung sowie die Forschung zu auslösenden und aufrechterhaltenden Faktoren wird dadurch erschwert, dass noch immer nicht endgültig geklärt ist, ob Angststörungen und Depressionen verschiedene Erkrankungen sind, die häufig gemeinsam auftreten oder ob sie die Symptomatik ein und desselben Krankheitsbildes sind

(Saß, 2003; Stahl, 1993). Da nicht immer die Symptome für die Vergabe einer Depression mit einer komorbiden Angststörung erfüllt sind, wurde versucht, dem häufig beobachteten klinischen Bild einer Depression mit Symptomen aus dem Spektrum der Angststörungen gerecht zu werden. Hierfür wurde u.a. der Subtyp der ängstlichen Depression beschrieben (Fava et al., 2004; Fava et al., 2008). Einige Autoren schlagen ein Modell eines Kontinuums von Depression und Angst vor, in welchem Angst zeitlich vor Depression auftritt (Boyer, 2000).

### **1.1.3 Ätiologie von Depression und Angststörungen**

Es existiert eine Vielzahl an Erklärungsmodellen zur Entstehung der Depression. Ein Ansatz, welcher versucht, die verschiedenen Modelle zu integrieren und auch ihre Interaktionen untereinander berücksichtigt, stellt das Vulnerabilitäts-Stress-Modell dar. Durch die Identifikation prädisponierender, auslösender und aufrechterhaltender Faktoren der depressiven Symptomatik werden psychosoziale und biologische Erklärungsansätze miteinander verbunden (Wittchen & Hoyer, 2011).

In diesem mehrfaktoriellen Bedingungsmodell werden als prädisponierende Faktoren neben den oben genannten Risikofaktoren genetische Faktoren einbezogen. Es konnte vielfach gezeigt werden, dass depressive Störungen familiär gehäuft auftreten. Hierbei wird davon ausgegangen, dass nicht einzelne Gene das Erkrankungsrisiko bestimmen, sondern dass Alterationen auf verschiedenen Genen und v.a. deren Zusammenspiel insbesondere in Interaktion mit psychosozialen Faktoren eine Erkrankung (mit-)verursachen (DGPPN, 2015; Wray et al., 2018). Weitere prädisponierende Faktoren sind z.B. frühe Traumata und ungünstige Entwicklungsbedingungen in der Kindheit, körperliche Vorerkrankungen oder negative kognitive Schemata. Auslösende Faktoren können belastende Lebensereignisse („stressful life events“ wie z.B. Tod eines Angehörigen, Trennung) aber auch chronische Stressfaktoren (wie z.B. Partnerschaftskonflikte) sein (Wittchen & Hoyer, 2011). Als aufrechterhaltende Faktoren können durch eine geringe Rate reaktionskontingenter positiver Verstärker entsprechend der Verstärker-Verlust-Theorie nach Lewinsohn (1974) ein sozialer Rückzug oder ein Antriebsdefizit wirken. Ebenso können dysfunktionale Kognitionen und Schemata durch Denkverzerrungen bestätigt werden und hierüber aufrechterhaltend wirken (Beck, 1991).

Weiterhin werden inzwischen auch bestimmte Anordnungen psychopathologischer Symptome als Risikofaktoren für eine depressive Erkrankung diskutiert (Pine, Cohen, & Brook, 2001; Woodward & Fergusson, 2001). Von besonderer Relevanz sind hier die Angststörungen, welche am häufigsten Depressionen vorausgehen (Wittchen, Beesdo, Bittner, & Goodwin, 2003; Wittchen, Kessler, Pfister, Höfler, & Lieb, 2000).

Aufgrund der Heterogenität der zu den Angststörungen gehörenden Erkrankungen gibt es auch hier eine Vielzahl an Erklärungsmodellen. Ein integratives Modell stellt hier das biopsychosoziale Modell dar. Auch hier wird zwischen prädisponierenden, auslösenden und aufrechterhaltenden Faktoren unterschieden, welche ebenfalls sowohl biologische als auch psychologische und soziale Merkmale und deren Wechselwirkung berücksichtigen. Als prädisponierende Faktoren werden genetische Faktoren, traumatische Erlebnisse aber auch Persönlichkeitsfaktoren wie soziale Unsicherheit, Gehemmtheit oder auch eine geringe Toleranz gegenüber Unsicherheit diskutiert. Auslösend können z.B. negative Lebensereignisse, psychosoziale Belastungsfaktoren (z.B. Überforderungserleben am Arbeitsplatz) oder auch dysfunktionale Denkmuster (z.B. verzerrte Risikoeinschätzungen) wirken. Für die Symptomatik als aufrechterhaltende Faktoren gelten fehlende oder ungünstige Bewältigungsstrategien wie z.B. Vermeidung oder Sicherheitsverhalten (Morschitzky, 2009). Dieses integrative Erklärungsmodell wird durch weitere Entstehungstheorien erweitert oder ergänzt. Hierzu zählen lerntheoretische Ansätze wie das Modell der klassischen Konditionierung (Pavlov, 1927), das Modell der operanten Konditionierung (Skinner, 1937; siehe auch Review von Staddon & Cerutti, 2003), das Zwei-Faktoren-Modell der Angstentstehung nach Mowrer (1960) oder das Modelllernen (Bandura, 1971).

#### **1.1.4 Ängstliche Depression als Subtyp der Depression**

Für Patienten mit einer depressiven Symptomatik und einer hoch ausgeprägten Ängstlichkeit, ohne die Diagnosekriterien für eine Angststörung zu erfüllen, wurde der Begriff der ängstlichen Depression geprägt. Für diesen Subtyp der Depression wurden Prävalenzen zwischen 45 und 55% berichtet (Fava et al., 2004; Fava et al., 2008). Eine ängstliche Depression kann definiert werden als eine Depression mit einem zusätzlich vorliegenden Hamilton-Angst/Somatisierungsfaktor mit einem Score von  $\geq 7$  nach Cleary und Guy's (Cleary & Guy, 1977). Hierfür wird aus den Items Angst - psychisch, Angst - somatisch, gastrointestinale körperliche Symptome, allgemeine körperliche Symptome, Hypochondrie und Krankheitseinsicht der Hamilton Depression Rating Scale (Hamilton, 1960) ein Summenwert gebildet, wobei 18 Punkte der höchstmögliche Gesamtwert dieser Skala ist.

Untersuchungen zeigen, dass eine ängstliche Depression mit einer schlechteren Prognose (Schoevers, Deeg, van Tilburg, & Beekman, 2005), höherer Symptomschwere (Kessler, Berglund, & Demler, 2003), stärkerer funktionaler Einschränkung (Joffe, Bagby, & Levitt, 1993) sowie erhöhten Chronifizierungsraten (Van Valkenburg, Akiskal, Puzantian, & Rosenthal, 1984) einhergeht. Des Weiteren zeigte sich in Studien, dass depressive Patienten mit hoher Ängstlichkeit langsamer auf eine Behandlung ansprechen (Clayton et al., 1991) und in einigen Untersuchungen im Vergleich zu depressiven Patienten ohne hohes Ängstlichkeitsniveau

schlechter auf eine antidepressive Behandlung ansprechen (Davidson, Meoni, Haudiquet, Cantillon, & Hackett, 2002; Fava et al., 2008; Fava et al., 1997).

Im Klassifikationssystem psychischer Störungen DSM-5 besteht zwar nicht die Möglichkeit, eine ängstliche Depression als eigenständige Erkrankung zu klassifizieren. Es bietet jedoch die Möglichkeit der Spezifizierung eines ängstlichen Distress-Faktors („anxious distress specifier“) zur Diagnose der Depression hinzuzufügen (Zimmerman et al., 2019).

Trotz zahlreicher Forschung ist es bis heute leider nicht gelungen, abschließend zu definieren, ob die ängstliche Depression eine unabhängige Form der Depression oder eine Kombination von Depression und Angststörungen darstellt.

### **1.1.5 Traumata und deren Einfluss auf die Entwicklung einer Depression**

Als wichtige Risikofaktoren für die Entwicklung psychischer Erkrankungen wie Depressionen wurden in subklinischen sowie klinischen Studien negative Kindheitserfahrungen gezeigt. Über chronischen Stress und eine Lebensgeschichte mit negativen Kindheitserfahrungen, wie z.B. körperlicher oder sexueller Missbrauch, kommt es zu permanenten Veränderungen in den stressregulatorischen Systemen (Ladd, Owens, & Nemeroff, 1996; Meaney, Aitken, van Berkel, Bhatnagar, & Sapolsky, 1988; Plotsky & Meaney, 1993). Das Vorhandensein negativer Kindheitserfahrungen scheint dabei die Veränderungen im Stresssystem depressiver Patienten zu beeinflussen (Heim et al., 2000; Heim, Newport, Mletzko, Miller, & Nemeroff, 2008; Young, Abelson, & Cameron, 2004).

In zahlreichen epidemiologischen Studien konnte ein starker Einfluss negativer Kindheitserfahrungen auf das Risiko für die Entwicklung einer Depression belegt werden. So konnten Edwards, Holden, Felitti, and Anda (2003) einen deutlichen Zusammenhang zwischen der Zahl erlebter negativer Kindheitserfahrungen und psychischen Problemen im Erwachsenenalter zeigen. In derselben Population konnte auch eine Dosis-Wirkungs-Beziehung zwischen der Anzahl erlebter negativer Kindheitserfahrungen und dem Vorhandensein einer depressiven Episode im letzten Jahr bzw. für das Lebenszeitrisiko für eine chronische Depression nachgewiesen werden (Chapman et al., 2004). Ergänzend dazu zeigen frühere Studien, dass nur Erlebnisse sexuellen oder körperlichen Missbrauchs in der Kindheit, nicht aber im Erwachsenenalter, einen Zusammenhang mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung von Symptomen einer Depression oder Angststörung stehen (Brown & Moran, 1994; McCauley et al., 1997). Auch in Zwillingsstudien konnte der Zusammenhang zwischen Kindheitstraumata und Depressionen gezeigt werden (Kessler, Kessler, Neale, & Eaves, 1993). Harkness, Bruce, and Lumley (2006) fanden, dass Stressfaktoren im frühen Lebensalter die Schwelle für depressive

Reaktionen auf Stressoren im späteren Leben erniedrigen. Die Intensität der erlebten Stressoren hingegen sagte die Schwere der depressiven Episoden voraus (Martins, Von Werne Baes, de Carvalho Tofoli, & Juruena, 2014). Des Weiteren legen einige Befunde eine Gen-Umwelt-Interaktion nahe, welche die Moderation der Wahrscheinlichkeit, eine Depression zu entwickeln, über genetische Polymorphismen beschreiben, indem diese abhängig von Stress und frühen negativen Erlebnisse variieren (Bradley et al., 2008; Caspi et al., 2003; Kaufman et al., 2006; Kaufman et al., 2004; Kendler, Kuhn, Vittum, Prescott, & Riley, 2005).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass negative Erlebnisse zu anhaltenden strukturellen, funktionellen und epigenetischen Veränderungen in neuronalen Schaltkreisen führen, welche in der Integration kognitiver und emotionaler Verarbeitung, endokrin-autonomer Kontrolle und der Regulation von Arousal und Vigilanz beteiligt sind (Heim et al., 2008). Diese Veränderungen resultieren dann in erhöhter endokriner und autonomer Reaktivität auf Stress, ängstlichem Verhalten, Anhedonie, kognitiver Beeinträchtigung, Schmerzsensitivität und Schlafstörungen (Ladd et al., 2000; Meaney & Szyf, 2005; Sánchez, Ladd, & Plotsky, 2001). Gleichzeitig erschließt sich daraus, dass verschiedene Subtypen der Depression vorliegen müssen, da nicht bei allen Patienten mit Depressionen negative Kindheitserlebnisse vorliegen. Diese Subtypen sollten dementsprechend biologisch unterscheidbar sein und es scheint, als ob diese auch unterschiedlich auf verschiedene Behandlungsformen respondieren (Heim et al., 2008).

Die neurobiologischen Konsequenzen erlebter Kindheitstraumata erhöhen jedoch nicht nur das Risiko für die Entwicklung einer Depression, sondern erhöhen das Risiko für die Entwicklung eines ganzen Spektrums psychiatrischer, aber auch medizinischer Erkrankungen. Diese werden durch Stress aggraviert und treten häufig gemeinsam mit Depressionen auf. Dazu gehören u.a. auch die Angststörungen. Diese Erkrankungen scheinen Teil eines Spektrums zu sein, welche als zentrale Merkmale Stress und emotionale Reaktivität beinhalten, welche durch Kindheitstraumata begünstigt worden sind (Heim et al., 2008).

## **1.2 Furchtkonditionierung und Extinktion**

### **1.2.1 Unterscheidung der Begrifflichkeiten Furcht und Angst**

Zunächst sollen an dieser Stelle die Begrifflichkeiten Furcht und Angst definiert werden, da diese häufig uneinheitlich bzw. teilweise auch inkonsistent oder als äquivalent genutzt werden. Furcht wird bezeichnet als eine emotionale Reaktion auf einen realen oder in der Wahrnehmung bedrohlichen Reiz und resultiert in einem schnellen Anstieg im autonomen Arousal. Typische Reaktionen auf den bedrohlichen Reiz sind Flucht oder Vermeidung, Gedanken über den bedrohlichen Reiz und Fluchtverhalten. Angst dahingegen wird als allgemeinerer Zustand betrachtet, welcher die Antizipation zukünftiger Bedrohungen beinhaltet. Angst ist assoziiert

mit Muskelanspannung und erhöhter Vigilanz in Vorbereitung auf die zukünftige Gefahr sowie vorsichtigen oder vermeidenden Verhaltensweisen (American Psychiatric Association, 1994). Eine ähnliche Unterscheidung beschreiben Tovote, Fadok, and Lüthi (2015), indem sie bei Furcht sachlichen, akuten sensorischen Input als Auslöser sehen, während Angst hervorgerufen werden kann durch potenzielle, nebensächliche und antizipierte Bedrohungen.

Die im Weiteren relevante und weiter unten eingeführte Pavlovsche Konditionierung scheint eher den Reiz-spezifischen Furchtzustand auszulösen. Da diese Konditionierungsprozesse als Grundlage für die Entstehung von Angststörungen gesehen werden, wird im Weiteren auch von Angstlernen oder Angstkonditionierung gesprochen, auch wenn im engeren Sinne Furchtkonditionierung untersucht wurde (Lang, Davis, & Öhman, 2000).

### **1.2.2 Furchtkonditionierung und Extinktion: Einführung und Befunde**

Die Pavlovsche Furchtkonditionierung ist eine der erfolgreichsten Labor-Paradigmen in der experimentellen Psychopathologie-Forschung. Sie beinhaltet die wiederholte gepaarte Darstellung eines anfänglich neutralen Stimulus, welcher zunächst keine emotionale Reaktion hervorruft, mit einem an sich bereits aversiven Stimulus (unkonditionierter Stimulus; UCS). Hieraus resultierend wird aus dem ursprünglich neutralen Stimulus nun ein konditionierter Stimulus (CS), welcher bereits allein eine Vielfalt an Reaktionen hervorruft, die auf Furcht hindeuten (konditionierte Reaktion; CR; Beckers, Kryptos, Boddez, Eftting, & Kindt, 2013; Lissek et al., 2005). Bei Menschen werden typischerweise physiologische Kennwerte der Furcht erhoben wie z.B. ein Anstieg der Hautleitfähigkeit während der Darbietung des CS, aber auch die Angabe von Befürchtungen in Hinblick auf eine Darbietung des CS (Lipp, 2006).

Hierbei wird zwischen einfacher und differentieller Furchtkonditionierung unterschieden. Bei der einfachen Furchtkonditionierung wird ein einziger CS wiederholt mit dem UCS gepaart. Konditionierungseffekte werden über die Abweichung der konditionierten Reaktion von der Baseline oder von dem Level zwischen der Darbietung der CS erfasst. Von differentieller Konditionierung spricht man hingegen, wenn zwei CS dargeboten werden, von denen einer mit dem UCS gepaart wird (CS+), der andere jedoch nie mit dem UCS gepaart wird (CS-). Diskriminierungslernen wird erfasst über die Abweichung zwischen den konditionierten Reaktionen auf CS+ und CS-.

Nach der Konditionierung können die gelernten Furchtreaktionen durch den Prozess der Extinktion abgemindert werden. Dieser Prozess stellt ebenfalls eine Form des Stimulus-Verstärkungslernens dar. Hierbei führt eine wiederholte Präsentation des CS+ ohne die Paarung mit dem UCS zu einer Reduktion der gezeigten Furchtreaktionen. Extinktion wurde anfänglich



als Prozess begriffen, bei dem die ursprünglich gelernte Reaktion überlernt wird. Die Ergebnisse zahlreicher Studien zeigten jedoch, dass Extinktion einen aktiven Lernprozess beschreibt, in welchem eine aktive Verknüpfung von CS+ mit nicht vorhandener Bedrohung erlernt wird. Die ursprünglich gelernte CS-UCS-Verknüpfung wird also durch eine neue Gedächtnisspur überschrieben (Britton, Lissek, Grillon, Norcross, & Pine, 2011), welche neben der zuvor gelernten CS-UCS-Verknüpfung besteht (Hartley & Phelps, 2009). Dieser Mechanismus aus der Grundlagenforschung konnte mit der Expositionstherapie erfolgreich als Äquivalent im psychotherapeutischen Bereich etabliert werden (Craske, Hermans, & Vervliet, 2018). Expositionstherapie ist zum aktuellen Stand das Verfahren der Wahl zur Behandlung von Angststörungen. Für das Verfahren konnten sehr robust große Effektstärken nachgewiesen werden (Cuijpers, Cristea, Karyotaki, Reijnders, & Huibers, 2016).

Furchtkonditionierung im Sinne einer Pavlovschen Konditionierung wird bereits seit langem als Labormodell für die Pathogenese von Angststörungen eingesetzt (Mineka & Zinbarg, 2006; Pavlov, 1927). Dem zugrunde liegt die Idee, dass eine pathologische Angst vor bestimmten, eigentlich ungefährlichen, Stimuli durch die Kopplung mit aversiven oder traumatischen Ereignissen (z.B. Panikattacke) entsteht. Diese kann selbst erlebt oder stellvertretend erfahren worden sein. Hierdurch kann ein ursprünglich ungefährlicher Stimuli zu einem CS werden und übermäßig starke Angst oder Furcht auslösen (Beckers et al., 2013). Diese Ansätze erfuhren zunehmend Kritik (siehe z.B. Review von Rachman, 1984), da die frühen Lernparadigmen die vielfältigen Faktoren, welche die Entstehung von Angststörungen mitbedingen, nicht berücksichtigten. Hierzu zählte u.a. die Frage, warum nach traumatischen Erlebnissen nur einige Personen eine Angststörung entwickelten, andere jedoch nicht. In der jüngeren Vergangenheit erlebten diese Lernkonzepte ein wiederauflebendes Interesse, nachdem sie einen Teil der Komplexität, die von der heutigen Lerntheorie und -forschung vorhergesagt wird, integrieren konnten (Barlow, 2002; Craske et al., 2009). Hierdurch konnten u.a. neurobiologische Erkenntnisse, welche Hirnareale bei Furchtkonditionierung beteiligt sind, gewonnen werden (z.B. Britton et al., 2013; LaBar, Gatenby, Gore, LeDoux, & Phelps, 1998).

Zweifellos muss diesem Modell also ein großer heuristischer Wert in der Vergangenheit und auch noch aktuell für Entwicklung von Behandlungstechniken und Rückfallprophylaxe nach erfolgreicher Behandlung von Angststörungen zugeschrieben werden. Denn auch wenn dem Modell des Lernens einer pathologischen Angst viel Kritik zuteilwurde (für Reviews s. Rachman, 1977, 1991), wurde es methodisch gestützt durch Befunde der Effektivität der Expositionstherapie in der Behandlung von Angststörungen (Barlow, 2002), Befunde erhöhter Auftretensraten von Angststörungen unter Kriegsveteranen oder bei Menschen nach traumatisierenden Erfahrungen (Green et al., 1990; Lewis & Engle, 1954).

In einer Metaanalyse von Lissek et al. (2005) wurden 20 Studien zur Furchtkonditionierung bei Patienten mit Angststörungen (Panikstörung, posttraumatische Belastungsstörung, generalisierte Angststörung und soziale Phobie) im Vergleich zu gesunden Probanden analysiert. In dieser zeigten sich nach Aggregation der Effektstärken für die Akquisition geringe Effekte für eine stärkere Konditionierbarkeit auf den CS+ für Patienten mit Angststörungen im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen. Dieser Effekt war jedoch nur für einfache Konditionierungsparadigmen ausgeprägt ( $d_+ = .42$ ), bei der Analyse der differentiellen Konditionierungsstudien gingen die aggregierten Effektstärken stark zurück ( $d_+ = .08$ ). Diese geringeren Unterschiede zwischen Patienten und Kontrollen in den differentiellen Studien implizieren möglicherweise eine Beeinträchtigung in der Unterdrückung der Furchtreaktion in Gegenwart des Sicherheitssignals CS-. Insgesamt scheint eine Kombination aus stärkeren exzitatorischen Assoziationen sowie geschwächten inhibitorischen Assoziationen bei den Patienten vorzuliegen, was im Einklang mit der Theorie zu pathologischer Ängstlichkeit von Davis (2000) steht. Diese beschreibt Abweichungen in den inhibitorischen Furchtmechanismen bei Angstpatienten. Ein ähnliches Bild ergab die Analyse der Befunde für die Extinktion. Auch hier traten bei Angstpatienten im Vergleich zu gesunden Probanden stärkere konditionierte Reaktionen während der Extinktion auf. Diese zeigten sich auch hier stärker bei einfachen ( $d_+ = .39$ ) im Vergleich zu differentiellen Konditionierungsparadigmen ( $d_+ = .23$ ).

In einer neueren Metaanalyse von Duits et al. (2015) zeigten sich insgesamt ähnliche Ergebnisse. In Erweiterung der Ergebnisse von Lissek et al. (2005) zu den differentiellen Konditionierungsstudien zeigten sich auch hier keine Unterschiede zwischen Patienten und Kontrollen in Bezug auf Furchtreaktionen auf den CS+ ( $d = .067$ ). Auch die verstärkten Furchtreaktionen auf den Sicherheitsreiz CS- für Angstpatienten im Vergleich zu den gesunden Kontrollpersonen konnten erneut gezeigt werden ( $d = .296$ ). Für die Extinktion konnten die Ergebnisse der früheren Metaanalyse mit einer verzögerten Extinktion ebenfalls erneut gezeigt werden.

Aufgrund der beschriebenen häufigen Komorbidität sowie der Überlappungen in der Symptomatik wendete sich die Forschung zu Furchtkonditionierung in den letzten Jahren auch der Frage nach den beteiligten Mechanismen bei der Pathogenese von Depressionen bzw. der Abgrenzung zu den bei Angststörungen gefundenen Mechanismen zu. Dennoch gibt es erst wenige Ergebnisse zu dieser Fragestellung und die Ergebnisse stellen ein gemischtes Bild dar. Während einige Studien keinen Effekt von Depressionen auf die Konditionierung zeigen (Jovanovic et al., 2010; Kuehl et al., 2019; Kuhn et al., 2014), deuten Ergebnisse einer anderen Untersuchung auf stärkere Furchtreaktionen in der Akquisition hin (Nissen et al., 2010). Diese werden von den Autoren im Sinne einer Neuroplastizitätshypothese auf Grundlage eines

hyperplastischen emotionalen Systems bei Depressionen über Amygdala-abhängiges Lernen erklärt. Andere Befunde wiederum zeigten vermindertes Akquisitionslernen bei Depression (Otto et al., 2014), welches durch die bei Depressionen vielfach gezeigten kognitiven Defizite eingeordnet wird (Austin, Mitchell, & Goodwin, 2001; Hammar & Årdal, 2009). Craske et al. (2009) beschreiben sowohl bei Angststörungen als auch bei Depressionen Verzerrungen der Bewertungen in Reaktion auf eine Bedrohung. Sie differenzieren diese jedoch in eine eher frühe, unbewusste Verarbeitung bei Angststörungen, während bei Depressionen eher eine spätere, strategische bzw. konzeptbasierte Verarbeitung stattfindet. Eine erhöhte Sensitivität auf Bedrohungen bei Angststörungen zeigt sich zum einen in erhöhten Furchtreaktionen auf CS+ und CS- in der Akquisition, aber auch in abgeschwächten Extinktionsreaktionen. Depressionen wiederum sind assoziiert mit tiefergehenden Bewertungen und Rumination und es zeigen sich stärkere Gedächtnisverzerrungen für negative Informationen im Vergleich zu Angststörungen.

In Bezug auf negative Kindheitserlebnisse konnten Cacciaglia et al. (2017) in einem Furchtkonditionierungsparadigma mit geometrischen Figuren als konditionierte Stimuli und elektrischem Schock als aversiver unkonditionierter Stimulus zeigen, dass Personen, welche in ihrer Kindheit negative Erlebnisse hatten, eine erhöhte Akquisition konditionierter Furcht aufwiesen.

Ähnlich wie für die Befunde zur Akquisition konditionierter Furcht ergibt sich für die Untersuchungen zu Extinktionslernen bei Depression ein uneinheitliches Bild. Auch hier wurden erhöhtes Extinktionslernen (Kuhn et al., 2014) ebenso wie eine verringerte Extinktion (Otto et al., 2014) und auch Ergebnisse ohne Einfluss der Depression auf die Extinktion gezeigt (Kuehl et al., 2019). Eine weitere Studie in diesem Bereich untersuchte Furchtkonditionierung und Extinktion bei Nachkommen von Müttern mit Depressionen oder Angststörungen (Waters, Peters, Forrest, & Zimmer-Gembeck, 2014). Hier konnten bei vergleichbarer diskriminativer Konditionierung in der Extinktion für die Nachkommen angsterkrankter Mütter erhöhte und für die Nachkommen depressiver Mütter verringerte Furchtreaktionen in der Hautleitfähigkeitsreaktion gezeigt werden. In der Studie von Cacciaglia et al. (2017) zeigten sich für Personen mit negativen Kindheitserlebnissen ein defizitäres Extinktionslernen. Da erst wenige Untersuchungen in diesem Bereich existieren, muss zur Einordnung der genannten Befunde weiterhin erwähnt werden, dass in einigen der genannten Studien Depression an nicht-klinischen Stichproben untersucht wurde und die Vergleichbarkeit aufgrund teilweise sehr großer methodischer Unterschiede sowohl in den verwendeten Stimuli als auch bei der Messung der abhängigen Variablen erschwert wird. Der Großteil der vorhandenen Forschung auf dem Gebiet der Furchtkonditionierung untersucht bisher Angststörungen meist im Vergleich mit gesunden Kontrollgruppen.

Neben dem unumstrittenen Nutzen in der Anwendung von Furchtkonditionierung als Labormodell für die Pathogenese von Angststörungen verbirgt sich darin ein sowohl konzeptionelles als auch empirisches Paradox. Stellt die Furchtkonditionierung eigentlich einen adaptiven Prozess dar, dient sie dennoch gleichzeitig als Modell für die beteiligten Mechanismen bei der Entstehung pathologischer Angst (Beckers et al., 2013). Diese ist charakterisiert durch ein Verhalten, welches im Ausmaß der Vermeidung der Bedrohung, subjektiver Furcht und Angst, Sorgen und dergleichen unangemessen hoch ausgeprägt ist (Barlow, 2002). Im Gegensatz zur generellen Anfälligkeit für Furchtkonditionierung steht die Tatsache, dass die meisten Personen nach einer Konfrontation mit aversiven oder traumatischen Situationen keine Angststörung entwickeln (Mineka & Zinbarg, 2006). Hierdurch wurde die Frage aufgeworfen, welche zusätzlichen Mechanismen noch an der Entstehung und Aufrechterhaltung von Angststörungen beteiligt sein könnten. Deshalb rückte der Prozess der Generalisierung zunehmend in den Fokus der Untersuchungen.

### **1.3 Furchtgeneralisierung**

Stimuli treten nicht bei jeder Begegnung in der exakt gleichen Form auf; weshalb die Fähigkeit, Lernen über Stimuli und über Situationen zu generalisieren, wesentlich ist. Gleichzeitig ist es ebenso wichtig, zwischen Stimuli differenzieren zu können, um ungeeignete Verhaltensreaktionen einzuschränken. Im Bereich des Furchtlernens zeigt sich dies, indem auch andere Stimuli, die nicht in den anfänglichen Lernprozess involviert waren und die den ursprünglich konditionierten Stimuli zu einem gewissen Grad ähnlich sind, eine Abwehrreaktion hervorrufen. Dieses Phänomen wird als Furchtgeneralisierung bezeichnet (Dunsmoor & Paz, 2015). Furchtgeneralisierung ist hierbei nicht als Fehler in der Wahrnehmungsdiskriminierung zu sehen, sondern wird vielmehr als aktiver Prozess betrachtet, in dem ein Verhalten trotz der vorhandenen Fähigkeit der Wahrnehmung perzeptueller Unterschiede vom Gelernten gezeigt werden kann (Guttman & Kalish, 1956; Shepard, 1987).

#### **1.3.1 Forschung zu Generalisierung in klinischen Stichproben**

Die Ergebnisse der Konditionierungsforschung bei Angststörungen deuten weniger auf eine erwartete Erhöhung in differentiellen Reaktionen (z.B. CS+ > CS-) hin, sondern fanden vielmehr erhöhte Furchtreaktionen auf den Sicherheitsreiz als robustes Korrelat von Angststörungen. Die in diesen Studien angewendeten Stimuli teilten einige Eigenschaften wie z.B. Größe oder Farbe, sodass diese Befunde auf eine erhöhte Tendenz von Patienten mit Angststörungen hindeuten, konditionierte Furcht vom Gefahrenreiz auf ähnliche Sicherheitsreize zu generalisieren (Lissek, 2012). Die auf den konditionierten Stimulus erlernte Furchtreaktion wird also auf einen Stimulus erweitert, der diesem in bestimmten Aspekten ähnlich ist (Jovanovic, Kazama,

Bachevalier, & Davis, 2012; Lissek et al., 2005). Diese Interpretation der Studienergebnisse ist konsistent mit klinischen Konzeptualisierungen von Angst. Diese nehmen an, dass eine Übergeneralisierung ätiologisch relevant ist, indem Angsthinweise in der Umgebung des Individuums verstärkt werden, die dann die Angstsymptome erhöhen und/oder aufrechterhalten (Lissek, 2012).

In der systematischen Untersuchung von Generalisierung erfolgt die Darstellung über einen Gradienten. Dieser bezeichnet die graduelle Abschwächung der konditionierten Reaktion mit der zunehmenden Abweichung des Zielstimulus (Generalisierungsstimulus, GS) vom konditionierten Stimulus (Ghirlanda & Enquist, 2003). Ein flacherer Gradient deutet auf einen größeren Grad an Generalisierung hin, während steiler abfallende Gradienten eingeschränkte Generalisierung signalisieren.

Lissek et al. (2008) entwickelten eines der bekanntesten Generalisierungsparadigmen mit Ringen in aufsteigender Größe. Nach einer Konditionierungsphase wurde ein Generalisierungstest mit CS+, CS- und einigen in der Größe dazwischenliegenden Ringen durchgeführt. Hier zeigte sich in mehreren Studien, dass Patienten, die unter einer Panikstörung oder generalisierter Angststörung litten, einen flacheren Generalisierungsgradienten im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden zeigten und auch auf nicht verstärkte Stimuli, die sich deutlich vom CS+ unterschieden, starke Reaktionen zeigten (Lissek et al., 2008; Lissek & Grillon, 2010; Lissek et al., 2014). Ausgehend von diesen Untersuchungen wurde Übergeneralisierung von Furcht in den verschiedenen Angststörungen mit unterschiedlich abgewandelten Paradigmen untersucht. Für spezifische Phobien, Zwangsstörung, Panikstörung, generalisierte Angststörung und Posttraumatische Belastungsstörung konnte eine Übergeneralisierung im Vergleich zu gesunden Probanden gezeigt werden (Dymond, Dunsmoor, Vervliet, Roche, & Hermans, 2015). Aus diesen Befunden wurde die Idee abgeleitet, dass Übergeneralisierung ein Marker sein könnte, welcher grenzüberschreitend über die Kategorien der Angststörungen für diese pathogenetisch relevant ist (Lissek et al., 2014).

Generalisierung an sich ist ein adaptiver Mechanismus, da er es erlaubt, neuen Stimuli gegenüber basierend auf der Erfahrung mit ähnlichen Stimuli adäquat reagieren zu können. Aus diesem Grund finden sich Generalisierungseffekte auch bei gesunden Personen. Übergeneralisierung von Furcht gegenüber harmlosen Stimuli hingegen ist mit maladaptiven Konsequenzen verbunden und häufig Symptom klinisch relevanter Angst. Für eine gute Anpassung an die Umgebung ist also eine Balance nötig, furchtassoziiertes Verhalten gegenüber neuen Gefahren zu zeigen und andererseits diese Reaktionen gegenüber nicht-gefährlichen Stimuli oder Situationen zurückzuhalten (Dunsmoor, Prince, Murty, Kragel, & LaBar, 2011).

Neben der diskutierten Beteiligung bei der Entstehung von Angststörungen kann Übergeneralisierung durch Vermeidung von Situationen oder Reizen, die indirekt mit dem gefürchteten Ergebnis verbunden sind, auch als aufrechterhaltender Faktor gesehen werden, da hierdurch die Möglichkeit von sicheren Erfahrungen und die Widerlegung negativer Erwartungen verhindert werden können (Foa & Kozak, 1986). Diese Idee ergänzt außerdem den entstandenen Konsens, dass Fehler in der Extinktion und insbesondere in der Beibehaltung dieser phänotypisch für Angststörungen sind (Briscione, Jovanovic, & Norrholm, 2014). Inzwischen wird Übergeneralisierung auch als neuer Marker für dysregulierte emotionale Schaltkreise im Rahmen der National Institute of Mental Health Research Domain Criteria Initiative diskutiert (Morris & Cuthbert, 2012).

Die Variation der perzeptuellen Ähnlichkeit ist der zugänglichste Faktor zur Untersuchung im Rahmen der Furchtgeneralisierungsforschung, da hier der Grad der Ähnlichkeit auf einem Kontinuum angegeben werden kann. Daher quantifizieren die meisten Studien Generalisierung als Reaktion auf einfache Stimuli, die entlang einer simplen sensorischen Dimension (z.B. Form oder Farbe) variieren. Furchtgeneralisierung wurde bisher anhand Stimuli getestet, die bezüglich Farbe (Dunsmoor & LaBar, 2013), Größe (Lissek et al., 2008), Form (Hajcak et al., 2009), Gesichtszuordnung (Britton et al., 2011; Glenn et al., 2012; Holt et al., 2014), Emotionsausdruck (Dunsmoor, Mitroff, & LaBar, 2009) oder Tonhöhe (Norrholm et al., 2014; Resnik, Sobel, & Paz, 2011) variierten. Der Vorteil hiervon liegt in der Möglichkeit der Quantifizierung der Reaktionen als Funktion der Distanz zwischen Punkten entlang einer psychophysiologischen Fläche (Dunsmoor & Paz, 2015). Ein Kritikpunkt an dieser Vorgehensweise ist, dass Situationen in der Realität häufig komplexer sind als die in den Untersuchungen dargestellten Variationen der Stimuli, sodass diese mit einer Vielzahl von Dimensionen dargestellt werden könnten. Dies jedoch stellt für die Furchtgeneralisierungsforschung sowohl eine theoretische als auch empirische Herausforderung dar (Dymond et al., 2015).

Die Untersuchung der Rolle von Furchtgeneralisierung bei Depressionen steht noch am Anfang. Bisher gibt es keine Untersuchungen an klinischen Stichproben. Eine aktuelle Studie von Park, Lee, and Lee (2018) untersuchte Generalisierung bei Depressionen an einer nicht-klinischen Stichprobe. Diese ergab einen Zusammenhang der Generalisierung mit Ängstlichkeit, nicht aber mit dem Level angegebener depressiver Symptomatik.

#### **1.4 Zusammenfassung der Befundlage und Ziel der vorliegenden Arbeit**

Die Mechanismen des Furchtlernens bei Angststörungen sind zahlreich untersucht und Meta-Analysen zeigen deutliche Hinweise auf die Beteiligung eines gestörten Inhibitionslernens in der

Akquisition und eine verzögerte bzw. beeinträchtigte Extinktion der gelernten Assoziationen. Es scheinen also aus lerntheoretischer Perspektive v.a. inhibitorische Mechanismen bei der Entstehung und Aufrechterhaltung von Angststörungen beeinträchtigt zu sein.

Unklar ist bisher noch, ob und welche Mechanismen des Furchtlernens bei der Entstehung und Aufrechterhaltung der Depression beeinträchtigt sind. Insbesondere der Aspekt der Generalisierung wurde hier bisher noch fast gar nicht untersucht. Erste Befunde weisen eher auf eine verminderte oder verzögerte Extinktion hin. Der Einfluss auf die Konditionierung ist aufgrund der sehr uneinheitlichen Befundlage ebenfalls noch nicht eindeutig einzuordnen.

Zusammenfassend gilt es, Furchtkonditionierung, Generalisierung und Extinktion in einem Paradigma zu untersuchen. Hierbei soll überprüft werden, inwieweit sich Depressionen und Angststörungen hinsichtlich dieser Mechanismen unterscheiden. Insbesondere der Subtyp der ängstlichen Depression mit einer hohen Prävalenz und schlechterem Behandlungsansprechen sowie einer schlechteren Prognose erscheinen hier relevant, da bei diesem Subtyp Symptome beider Störungen vorliegen. Deshalb soll insbesondere der Einfluss von ängstlicher und nicht-ängstlicher Depression herausgearbeitet werden.

## **1.5 Fragestellung und Hypothesen**

Ziel der aktuellen Arbeit ist es, Mechanismen des Furchtlernens bei Patienten mit Depression, welche anhand des Angst-Somatisierungsindex in ängstliche und nicht-ängstliche Depression unterteilt wurde, im Vergleich zu Gesunden zu untersuchen. Dies geschieht mit Hilfe von subjektiven und psychophysiologischen Daten anhand der Untersuchung von Furchtkonditionierung, -generalisierung und -extinktion in einem differentiellen Furchtkonditionierungsparadigma.

Neben den subjektiven Angaben zu Valenz, Arousal und der Wahrscheinlichkeit, dass der gezeigte Stimulus mit dem unkonditionierten Stimulus gepaart wird, wird die Messung der Hautleitfähigkeitsreaktion als objektives Maß herangezogen. Zusätzlich werden verschiedene Fragebogenmaße zur weiteren Charakterisierung der Stichproben bezüglich Angstsymptomatik, Depressionssymptomatik, Vorliegen von Traumata, Emotionsregulation und Selbstwirksamkeitserwartung erhoben.

Ausgehend davon, dass bei Patienten mit Angststörungen und höher Ängstlichkeit die Mechanismen des Furchtlernens im Vergleich zu Gesunden verändert sind, ergeben sich für das durchgeführte Furchtgeneralisierungsparadigma folgende Hypothesen:

Hypothese 1: Ängstlich-depressive Patienten weisen gegenüber nicht-ängstlich Depressiven und gesunden Kontrollpersonen eine stärkere Furchtkonditionierung insgesamt und eine erhöhte Furchtreaktion auf CS+ und CS- auf. Ebenso wird in der ängstlich-depressiven Stichprobe eine stärkere Generalisierung im Vergleich zu den anderen Stichproben erwartet.

Hypothese 2: Die Stichproben unterscheiden sich nicht bezüglich des Diskriminationslernens in der Akquisitions- und der Extinktionsphase.

Hypothese 3: Die Patientenstichproben zeigen eine verzögerte/reduzierte Extinktion der Furcht im Vergleich zu den gesunden Kontrollprobanden. Es wird erwartet, dass diese bei den ängstlich-depressiven Patienten stärker ausgeprägt ist als bei den nicht-ängstlich depressiven Patienten.



## 2 Material und Methoden

### 2.1 Stichprobe

Alle Patienten wurden im Rahmen der Studie Genetik und Epigenetik der Pharmakotherapie bei Akuter und Rezidivierender Depression (GEPARD; Leitung bis 2016 Prof. Dr. Dr. K. Domschke, danach Priv.-Doz. Dr. A. Menke) an der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie (Dir.: Prof. Dr. J. Deckert), Universitätsklinikum Würzburg, rekrutiert. Die gesunden Kontrollpersonen wurden anhand von Anzeigen auf lokalen Internetseiten (Ethikvotum 231/15) rekrutiert.

Für die aktuelle Fall-Kontroll-Studie wurden drei Stichproben untersucht: nicht-ängstlich depressive Patienten (n = 38), ängstlich depressive Patienten (n = 43) sowie gesunde Kontrollpersonen (n = 48).

Als Einschlusskriterium wurde eine kaukasische Herkunft (eine vorangegangene Generation) definiert. Alle teilnehmenden Personen waren älter als 18 Jahre, Rechtshänder und sprachen fließend deutsch. Ausschlusskriterien waren eine aktuell bestehende Schwangerschaft, das Vorliegen eines aktuellen Drogen- oder Substanzmissbrauchs, schwere neurologische Erkrankungen (z.B. Parkinson, dementielle Erkrankung, Hirninfarkt), schwere internistische Erkrankungen (z.B. Krebserkrankung) sowie die Einnahme von Medikamenten mit Einfluss auf das hormonelle oder das Nervensystem. Weitere Ausschlusskriterien waren schizophrene Psychosen oder eine systemische Medikation mit Glukokortikoiden. Es wurden weiterhin alle Personen ausgeschlossen, welche an Tinnitus litten oder ein Hörgerät trugen, da dies die Darbietung bzw. Wahrnehmung des akustischen Stimulus über einen Kopfhörer beeinträchtigen könnte.

In der Gruppe der gesunden Kontrollpersonen wurden mittels des Mini-Internationalen Neuropsychiatrischen Interviews aktuelle und vergangene psychiatrische Diagnosen der Achse I nach DSM-IV ausgeschlossen (M.I.N.I. German Version 5.0.0; Ackenheil, Stotz, Bauer & Vossen, 1999).

Alle Patienten der ersten beiden Gruppen befanden sich zum Zeitpunkt der Untersuchung aufgrund einer schweren depressiven Episode im Rahmen einer uni- oder bipolaren Erkrankung (F32.2, F32.3, F33.2, F33.3, F31.4) in stationärer Behandlung in der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie des Universitätsklinikums Würzburg. Die Diagnose der schweren depressiven Episode wurde durch die Durchführung des strukturierten klinischen Interviews für Achse-1 Störungen (SKID-I, Wittchen, Zaudig, & Fydrich, 1997) sowie

einer mindestens mittelschweren Ausprägung der Symptomatik ermittelt durch die Hamilton Depression Rating Scale (Hamilton, 1960)  $\geq 14$  ergänzt.

Die Unterscheidung zwischen ängstlicher und nicht-ängstlicher depressiver Symptomatik erfolgte über den Hamilton Angst-/Somatisierungsfaktor nach Cleary und Guy's (Cleary & Guy, 1977). Dieser setzt sich zusammen aus den Items psychische Angst, somatische Angst, gastrointestinale somatische Symptome, allgemeine somatische Symptome, Hypochondrie und Krankheitseinsicht der Hamilton-Depression Rating Scale (Hamilton, 1960). Eine komorbide Angststörung stellte kein Ausschlusskriterium dar.

Die untersuchten Stichproben wurden nach Alter und Geschlecht gematcht rekrutiert. Das Studienprotokoll wurde von der Ethikkommission der Universität Würzburg geprüft und zustimmend bewertet (231/15).

Mit den gesunden Kontrollpersonen wurde vor der Untersuchung ein kurzes Screening am Telefon durchgeführt, bei dem die allgemeinen Ein- und Ausschlusskriterien abgefragt wurden. Beim eigentlichen Untersuchungstermin wurden alle Teilnehmer ausführlich mündlich und schriftlich über den Ablauf informiert und hatten Gelegenheit, Fragen zu stellen. Anschließend unterzeichneten sie die Einwilligungserklärung (s. Anhang I). Die Teilnahme erfolgte freiwillig und die gesunden Kontrollpersonen erhielten eine Aufwandsentschädigung in Form eines geringen Geldbetrages für ihre Teilnahme.

Die Datenerhebung der vorliegenden Studie fand im Zeitraum von April 2016 bis Februar 2019 statt. Bei der Durchführung einzelner Interviews waren Frau Dipl.-Psych. Saskia Stonawski und Frau M. Sc. Jannika Reitz beteiligt. Die Untersuchung mit dem experimentellen Paradigma aller Patienten und der gesunden Kontrollpersonen wurde ausschließlich von der Autorin der hier vorliegenden Arbeit durchgeführt.

## **2.2 Versuchsmaterial**

### **2.2.1 Technische Ausstattung**

Für die Darbietung und Aufzeichnung der Versuche wurden zwei herkömmlich Windows-PCs der Marke Fujitsu und zwei 19-Zoll-Bildschirme (Fujitsu) verwendet.

Das Experiment wurde mit der Software *Presentation*® (Version 16.5, Neurobehavioral Systems, Inc., Berkeley, CA, [www.neurobs.com](http://www.neurobs.com)) durchgeführt. Die verwendete Bildschirmauflösung betrug 1152 x 864 x 32 (60 Hz). Akustische Stimuli wurden über *E-A-RTONE™ Gold 3A Insert Earphone* Kopfhörer dargeboten. Die Lautstärke der dargebotenen Stimuli betrug 95 dB, was

durch Verwendung einer externen Soundkarte (DMX 6 Fire USB, Terratec, ultronAG, Alsdorf, Deutschland) gesichert worden war.

Zur Aufzeichnung der psychophysiologischen Reaktionen wurde das Verstärkersystem Brainamp EXG MR (Brain Products GmbH, Gilching, Deutschland) und die BrainVision Recorder Software (Version 1.21.0303, Brain Products GmbH, Gilching, Deutschland) verwendet. Die Samplingrate wurde über die Brain Vision Recorder Software auf 1000 Hz und der Notch Filter auf 50 Hz gesetzt.

Die Auswertung der Hautleitfähigkeitsdaten erfolgte offline mit der BrainVision Analyzer Software (Brain Products GmbH, Gilching, Deutschland), die statistischen Analysen mit Hilfe der SPSS 25 Software für Windows (IBM Corp. Released 2015. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 23.0. Armonk, NY: IBM Corp.).

Zur Erfassung der Hautleitfähigkeitsreaktion wurden jeweils zwei 5 mm Silber/Silberchlorid Oberflächenelektroden (150 cm lang, mit Sicherheitsstecker) an der nicht-dominanten Handinnenfläche am Daumenballen sowie gegenüber im Bereich des Kleinfingerballens angebracht.

Zur Erreichung möglichst geringer Impedanzen wurde die Haut der Probanden an den Ableitungsstellen vorbehandelt. Dies erfolgte durch Waschen mit warmem Wasser. Zur Befestigung der Elektroden wurden die Elektroden zur Hautleitfähigkeitsmessung mit TD-246 Isotonic Electrolyte Paste (Easycap GmbH, Herrsching, Deutschland) versehen.

## **2.2.2 Stimuli**

### **2.2.2.1 Bilder**

Als Stimuli für das Paradigma wurden Bilder aus dem NimStim Face Stimulus Set (Tottenham et al., 2009) verwendet. Dieses enthält 672 Bilder verschiedener Gesichtsausdrücke in Farbe.

Anwendung fanden jeweils 2 Bilder von weiblichen Personen mit neutralem Gesichtsausdruck sowie 2 Bilder derselben Personen mit einem ängstlichen Gesichtsausdruck. Als Generalisierungsstimuli wurden Bilder verwendet, welche in 20%-iger Abstufung zwischen den beiden neutralen Bildern als Morph mithilfe der Grafiksoftware Squirrelz Morph Version 2.1 (Xiberpix, Solihull, UK) erstellt wurden. Alle Bilder wurden jeweils für eine Darbietungsdauer von 6 Sekunden gezeigt.

### 2.2.2.2 Akustischer Stimulus

Als akustischer Stimulus wurde ein weiblicher Schrei (The International Affective Digitized Sounds (IADS), M. M. Bradley and Lang (2007)) verwendet. Dieses wurde für 1,5 s bei einer Lautstärke von 95 dB über *E-A-RTONE™ Gold 3A Insert Earphone* Kopfhörer präsentiert.

### 2.2.3 Psychometrische Skalen

Zu Beginn des Untersuchungstermins bzw. bei den Patienten im Vorfeld der Untersuchung wurden die unten beschriebenen Selbst- bzw. Fremdbeurteilungsinstrumente zur Einschätzung der klinischen Symptomatik eingesetzt. Im Umgang mit fehlenden Werten in Fragebögen wurde als Verfahren festgelegt, dass diese mit dem Mittelwert der ausgefüllten Items des entsprechenden Versuchsteilnehmers ersetzt wurden, wenn weniger als 20% der Werte fehlten (Raymond, 1986). Im Falle von mehr als 20% fehlenden Items wurde der Summenwert des Fragebogens des entsprechenden Versuchsteilnehmers von den Analysen ausgeschlossen (Roth & Switzer, 1999).

Die depressive Symptomatik wurde mithilfe des Fremdbeurteilungsinstrumentes *Hamilton Depression Rating Scale* (HAMD-17, Hamilton, 1960) erfasst. Anhand von 17 Items werden Symptome der Depression, welche in der vergangenen Woche erlebt wurden, im klinischen Interview erfasst. Die klinische Beobachtung während der Exploration und die vom Patienten getätigten Äußerungen werden anhand einer mehrstufigen Skala (drei- bis vierstufig mit Werten von 0 bis 3 bzw. 4) hinsichtlich ihrer Intensität eingeschätzt. Summenwerte  $\leq 8$  Punkte werden als klinisch unauffällig eingeordnet, Werte bis 16 Punkte als leichtes depressives Syndrom. Von einer mittelschweren Symptomatik wird ab einem Summenwert von 17 Punkten und von einer schweren depressiven Symptomatik ab 25 Punkten gesprochen (DGPPN, 2015).

Zur Erfassung der depressiven Symptomatik in der Selbstbeurteilung wurde der *Patient Health Questionnaire 9* (PHQ-9) verwendet. Mit diesem 9 Items umfassenden Modul des PRIME-MD, eines diagnostischen Instruments für psychische Störungen, werden die DSM-IV-Kriterien für Depression auf einer Skala von „0“ (überhaupt nicht) bis „3“ (beinahe jeden Tag) erhoben. Für diesen Fragebogen liegen zudem Cut-off Scores für eine Schweregradeinteilung vor (Kroenke, Spitzer, & Williams, 2001). Die Werte in diesem Fragebogen können zwischen 0 und 27 Punkten liegen. In der englischsprachigen Version wird ein Cronbachs  $\alpha = .89$  und eine Retest-Reliabilität von  $r = .84$  angegeben.

Angstbezogene Werte wurden mittels des *Angstsensitivitätsindex* (ASI; Alpers & Pauli, 2001) sowie des *State-Trait-Anxiety-Inventory* (STAI-Trait; Spielberger (1989)) erfasst. Der ASI erfasst anhand von 16 Items auf einer Skala von „0“ (sehr wenig) bis „4“ (sehr stark) Befürchtungen

hinsichtlich negativer Auswirkungen von Angstzuständen. Angstsensitivität beschreibt hierbei eine individuelle Ausprägung der Annahme, dass das Erleben von Angst bzw. Furcht Krankheit, Scham oder zusätzliche Angst verursacht (Reiss, Peterson, Gursky, & McNally, 1986). Der Gesamtsummenwert kann zwischen 0 und 64 Punkten liegen, wobei hohe Summenwerte für eine hohe Angstsensitivität sprechen. Im STAI-Trait werden anhand von 20 Items auf einer Skala von „überhaupt nicht“ bis „sehr“ Aspekte von Angst als relativ überdauerndes Persönlichkeitsmerkmal (Trait-Angst, Ängstlichkeit) erfasst. Für den STAI-Trait werden für die interne Konsistenz ein  $\alpha = .90$  und Retest-Reliabilitäten von  $r = .77$  bis  $r = .90$  angegeben.

In der Kindheit stattgefundene Traumata sowie schwerwiegende Lebensereignisse in den letzten 12 Monaten wurden mittels des *Childhood Trauma Questionnaires* (CTQ; Klinitzke, Rompell, Häuser, Brähler, & Glaesmer, 2012) und der *List of Threatening Experiences* (LTE; Brugha, Bebbington, Tennant, & Hurry, 1985) erfragt. Der CTQ erfasst auf einer fünfstufigen Skala von „1“ (überhaupt nicht) bis „5“ (sehr häufig) anhand von 28 Items Traumata in der Kindheit. Zur Auswertung werden ein Gesamtwert sowie Werte über die fünf Subskalen „körperlicher Missbrauch“, „sexueller Missbrauch“, „emotionaler Missbrauch“, „körperliche Vernachlässigung“ und „emotionale Vernachlässigung“ erfasst. Höhere Werte deuten hier auf ein höheres Maß an erlebten Misshandlungen hin. Die internen Konsistenzen lagen außer für die Skala „körperliche Vernachlässigung“ ( $\alpha = .55$ ) zwischen  $\alpha = .80$  und  $\alpha = .89$ . In der LTE werden anhand von 12 Kategorien lebensbedrohliche Ereignisse anhand einer Skala von „0“ (ja) bis „1“ (nein) abgefragt. Der Gesamtwert wird aus der Summe der einzelnen Items gebildet, sodass sich ein möglicher Höchstwert von 12 ergibt. Es wird eine Retest-Reliabilität von  $r = .6$  angegeben (Rosmalen, Bos, & de Jonge, 2012).

Mithilfe des *Brief COPE* (Carver, 1997) wurden Coping-Strategien erfragt und die *General Self-Efficacy Scale* (GSE; Schwarzer & Jerusalem, 1995) diente zur Erfassung der generellen Selbstwirksamkeitserwartung der Teilnehmer. Der Brief COPE erfasst anhand von 28 Items auf einer Skala von „1“ (nie) bis „4“ (häufig) mögliche Reaktionen auf belastende Erlebnisse. Die GSE misst mit 10 Items auf einer Skala von „1“ (stimmt nicht) bis „4“ (stimmt genau) allgemeine optimistische Selbstüberzeugungen. Hierdurch kann eine optimistische Kompetenzerwartung erfasst werden, indem die Items zu einem Gesamtwert zwischen 10 und 40 aufsummiert werden. Die internen Konsistenzen werden mit  $\alpha = .76 - .90$  angegeben.

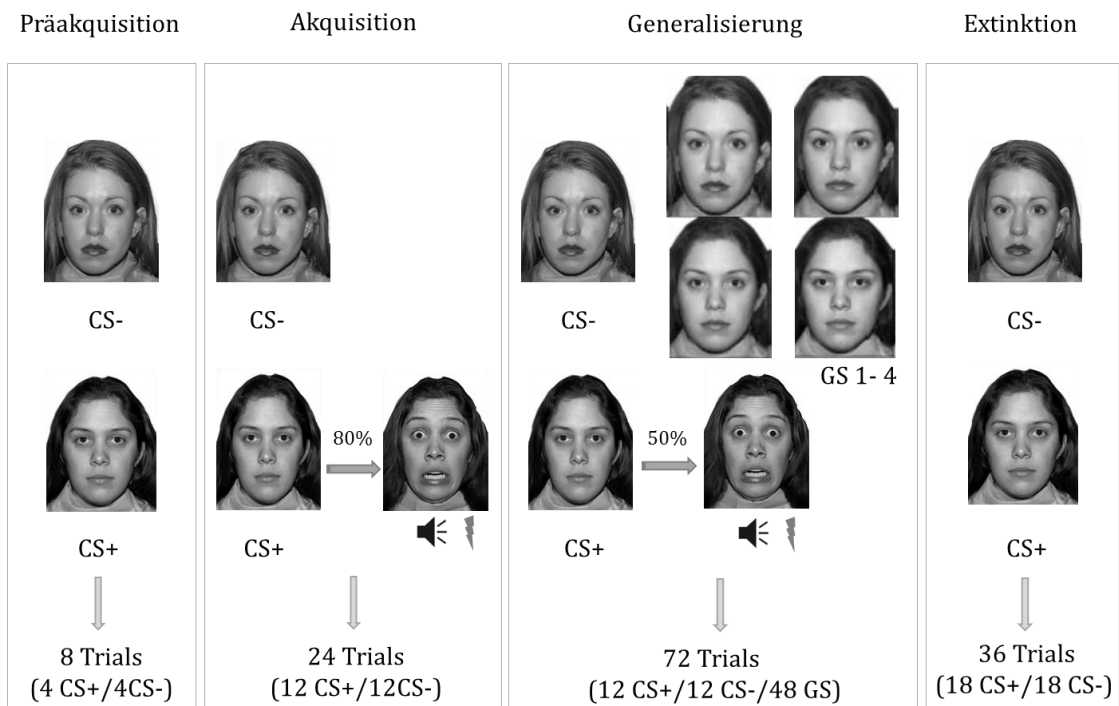
Zusätzlich wurde mithilfe von 9-stufigen Likert-Skalen (1-9) erfasst, wie müde, nervös und gestresst sich die Teilnehmer vor und nach Durchführung des Furchtgeneralisierungsparadigmas fühlten.

## 2.3 Versuchsdesign

Im Folgenden wird das Versuchsdesign des durchgeführten Furchtgeneralisierungsparadigmas für die entsprechenden experimentellen Phasen dargestellt.

### 2.3.1 Furchtgeneralisierungsparadigma

Das Paradigma zur Untersuchung von Furchtgeneralisierung unterteilte sich in die unten beschriebenen vier Phasen Präakquisition und Akquisition, in welcher die Stimuli CS+ und CS- zunächst einzeln dargeboten und dann der CS+ mit dem unconditionierten Stimulus (UCS) gekoppelt wurde, der Generalisierungsphase, in welcher zusätzlich vier Generalisierungsstimuli dargeboten wurden sowie einer abschließenden Extinktionsphase, in welcher CS+ und CS- erneut einzeln, ohne Kopplung mit dem UCS, dargeboten wurden. In allen Phasen wurden als konditionierte Stimuli zwei neutrale Bilder als CS+ und CS- verwendet und für den CS+ in der Kopplung mit dem UCS durch ein Gesicht derselben Person mit einem ängstlich-schreienden Gesichtsausdruck ergänzt. Als Generalisierungsstimuli wurden vier gemorphte Bilder der beiden Bilder mit neutralem Gesichtsausdruck verwendet. Die Morphe wurden in 20%-iger Abstufung im Übergang von CS+ zu CS- erstellt (siehe Abbildung 1).

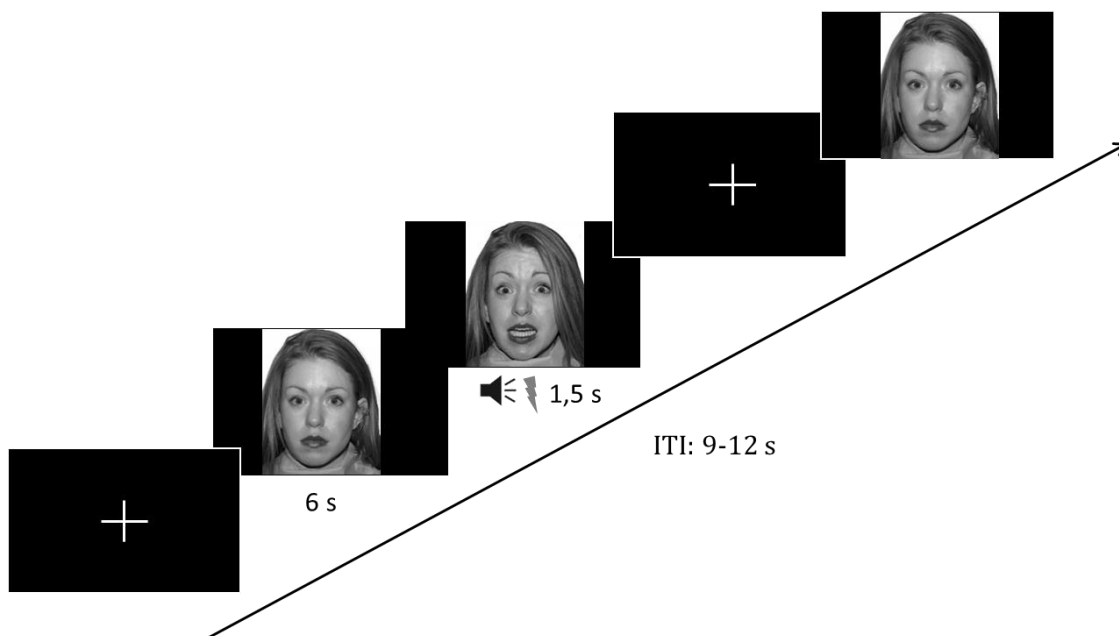


**Abbildung 1** Verwendete Stimuli und Aufgabendesign.

Die jeweiligen Phasen waren in zwei bzw. die Extinktionsphase in drei Blöcke aufgeteilt, welche jeweils durch Bewertungen der dargebotenen Stimuli hinsichtlich Valenz, Arousal und

Kontingenzrating aufgeteilt wurden. Die Aufteilung erfolgte gleichmäßig nach 50% bzw. für die Extinktion nach 33% der Trials.

Die CS-UCS-Kopplung fand ausbalanciert über die Versuchsteilnehmer jeder Gruppe statt. Die Inter-Trial-Intervalle (ITI), welche definiert waren als die Zeitintervalle zwischen Bild-Offset und erneuten Bild-Onset, betragen für alle Phasen des Paradigmas 9-12 Sekunden, um ausreichend Zeit für eine valide Messung der Hautleitfähigkeit zu ermöglichen. Während des Inter-Trial-Intervalls wurde ein schwarzer Bildschirm mit einem weißen Fixationskreuz in der Mitte des Bildschirms dargeboten. Ein Trial wurde definiert als Präsentation des Bildes sowie des anschließenden ITI. Die Reihenfolge der präsentierten konditionierten Stimuli (CS+ und CS-) erfolgte pseudorandomisiert, d.h. in randomisierter Reihenfolge mit der Einschränkung, dass maximal zwei identische Stimuli hintereinander präsentiert wurden (siehe Abbildung 2).



**Abbildung 2** Überblick über den zeitlichen Ablauf der Trials.

### 2.3.2 Präakquisition und Akquisition

In der Präakquisition wurden aufgeteilt auf 2 Blöcke 8 Trials (4 CS+ und 4 CS-) dargeboten. Die Akquisitionsphase bestand aus 24 Trials (12 CS+ und 12 CS-). In dieser wurde mit einer Verstärkerrate von 80% der CS+ das Bild des neutralen Gesichtsausdruckes von einer simultanen Darstellung des ängstlichen Gesichts mit dem Geräusch des Schreies abgelöst.

### 2.3.3 Generalisierung

In der Generalisierungsphase wurden insgesamt 72 Trials dargeboten. Diese Trials teilten sich wie folgt auf: 12 CS+, 12 CS- und 48 Generalisierungsstimuli, wobei hier jeder der 4

Generalisierungsstimuli jeweils 12-mal dargeboten wurde. Die Verstärkerrate für den CS+ wurde in der Generalisierungsphase auf 50% festgelegt, um eine fortbestehende Konditionierung für diese Phase zu gewährleisten. Die Generalisierungsstimuli wurden niemals gemeinsam mit dem unkonditionierten Stimulus dargeboten (Verstärkerrate 0%).

#### **2.3.4 Extinktion**

Die letzte Phase des Paradigmas stellte die Extinktion dar. Hier wurden 36 Trials (18 CS+ und 18 CS-) dargeboten, in denen der CS+ niemals mit dem US gekoppelt dargeboten wurde (Verstärkerrate 0%).

#### **2.4 Versuchsablauf**

Die Gesamtdauer des Untersuchungstermins betrug für die Patientengruppen ca. 90-100 Minuten und für die Kontrollgruppe ca. 120 Minuten. Die längere Dauer für die Kontrollgruppe ergibt sich daraus, dass die Psychometrie bei diesen direkt vor dem Experiment durchgeführt wurde, während dies bei den Patienten im Rahmen der Gepard-Studie in einem zweiten Termin erfolgte. Hier waren Frau Dipl.-Psych. Saskia Stonawski und Frau M. Sc. Jannika Reitz bei einzelnen Patienten beteiligt.

Die gesunden Kontrollpersonen wurden über Werbeanzeigen im Internet rekrutiert. In einem telefonischen Vorgespräch wurden sie anschließend über die Studie aufgeklärt und es wurden nach mündlicher Einwilligung einige Screening-Fragen zu den Einschlusskriterien gestellt. Diese bezogen die Fragen des Selbstbeurteilungsbogens des M.I.N.I. (Ackenheil et al., 1999) und allgemeine Fragen zu den Ausschlusskriterien (s. Abschnitt 2.1) ein. Anschließend wurde ein Termin vereinbart, an welchem zunächst nach einer erneuten Aufklärung die schriftliche Einwilligung in die Studienteilnahme erfolgte.

Anschließend füllten die Probanden die oben beschriebenen Fragebögen aus und bekamen die Elektroden angelegt. Das Furchtgeneralisierungsparadigma wurde in einem Raum durchgeführt, in welchem die Teilnehmer in einer schallgeschützten Kabine saßen. Diese konnte jederzeit geöffnet werden und über ein Fenster bestand während des gesamten Experiments die Möglichkeit von Blickkontakt zwischen Teilnehmer und Versuchsleiter. Weiterhin konnten über eine für den Versuchszeitraum dauerhaft angestellte Sprechanlage jederzeit Fragen gestellt werden.

Nach einer ausführlichen Erklärung des Ablaufes des Paradigmas hatten die Probanden die Möglichkeit, offene Fragen zu stellen. Nach Beantwortung dieser begann das Paradigma, welches im Ablauf oben beschrieben ist (Punkt 2.3.1). Am Ende jedes Blocks wurden die Probanden gebeten, die dargebotenen Bilder hinsichtlich Valenz, Arousal und Wahrscheinlichkeit des



Auftretens mit dem UCS einzuschätzen. Die Valenz- und Arousalratings erfolgten mithilfe einer 9-stufigen Likert-Skala, auf welcher die Probanden von 1 „sehr unangenehm“ (Valenz) bzw. „sehr ruhig“ (Arousal) bis 9 „sehr angenehm“ (Valenz) bzw. „sehr aufregend“ (Arousal) bewerten konnten. Die Wahrscheinlichkeitseinschätzung erfragte die von den Probanden vermutete Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines aversiven Ereignisses (in diesem Fall des Schreis zusammen mit der Darbietung des Gesichtes der schreienden Frau) in 10%-Schritten auf einer Skala von 0% bis 100%.

Nach Beendigung des Furchtgeneralisierungsparadigmas wurden die Elektroden entfernt und die Probanden gebeten, einige kurze Fragen zum Experiment und zu ihrem Befinden (s. Anhang III) zu beantworten. Diese wurden auf einer 9-stufigen Likert-Skala abgefragt. Abschließend wurden die Probanden verabschiedet und füllten ein Formular zur Überweisung der Aufwandsentschädigung aus.

Der Versuchsablauf für die beiden Patientenstichproben war identisch zu dem der Probanden mit Ausnahme des Telefonscreenings, welches bei den Patienten entfiel. Weiterhin wurde die Psychometrie mit Ausnahme einiger Fragebögen und der Vor- und Nachbefragung zum Experiment in einem gesonderten Termin durchgeführt. Zudem erhielten sie keine Aufwandsentschädigung für die Versuchsteilnahme.

## **2.5 Erfassung und Aufbereitung der Daten**

Die Hautleitfähigkeit (Skin Conductance Reaction, SCR) wurde über die Dauer des Paradigmas hinweg mithilfe der BrainVision Recorder Software (Version 1.21.0303, Brain Products GmbH, Gilching, Deutschland) kontinuierlich erfasst. Im Folgenden werden die Programmeinstellungen sowie weiteren Schritte zur Aufbereitung der Daten dargestellt.

### **2.5.1 Hautleitfähigkeit**

Die Daten zur Berechnung der Hautleitfähigkeitsreaktion wurden zunächst offline mit BrainVision Analyzer (Brain Products, Gilching, Deutschland) umgerechnet von  $\mu\text{V}$  in  $\mu\text{S}$ . Nachdem die Daten gefiltert wurden (High Cutoff 1 Hz, Notch 50 Hz), wurden sie segmentiert. Danach wurden in einer Trough-to-Peak-Analyse die Minimum- und Maximum-Punkte der jeweiligen Segmente markiert. Für das Minimum wurde ein Bereich von 900 – 4000 ms, für das Maximum ein Bereich von 2000 – 6000 ms nach Stimulus-Onset festgelegt. Diese automatisch durchgeführte Festlegung der Minimum- und Maximum-Punkte der einzelnen Segmente wurde für jedes Segment manuell nachkorrigiert. In einer anschließenden Artefaktkorrektur wurden Nullreaktionen und Messartefakte ausgeschlossen.

Daraufhin erfolgte der Export der Werte mithilfe von Macros. Dieses setzte zudem alle vorher als Artefakte markierte Durchgänge auf „-1“. Für jeden Stimulus wurden die Werte der Min- und Max-Punkte in eine separate Textdatei exportiert. Diese wurden dann nach einem Zwischenschritt, in welchem die Werte mithilfe von Excel (© 2016 Microsoft Corporation) umformatiert wurden, in SPSS (Version 25, SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA) eingelesen. Alle Werte  $< 0,02 \mu\text{V}$  wurden nun als Nullreaktion kodiert. Zur Berechnung der Hautleitfähigkeits-Amplitude wurde die Differenz zwischen den Max- und den Min-Werten für jeden Trial gebildet. Anschließend wurden die Werte mit einer Quadratwurzel-Funktion umgewandelt und für jede Stimuluskategorie und Phase der Mittelwert berechnet.

Als nicht-responder in der Hautleitfähigkeitsreaktion wurden angelehnt an das Vorgehen von anderen Autoren (Gazendam, Kamphuis, & Kindt, 2013; Pace-Schott et al., 2009) diejenigen Personen klassifiziert, bei welchen nicht mehr als ein Trial in der Akquisitions-Phase einen Wert  $> 0,05 \mu\text{s}$  überschritt. Ausgenommen wurde hierbei die Reaktion auf die erste Darbietung des CS+.

Ein Teilnehmer aus der Stichprobe der ängstlich-depressiven Patienten lehnte während der Versuchsdurchführung die weitere Teilnahme ab, sodass dieser für die Analysen als Dropout klassifiziert wurde.

## **2.5.2 Subjektive Daten**

Die erhobenen Ratings bezüglich Valenz, Arousal und Wahrscheinlichkeitseinschätzung wurden zunächst in Excel exportiert und weiterverarbeitet. Hier wurde zunächst ein Mittelwert für jeden Stimulus pro Phase für jeden Patienten oder Probanden gebildet. Anschließend konnten so für jeden Probanden und Patienten die Werte pro Stimulus und Phase in SPSS importiert werden.

### **2.5.2.1 Kontingenz-Awareness**

Die Definition eines Bewusstseins über die Kontingenz zwischen CS+ und UCS wird in der Literatur der Furchtgeneralisierungsforschung unterschiedlich gehandhabt und nicht immer eindeutig berichtet. In der aktuellen Studie wird die Definition von Kontingenz angelehnt an Schiele et al. (2016) verwendet. Es werden diejenigen Personen als „aware“ klassifiziert, bei denen die Wahrscheinlichkeitsratings für den CS+ höher sind als die für den CS- und bei denen die Wahrscheinlichkeitserwartung für ein Auftreten des CS- mit dem UCS maximal 50% beträgt. Für die Beurteilung der Kontingenzawareness wurden die Ratings nach der zweiten Akquisitionsphase herangezogen.

### 2.5.3 Generalisierungsgradient

Zusätzlich wurde für jede Person separat die Verlaufsform des Generalisierungsgradienten bestimmt, indem der Grad der Abweichung von einem linearen Verlauf des Generalisierungsgradienten bestimmt wurde. Das Vorgehen wurde entsprechend der Beschreibung durch van Meurs, Wiggert, Wicker, and Lissek (2014) durchgeführt. Der Gradient wurde berechnet, indem der Durchschnitt von CS+ und CS- abgezogen wurde vom Durchschnitt der Generalisierungsstimuli (GS1- GS4). Die angewandte Formel lautete also wie folgt:

$$\text{Lineare Abweichung} = (\text{Mittelwert GS1, GS2, GS3, GS4}) - (\text{Mittelwert CS+, CS-})$$

Die Berechnung des Durchschnittswertes aus CS+ und CS- reflektiert hierbei einen theoretischen linearen Mittelpunkt des Gradienten. Der erste Ausdruck der obigen Formel wiederum stellt die durchschnittliche Reaktion auf die Generalisierungsstimuli dar. Diese können über dem linearen Mittelpunkt liegen (positive Abweichung), auf dem linearen Mittelpunkt (keine Abweichung) oder unter dem linearen Mittelpunkt liegen (negative Abweichung). Weiterhin kann durch die Gleichung die Steilheit des Gradienten abgelesen werden, indem positive Werte flach konvexe Gradienten und negative Werte steile konkave Gradienten abbilden. Auch die Stärke der Generalisierung kann durch den resultierenden Wert abgelesen werden. Positive Werte, Null-Werte bzw. negative Werte stehen hierbei für große, mittlere bzw. kleine Level der Generalisierung.

Generalisierungsgradienten wurden für jeden Versuchsteilnehmer für die Variablen Valenz, Arousal, Wahrscheinlichkeitseinschätzung und Hautleitfähigkeit berechnet.

### 2.6 Statistische Datenanalyse

Die Stichprobencharakterisierung erfolgte für die Vergleiche zwischen den drei Gruppen mittels univariater Varianzanalysen für intervallskalierte Daten und für nominalskalierte Daten mittels  $\chi^2$ -Tests. Beim Vergleich zwischen zwei Gruppen wurden für intervallskalierte Daten  $t$ -Tests für unabhängige Stichproben angewandt.

Die Bewertung der Bilder hinsichtlich der Faktoren Valenz, Arousal und Wahrscheinlichkeitseinschätzung wurden mittels Varianzanalysen mit Messwiederholung ausgewertet mit den Zwischensubjektfaktoren Stimulus (Akquisition und Extinktion: 2 Stufen, Generalisierung: 6 Stufen) und Phase (Akquisition und Generalisierung: 2 Stufen, Extinktion: 3 Stufen) und dem Innersubjektfaktor Gruppe. In weiterführenden Analysen wurde ergänzend der Zwischensubjektfaktor Awareness (2 Stufen) eingeschlossen.

Die Auswertung der psychophysiologischen Daten wurde ebenfalls mittels Varianzanalysen mit Messwiederholung analysiert. Hierfür wurde ein gemischtes Modell mit den Zwischensubjektfaktoren Stimulus und Phase und dem Innersubjektfaktor Gruppe gerechnet. Auch hier wurde in weiterführende Analysen der zusätzliche Zwischensubjektfaktor Awareness eingeschlossen.

Ergebnisse der Varianzanalysen wurden, wenn nötig, durch paarweise Mittelwertsvergleiche mittels post-hoc *t*-Tests überprüft. Die Fehlerwahrscheinlichkeit ( $\alpha$ ) wurde auf 5% gesetzt und wo erforderlich wurde für multiples Testen Bonferroni-adjustiert.

Bei Verletzung der Voraussetzung der Sphärizität wurden die Greenhouse-Geisser-adjustierten Werte verwendet und berichtet. Bei Verletzung der Varianzhomogenitätsannahme wurden ebenfalls die adjustierten Werte verwendet und berichtet.

Da das Verfahren der Varianzanalyse mit Messwiederholung relativ robust gegen eine Verletzung der Annahmen ist, wurden auch bei Nichtvorliegen einer Normalverteilung der Daten dieses Verfahren genutzt, da kein praktikables non-parametrisches Äquivalent vorliegt. Weiterführende Analysen beinhalteten Korrelationsanalysen zwischen dem oben beschriebenen Generalisierungsgradienten und den durchgeführten Fragebogenmaßen, um den Zusammenhang zwischen dem Grad der Generalisierung und diesen Maßen zu überprüfen.

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Stichprobencharakterisierung

Hinsichtlich des Alters ergaben sich im Vergleich der drei untersuchten Gruppen keine signifikanten Unterschiede ( $F(2, 127) = 1,25; p = .290$ ). Auch bezüglich der Geschlechtsverteilung unterschieden sich die Gruppen nicht signifikant ( $\chi^2(2, N = 128) = 3,975; p = .137$ ).

Weitere Stichprobencharakteristika sind ebenso wie die Ergebnisse der erhobenen Fragebögen und die Medikation der Patienten in Tabelle 1 aufgeführt.

Da einige Personen das Paradigma vorzeitig in der Generalisierungs- ( $n = 2$ ) oder der Extinktionsphase ( $n = 3$ ) beendeten, werden diese von den Analysen der subjektiven Ratings sowie der psychophysiologischen Auswertungen ausgeschlossen.

**Tabelle 1** Stichprobencharakterisierung

	<i>Probanden</i>  ( <i>n = 48</i> )	<i>Ängstlich- depressive Patienten</i>  ( <i>n = 43</i> )	<i>Nicht-ängstlich depressive Patienten</i>  ( <i>n = 38</i> )	<i>p-Wert</i>
Alter ( <i>M ± SD</i> )	40,94 ± 13,44	44,88 ± 11,89	40,95 ± 14,33	.290
Geschlecht (m : w)	23:25	15:27	22:16	.137
Angst-Somatisierungs- index ( <i>M ± SD</i> )	-	8,69 ± 1,352	4,55 ± 1,408	<b>&lt; .001 **</b>
Anzahl depressiver Episoden ( <i>M ± SD</i> )	-	8,24 ± 13,01	4,75 ± 5,08	.184
Anzahl stationär- psychiatrischer Aufenthalte ( <i>M ± SD</i> )	-	1,5 ± 1,52	1,97 ± 4,3	.518
Erkrankungsdauer in Jahren ( <i>M ± SD</i> )	-	14,34 ± 11,9	9,73 ± 7,78	.067
Suizidversuche ( <i>M ± SD</i> )	-	0,38 ± 0,49	0,2 ± 0,41	.103
Unipolar/bipolar (%)	-	90,24/ 9,76	84,21/ 15,79	.420

	<i>Probanden</i>	<i>Ängstlich- depressive Patienten</i>	<i>Nicht-ängstlich depressive Patienten</i>	<i>p-Wert</i>
<b>Fragebögen</b>				
PHQ-9 ( <i>M ± SD</i> )	3,02 ± 2,39	17,44 ± 6,70	17,71 ± 4,52	< .001 **
HAMD-17 ( <i>M ± SD</i> )	-	30,86 ± 5,07	22,47 ± 5,07	< .001 **
HAMD-17 ohne Angst- Somatisierungs-index ( <i>M ± SD</i> )	-	22,24 ± 4,81	19,92 ± 4,70	< .001 **
CTQ ( <i>M ± SD</i> )	45,48 ± 10,87	52,73 ± 12,51	47,87 ± 10,58	.012 *
COPE ( <i>M ± SD</i> )	62,42 ± 8,95	62,8 ± 9,39	62,89 ± 8,13	.964
LTE ( <i>M ± SD</i> )	1,31 ± 1,24	1,85 ± 1,97	2,55 ± 2,11	.007 *
STAI-T ( <i>M ± SD</i> )	34,76 ± 6,85	60,03 ± 10,66	56,69 ± 10,90	< .001 **
GSE ( <i>M ± SD</i> )	30,48 ± 4,63	22,00 ± 5,99	23,03 ± 5,19	< .001 **
ASI ( <i>M ± SD</i> )	10,06 ± 7,37	31,50 ± 12,38	25,45 ± 11,49	< .001 **
<b>Medikation</b>				
SSRI ( <i>N, %</i> )	-	10 (23,26%)	11 (28,95%)	.602
TCA ( <i>N, %</i> )	-	14 (32,56%)	10 (26,32%)	.494
SNRI ( <i>N, %</i> )	-	24 (55,81%)	20 (52,63%)	.685
NaSSA ( <i>N, %</i> )	-	17 (39,53%)	12 (31,58%)	.408
Antipsychotika ( <i>N, %</i> )	-	22 (51,16%)	20 (52,63%)	.982
Lithium ( <i>N, %</i> )	-	3 (6,98%)	7 (18,42%)	.128
Benzodiazepine ( <i>N, %</i> )	-	14 (32,56%)	14 (36,84%)	.742

*M* = Mittelwert; *SD* = Standardabweichung; m = männlich; w = weiblich; PHQ-9 = Patient Health Questionnaire 9, HAMD-17 = Hamilton Depression Rating Scale, CTQ = Childhood Trauma Questionnaire, COPE = Brief COPE, LTE = List of Threatening Experiences, STAI-T = State Trait Anxiety Inventory- Trait, GSE = General Self-Efficacy Scale, ASI = Angstsensitivitätsindex, SSRI = Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, TCA = Trizyklische Antidepressiva, SNRI = Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer, NaSSA = Noradrenerge und Spezifisch Serotonerge Antidepressiva; \* *p* < .05; \*\* *p* < .001

Im Folgenden sind die Ergebnisse der Bewertungen der Versuchsteilnehmer hinsichtlich der Variablen Müdigkeit, Nervosität und Stresslevel wurden vor und nach der Durchführung des Experimentes dargestellt.

**Tabelle 2** Bewertungen von Müdigkeit, Nervosität und Stresslevel vor (prä) und nach (post) Durchführen des Paradigmas

	<i>Probanden</i>			<i>Ängstlich-depressive Patienten</i>			<i>Nicht-ängstlich depressive Patienten</i>			<i>p-Wert</i>
	Prä	Post	p-Wert	Prä	Post	p-Wert	Prä	Post	p-Wert	
Müdigkeit ( <i>M ± SD</i> )	3,27 ± 1,6	4,5 ± 2,4	<b>.001*</b>	5,07 ± 2,1	6,88 ± 2,4	<b>&lt;.001*</b>	3,92 ± 1,8	5,76 ± 2,2	<b>&lt;.001*</b>	<b>&lt;.001*</b>
Nervosität ( <i>M ± SD</i> )	1,75 ± 1,0	1,96 ± 1,6	.407	3,90 ± 2,3	4,95 ± 2,7	.008	3,21 ± 1,8	3,61 ± 2,3	.172	<b>&lt;.001*</b>
Stresslevel ( <i>M ± SD</i> )	1,79 ± 1,2	2,13 ± 1,7	.179	3,95 ± 2,4	5,44 ± 2,7	<b>.002*</b>	3,24 ± 1,9	4,00 ± 2,5	.048	<b>&lt;.001*</b>

*M* = Mittelwert; *SD* = Standardabweichung; \* *p*-Wert unterhalb des Signifikanzniveaus nach Bonferroni-Korrektur.

Hier ergaben sich Unterschiede zwischen den Gruppen für alle drei Bewertungen vor dem Experiment. Um einen potenziellen Einfluss auf die Ergebnisse zu prüfen, wurden diese als Kovariaten in alle im Weiteren dargestellten Analysen einbezogen. Hier zeigte sich kein Einfluss auf die Ergebnisse der Analysen, sodass ein Einfluss durch die Gruppenunterschiede ausgeschlossen werden kann. Weiterhin können die Unterschiede in den Variablen Müdigkeit, Stresslevel und Nervosität inhaltlich als durch die Symptomatik bedingt interpretiert werden. Aus diesen beiden Gründen wurden die oben beschriebenen Variablen nicht als Kovariate in die endgültigen Modelle einbezogen, um die Gruppenunterschiede im Furchtlernen untersuchen zu können, ohne dass durch die Symptomatik bedingte Variablen als Kovariaten einbezogen wurden.

## 3.2 Subjektive Ratings

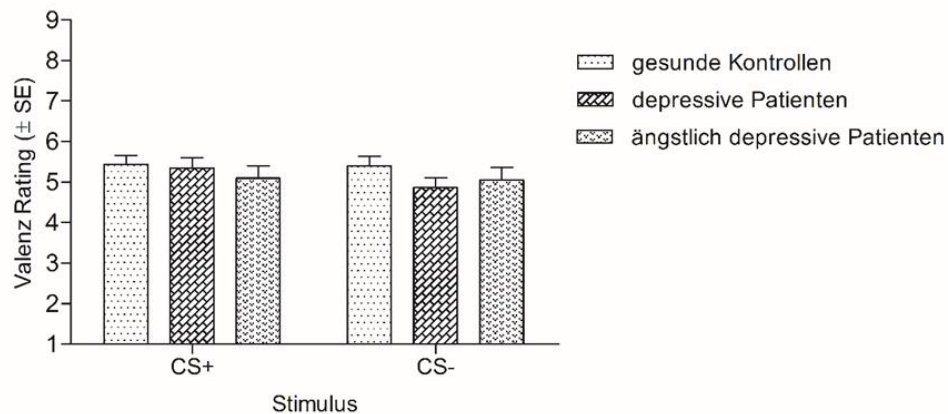
### 3.2.1. Präakquisition

#### Bewertung der Valenz

In der Präakquisition ergaben sich in einer Mixed-Design-ANOVA mit Messwiederholung für die Bewertung der Valenz der gezeigten Stimuli keine signifikanten Effekte für die Innersubjektvariable Stimulustyp ( $F(1, 124) = 0,753, p = .384$ ), die Zwischensubjektvariable

Gruppe ( $F(2, 124) = 1,050, p = .353$ ) sowie die Interaktion Stimulustyp x Gruppe ( $F(2, 124) = 0,420, p = .658$ ).

Die Valenzbewertungen für den späteren CS+ unterschieden sich also nicht von denen für den CS- und es fanden sich keine Unterschiede der generellen Valenzbewertungen zwischen den Gruppen.



**Abbildung 3** Valenzratings CS+ und CS- während der Präakquisitionsphase. Dargestellt sind Mittelwert und Standardfehler (SE) pro Gruppe.

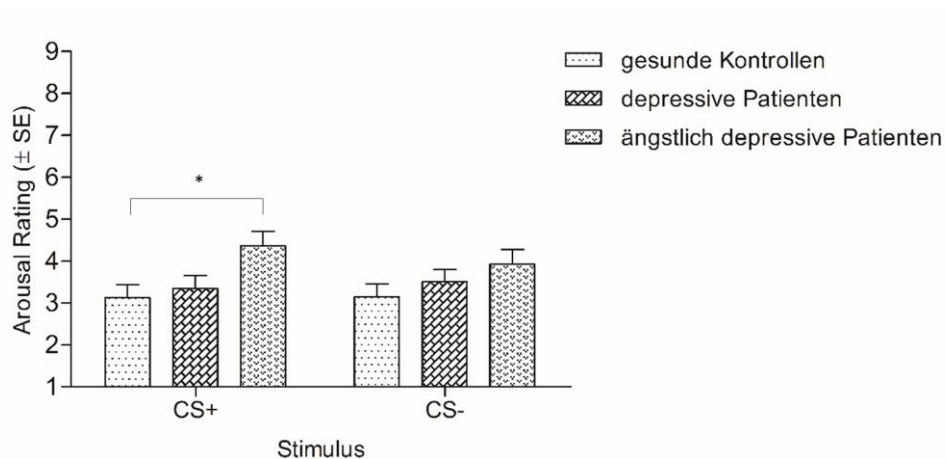
### Bewertung des Arousals

Für die Bewertung des durch die Stimuli erzeugten Arousals zeigten sich folgende Ergebnisse: Es ergaben sich keine signifikanten Effekte für die Innersubjektvariable Stimulustyp ( $F(1, 126) = 0,121, p = .728$ ) oder die Interaktion Stimulustyp x Gruppe ( $F(2, 126) = 0,629, p = .535$ ). Für den Zwischensubjektfaktor Gruppe zeigte sich bezüglich des Arousals ein signifikanter Haupteffekt ( $F(2, 126) = 4,6, p = .012$ ).

Ein Bonferroni-korrigierter post-hoc Test zeigte einen signifikanten Unterschied ( $p = .019$ ) zwischen den ängstlich-depressiven Patienten und der Kontrollgruppe (1.01, 95%-CI [0.13, 1.90]). Bei den ängstlich-depressiven Patienten zeigte sich also bereits vor der Konditionierung ein höheres Arousal als bei den gesunden Kontrollprobanden. Die Kontrollgruppe unterschied sich jedoch nicht von der Gruppe der depressiven Patienten (-0,29, 95%-CI [-1,19, 0,62],  $p = 1$ ) und die beiden Patientengruppen unterschieden sich hier ebenfalls nicht signifikant (0,73, 95%-CI [-0,21, 1,66],  $p = .188$ ). In daraufhin durchgeführten post-hoc-t-Tests zeigte sich ein signifikanter Unterschied für den CS+ zwischen der Gruppe der Kontrollen und der Gruppe der ängstlich-depressiven Patienten ( $p = .012$ ) bei höherem Arousal in der ängstlich-depressiven Gruppe.



Um einen Einfluss dieses Gruppenunterschiedes in den Arousalratings des CS+ auf die weiteren Konditionierungs- und Generalisierungsergebnisse auszuschließen, wurde ein Mittelwert der Arousalratings in der Präakquisition für jeden Probanden gebildet und dieser in die weiteren Analysen als Kovariate einbezogen. Die Ergebnisse unterscheiden sich nicht durch die Hinzunahme dieser Kovariate, sodass ein signifikanter Einfluss auf die Ergebnisse der Akquisitions-, Generalisierungs- und Extinktionsphase ausgeschlossen werden kann. Aus diesem Grund werden die Ergebnisse im Folgenden ohne die Kovariate „Mittelwert Arousal Präakquisition“ dargestellt.

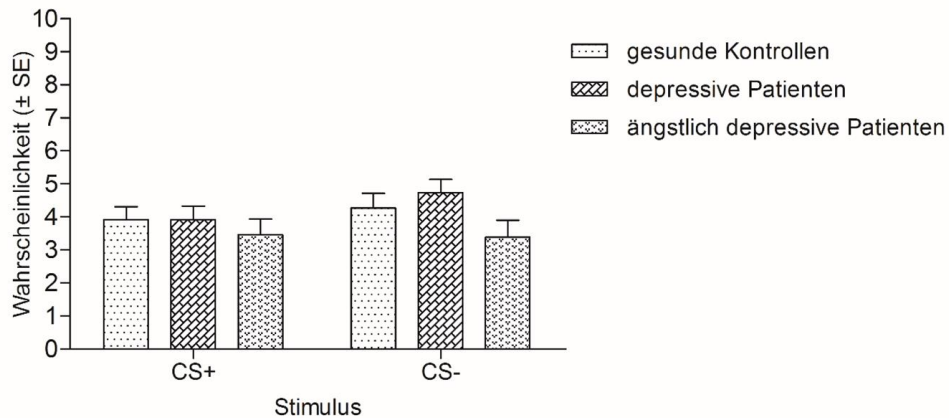


**Abbildung 4** Arousalratings CS+ und CS- während der Präakquisitionsphase. Dargestellt sind Mittelwert und Standardfehler (SE) pro Gruppe; \*  $p < .05$ .

### Wahrscheinlichkeitseinschätzung

In der Präakquisitionsphase zeigten sich für die Einschätzung der Wahrscheinlichkeit, mit der ein Schrei auf die dargestellten Stimuli folgen wird, keine signifikanten Effekte für die Innersubjektvariable Stimulustyp ( $F(1, 124) = 1,152, p = .285$ ), den Zwischensubjektfaktor Gruppe ( $F(2, 124) = 1,872, p = .158$ ) sowie die Interaktion von Stimulustyp x Gruppe ( $F(2, 124) = 0,534, p = .588$ ).

Die Wahrscheinlichkeitseinschätzung für den späteren CS+ unterschied sich also nicht von der für den CS- und es fanden sich keine Unterschiede der generellen Wahrscheinlichkeitseinschätzungen zwischen den Gruppen.



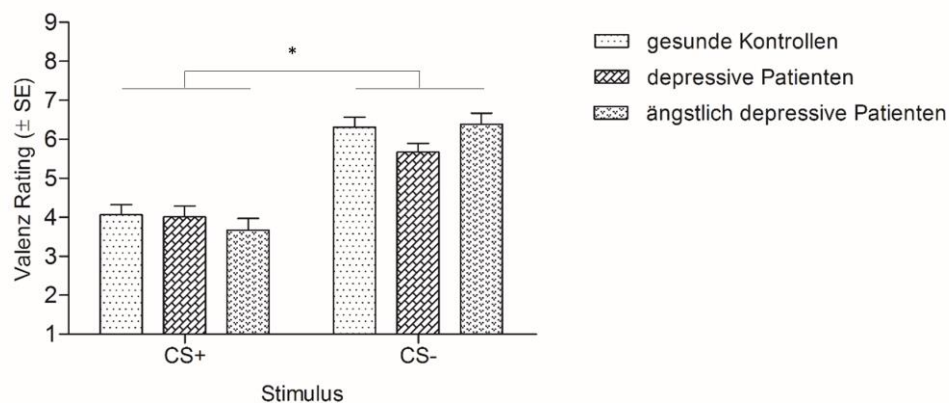
**Abbildung 5** Ratings für die Wahrscheinlichkeit des Auftretens mit dem UCS für den CS+ und CS- während der Präakquisitionsphase. Dargestellt sind Mittelwert und Standardfehler (SE) pro Gruppe.

### 3.2.2. Akquisition

#### Bewertung der Valenz

In der Akquisitionsphase zeigte sich in einer Mixed-Design-ANOVA mit Messwiederholung für die Bewertung der Valenz ein signifikanter Haupteffekt für die Innersubjektvariable Stimulustyp ( $F(1, 124) = 102,52, p < .001$ ). Für die Innersubjektvariable Phase ergab sich ein Trend ( $F(1, 124) = 4,816, p = .061$ ), die Zwischensubjektvariable Gruppe zeigte keinen signifikanten Effekt ( $F(2, 124) = 0,826, p = .440$ ).

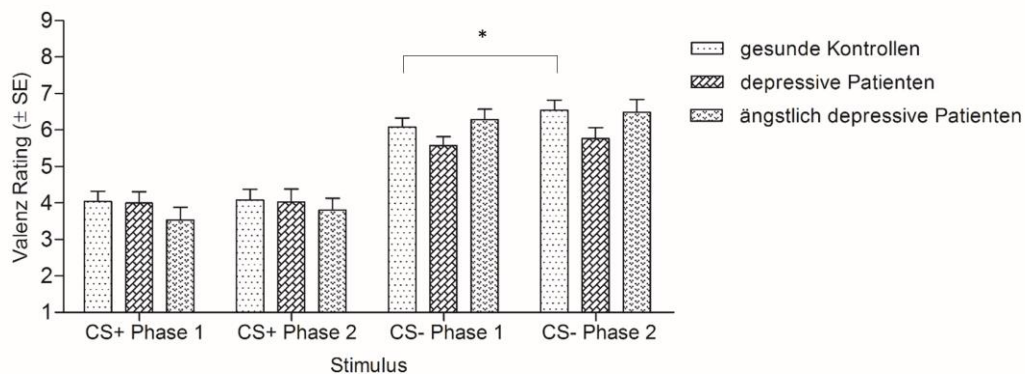
Alle weiteren getesteten Interaktionen wurden nicht signifikant (alle  $F$ s  $< 1,860, p$ s  $> .160$ ).



**Abbildung 6** Valenzratings CS+ und CS- während der Akquisitionsphase. Dargestellt sind Mittelwert und Standardfehler (SE) pro Gruppe; \*  $p < .05$ .

Der in der ANOVA mit Messwiederholung gezeigte Trend für die Variable Phase war in post-hoc-t-Tests nur für den CS- ( $t(126) = -2,040, p = .043$ ), nicht jedoch für den CS+ ( $t(126) = -0,618, p = .537$ ) signifikant. Dieser Effekt bestand besonders ausgeprägt bei den gesunden Kontrollprobanden (CS+:  $t(47) = -0,169, p = .867$ ; CS-:  $t(47) = -3,362, p = .002$ ), bei den

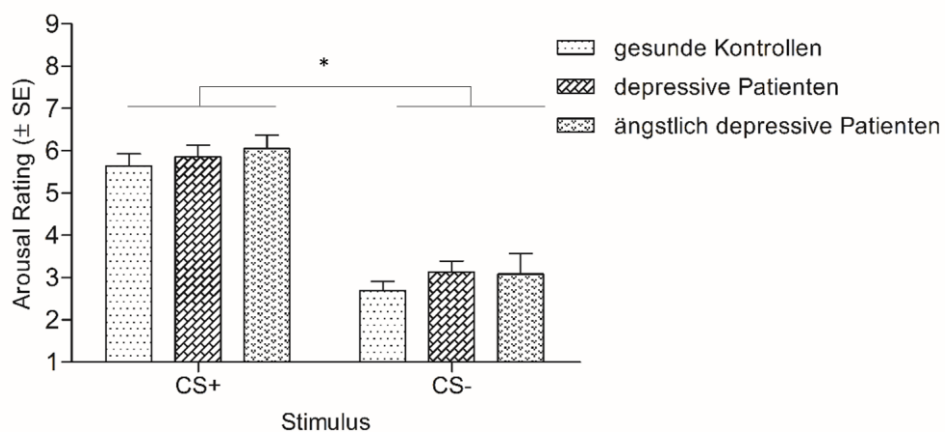
ängstlich und nicht-ängstlich-depressiven Patienten zeigte sich kein signifikanter Phaseneffekt (alle  $t < -0,875, p > .387$ , s. Abb. 7).



**Abbildung 7** Valenzratings CS+ und CS- während der Akquisitionsphase. Dargestellt sind Mittelwert und Standardfehler (SE) für Phase 1 und Phase 2 pro Gruppe; \*  $p < .05$ .

### Bewertung des Arousal

Für die Bewertung des Arousal ergab sich in der Akquisitionsphase ein signifikanter Haupteffekt für den Faktor Stimulustyp ( $F(1, 124) = 174,024, p < .001$ ). Für die Faktoren Gruppe und Phase sowie für alle Interaktionen zeigten sich keine signifikanten Effekte (alle  $F_s < 2,394, p_s > .108$ ).



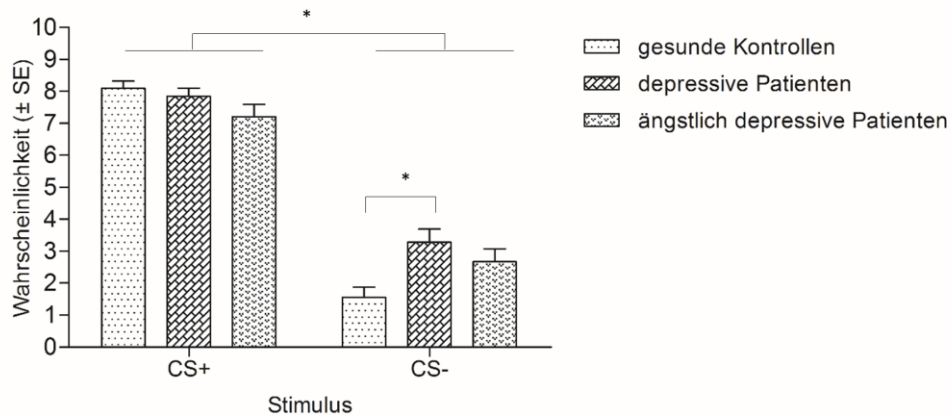
**Abbildung 8** Arousalratings CS+ und CS- während der Akquisitionsphase. Dargestellt sind Mittelwert und Standardfehler (SE) pro Gruppe; \*  $p < .05$ .

### Wahrscheinlichkeitseinschätzung

In den Einschätzungen der Wahrscheinlichkeit für die Paarung mit dem UCS fanden sich in der Akquisition signifikante Effekte für die Variablen Stimulustyp ( $F(1, 124) = 260,104, p < .001$ )

und Gruppe  $F(2, 124) = 4,342, p = .015$  sowie für die Interaktionen Stimulustyp x Phase ( $F(1, 124) = 18,818, p < .001$ ) und Stimulustyp x Gruppe ( $F(2, 124) = 4,718, p = .011$ ).

Die weiteren getesteten Effekte und Interaktionen wurden nicht signifikant (alle  $F$ s  $< 2,320, p$ s  $> .103$ ).



**Abbildung 9** Ratings für die Wahrscheinlichkeit des Auftretens mit dem UCS für den CS+ und CS- während der Akquisitionsphase. Dargestellt sind Mittelwert und Standardfehler (SE) pro Gruppe; \*  $p < .05$ .

Ein Bonferroni-korrigierter post-hoc Test zeigte signifikante Unterschiede zwischen der Kontrollgruppe und den depressiven Patienten (-0,74, 95%-CI [-1,40, -0,08],  $p = .023$ ) sowie zwischen den depressiven und ängstlich-depressiven Patienten (0,69, 95%-CI [0,00, 1,37],  $p = .049$ ). Es fanden sich jedoch keine signifikanten Unterschiede zwischen der Kontrollgruppe und den ängstlich-depressiven Patienten (-0,05, 95%-CI [-0,70, 0,60],  $p = 1$ ).

Post-hoc t-Tests der Gruppen für die jeweiligen Stimuli ergaben einen signifikanten Unterschied für den CS- zwischen der Kontrollgruppe und den nicht-ängstlich depressiven Patienten ( $t(85) = -3,436, p < .001$ ; s. Abbildung 9 und Tabelle 3). Die anderen paarweisen Vergleiche wurden nach alpha-Adjustierung nicht signifikant (alle  $t$ s  $< 2,175$ , alle  $p$ s  $> .033$ ).

**Tabelle 3** Kontingenzzratings Akquisition

	95% Konfidenzintervall			T	df	Sig. (2-seitig)
	Mittlere Differenz	untere	obere			
CS+ Kontrollen – CS+ depressive Patienten	0,251	-0,436	0,939	0,728	84	.469
CS+ Kontrollen – CS+ ängstlich-depr. Pat.	0,984	0,080	1,888	2,175	64,813	.033
CS+ depressive Pat.- CS+ ängstlich-depr. Pat.	0,732	-0,211	1,676	1,549	69,131	.126
CS- Kontrollen – CS- depressive Patienten	-1,727	-2,727	-0,727	-3,436	84	<b>.001*</b>
CS- Kontrollen – CS- ängstlich-depr. Pat.	-1,084	-2,113	-0,055	-2,098	76,944	.039
CS- depressive Pat.- CS- ängstlich-depr. Pat.	0,643	-0,512	1,799	1,106	77	.271

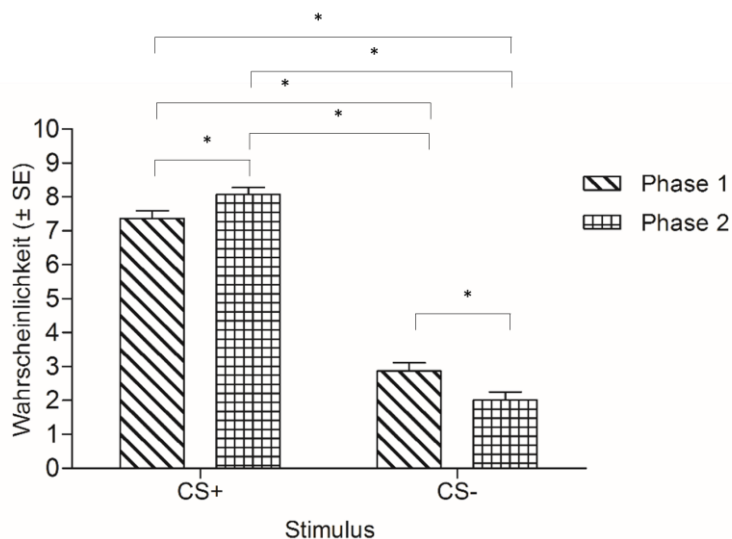
\* *p*-Wert unterhalb des Signifikanzniveaus nach Bonferroni-Korrektur.

In Bezug auf die Interaktion zwischen Stimulustyp und Phase ergaben post-hoc durchgeführte *t*-Tests folgende Ergebnisse (s. Tabelle 4 und Abbildung 10):

**Tabelle 4** Kontingenzzratings Akquisition

	95% Konfidenzintervall der			T	df	Sig. (2-seitig)
	Mittelwert	untere	obere			
CS+ Phase 1 – CS+ Phase 2	-0,693	-1,195	-0,191	-2,730	126	<b>.007 *</b>
CS- Phase 1 – CS+ Phase 1	-4,496	-5,256	-3,736	-11,713	126	<b>&lt;.001 *</b>
CS- Phase 2 – CS+ Phase 1	-5,354	-6,031	-4,678	-15,658	126	<b>&lt;.001 *</b>
CS- Phase 1 – CS+ Phase 2	-5,189	-5,900	-4,478	-14,436	126	<b>&lt;.001 *</b>
CS- Phase 2 – CS+ Phase 2	-6,047	-6,789	-5,306	-16,142	126	<b>&lt;.001 *</b>
CS- Phase 1 – CS- Phase 2	0,858	0,482	1,234	4,518	126	<b>&lt;.001 *</b>

\* *p*-Wert unterhalb des Signifikanzniveaus nach Bonferroni-Korrektur.



**Abbildung 10** Ratings für die Wahrscheinlichkeit des Auftretens mit dem UCS für den CS+ und CS- während der Akquisitionsphase. Dargestellt sind Mittelwert und Standardfehler (SE) pro Phase gemittelt über die Gruppen; \*  $p < .05$ .

Es zeigten sich also Veränderungen in der Einschätzung der Wahrscheinlichkeit für das Auftreten mit dem UCS zwischen den Stimuli (CS+ und CS-) sowie im geringeren Ausmaß zwischen den Phasen 1 und 2. Die Wahrscheinlichkeitseinschätzungen für den CS+ nahmen von Phase 1 zu 2 zu, während die Wahrscheinlichkeitseinschätzungen für den CS- Abnahme von Phase 1 zu 2 abnahmen. Deskriptiv zeigte sich bei den Probanden eine größere Differenz zwischen den Wahrscheinlichkeitseinschätzungen von CS+ und CS- im Vergleich zu den Patientengruppen.

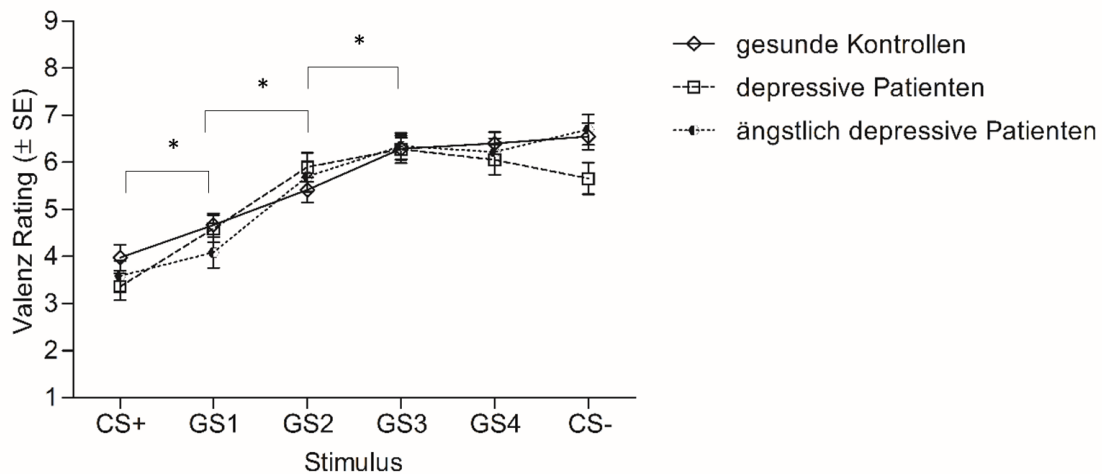
### **3.2.3. Generalisierung**

#### **Bewertung der Valenz**

In der Generalisierungsphase zeigte sich in der Mixed-Design-ANOVA mit Messwiederholung für die Bewertung der Valenz ein hochsignifikanter Haupteffekt Stimulustyp ( $F(2,731, 620) = 67,82$ ,  $p < .001$ ). Die Haupteffekte Phase ( $F(1, 124) = 1,657$ ,  $p = .200$ ) und Gruppe ( $F(2, 124) = 0,415$ ,  $p = .661$ ) wurden nicht signifikant. Alle getesteten Interaktionen wurden ebenfalls nicht signifikant. Für die Interaktion Stimulustyp x Gruppe zeigte sich jedoch ein Trend ( $F(10, 620) = 1,777$ ,  $p = .062$ ).

Die weiteren getesteten Zweifachinteraktionen wurden ebenso wie die Dreifachinteraktion nicht signifikant (alle  $F$ s  $< 1,962$ ,  $ps > .088$ ).

Da für die Innersubjekteffekte Stimulustyp und Stimulustyp x Phase eine Verletzung der Voraussetzung der Sphärizität vorlag, wurde eine Greenhouse-Geisser Korrektur der Freiheitsgrade vorgenommen.



**Abbildung 11** Valenzratings CS+, GS1-GS4 und CS- während der Generalisierungsphase. Dargestellt sind Mittelwert und Standardfehler (SE) pro Gruppe; \* *p*-Wert unterhalb des Signifikanzniveaus nach Bonferroni-Korrektur.

Der signifikante Haupteffekt Stimulustyp ergibt sich nach post-hoc durchgeführten t-Tests aus den Valenz-Unterschieden zwischen CS+ und GS1, GS1 und GS2 sowie GS2 und GS3. Die weiteren Stimuli unterscheiden sich nicht signifikant in den Valenzratings (s. Tabelle 5).

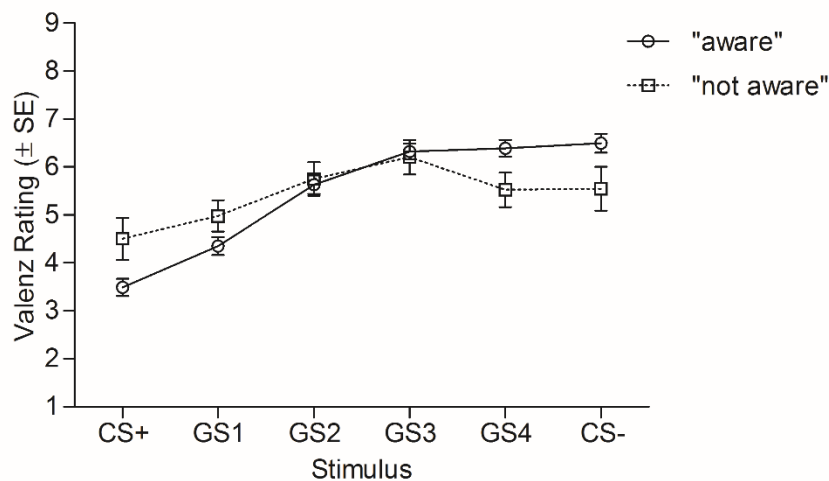
**Tabelle 5** post-hoc t-Tests Valenz

	95% Konfidenzintervall			T	df	Sig. (2-seitig)
	Mittelwert	untere	obere			
CS+ - GS1	-0,7913	-1,0980	-0,4847	-5,107	126	<.001 *
GS1 - GS2	-1,1929	-1,5149	-0,8710	-7,333	126	<.001 *
GS2 - GS3	-0,6535	-0,8907	-0,4164	-5,454	126	<.001 *
GS3 - GS4	0,0630	-0,2240	0,3500	0,434	126	.665
CS- - GS4	0,0906	-0,1623	0,3434	0,709	126	.480

Angegeben sind die jeweiligen Mittelwerte im Valenzrating für die Vergleiche der jeweiligen Stimuli, \* *p*-Wert unterhalb des Signifikanzniveaus nach Bonferroni-Korrektur.

Da ein Einfluss der Awareness auf die Ergebnisse vermutet werden kann, wurden die obigen Analysen mit dem Faktor Awareness als zusätzlichem between-Faktor wiederholt. Die Ergebnisse hierfür sind im Folgenden dargestellt:

Der Haupteffekt Stimulustyp wurde auch in dieser Analyse signifikant ( $F(2,829, 342,335) = 25,552, p < .001$ ). Zusätzlich zeigte sich eine signifikante Interaktion zwischen Stimulustyp x Awareness ( $F(5, 605) = 3,749, p = .002$ ) und zwischen Stimulustyp x Phase x Awareness ( $F(5, 605) = 3,196, p = .007$ ). Post-hoc durchgeführte t-Tests ergaben nach alpha-Adjustierung keine signifikanten Unterschiede für die paarweisen Vergleiche der Stimuli zwischen Probanden, die sich der Kontingenz zwischen CS+ und UCS bewusst bzw. nicht bewusst waren (alle  $t < 2,283, p > .024$ , s. Abb. 12).



**Abbildung 12** Valenzratings CS+, GS1-GS4 und CS- während der Generalisierungsphase. Dargestellt sind Mittelwert und Standardfehler (SE) für die Einteilung nach Probanden, denen die Kontingenz zwischen CS+ und UCS bewusst („aware“) bzw. nicht bewusst („not aware“) ist.

Deskriptiv ergeben sich höhere Valenzratings in der Gruppe der Probanden, welche sich der Kontingenz zwischen CS+ und UCS bewusst sind, für die Stimuli GS4 und CS-; also die Stimuli, die perzeptuell am unähnlichsten mit dem CS+ sind. Für die Stimuli GS2 und GS3, welche in der Mitte zwischen CS+ und CS- liegen, sind die Valenzratings am ähnlichsten, während für die Stimuli CS+ und GS1 die Valenzratings der Gruppe, die sich der Kontingenz nicht bewusst sind, höher sind als die der Kontingenz bewussten Gruppe.

Zur genaueren Analyse der signifikanten Dreifachinteraktion Stimulustyp x Phase x Awareness wurden paarweise post-hoc-Vergleiche für die Stimuli der einzelnen Phasen über den Faktor „Awareness“ durchgeführt, welche in Tabelle 6 dargestellt sind. Hier ergab sich nur für den Stimulus GS1 in Phase 1 ein signifikanter Unterschied zwischen den Probanden, die sich der Kontingenz bewusst waren im Vergleich zu den Probanden, die sich der Kontingenz nicht bewusst waren.



**Tabelle 6** Valenz Generalisierung

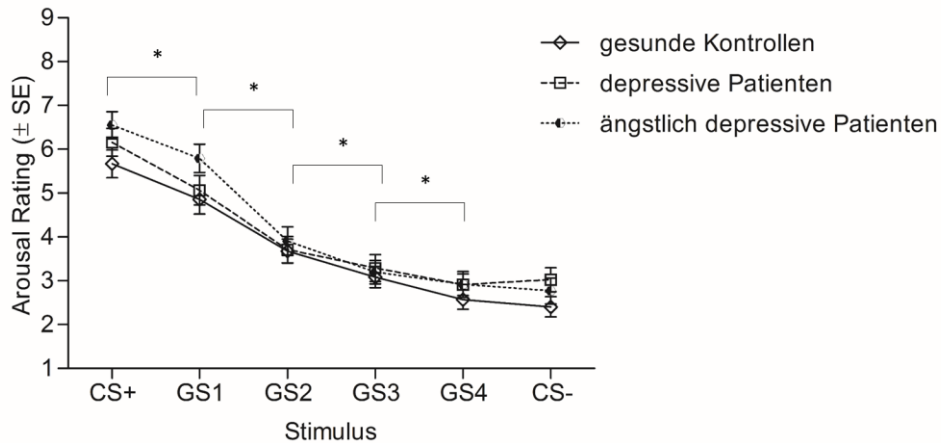
	95% Konfidenzintervall			T	df	Sig. (2-seitig)
	Mittlere Differenz	untere	obere			
CS+ Phase 1	1,120	0,158	2,081	2,305	125	.023
CS+ Phase 2	0,899	-0,087	1,885	1,805	125	.074
CS- Phase 1	-0,864	-1,833	0,105	-1,765	125	.080
CS- Phase 2	-1,035	-2,026	-0,045	-2,070	125	.041
GS1 Phase 1	1,565	0,586	2,543	3,165	125	<b>.002 *</b>
GS1 Phase 2	-0,305	-1,220	0,610	-0,677	35,731	.503
GS2 Phase 1	0,270	-0,744	1,284	0,527	125	.599
GS2 Phase 2	-0,027	-0,886	0,831	-0,064	39,400	.949
GS3 Phase 1	-0,111	-1,062	0,839	-0,232	125	.817
GS3 Phase 2	-0,127	-1,072	0,817	-0,267	125	.790
GS4 Phase 1	-0,902	-1,861	0,056	-1,863	125	.065
GS4 Phase 2	-0,833	-1,835	0,169	-1,646	125	.102

Post-hoc t-Tests für Vergleich aware/unaware (1/0); bei Verletzung der Varianzhomogenität werden korrigierte Werte angegeben; \* *p*-Wert unterhalb des Signifikanzniveaus nach Bonferroni-Korrektur.

### Bewertung des Arousals

Für die Generalisierungsphase ergab sich für die Bewertung des Arousals ebenfalls ein signifikanter Haupteffekt für die Variable Stimulustyp ( $F(2,657, 124) = 114,798, p < .001$ ). Zusätzlich war die Interaktion Stimulustyp x Phase signifikant mit  $F(4,396, 120) = 2,601, p = .031$ .

Da für die Innersubjekteffekte Stimulustyp und Stimulustyp x Phase eine Verletzung der Voraussetzung der Sphärizität vorlag, wurde eine Greenhouse-Geisser Korrektur der Freiheitsgrade vorgenommen.



**Abbildung 13** Arousalratings CS+, GS1- GS4 und CS- während der Generalisierungsphase. Dargestellt sind Mittelwert und Standardfehler (SE) pro Gruppe; \*  $p$ -Wert unterhalb des Signifikanzniveaus nach Bonferroni-Korrektur.

Die signifikante Interaktion Stimulustyp x Phase ergibt sich vor allem aus einem Anstieg im Arousal beim CS+ von Phase 1 zu 2, während alle anderen Stimuli von Phase 1 zu 2 abnahmen bzw. gleichblieben sowie aus einer Annäherung der Werte von Phase 1 und 2 für die Stimuli GS3 und CS- (s. Tabelle 7). Die Arousalbewertungen von Phase 2 unterschieden sich im Mittel jedoch nicht signifikant von denen in Phase 1 ( $t(126) = 1,10; p = .274$ ).

**Tabelle 7** post-hoc t-Tests Arousal Generalisierung

	95% Konfidenzintervall der Differenz			T	df	Sig. (2-seitig)
	Mittelwert	untere	obere			
CS+ Phase 1 – CS+ Phase 2	-0,291	-0,599	0,016	-1,875	126	.063
CS - Phase 1 – CS - Phase 2	0,079	-0,141	0,298	0,709	126	.479
GS1 Phase 1 - GS1 Phase 2	0,173	-0,257	0,603	0,797	126	.427
GS2 Phase 1 - GS2 Phase 2	0,370	-0,025	0,765	1,854	126	.066
GS3 Phase 1 - GS3 Phase 2	0,331	-0,008	0,669	1,934	126	.055
GS4 Phase 1 - GS4 Phase 2	-0,008	-0,327	0,311	-0,049	126	.961
CS+ Phase 1 - GS1 Phase 1	0,646	0,282	1,009	3,518	126	<b>.001 *</b>
GS1 Phase 1 - GS2 Phase 1	1,362	0,994	1,730	7,325	126	<b>&lt;.001 *</b>
GS2 Phase 1 - GS3 Phase 1	0,598	0,255	0,942	3,446	126	<b>.001 *</b>
GS3 Phase 1 - GS4 Phase 1	0,567	0,261	0,872	3,673	126	<b>&lt;.001 *</b>
CS - Phase 1 - GS4 Phase 1	-0,031	-0,280	0,217	-0,251	126	.802
CS+ Phase 2 - GS1 Phase 2	1,110	0,703	1,517	5,400	126	<b>&lt;.001 *</b>
GS1 Phase 2 - GS2 Phase 2	1,559	1,175	1,943	8,029	126	<b>&lt;.001 *</b>
GS2 Phase 2 - GS3 Phase 2	0,559	0,241	0,877	3,479	126	<b>.001 *</b>
GS3 Phase 2 - GS4 Phase 2	0,228	-0,095	0,552	1,396	126	.165
CS - Phase 2 - GS4 Phase 2	-0,118	-0,349	0,112	-1,014	126	.313

\*  $p$ -Wert unterhalb des Signifikanzniveaus nach Bonferroni-Korrektur.

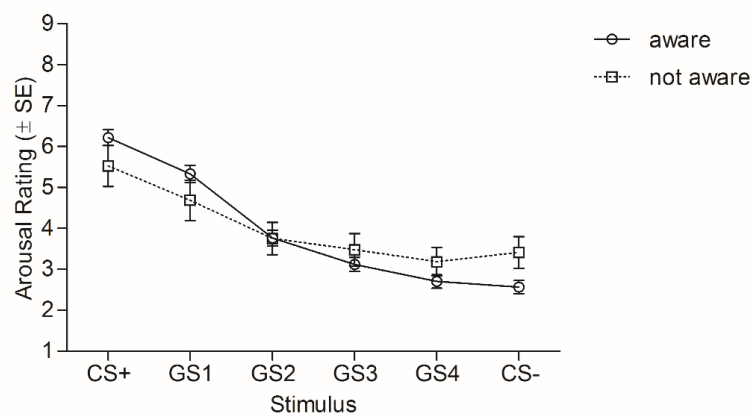
Da auch bei den Bewertungen des Arousals vermutet werden kann, dass die Awareness einen Einfluss auf die Ergebnisse hat, wurden die Analysen mit Awareness als zusätzlichem between-Faktor wiederholt. Hier zeigte sich wie in der vorigen Analyse ohne Awareness als weiteren between-Faktor ein signifikanter Haupteffekt Stimulustyp ( $F(2,712, 121) = 42,265, p < .001$ ). Weiterhin wurde die Interaktion Stimulustyp x Awareness signifikant. ( $F(2, 121) = 3,466, p = .004$ ).

Post-hoc durchgeführte *t*-Tests ergaben nach alpha-Adjustierung keine signifikanten Unterschiede der Stimuli für die Gruppierung nach aware/unaware (s. Tabelle 8). Deskriptiv scheinen Probanden, die sich des CS-UCS-Zusammenhangs bewusst sind, höhere Werte in den Ratings und einen stärkeren Abfall in den Arousalratings für die Stimuli CS+ bis GS2 zu zeigen, während die Ratings ab dem GS3 bis zum CS- unter dem Level der Ratings der Gruppe der Probanden liegen, die sich des CS-UCS-Zusammenhangs nicht bewusst sind (s. Abbildung 14).

**Tabelle 8** Vergleich der Stimuli über die Gruppe aware/unaware

95% Konfidenzintervall der Differenz						
	Mittlere Differenz	untere	obere	T	df	Sig. (2-seitig)
CS+	-0,6963	-1,6547	0,2621	-1,438	125	.153
CS-	0,8472	0,0557	1,6387	2,118	125	.036
GS1	-0,6515	-1,6598	0,3568	-1,279	125	.203
GS2	-0,0119	-0,9141	0,8902	-0,026	125	.979
GS3	0,3582	-0,4530	1,1695	0,874	125	.384
GS4	0,4818	-0,2875	1,2512	1,239	125	.217

Dargestellt sind die jeweiligen Mittelwerte der Stimuli über die Phasen, \* *p*-Wert unterhalb des Signifikanzniveaus nach Bonferroni-Korrektur.



**Abbildung 14** Arousalratings CS+, GS1- GS4 und CS- während der Generalisierungsphase. Dargestellt sind Mittelwert und Standardfehler (SE) für die Einteilung nach Probanden, denen die Kontingenz zwischen CS+ und UCS bewusst („aware“) bzw. nicht bewusst („not aware“) ist.

Anders als in der vorigen Analyse ohne Awareness als zusätzlichen between-Faktor zeigt sich nun ein signifikanter Haupteffekt Gruppe ( $F(2, 121) = 3,219, p = .043$ ). Die Kontrollgruppe zeigte deskriptiv über alle Stimuli geringere Arousal-Werte im Vergleich zu den beiden Patientengruppen. Dieser Unterschied lässt sich jedoch mit Bonferroni-korrigierten post-hoc Tests nicht für die paarweisen Gruppenvergleiche zeigen (alle  $ps > .249$ ).

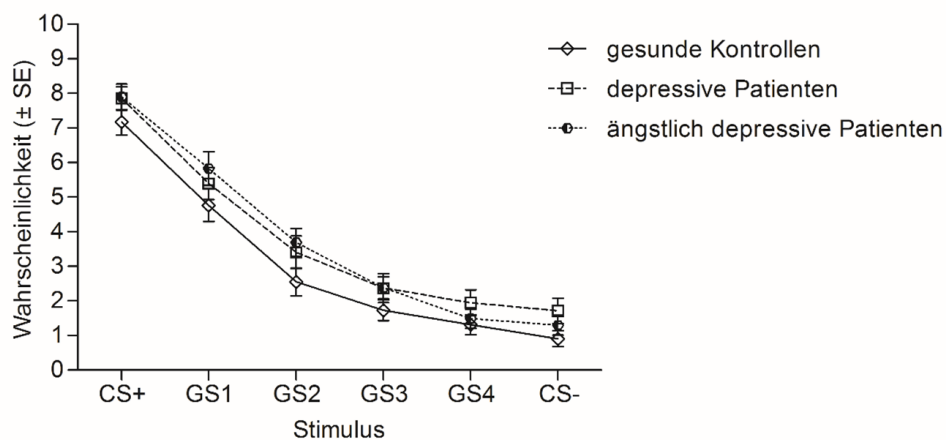
Die weiteren überprüften Haupteffekte wurden ebenso wie die weiteren getesteten Interaktionen nicht signifikant (alle  $Fs < 1,468, ps > .234$ ).

### Wahrscheinlichkeitseinschätzung

In der Wahrscheinlichkeitseinschätzung für das Auftreten des Stimulus gemeinsam mit dem Schrei ergaben sich für die Generalisierungsphase signifikante Effekte für die Variablen Stimulustyp ( $F(3,004, 620) = 187,963, p < .001$ ) und Phase ( $F(1, 124) = 25,850, p < .001$ ) sowie die Interaktion zwischen Stimulustyp x Phase ( $F(3,856, 620) = 4,869, p = .001$ , s. Abbildung 15). In post-hoc t-Tests ergaben sich für alle paarweisen Vergleiche zwischen den Stimuli signifikante Unterschiede (s. Tabelle 9). Für die Variable Gruppe zeigte sich ein Trend ( $F(2, 124) = 2,879, p = .060$ ). Ein Bonferroni-adjustierter post-hoc-Test zeigte keine signifikanten Unterschiede im paarweisen Vergleich zwischen den Gruppen ( $ps < .129$ ).

Die weiteren überprüften Interaktionen wurden nicht signifikant (alle  $Fs < 1,600, ps > .206$ ).

Da für die Innersubjekteffekte Stimulustyp und Stimulustyp x Phase eine Verletzung der Voraussetzung der Sphärizität vorlag, wurde eine Greenhouse-Geisser-Korrektur der Freiheitsgrade vorgenommen.



**Abbildung 15** Ratings für die Wahrscheinlichkeit des Auftretens mit dem UCS für den CS+ und CS- während der Generalisierungsphase. Dargestellt sind Mittelwert und Standardfehler (SE) über die Gruppen; da alle post-hoc durchgeführten paarweisen Vergleiche nach alpha-Adjustierung signifikant wurden (s. Tabelle 9), wurden für eine bessere Lesbarkeit keine \* zum Anzeigen der Signifikanz eingezeichnet.

**Tabelle 9** post-hoc *t*-Tests, Kontingenz Generalisierung

95% Konfidenzintervall der Differenz						
	Mittelwert	untere	obere	T	df	Sig. (2-seitig)
CS+ - CS-	6,3228	5,7148	6,9309	20,578	126	<.001 *
CS+ - GS1	2,2559	1,6902	2,8216	7,892	126	<.001 *
CS+ - GS2	4,4094	3,7813	5,0376	13,892	126	<.001 *
CS+ - GS3	5,4646	4,8676	6,0615	18,115	126	<.001 *
CS+ - GS4	6,0433	5,4321	6,6545	19,566	126	<.001 *
CS- - GS1	-4,0669	-4,6626	-3,4713	-13,512	126	<.001 *
CS- - GS2	-1,9134	-2,3667	-1,4601	-8,353	126	<.001 *
CS- - GS3	-0,8583	-1,2109	-0,5057	-4,817	126	<.001 *
CS- - GS4	-0,2795	-0,4453	-0,1137	-3,336	126	<.001 *
GS1 - GS2	2,1535	1,6843	2,6228	9,082	126	<.001 *
GS1 - GS3	3,2087	2,6757	3,7416	11,914	126	<.001 *
GS1 - GS4	3,7874	3,1958	4,3790	12,668	126	<.001 *
GS2 - GS3	1,0551	0,7046	1,4057	5,956	126	<.001 *
GS2 - GS4	1,6339	1,1920	2,0757	7,318	126	<.001 *
GS3 - GS4	0,5787	0,2539	0,9036	3,526	126	<.001 *

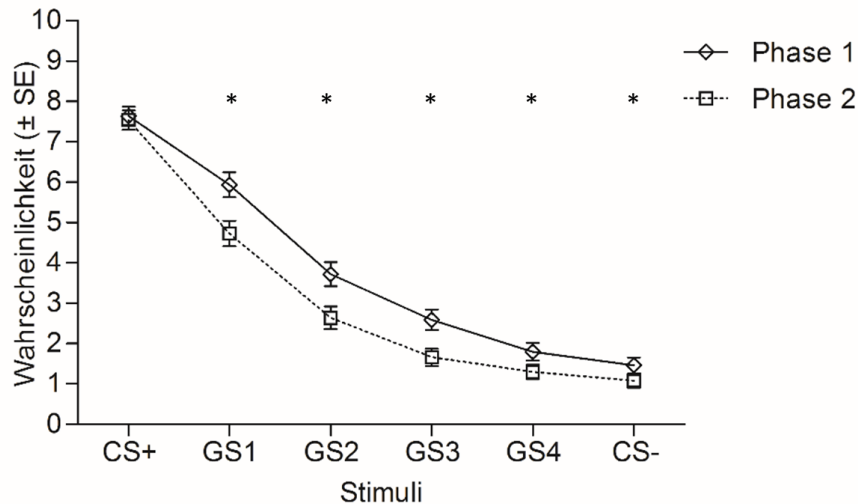
\* *p*-Wert unterhalb des Signifikanzniveaus nach Bonferroni-Korrektur.

**Tabelle 10** post-hoc *t*-Tests, Kontingenz Generalisierung

95% Konfidenzintervall der Differenz						
	Mittelwert	untere	obere	T	df	Sig. (2-seitig)
CS+ Phase 1 - CS+ Phase 2	0,094	-0,294	0,483	0,481	126	.631
GS1 Phase 1 - GS1 Phase 2	1,205	0,626	1,784	4,116	126	<.001 *
GS2 Phase 1 - GS2 Phase 2	1,087	0,527	1,646	3,845	126	<.001 *
GS3 Phase 1 - GS3 Phase 2	0,929	0,440	1,418	3,761	126	<.001 *
GS4 Phase 1 - GS4 Phase 2	0,496	0,140	0,852	2,758	126	.007 *
CS- Phase 1 - CS- Phase 2	0,378	0,096	0,660	2,649	126	.009 *

Paarweise Vergleiche der Stimuli von Phase 1 mit Phase 2, \* *p*-Wert unterhalb des Signifikanzniveaus nach Bonferroni-Korrektur.

Im Mittel waren die Kontingenzeinschätzungen über alle Gruppen in Phase 2 geringer als in Phase 1 ( $t(126) = 5,020$ ;  $p < .001$ ). Eine signifikante Interaktion Stimulustyp  $\times$  Phase kommt zustande aufgrund des fehlenden Unterschiedes in den Kontingenzratings für den CS+ für die beiden Phasen (s. Tabelle 10, Abbildung 16).



**Abbildung 16** Wahrscheinlichkeitseinschätzung CS+, GS1- GS4 und CS- während der Generalisierungsphase. Dargestellt sind Mittelwert und Standardfehler (SE) pro Gruppe; \*  $p$ -Wert unterhalb des Signifikanzniveaus nach Bonferroni-Korrektur.

Für den Faktor Gruppe ergab sich in der ANOVA mit Einbezug der Variable Awareness ein Trend. Dieser zeigt sich deskriptiv in geringeren Werten für die Wahrscheinlichkeitseinschätzung bei der Kontrollgruppe im Vergleich zu den beiden Patientengruppen. Diese zeigen für den CS+ einen ähnlichen Wert. Während die nicht-ängstlich depressiven Patienten für die Stimuli, welche dem CS+ am ähnlichsten sind, niedrigere Werte als die ängstlich-depressiven Patienten haben, verändert sich dieses Muster etwa ab dem mittleren der Generalisierungsstimuli. Nun schätzen die ängstlich-depressiven Patienten die Wahrscheinlichkeit für ein Auftreten mit dem UCS als geringer ein. Der Verlauf der Kontrollgruppe verläuft etwa parallel zu dem der nicht-ängstlich depressiven Gruppe mit insgesamt höheren Werten für die Patientengruppe. Die Gruppe der Patienten mit ängstlicher Depression jedoch zeigt einen steileren Abfall von Phase 1 zu 2.

Um einen Einfluss der Bewusstheit über die Kontingenz auf die Ergebnisse zu überprüfen, wurden die Analysen mit Awareness als zusätzlichem between-Faktor wiederholt. Hier zeigten sich ebenfalls signifikante Haupteffekte für die Variablen Stimulustyp ( $F(3,209, 388,267) = 60,934, p < .001$ ) und Phase ( $F(1, 121) = 21,238, p < .001$ ) und eine signifikante Stimulustyp x Phase-Interaktion ( $F(3,835, 464,052) = 3,456, p = .009$ ). Zusätzlich wurden der Haupteffekt Awareness ( $F(2, 121) = 17,714, p < .001$ ) und die Interaktionen Stimulustyp x Awareness ( $F(5, 605) = 14,887, p < .001$ ) und Stimulustyp x Phase x Awareness ( $F(5, 605) = 3,042, p = .010$ ) signifikant. Alle weiteren Interaktionen (alle  $F$ s  $< 2,447$  und alle  $p$ s  $> .091$ ) wurden ebenso wie der Zwischensubjektfaktor Gruppe ebenfalls nicht signifikant ( $F(1, 121) = 0,299, p = .742$ ).

In post-hoc-Analysen der Interaktion Stimulustyp x Phase x Awareness zeigte sich, dass diese bedingt wird durch einen steileren Abfall der Kontingenzzratings von CS+ über die Generalisierungsstimuli zu CS- bei den Patienten, die sich der Kontingenz zwischen CS+ und UCS bewusst wurden im Vergleich zu denen, die diesen Zusammenhang nicht bewusst erkannt hatten. Hierdurch ergibt sich ein deutlich flacherer Generalisierungsgradient für die „nicht-bewussten“ Personen im Vergleich zu den „bewussten“ Personen. Dieser wird zusätzlich moderiert durch geringere Kontingenzeinschätzungen in Phase 2 im Vergleich zu Phase 1. Der Unterschied zwischen den Bewertungen von Phase 1 und Phase 2 wiederum ist deskriptiv geringer für die „bewussten“ Versuchsteilnehmer (siehe Tabelle 11).

**Tabelle 11** post-hoc t-Tests, Kontingenz Generalisierung mit Awareness als zusätzlichem between-Faktor

95% Konfidenzintervall der Differenz						
	Mittlere Differenz	untere	obere	T	df	Sig. (2-seitig)
CS+ Phase 1	-1,616	-3,093	-0,138	-2,249	25,841	.033
CS+ Phase 2	-1,427	-3,068	0,214	-1,789	25,345	.085
GS1 Phase 1	0,781	-0,842	2,405	0,952	126	.343
GS1 Phase 2	0,654	-0,995	2,302	0,785	125	.434
GS2 Phase 1	1,712	0,182	3,242	2,214	126	.029
GS2 Phase 2	2,307	0,912	3,703	3,272	125	<.001 *
GS3 Phase 1	2,906	1,678	4,133	4,685	126	<.001 *
GS3 Phase 2	1,674	0,586	2,762	3,044	125	.003 *
GS4 Phase 1	3,200	1,878	4,522	4,982	25,297	<.001 *
GS4 Phase 2	2,002	0,689	3,315	3,148	23,947	.004 *
CS- Phase 1	3,615	2,403	4,826	6,162	23,753	<.001 *
CS- Phase 2	2,214	1,037	3,391	3,880	24,273	<.001 *

Vergleiche der Stimuli nach Phasen getrennt für die Gruppen aware/nicht aware; bei Nichtvorliegen von Varianzhomogenität sind die korrigierten Werte angegeben; \* *p*-Wert unterhalb des Signifikanzniveaus nach Bonferroni-Korrektur.

### **3.2.4. Extinktion**

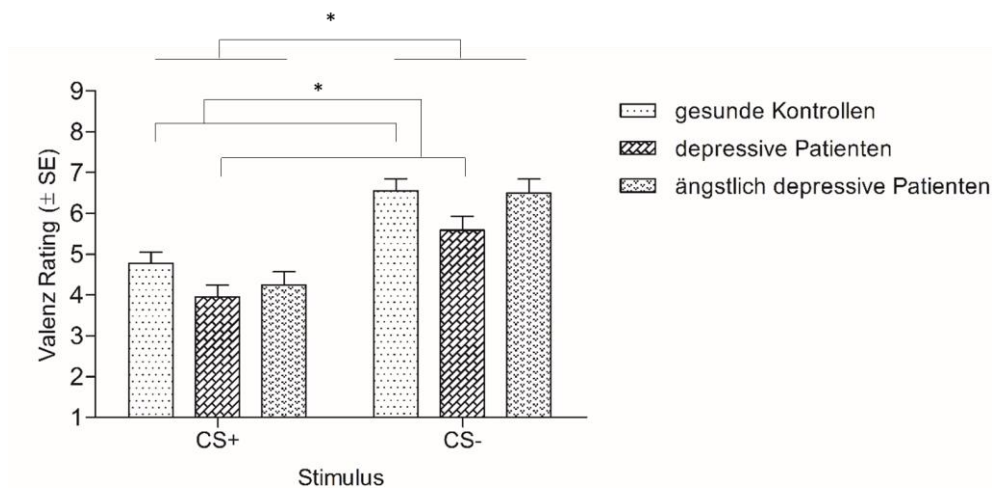
#### **Bewertung der Valenz**

In der Extinktionsphase zeigten sich für die Bewertungen der Valenz der gezeigten Bilder signifikante Haupteffekte für die Variablen Stimulustyp ( $F(1, 121) = 56,70, p < .001$ ) und Gruppe ( $F(2, 121) = 4,21, p = .017$ ). Für die Variable Phase zeigte sich ein Trend ( $F(1,839, 222,56) = 3,11, p = .051$ , siehe Abbildung 17).

Da für die Innersubjekteffekte Phase und Stimulustyp x Phase eine Verletzung der Voraussetzung der Sphärizität vorlag, wurde eine Greenhouse–Geisser Korrektur der Freiheitsgrade vorgenommen.

Ein Bonferroni-korrigierter post-hoc Test zeigte signifikante Unterschiede zwischen der Kontrollgruppe und den depressiven Patienten (0,90, 95%-CI [0,14, 1,65],  $p = .014$ ). Es fanden sich jedoch keine signifikanten Unterschiede zwischen der Kontrollgruppe und den ängstlich-depressiven Patienten (0,30, 95%-CI [-0,44, 1,03],  $p = .992$ ) sowie zwischen den ängstlich-depressiven und den depressiven Patienten (0,60, 95%-CI [-0,19, 1,39],  $p = .198$ ).

Die weiteren überprüften Interaktionen wurden nicht signifikant (alle  $F_s < 1,93$ ,  $p_s > .150$ ).



**Abbildung 17** Valenzratings CS+ und CS- während der Extinktion. Dargestellt sind Mittelwert und Standardfehler (SE) pro Gruppe; \*  $p$ -Wert unterhalb des Signifikanzniveaus nach Bonferroni-Korrektur.

### Bewertung des Arousal

In der Extinktionsphase zeigten sich signifikante Haupteffekte für die Variablen Stimulustyp ( $F(1, 121) = 127,827$ ,  $p < .001$ ), Gruppe ( $F(2, 121) = 5,898$ ,  $p = .004$ ) und Phase ( $F(1,838, 120) = 14,542$ ,  $p < .001$ ). Weiterhin wurde die Interaktion Stimulustyp x Phase ( $F(2, 120) = 9,275$ ,  $p < .001$ ) signifikant (Abb. 18).

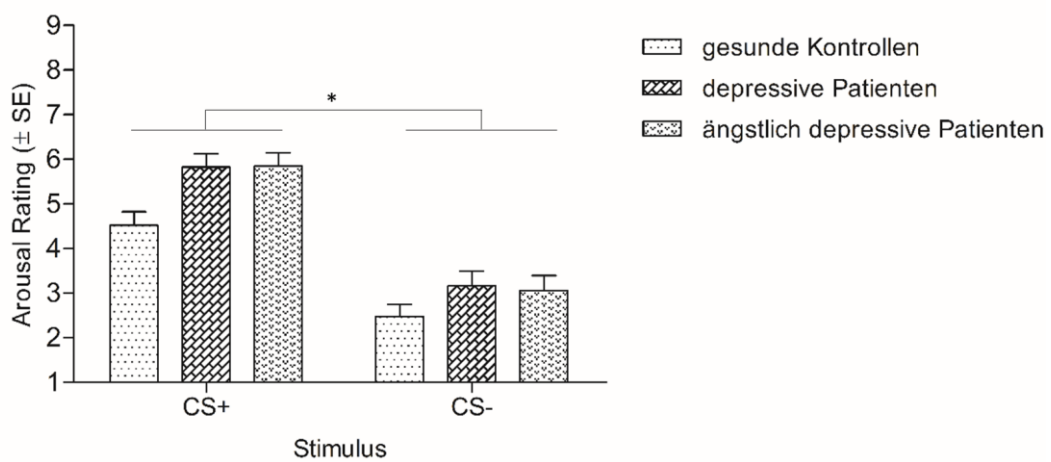
Da für den Innersubjekteffekt Phase eine Verletzung der Voraussetzung der Sphärizität vorlag, wurde eine Greenhouse–Geisser Korrektur der Freiheitsgrade vorgenommen.

Ein Bonferroni-korrigierter post-hoc Test zeigte signifikante Unterschiede zwischen der Kontrollgruppe und den depressiven Patienten (-0,99, 95%-CI [-1,83, -0,15],  $p = .016$ ) sowie zwischen der Kontrollgruppe und den ängstlich-depressiven Patienten (-0,95, 95%-CI [-1,77,



-0,14],  $p = .017$ ). Ängstlich-depressive und depressive Patienten unterschieden sich hingegen nicht signifikant voneinander (0,04, 95%-CI [-0,83, 0,92],  $p = .993$ ).

Deskriptiv zeigt sich ein Einfluss des Faktors Phase auf den Gruppeneffekt, welcher jedoch die Signifikanzgrenze verfehlt ( $F(4, 242) = 0,583$ ,  $p = .675$ ). Während bei der Kontrollgruppe die Abnahme der Bewertung des Arousals für den CS+ linear von Phase 1 zu Phase 3 zu erfolgen scheint, beginnt diese deskriptiv bei den Patientengruppen erst verzögert im Verlauf von Phase 2 zu 3.



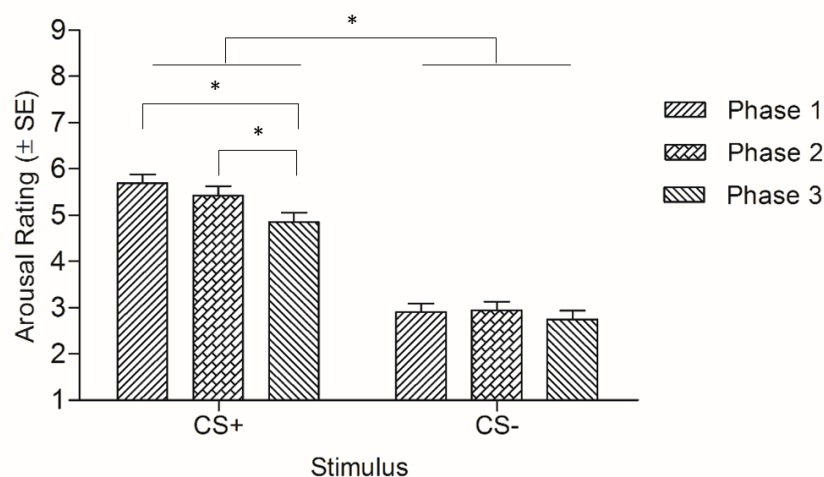
**Abbildung 18** Arousalratings CS+ und CS- während der Extinktion. Dargestellt sind Mittelwert und Standardfehler (SE) pro Gruppe; \*  $p < .05$ .

Zur genaueren Analyse der Stimulustyp x Phase- Interaktion wurden paarweise t-Tests für die Stimuli und Phasen durchgeführt. Diese sind in der folgenden Tabelle dargestellt:

**Tabelle 12** post-hoc t-Tests, Arousal Extinktion

	95% Konfidenzintervall			T	df	Sig. (2-seitig)
	Mittelwert	untere	obere			
CS+ Phase 1 - CS- Phase 1	2,790	2,302	3,278	11,321	123	<.001 *
CS+ Phase 2 - CS- Phase 2	2,484	1,994	2,973	10,043	123	<.001 *
CS+ Phase 3 - CS- Phase 3	2,105	1,668	2,542	9,532	123	<.001 *
CS+ (MW) - CS- (MW)	2,459	2,025	2,894	11,206	123	<.001 *
CS+ Phase 1 - CS+ Phase 2	0,258	0,018	0,498	2,131	123	.035
CS+ Phase 2 - CS+ Phase 3	0,573	0,305	0,840	4,238	123	<.001*
CS+ Phase 1 - CS+ Phase 3	0,831	0,571	1,090	6,344	123	<.001*
CS- Phase 1 - CS- Phase 2	-0,048	-0,270	0,174	-0,432	123	.667
CS- Phase 1 - CS- Phase 3	0,145	-0,133	0,423	1,033	123	.304
CS- Phase 2 - CS- Phase 3	0,194	-0,015	0,402	1,837	123	.069

Vergleiche der Stimuli über die Phasen sowie zwischen den Phasen; MW = Mittelwert; \* *p*-Wert unterhalb des Signifikanzniveaus nach Bonferroni-Korrektur.



**Abbildung 19** Arousalratings CS+ und CS-während der Extinktion. Dargestellt sind Mittelwert und Standardfehler (SE) über die Gruppen pro Phase; \* *p*-Wert unterhalb des Signifikanzniveaus nach Bonferroni-Korrektur.

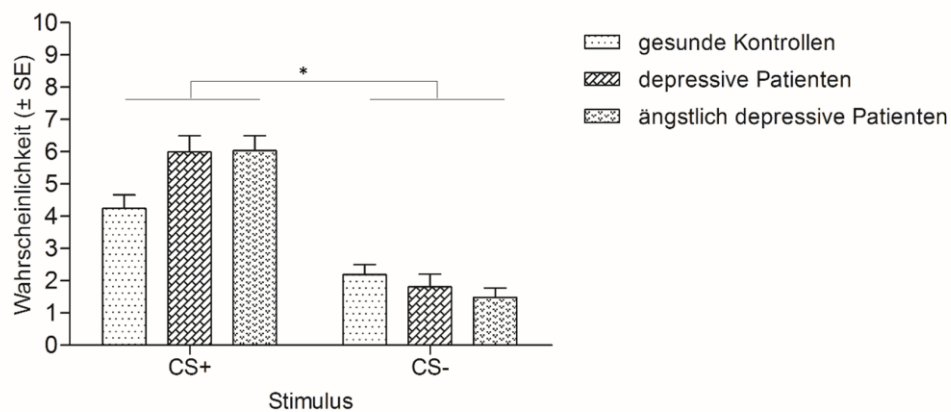
Die signifikante Interaktion zwischen Stimulustyp und Phase ergibt sich also aus Unterschieden zwischen den Stimuli der jeweiligen Phase (Haupteffekt Stimulustyp), welche moderiert wurde durch einen signifikanten Unterschied des CS+ zwischen Phase 2 und 3 sowie 1 und 3. Die Abnahme des mittleren Arousal über den zeitlichen Verlauf der Extinktion ist also stärker für den CS+ als für den CS- (siehe Abbildung 19).

Die weiteren getesteten Interaktionen ergaben nicht-signifikante Ergebnisse (alle *F*s < 1,739, *p*s > .142).

## Wahrscheinlichkeitseinschätzung

In der Einschätzung der Wahrscheinlichkeit für das Auftreten gemeinsam mit dem UCS ergaben sich für die Extinktion signifikante Haupteffekte für die Variablen Stimulustyp ( $F(1, 121) = 153,175, p < .001$ , s. Abbildung 20), Phase ( $F(1,874, 226,779) = 35,824, p < .001$ ) und Gruppe ( $F(2, 121) = 5,091, p = .008$ ). Weiterhin zeigte sich eine signifikante Stimulustyp x Phase-Interaktion ( $F(1,645, 199,073) = 12,314, p < .001$ ). Die weiteren Interaktionen wurden nicht signifikant (alle  $F_s < 2,195, p_s > .111$ ).

Da für die Innersubjekteffekte Phase und Stimulustyp x Phase eine Verletzung der Voraussetzung der Sphärizität vorlag, wurde eine Greenhouse-Geisser Korrektur der Freiheitsgrade vorgenommen.



**Abbildung 20** Ratings für die Wahrscheinlichkeit des Auftretens mit dem UCS für den CS+ und CS- während der Extinktion; dargestellt sind Mittelwert und Standardfehler (SE) über die Gruppen; \*  $p < .05$ .

Ein Bonferroni-korrigierter post-hoc Test zeigte signifikante Unterschiede zwischen der Kontrollgruppe und den depressiven Patienten (-1,19, 95%-CI [-2,20, -0,17],  $p = .016$ ) sowie zwischen der Kontrollgruppe und den ängstlich-depressiven Patienten (-1,04, 95%-CI [-2,03, -0,06],  $p = .035$ ). Ängstlich-depressive und depressive Patienten unterschieden sich hingegen nicht signifikant voneinander (-0,14, 95%-CI [-1,20, 0,91],  $p = 1.000$ ).

**Tabelle 13** Kontingenz Extinktion

	95% Konfidenzintervall			T	df	Sig. (2-seitig)
	Mittelwert	untere	obere			
CS+ Phase 1 – CS+ Phase 2	0,992	0,507	1,477	4,045	123	<.001 *
CS+ Phase 2 – CS+ Phase 3	0,895	0,563	1,227	5,334	123	<.001 *
CS+ Phase 1 – CS+ Phase 3	1,887	1,413	2,362	7,872	123	<.001 *
CS- Phase 1 – CS- Phase 2	0,298	-0,002	0,599	1,964	123	.052
CS- Phase 1 – CS- Phase 3	0,516	0,117	0,916	2,558	123	.012 *
CS- Phase 2 – CS- Phase 3	0,218	-0,097	0,532	1,370	123	.173

Dargestellt sind post-hoc t-Tests zum Vergleich der Stimulustyp x Phasen-Interaktion, \* *p*-Wert unterhalb des Signifikanzniveaus nach Bonferroni-Korrektur.

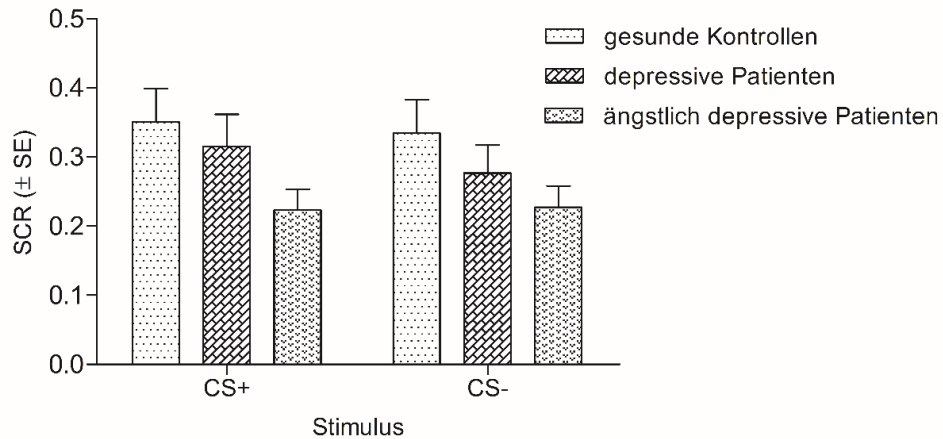
Post-hoc durchgeführte t-Tests zeigen signifikante Unterschiede zwischen allen Phasen für den CS+, für den CS- unterschieden sich nur Phase 1 und 3 signifikant voneinander (s. Tabelle 13). Deskriptiv ist in eine Extinktion im Sinne einer Reduktion der Wahrscheinlichkeitsratings für den CS+ beschreibbar, während die Ratings für den CS- in geringerem Maße abnahmen. Diese erfolgte jedoch nur unvollständig, da sich auch in Phase 3 CS+ und CS- noch signifikant voneinander unterscheiden ( $t(123) = 9,967, p < .001$ ).

Die Einschätzung der Wahrscheinlichkeit für ein Auftreten zusammen mit dem UCS lag in Phase 3 für den CS+ bei ca. 40%, also nahe bzw. sogar leicht unter einem zufälligen Wert von 50%. Insgesamt schätzte die Probanden die Wahrscheinlichkeit für den CS+ niedriger als ein als die beiden Patientengruppen.

### 3.3 Psychophysiologische Daten: Hautleitfähigkeit

#### 3.3.1. Präakquisition

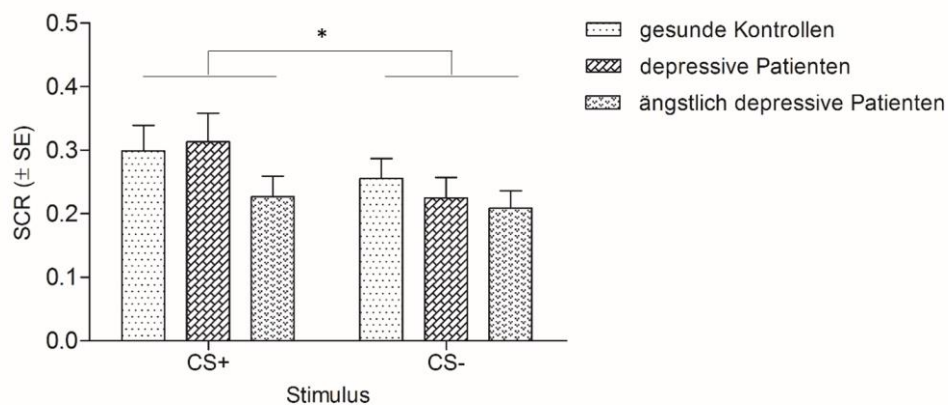
Für die Hautleitfähigkeit ergaben sich in der Präakquisition keine signifikanten Effekte für die Variablen Stimulustyp ( $F(1, 120) = 0,708, p = .402$ ), Gruppe ( $F(2, 120) = 2,482, p = .088$ ) sowie die Interaktion Stimulustyp x Gruppe ( $F(2, 120) = 0,362, p = .402$ ). Die Reaktionen auf den späteren CS+ sowie den CS- unterschieden sich zu Beginn des Paradigmas somit nicht und es fanden sich keine unterschiedlichen Reaktionen zwischen den drei untersuchten Gruppen (s. Abbildung 21).



**Abbildung 21** Hautleitfähigkeitsreaktion (SCR) auf CS+ und CS- während der Präakquisitionsphase. Dargestellt sind Mittelwert und Standardfehler (SE) pro Gruppe.

### 3.3.2. Akquisition

In der Akquisitionsphase zeigte sich ein signifikanter Effekt der Variablen Stimulustyp ( $F(1, 120) = 10,426, p = .002$ , s. Abbildung 22) und Phase ( $F(1, 120) = 51,288, p < .001$ ). Es fanden sich keine signifikanten Gruppenunterschiede ( $F(2, 120) = 1,128, p = .327$ ) und auch alle getesteten Interaktionen ergaben keine signifikanten Effekte (alle  $F$ s  $< 1,645$ , alle  $p$ s  $> .196$ ).



**Abbildung 22** Hautleitfähigkeitsreaktion (SCR) auf CS+ und CS- während der Akquisitionsphase. Dargestellt sind Mittelwert und Standardfehler (SE) pro Gruppe; \*  $p < .05$ .

In post-hoc durchgeführten paarweisen t-Tests unterschieden sich sowohl CS+ und CS- im Mittel voneinander ( $t(122) = 3,174, p = .002$ ) als auch CS+ und CS- in Phase 1 ( $t(122) = 2,314, p = .022$ ) und Phase 2 ( $t(122) = 2,700, p = .008$ ).

Bezüglich der Verteilung der „SCR-nonresponder“ ergaben sich folgende Ergebnisse:

**Tabelle 14** Verteilung der SCR-responder und SCR-nonresponder über die untersuchten Gruppen sowie Gesamt

	<b>Non-responder</b>	<b>responder</b>	<b>Gesamt</b>
<b>Probanden</b>	2	46	48
<b>Depressive Patienten</b>	1	37	38
<b>Ängstliche Depression</b>	0	41	41
<b>Gesamt</b>	3	124	127

Die Verteilung der non-responder unterschied sich nicht-signifikant zwischen den Gruppen ( $\chi^2(2, N = 127) = 1,68, p = .431$ ). Aufgrund der geringen Anzahl der non-responder wurden diese nicht für die Analysen ausgeschlossen, da sonst die Daten der subjektiven Ratings sowie der Fragebögen ebenfalls nicht hätten genutzt werden können.

### **3.3.3. Generalisierung**

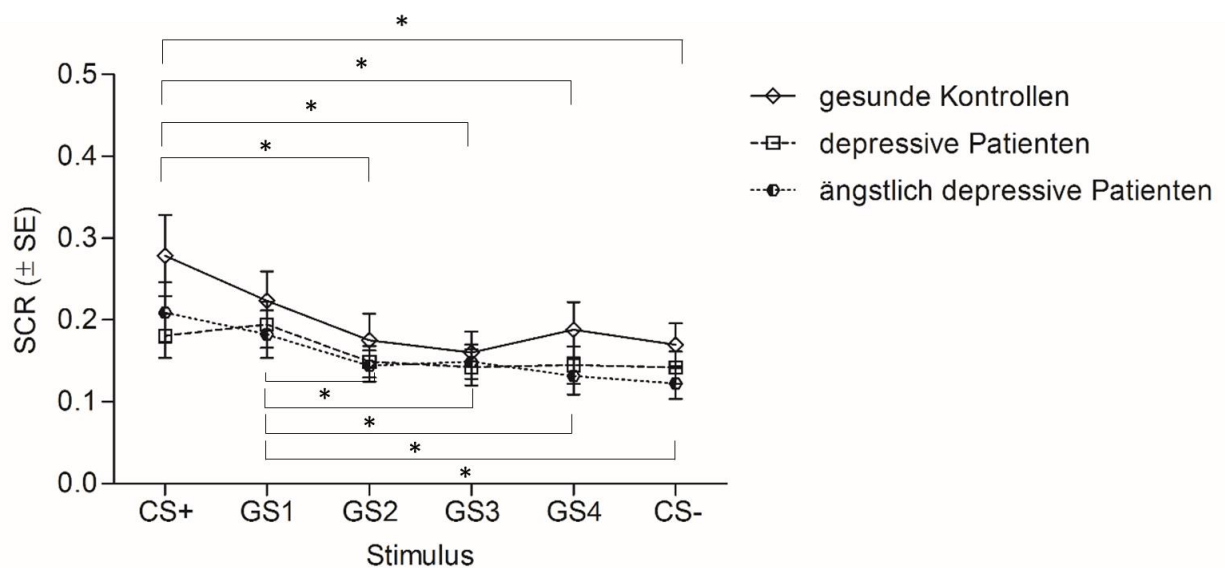
In der Generalisierungsphase zeigte sich ebenfalls ein signifikanter Haupteffekt Stimulustyp ( $F(3,172, 317,208) = 9,195, p < .001$ ). Alle weiteren getesteten Haupteffekte und Interaktionen waren nicht signifikant (alle  $F$ s  $< 2,482$ , alle  $p$ s  $> .089$ ).

In post-hoc durchgeführten  $t$ -Tests zeigten sich folgende Ergebnisse für die Vergleiche der Stimuli miteinander in der Hautleitfähigkeitsreaktion:

**Tabelle 15** SCR Generalisierung

95% Konfidenzintervall der Differenz						
	Mittelwert	untere	obere	T	df	Sig. (2-seitig)
CS+ - CS-	0,081	0,042	0,119	4,154	112	<.001 *
CS+ - GS1	0,023	-0,004	0,051	1,689	111	.094
CS+ - GS2	0,064	0,036	0,091	4,621	113	<.001 *
CS+ - GS3	0,071	0,034	0,108	3,791	111	<.001 *
CS+ - GS4	0,062	0,026	0,099	3,410	111	<.001 *
GS1 - CS-	0,060	0,033	0,088	4,305	111	<.001 *
GS2 - CS-	0,015	-0,007	0,038	1,337	116	.184
GS3 - CS-	0,007	-0,014	0,028	0,664	115	.508
GS4 - CS-	0,011	-0,008	0,031	1,159	113	.249
GS1 - GS2	0,040	0,015	0,065	3,212	113	.002 *
GS1 - GS3	0,053	0,024	0,082	3,663	111	<.001 *
GS1 - GS4	0,045	0,018	0,072	3,275	111	<.001 *
GS2 - GS3	0,00775	-0,01610	0,03161	0,644	116	.521
GS2 - GS4	0,00411	-0,02053	0,02874	0,330	113	.742
GS3 - GS4	-0,00663	-0,03125	0,01799	-0,534	113	.595

\* *p*-Wert unterhalb des Signifikanzniveaus nach Bonferroni-Korrektur.



**Abbildung 23** Hautleitfähigkeitsreaktion (SCR) auf CS+, GS1-4 und CS- während der Generalisierungsphase. Dargestellt sind Mittelwert und Standardfehler (SE) pro Gruppe; \* *p*-Wert unterhalb des Signifikanzniveaus nach Bonferroni-Korrektur.

Diese paarweisen Vergleiche legen nahe, dass eine Generalisierung von CS+ auf GS1 stattgefunden hat. Weiterhin scheint eine Generalisierung ausgehend vom CS- bis hin zum GS2 stattgefunden zu haben, da hier die paarweisen Vergleiche mit dem CS-, aber auch zwischen den Stimuli GS2 bis GS4, nicht signifikant wurden (s. Abbildung 23).

Für die Hautleitfähigkeit zeigte sich kein signifikanter Einfluss der Kovariate Awareness ( $F(1, 97) = 1,036, p = .311$ ).

### 3.3.4. Extinktion

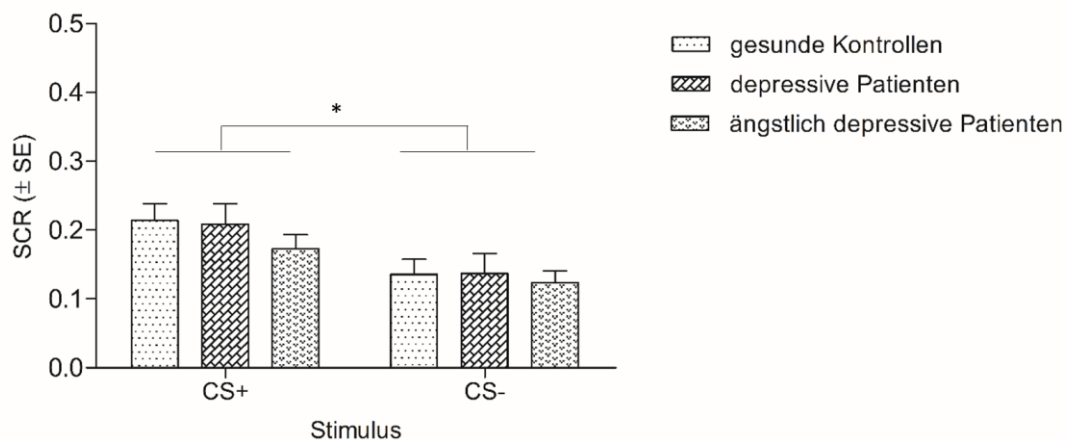
In der Extinktionsphase wurde der Faktor Stimulustyp ( $F(1, 115) = 42,016, p < .001$ ) ebenfalls als einzige Variable oder Interaktion signifikant (alle weiteren  $F$ s  $< 1,359$ , alle  $p$ s  $> .249$ , s. Abbildung 24).

In post-hoc  $t$ -Tests unterschieden sich CS+ und CS- sowohl im Mittel signifikant ( $t(117) = 6,512, p < .001$ ), als auch in allen 3 Phasen:

**Tabelle 16** Extinktion Hautleitfähigkeit

	Mittelwert	untere	obere	T	df	Sig. (2-seitig)
CS+ Phase 1 – CS- Phase 1	0,06369	0,02647	0,10090	3,389	117	<b>.001 *</b>
CS+ Phase 2 – CS-Phase 2	0,06958	0,03635	0,10281	4,147	117	<b>&lt;.001 *</b>
CS+ Phase 3 – CS-Phase 3	0,06639	0,03771	0,09507	4,584	117	<b>&lt;.001 *</b>

\*  $p$ -Wert unterhalb des Signifikanzniveaus nach Bonferroni-Korrektur.



**Abbildung 24** Hautleitfähigkeitsreaktion (SCR) auf CS+ und CS- während der Extinktion. Dargestellt sind Mittelwert und Standardfehler (SE) pro Gruppe; \*  $p < .05$ .

Deskriptiv zeigten sich abnehmende Hautleitfähigkeitsreaktionen auf beide Stimuli über die drei Phasen, dieser Effekt verfehlte jedoch die Signifikanz ( $F(2, 230) = 0,695, p = .5$ )



Es zeigte sich kein signifikanter Einfluss der Kovariate Awareness auf die Ergebnisse der Extinktionsanalysen der SCR ( $F(1, 114) = 0,067, p = .797$ ).

Um für einen möglichen Einfluss anticholinerg der Medikation auf die Hautleitfähigkeit zu kontrollieren, haben wir die Einnahme anticholinerg wirksamer Medikamente als Kovariaten in die Messwiederholungs-ANOVA aufgenommen. Hierbei zeigt sich kein signifikanter Einfluss in der Präakquisition ( $F(1, 118) = 2,814, p = .096$ ), jedoch in den Phasen Akquisition ( $F(1, 118) = 8,136, p = .005$ ), Generalisierung ( $F(1, 98) = 5,462, p = .021$ ) und Extinktion ( $F(1, 113) = 5,092, p = .026$ ). Die beiden Patientengruppen unterschieden sich nicht hinsichtlich der Verteilung der Einnahme anticholinerg wirksamer Medikamente ( $\chi^2 (1, N = 80) = 0,007; p = .934$ ).

### 3.4 Kontingenzbewusstsein („Awareness“)

In Bezug auf das Bewusstsein über die Kontingenz des Auftretens von CS+ mit dem UCS zeigte sich, dass mit 82,7% die meisten Versuchsteilnehmer in der Lage waren, den CS+ am Ende der Akquisitionsphase korrekt zu identifizieren. Es ergaben sich keine signifikanten Gruppenunterschiede hinsichtlich der Fähigkeit, die Kontingenz korrekt zu erkennen ( $X^2 (2, N=127) = 4,395, p = .111$ ). Es konnten 91,7% der Kontrollen, 76,3% der nicht-ängstlich depressiven Patienten und 78% der ängstlich-depressiven Patienten als bewusst klassifiziert werden.

Ergänzend zum Vorgehen von Schiele et al. (2016) wurde auch für die Ratings nach der zweiten Generalisierungsphase die Klassifikation des Kontingenz-Bewusstseins berechnet, diese sind in der folgenden Übersicht abgebildet:

**Tabelle 17** Übersicht der Teilnehmer, welche als der Kontingenz zwischen CS+ und UCS in Akquisition und Generalisierung bewusst bzw. nicht bewusst klassifiziert wurden

		GENERALISIERUNG		Gesamt
		nicht bewusst	bewusst	
AKQUISITION	nicht bewusst	10	12	22
	bewusst	5	100	105
	Gesamt	15	112	127

Die Verteilung zwischen Akquisition und Generalisierung unterschied sich signifikant ( $X^2 (1, N = 127) = 28,916, p < .001$ ). Deskriptiv wurden nach der Generalisierung mehr Personen als

bewusst klassifiziert als nach der Akquisition ( $n = 105$  bzw.  $n = 112$ ), gleichzeitig gab es auch einige Personen, die zwar nach der Akquisition, aber nicht mehr nach der Generalisierung als bewusst klassifiziert werden konnten. Um zu prüfen, ob die Bewusstheit über die Kontingenz einen Einfluss auf die Ergebnisse haben könnte, wurden in die Analysen der Generalisierungsphase die Bewusstheit als Kovariate einbezogen. Die Ergebnisse wurden aufgrund der besseren Übersichtlichkeit bereits in den entsprechenden Abschnitten berichtet.

### **3.5 Zusammenführung der Ebenen: Zusammenhänge zwischen Generalisierungsgradient und Fragebogenmaßen**

Zunächst wurden für die Variablen Valenz, Arousal und Wahrscheinlichkeitseinschätzung sowie für die Hautleitfähigkeit jeweils der Gradient für jeden Versuchsteilnehmer berechnet. Anschließend wurden pro Variable für jede Gruppe der Mittelwert und die Streuung bestimmt (s. Tabelle 18) und einfaktorielle Varianzanalysen durchgeführt. Diese ergaben einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen für den Valenz-Gradienten ( $F(2, 126) = 5,438$ ,  $p = .005$ ). Bonferroni-adjustierte post-hoc-Tests zeigten signifikante Unterschiede zwischen der Kontrollgruppe und den nicht-ängstlich depressiven Patienten ( $-0,77$ , 95%-CI  $[-1,39, -0,14]$ ,  $p = .011$ ) ebenso wie zwischen den ängstlich- und den nicht-ängstlich depressiven Patienten ( $-0,75$ , 95%-CI  $[-0,10, 1,40]$ ,  $p = .017$ ), jedoch nicht zwischen der Kontrollgruppe und den ängstlich-depressiven Patienten ( $0,02$ , 95%-CI  $[-0,60, 0,63]$ ,  $p = 1$ ).

Signifikante Gruppenunterschiede des linearen Abweichungswertes konnten weder für Arousal ( $F(2, 126) = 1,001$ ,  $p = .370$ ), die Kontingenzzratings ( $F(2, 126) = 0,352$ ,  $p = .704$ ) noch die Hautleitfähigkeit gefunden werden ( $F(2, 122) = 1,801$ ,  $p = .169$ ).

**Tabelle 18** Generalisierungsgradient

<b>Valenz</b>	<b><i>M ± SD</i></b>
Kontrollgruppe	0,43 ± 0,99
Ängstlich-depressive Patienten	0,45 ± 1,23
Nicht-ängstlich depressive Patienten	1,19 ± 1,37
<b>Arousal</b>	
Kontrollgruppe	-0,49 ± 1,06
Ängstlich-depressive Patienten	-0,71 ± 1,15
Nicht-ängstlich depressive Patienten	-0,85 ± 1,37
<b>Wahrscheinlichkeit</b>	
Kontrollgruppe	-1,45 ± 1,84
Ängstlich-depressive Patienten	-1,19 ± 1,61
Nicht-ängstlich depressive Patienten	-1,50 ± 1,90
<b>Hautleitfähigkeit</b>	
Kontrollgruppe	-0,03 ± 0,08
Ängstlich-depressive Patienten	-0,01 ± 0,07
Nicht-ängstlich depressive Patienten	-0,00 ± 0,06

Grad der Abweichung vom linearen Verlauf (van Meurs et al., 2014); *M* = Mittelwert; *SD* = Standardabweichung.

Weiterhin wurden Korrelationsanalysen mit den erhobenen Fragebogenmaßen durchgeführt, um einen Zusammenhang zwischen Generalisierung und diesen zu untersuchen.

Die Korrelationen der Gradienten mit den Subskalen des CTQ ergaben folgende Ergebnisse:

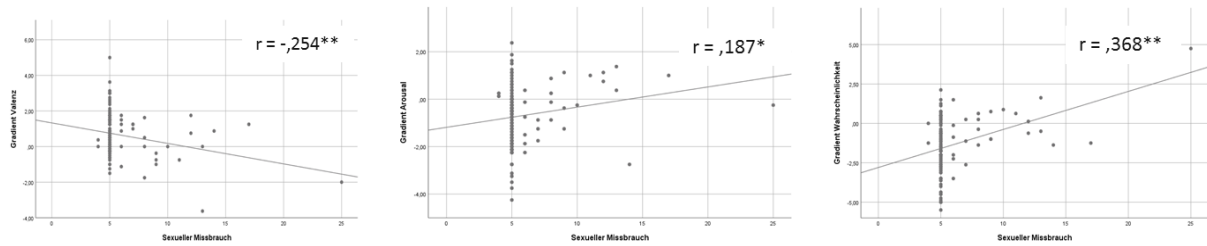
**Tabelle 19** Korrelationsanalysen Generalisierungsgradienten mit Subskalen des Childhood Trauma Questionnaires (CTQ)

		Emotionale Misshandlung	Körperliche Misshandlung	Sexueller Missbrauch	Emotionale Vernachlässigung	Körperliche Vernachlässigung
Gradient Valenz	Pearson Korrelation	-.093	.041	<b>-.254**</b>	-.054	-.140
	Sig. (2-seitig)	.301	.651	<b>.004</b>	.547	.117
Gradient Arousal	Pearson Korrelation	.107	-.081	<b>.187*</b>	.039	.054
	Sig. (2-seitig)	.234	.366	<b>.036</b>	.661	.548
Gradient Wahrscheinlichkeit	Pearson Korrelation	.129	.084	<b>.368**</b>	.131	<b>.214*</b>
	Sig. (2-seitig)	.149	.350	<b>.000</b>	.145	<b>.016</b>
Gradient Hautleitfähigkeit	Pearson Korrelation	-.040	-.033	.073	.014	.104
	Sig. (2-seitig)	.665	.719	.425	.877	.254

\*  $p < .05$ , \*\*  $p < .001$ .

Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass höhere Werte in der CTQ Subskala „sexueller Missbrauch“ einhergehen mit einem niedrigeren Generalisierungsmuster in den Valenzratings und stärkeren, weniger steileren Generalisierungsgradienten im Arousal und den Kontingenzzratings (s. Abbildung 25). Ebenso gehen höhere Werte in der Subskala „körperliche Vernachlässigung“ mit einer stärkeren Generalisierung der Kontingenzzratings einher.

Für den Gesamtwert des CTQ zeigte sich eine signifikante Korrelation mit dem Kontingenzzgradienten ( $r = .208$ ,  $p = .019$ ). Höhere Gesamtwerte in diesem Fragebogen sind also assoziiert mit stärkerer Generalisierung in Bezug auf die Wahrscheinlichkeitseinschätzung für ein Auftreten mit dem UCS.



**Abbildung 25** Streudiagramme für den Zusammenhang der Subskala „sexueller Missbrauch“ des CTQ mit den Generalisierungsgradienten für Valenz, Arousal und Wahrscheinlichkeitseinschätzung (von links nach rechts).

Die Korrelationen der Gradienten mit dem Gesamtwert des PHQ-9 ergaben eine signifikante Korrelation mit dem Hautleitfähigkeitswert ( $r = .188$ ,  $p = .038$ ). Höhere Werte des Depressionsscreenings gehen also einher mit einer stärkeren Generalisierung bzgl. der Hautleitfähigkeit.

### 3.6 Explorative Analysen

In Erweiterung der oben beschriebenen Analysen wurden weitere explorative Analysen durchgeführt, um eventuelle Kritikpunkte zu überprüfen. Zur Überprüfung der Möglichkeit fehlender Effekte aufgrund zu geringer Power wurde ein Vergleich zwischen den gesunden Probanden und einer zusammengefassten Stichprobe aller depressiven Patienten durchgeführt. Weiterhin wurde in einem weiteren Schritt eine Einteilung der depressiven Patienten in ängstlich und nicht-ängstlich depressive Patienten anhand des Angstfragebogens STAI-T vorgenommen, um auszuschließen, dass die angewandte Einteilung mittels des Angst-Somatisierungsindex nicht ausreichend gut zwischen ängstlichen und nicht ängstlichen Patienten differenziert.

### 3.6.1 Vergleich gesunder Probanden mit der Gesamtstichprobe depressiver Patienten

Tabelle 20 Stichprobencharakteristika

	<i>Probanden</i> <i>(n = 48)</i>	<i>Depressive</i> <i>Patienten</i> <i>(n = 81)</i>	<i>p-Wert</i>
Alter ( $M \pm SD$ )	40,94 $\pm$ 13,44	42,75 $\pm$ 13,30	.457
Geschlecht (m: w)	23:25	37:44	.805
Angst-Somatisierungs- index ( $M \pm SD$ )	-	6,73 $\pm$ 2,48	-

$M$  = Mittelwert;  $SD$  = Standardabweichung; m = männlich; w = weiblich.

#### Subjektive Ratings

##### Präakquisition

##### Bewertung der Valenz

Vor der Konditionierung zeigten sich in einer Mixed-Design-ANOVA mit Messwiederholung für die Bewertung der Valenz der gezeigten Stimuli keine signifikanten Effekte für die Innersubjektvariable Stimulustyp ( $F(1, 125) = 0,446, p = .505$ , die Zwischensubjektvariable Gruppe ( $F(2, 125) = 2,103, p = .150$ ) sowie die Interaktion Stimulustyp x Gruppe ( $F(2, 125) = 0,230, p = .633$ ).

##### Bewertung des Arousal

Für die Bewertung des durch die Stimuli erzeugten Arousal ergaben sich folgende Ergebnisse: Es ergaben sich keine signifikanten Effekte für die Innersubjektvariable Stimulustyp ( $F(1, 125) = 0,092, p = .762$ ) oder die Interaktion Stimulustyp x Gruppe ( $F(1, 125) = 0,160, p = .690$ ). Für den Zwischensubjektfaktor Gruppe zeigte sich bezüglich des Arousal ein signifikanter Haupteffekt ( $F(1, 125) = 4,367, p = .039$ ).

Ein post-hoc  $t$ -Test zeigte einen signifikanten Gruppenunterschied zwischen den depressiven Patienten und der Kontrollgruppe ( $M_{\Delta} = -0,66, SD_{\Delta} = 0,32, t(125) = -2,090, p = .039$ ). Bei den depressiven Patienten zeigte sich also bereits vor der Konditionierung ein höheres Arousal als bei den gesunden Kontrollprobanden. Die beiden Gruppen unterschieden sich jedoch nicht in den Arousalbewertungen auf die einzelnen Stimuli ( $p_{CS+} = .055; p_{CS-} = .133$ ).

Um für einen Einfluss dieses Gruppenunterschiedes in den Arousalratings des CS+ auf die weiteren Konditionierungs-, Generalisierungs- und Extinktionsergebnisse zu kontrollieren, wurde ein Mittelwert der Arousalratings in der Präakquisition für jeden Probanden gebildet und dieser in die weiteren Arousal-Analysen als Kovariate einbezogen. Die Kovariate hatte einen signifikanten Einfluss ( $p < .001$  in Akquisition, Generalisierung und Extinktion), die Hinzunahmen führte jedoch nicht zu veränderten Ergebnissen, sodass im Weiteren die Ergebnisse der ursprünglichen Analysen dargestellt werden.

### Wahrscheinlichkeitseinschätzung

In der Prä-Akquisitionsphase zeigten sich für die Einschätzung der Wahrscheinlichkeit, mit der ein Schrei auf die dargestellten Stimuli folgen wird, keine signifikanten Effekte für die Innersubjektvariable Stimulustyp ( $F(1, 125) = 1,027, p = .313$ ), den Zwischensubjektfaktor Gruppe ( $F(1, 125) = 0,337, p = .563$ ) sowie die Interaktion von Stimulustyp x Gruppe ( $F(1, 125) = 0, p = 1$ ).

Die Wahrscheinlichkeitseinschätzung für den späteren CS+ unterschied sich also nicht von der für den CS- und es fanden sich keine Unterschiede der generellen Wahrscheinlichkeitseinschätzungen zwischen den Gruppen.

### Akquisition

#### Bewertung der Valenz

In der Akquisitionsphase zeigten sich in einer Mixed-Design-ANOVA mit Messwiederholung für die Bewertung der Valenz signifikante Haupteffekte für die Innersubjektvariablen Stimulustyp ( $F(1, 125) = 97,022, p < .001$ ) und Phase ( $F(1, 125) = 3,937, p = .049$ ). Für die Zwischensubjektvariable Gruppe zeigte sich kein signifikanter Effekt ( $F(1, 125) = 1,201, p = .275$ ). Der CS- wurde von allen Versuchsteilnehmern als positiver bewertet als der CS+ ( $M_{\Delta} = -2,22, SD_{\Delta} = 2,46, t(126) = -10,174, p < .001$ ). Des Weiteren waren die Valenzbewertungen in Phase 2 im Mittel positiver als die in Phase 1, verfehlten in einem post-hoc durchgeführten t-Test jedoch knapp die Signifikanz ( $M_{\Delta} = -0,20, SD_{\Delta} = 1,16, t(126) = -1,959, p = .052$ ).

Alle weiteren getesteten Interaktionen wurden nicht signifikant (alle  $F_s < 0,777, p_s > .380$ ).

#### Bewertung des Arousal

Für die Bewertung des Arousal ergab sich in der Akquisitionsphase ein signifikanter Haupteffekt für den Faktor Stimulustyp ( $F(1, 125) = 168,768, p < .001$ ). Für die Faktoren Gruppe

( $F(1, 125) = 2,134, p = .147$ ) und Phase ( $F(1, 125) = 0,002, p = .968$ ) zeigten sich keine signifikanten Effekte. Die Interaktion Phase x Gruppe jedoch wurde signifikant ( $F(1, 125) = 4,237, p = .042$ ), für die Interaktion Stimulustyp x Phase zeigte sich ein Trend ( $F(1, 125) = 3,644, p = .059$ ). Die weiteren getesteten Interaktionen waren nicht signifikant (alle  $F_s < 1,602, p_s > .208$ ).

Der Stimulus CS+ wurde unabhängig von der Gruppenzugehörigkeit von allen Versuchsteilnehmern als aufregender bewertet als der CS- ( $M_\Delta = 2,89, SD_\Delta = 2,43, t(126) = -13,384, p < .001$ ). Die Interaktion zwischen Phase x Gruppe ergibt sich daraus, dass die Arousalbewertungen der depressiven Patienten von Phase 1 zu Phase 2 zunahmten, während die der gesunden Kontrollprobanden über den zeitlichen Verlauf abnahmen.

### Wahrscheinlichkeitseinschätzung

In den Einschätzungen der Wahrscheinlichkeit für die Paarung mit dem UCS fanden sich in der Akquisition signifikante Effekte für die Variable Stimulustyp ( $F(1, 125) = 282,254, p < .001$ ) sowie für die Interaktionen Stimulustyp x Phase ( $F(1, 125) = 12,397, p = .001$ ), Stimulustyp x Gruppe ( $F(1, 125) = 9,500, p = .003$ ) und Stimulustyp x Phase x Gruppe ( $F(1, 125) = 4,673, p = .033$ ). Für die Zwischensubjektvariable Gruppe ( $F(1, 125) = 2,648, p = .106$ ) konnte kein signifikanter Effekt gezeigt werden.

Die Dreifachinteraktion zwischen Stimulustyp x Phase x Gruppe ergibt sich aus einer Zunahme der Wahrscheinlichkeitseinschätzung für den CS+ von Phase 1 zu 2 der Akquisition, während sie für den CS- über den zeitlichen Verlauf abnimmt. Bei den gesunden Kontrollprobanden wirkt zusätzlich eine stärkere Diskriminierung zwischen den Stimuli im Gegensatz zur depressiven Stichprobe auf diese Interaktion ein. Weiterhin zeigt sich bei der Kontrollgruppe eine leichte insgesamt Abnahme der Wahrscheinlichkeitseinschätzungen über die Phasen, während sie bei der depressiven Gruppe nahezu gleichblieben.

Für die Innersubjektvariable Phase sowie für die Interaktion Phase x Gruppe ergaben sich keine signifikanten Effekte ( $F_s < 1,237, p_s > .070$ ).

### Generalisierung

#### Bewertung der Valenz

Für die Generalisierungsphase zeigte sich in der Mixed-Design-ANOVA mit Messwiederholung für die Bewertung der Valenz ein hochsignifikanter Haupteffekt Stimulustyp ( $F(2,75,$



343,721) = 61,463,  $p < .001$ ). Die Haupteffekte Phase ( $F(1, 125) = 1,635, p = .203$ ) und Gruppe ( $F(1, 125) = 0,614, p = .435$ ) wurden nicht signifikant.

In post-hoc durchgeführten paarweisen t-Tests ergaben sich nach alpha-Adjustierung folgende Unterschiede zwischen den Stimuli:

**Tabelle 21** post-hoc t-Tests Valenz

	95% Konfidenzintervall der			T	df	Sig. (2-seitig)
	Mittelwert	untere	obere			
CS+ - GS1	-0,791	-1,098	-0,485	-5,107	126	< .001*
CS+ - GS2	-1,984	-2,393	-1,576	-9,608	126	< .001*
CS+ - GS3	-2,638	-3,067	-2,208	-12,157	126	< .001*
CS+ - GS4	-2,575	-3,071	-2,079	-10,269	126	< .001*
CS+ - CS -	-2,665	-3,188	-2,143	-10,102	126	< .001*
GS1 - GS2	-1,193	-1,515	-0,871	-7,333	126	< .001*
GS1 - GS3	-1,847	-2,190	-1,503	-10,636	126	< .001*
GS1 - GS4	-1,784	-2,223	-1,344	-8,038	126	< .001*
CS - - GS1	1,874	1,401	2,347	7,841	126	< .001*
GS2 - GS3	-0,654	-0,891	-0,416	-5,454	126	< .001*
GS2 - GS4	-0,591	-0,952	-0,230	-3,237	126	.002*
CS - - GS2	0,681	0,273	1,089	3,302	126	.001*
GS3 - GS4	0,063	-0,224	0,350	0,434	126	.665
CS - - GS3	0,028	-0,312	0,367	0,161	126	.873
CS - - GS4	0,091	-0,162	0,343	0,709	126	.480

Angegeben sind die Mittelwerte im Valenzrating für die jeweiligen Stimuli, \*  $p$ -Wert unterhalb des Signifikanzniveaus nach Bonferroni-Korrektur.

Dementsprechend unterschieden sich nur die Stimuli GS3 und GS4 signifikant vom CS- sowie voneinander.

Die weiteren getesteten Zweifachinteraktionen wurden ebenso wie die Dreifachinteraktion nicht signifikant (alle  $F$ s < 1,487,  $ps > .203$ ).

Da für die Innersubjekteffekte Stimulustyp und Stimulustyp x Phase eine Verletzung der Voraussetzung der Sphärizität vorlag, wurde eine Greenhouse-Geisser Korrektur der Freiheitsgrade vorgenommen.

### Bewertung des Arousal

In der Generalisierungsphase zeigte sich ein signifikanter Haupteffekt der Innersubjektvariable Stimulustyp ( $F(2,648, 330,938) = 105,488, p < .001$ ). Die getestete Innersubjektvariable Phase

( $F(1, 125) = 1,014, p = .316$ ) verfehlte ebenso wie die Zwischensubjektvariable Gruppe ( $F(1, 125) = 2,669, p = .105$ ) das Signifikanzniveau. Für die Interaktion Stimulustyp x Phase ( $F(4,387, 548,324) = 2,179, p = .064$ ) zeigte sich ein Trend. Die weiteren getesteten Interaktionen wurden nicht signifikant (alle  $Fs < 0,785, ps > .560$ ).

Für den Haupteffekt Stimulustyp ergaben sich nach post-hoc-durchgeführten paarweisen t-Tests folgende Ergebnisse:

**Tabelle 22** post-hoc t-Tests Valenz

95% Konfidenzintervall der						
Differenz						
	Mittelwert	untere	obere	T	df	Sig. (2-seitig)
CS+ - GS1	0,878	0,577	1,179	5,767	126	< .001*
CS+ - GS2	2,339	1,942	2,735	11,671	126	< .001*
CS+ - GS3	2,917	2,483	3,352	13,287	126	< .001*
CS+ - GS4	3,315	2,848	3,782	14,045	126	< .001*
CS+ - CS-	3,390	2,923	3,857	14,358	126	< .001*
GS1 - GS2	1,461	1,158	1,764	9,538	126	< .001*
GS1 - GS3	2,039	1,674	2,405	11,032	126	< .001*
GS1 - GS4	2,437	2,005	2,869	11,157	126	< .001*
CS- - GS1	-2,512	-2,951	-2,072	-11,310	126	< .001*
GS2 - GS3	0,579	0,337	0,820	4,738	126	< .001*
GS2 - GS4	0,976	0,633	1,320	5,626	126	< .001*
CS- - GS2	-1,051	-1,429	-0,673	-5,501	126	< .001*
GS3 - GS4	0,398	0,141	0,654	3,066	126	.003*
CS- -GS3	-0,472	-0,773	-0,172	-3,108	126	.002*
CS- - GS4	-0,075	-0,252	0,102	-0,838	126	.404

Angegeben sind die Mittelwerte im Valenzrating für die jeweiligen Stimuli, \*  $p$ -Wert unterhalb des Signifikanzniveaus nach Bonferroni-Korrektur.

Es unterschieden sich somit bis auf den Vergleich zwischen GS4 und CS- alle Stimuli signifikant voneinander.

Da für die Innersubjekteffekte Stimulustyp und Stimulustyp x Phase eine Verletzung der Voraussetzung der Sphärizität vorlag, wurde eine Greenhouse-Geisser-Korrektur der Freiheitsgrade vorgenommen.

### Wahrscheinlichkeitseinschätzung

In der Wahrscheinlichkeitseinschätzung für das Auftreten des Stimulus gemeinsam mit dem Schrei ergaben sich für die Generalisierungsphase signifikante Effekte für die Variablen Stimulustyp ( $F(3,002, 375,188) = 176,834, p < .001$ ) und Phase ( $F(1, 125) = 21,062, p < .001$ )

sowie die Variable Gruppe ( $F(1, 125) = 5,802, p = .017$ ). Ebenso zeigte sich ein signifikanter Effekt für die Interaktion zwischen Stimulustyp x Phase ( $F(3,862, 482,801) = 13,794, p = .003$ ).

Die signifikante Interaktion zwischen Stimulustyp x Phase ergab sich aus geringeren Wahrscheinlichkeitsbewertungen für Phase 2 im Vergleich zu Phase 1 für alle Stimuli mit Ausnahme der CS+, für welchen die Bewertungen für beide Phasen ähnlich hoch waren. Die gesunde Kontrollgruppe gab für alle Stimuli im Mittel niedrigere Wahrscheinlichkeitseinschätzungen an als die depressiven Patienten ( $M_{\Delta} = -0,70, SD_{\Delta} = 0,299, t(91,24) = -2,347, p < .021$ ).

Die weiteren überprüften Interaktionen wurden nicht signifikant (alle  $F_s < 1,517, p_s > .244$ ).

Da für die Innersubjekteffekte Stimulustyp und Stimulustyp x Phase eine Verletzung der Voraussetzung der Sphärizität vorlag, wurde eine Greenhouse-Geisser-Korrektur der Freiheitsgrade vorgenommen.

## **Extinktion**

### **Bewertung der Valenz**

In der Extinktionsphase zeigten sich für die Bewertungen der Valenz der gezeigten Bilder signifikante Haupteffekte für die Variablen Stimulustyp ( $F(1, 122) = 53,40, p < .001$ ), Gruppe ( $F(1, 122) = 4,875, p = .029$ ) und Phase ( $F(1,841, 224,576) = 3,994, p = .023$ ). Der CS+ ( $M = 4,37, SD = 1,91$ ) wurde von allen Versuchsteilnehmern signifikant positiver wahrgenommen als der CS- ( $M = 6,26, SD = 2,09, t(123) = -7,614, p < .001$ ). Im Mittel bewerteten die depressiven Patienten beide Stimuli negativer als die gesunde Kontrollstichprobe ( $M_{MD} = 5,09, SD_{MD} = 1,38; M_{KG} = 5,67, SD_{KG} = 1,50; t(122) = 2,208, p = .029$ ). Hinsichtlich des Haupteffektes Phase unterschied sich die Bewertung der Valenz zwischen Phase 1 und 2 nach alpha-Adjustierung signifikant voneinander ( $M_{\Delta} = -0,26, SD_{\Delta} = 1,18, t(123) = -2,466, p = .015$ ), nicht jedoch die anderen Phasen im paarweisen Vergleich ( $t_s < -1,962, p_s > .052$ ).

Da für die Innersubjekteffekte Phase und Stimulustyp x Phase eine Verletzung der Voraussetzung der Sphärizität vorlag, wurde eine Greenhouse-Geisser Korrektur der Freiheitsgrade vorgenommen.

Die weiteren überprüften Interaktionen wurden nicht signifikant (alle  $F_s < 2,762, p_s > .069$ ).

### Bewertung des Arousal

Für die Extinktion ergaben sich in der Bewertung des Arousal signifikante Effekte für die Variablen Stimulustyp ( $F(1, 125) = 2,669, p = .105$ ), Phase ( $F(1,836, 224,031) = 13,017, p < .001$ ) und Gruppe ( $F(1, 122) = 11,880, p = .001$ ). Des Weiteren wurde die Interaktion Stimulustyp x Phase ( $F(2, 244) = 8,613, p < .001$ ) signifikant. Die weiteren Interaktionen verfehlten die Signifikanzgrenze (alle  $F_s < 2,394, p_s > .124$ ).

Die signifikante Interaktion zwischen Stimulustyp x Phase war bedingt durch eine stärkere Abnahme der Bewertungen des CS+ über die Phasen im Vergleich zum CS-, für welchen die Bewertungen in allen Phasen auf einem ähnlichen Niveau verblieben. Für beide Stimuli zeigten sich im Mittel höhere Arousalbewertungen der depressiven Patienten im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe ( $M_{\Delta} = -0,97, SD_{\Delta} = 0,28, t(122) = -3,447, p = .001$ ).

Da für die Innersubjektvariable Phase eine Verletzung der Voraussetzung der Sphärizität vorlag, wurde eine Greenhouse-Geisser Korrektur der Freiheitsgrade vorgenommen.

### Wahrscheinlichkeitseinschätzung

In der Einschätzung der Wahrscheinlichkeit für das Auftreten mit dem UCS ergaben sich für die Extinktion signifikante Haupteffekte für die Variablen Stimulustyp ( $F(1, 122) = 132,634, p < .001$ ), Phase ( $F(1,870, 228,115) = 36,887, p < .001$ ) und Gruppe ( $F(1, 122) = 10,146, p = .002$ ). Weiterhin zeigten sich signifikante Interaktionen zwischen Stimulustyp x Phase ( $F(1,664, 203,054, p < .001$ ) und Stimulustyp x Gruppe ( $F(1, 122) = 4,223, p = .042$ ). Die weiteren Interaktionen wurden nicht signifikant (alle  $F_s < 1,615, p_s > .205$ ).

Die depressiven Patienten bewerten die Wahrscheinlichkeit im Vergleich zur Kontrollgruppe höher, diese Differenz war für den CS+ stärker ausgeprägt als für den CS-, woraus die signifikante Interaktion zwischen Stimulustyp x Gruppe resultierte. Die signifikante Interaktion zwischen Stimulustyp x Phase ergab sich aus einer stärkeren Abnahme der Kontingenzbewertungen des CS+ im Vergleich zum CS- über die 3 Phasen.

Da für die Innersubjekteffekte Phase und Stimulustyp x Phase eine Verletzung der Voraussetzung der Sphärizität vorlag, wurde eine Greenhouse-Geisser-Korrektur der Freiheitsgrade vorgenommen.

## Hautleitfähigkeit

### Präakquisition

Für die Hautleitfähigkeit ergaben sich in der Präakquisition keine signifikanten Effekte für die Variablen Stimulustyp ( $F(1, 121) = 0,603, p = .439$ ), Gruppe ( $F(2, 121) = 3,317, p = .071$ ) sowie die Interaktion Stimulustyp x Gruppe ( $F(1, 121) = 0,00, p = .995$ ). Die Reaktionen in der Hautleitfähigkeit auf den späteren CS+ sowie den CS- unterschieden sich zu Beginn des Paradigmas somit nicht zwischen den Stimuli und zwischen den untersuchten Gruppen.

### Akquisition

In der Akquisitionsphase zeigte sich ein signifikanter Effekt der Variablen Stimulustyp ( $F(1, 121) = 9,590, p = .002$ ) und Phase ( $F(1, 121) = 51,610, p < .001$ ). Es fanden sich keine signifikanten Gruppenunterschiede ( $F(1, 121) = 0,988, p = .322$ ) und auch alle getesteten Interaktionen ergaben keine signifikanten Effekte (alle  $F_s < 0,773$ , alle  $p_s > .072$ ).

In der Hautleitfähigkeit zeigte sich über alle Versuchsteilnehmer eine höhere Reaktion auf den CS+ im Vergleich zum CS- ( $M_\Delta = 0,05, SD_\Delta = 0,18, t(122) = 3,174, p = .002$ ). Zudem waren die Hautleitfähigkeitsreaktionen in der zweiten Phase signifikant geringer im Vergleich zur ersten Phase ( $M_\Delta = 0,11, SD_\Delta = 0,17, t(126) = 7,480, p < .001$ ).

Bezüglich der Verteilung der „SCR-nonresponder“ ergaben sich folgende Ergebnisse:

**Tabelle 23** Verteilung der responder und nicht-responder in der SCR über die untersuchten Gruppen sowie Gesamt

	Non-responder	responder	Gesamt
Probanden	2	46	48
Depressive Patienten	1	78	79
Gesamt	3	124	127

Die Verteilung der nicht-responder unterschied sich nicht-signifikant zwischen den Gruppen ( $\chi^2(1, N = 127) = 1,09, p = .297$ ). Aufgrund der geringen Anzahl der nicht-responder wurden diese nicht für die Analysen ausgeschlossen, da sonst die Daten der subjektiven Ratings sowie der Fragebögen ebenfalls nicht hätten genutzt werden können.

## Generalisierung

In der Generalisierungsphase zeigte sich ein signifikanter Haupteffekt Stimulustyp ( $F(3,171, 320,244) = 10,215, p < .001$ ). Alle weiteren getesteten Haupteffekte und Interaktionen waren nicht signifikant (alle  $F$ s  $< 3,039$ , alle  $p$ s  $> .084$ ).

Da für den Innersubjekteffekt Stimulustyp eine Verletzung der Voraussetzung der Sphärizität vorlag, wurde eine Greenhouse-Geisser-Korrektur der Freiheitsgrade vorgenommen.

In post-hoc durchgeführten  $t$ -Tests zeigten sich folgende Ergebnisse für die Vergleiche der Stimuli miteinander in der Hautleitfähigkeitsreaktion:

**Tabelle 24** SCR Generalisierung

	95% Konfidenzintervall der			T	df	Sig. (2-seitig)
	Mittelwert	untere	obere			
CS+ - GS1	0,024	-0,0041	0,051	1,689	111	.094
CS+ - GS2	0,064	0,0364	0,091	4,621	113	< .001*
CS+ - GS3	0,071	0,034	0,108	3,791	111	< .001*
CS+ - GS4	0,063	0,026	0,099	3,410	111	.001*
CS+ - CS -	0,081	0,042	0,119	4,154	112	< .001*
GS1 - GS2	0,040	0,015	0,065	3,212	113	.002*
GS1 - GS3	0,053	0,024	0,082	3,663	111	< .001*
GS1 - GS4	0,045	0,018	0,072	3,275	111	.001*
GS1 - CS -	0,060	0,033	0,088	4,305	111	< .001*
GS2 - GS3	0,008	-0,016	0,032	0,644	116	.521
GS2 - GS4	0,004	-0,021	0,029	0,330	113	.742
GS2 - CS -	0,016	-0,007	0,038	1,337	116	.184
GS3 - GS4	-0,007	-0,031	0,018	-0,534	113	.595
GS3 - CS -	0,007	-0,014	0,028	0,664	115	.508
GS4 - CS -	0,012	-0,008	0,031	1,159	113	.249

\*  $p$ -Wert unterhalb des Signifikanzniveaus nach Bonferroni-Korrektur.

Diese paarweisen Vergleiche legen eine Generalisierung von CS+ auf GS1 nahe. Weiterhin scheint eine Generalisierung ausgehend vom CS- bis hin zum GS2 stattgefunden zu haben, da hier die paarweisen Vergleiche mit dem CS-, aber auch zwischen den Stimuli GS2 bis GS4, nicht signifikant wurden.

## **Extinktion**

In der Extinktionsphase wurde der Faktor Stimulustyp ( $F(1, 116) = 41,939, p < .001$ ) ebenfalls als einzige Variable oder Interaktion signifikant (alle weiteren  $F_s < 0,889$ , alle  $p_s > .392$ ).

In post-hoc-t-Tests unterschieden sich CS+ und CS- sowohl im Mittel signifikant voneinander ( $M_\Delta = 0,06, SD_\Delta = 0,11, t(117) = 6,512, p < .001$ ), als auch in allen 3 Phasen (s. Tabelle 16 bei Hauptanalyse).

### **3.6.2 Einteilung der depressiven Patienten in hoch- und niedrig-ängstlich anhand des STAI-T-Mediansplit**

Die Einteilung in niedrig- und hoch-ängstlich erfolgte durch einen Mediansplit des STAI-T bei den depressiven Patienten. Hierbei ergab sich ein Wert von 59,5. Depressive Patienten mit einem niedrigeren Wert im STAI-T wurden als niedrig-ängstlich, Patienten mit einem höheren Wert als hoch-ängstlich eingeordnet.

**Tabelle 25** Stichprobencharakteristika

	<b><i>Probanden</i></b>	<b><i>Hoch-ängstlich- depressive Patienten</i></b>	<b><i>Niedrig- ängstlich depressive Patienten</i></b>	<b><i>p-Wert</i></b>
	<b><i>(n = 48)</i></b>	<b><i>(n = 39)</i></b>	<b><i>(n = 41)</i></b>	
Alter ( $M \pm SD$ )	40,94 $\pm$ 13,44	42,44 $\pm$ 14,21	43,46 $\pm$ 12,41	.669
Geschlecht (m: w)	23:25	16:23	21:20	.648
Angst-Somatisierungs- index ( $M \pm SD$ )	-	6,95 $\pm$ 2,50	6,51 $\pm$ 2,54	.437

$M$  = Mittelwert;  $SD$  = Standardabweichung; m = männlich; w = weiblich.

## **Subjektive Ratings**

### **Präakquisition**

#### **Bewertung der Valenz**

In einer Mixed-Design-ANOVA mit Messwiederholung zeigten sich für die Bewertung der Valenz der gezeigten Stimuli vor der Konditionierung keine signifikanten Effekte für die Innersubjektvariable Stimulustyp ( $F(1, 123) = 0,722, p = .397$ ), die Zwischensubjektvariable

Gruppe ( $F(2, 123) = 1,229, p = .296$ ) sowie die Interaktion Stimulustyp x Gruppe ( $F(2, 123) = 0,133, p = .875$ ).

#### Bewertung des Arousal

Für die Bewertung des durch die Stimuli erzeugten Arousal ergaben sich folgende Ergebnisse: Es ergaben sich keine signifikanten Effekte für die Innersubjektvariable Stimulustyp ( $F(1, 123) = 0,168, p = .683$ ) oder die Interaktion Stimulustyp x Gruppe ( $F(2, 123) = 0,398, p = .672$ ). Für den Zwischensubjektfaktor Gruppe zeigte sich bezüglich des Arousal ebenfalls kein signifikanter Haupteffekt ( $F(1, 123) = 2,456, p = .090$ ).

#### Wahrscheinlichkeitseinschätzung

In der Prä-Akquisitionsphase zeigten sich für die Einschätzung der Wahrscheinlichkeit, mit der ein Schrei auf die dargestellten Stimuli folgen wird, keine signifikanten Effekte für die Innersubjektvariable Stimulustyp ( $F(1, 123) = 1,075, p = .302$ ), den Zwischensubjektfaktor Gruppe ( $F(2, 123) = 0,617, p = .541$ ) sowie die Interaktion von Stimulustyp x Gruppe ( $F(2, 123) = 0,028, p = .973$ ).

#### **Akquisition**

##### Bewertung der Valenz

In der Akquisitionsphase zeigte sich für die Bewertung der Valenz in einer Mixed-Design-ANOVA mit Messwiederholung ein signifikanter Haupteffekt für die Innersubjektvariable Stimulustyp ( $F(1, 123) = 98,974, p < .001$ ). Für die Variable Phase ergab sich ein Trend ( $F(1, 123) = 3,618, p = .059$ ). Für die Zwischensubjektvariable Gruppe zeigte sich kein signifikanter Effekt ( $F(2, 123) = 0,812, p = .446$ ).

Alle weiteren getesteten Interaktionen wurden nicht signifikant (alle  $F_s < 1,256, p_s > .288$ ).

##### Bewertung des Arousal

Für die Bewertung des Arousal ergab sich in der Akquisitionsphase ein signifikanter Haupteffekt für den Faktor Stimulustyp ( $F(1, 123) = 170,481, p < .001$ ). Für die Faktoren Gruppe ( $F(1, 123) = 1,102, p = .335$ ) und Phase ( $F(1, 123) = 0,570, p = .452$ ) zeigten sich keine signifikanten Effekte. Die Interaktion Phase x Gruppe jedoch wurde signifikant ( $F(2, 123) = 3,370, p = .038$ ). Die weiteren getesteten Interaktionen ergaben keine signifikanten Ergebnisse (alle  $F_s < 2,517, p_s > .085$ ).



## Wahrscheinlichkeitseinschätzung

In den Einschätzungen der Wahrscheinlichkeit für die Paarung mit dem UCS fanden sich in der Akquisition signifikante Effekte für die Variable Stimulustyp ( $F(1, 123) = 254,765, p < .001$ ) sowie für die Interaktionen Stimulustyp x Phase ( $F(1, 123) = 18,745, p < .001$ ) und Stimulustyp x Gruppe ( $F(2, 123) = 4,867, p = .009$ ). Für die Zwischensubjektvariable Gruppe ( $F(2, 123) = 3,646, p = .029$ ) konnte ebenfalls ein signifikanter Effekt gezeigt werden.

Bonferroni-korrigierte post-hoc Tests zeigten signifikante Unterschiede zwischen den Patienten mit einem niedrigen STAI-T-Wert und der Kontrollgruppe (0,69, 95%-CI [0,03, 1,35,  $p = .038$ ]). Zwischen den Patienten mit einem hohen Wert im STAI-T sowie der Kontrollgruppe (0,08, 95%-CI [-0,58, 0,74],  $p = .1$ ) sowie zwischen den Patienten mit niedrigen und denen mit einem hohen Wert im STAI-T (0,61, 95%-CI [-0,09, 1,30],  $p = .107$ ) fanden sich keine signifikanten Unterschiede.

Die signifikante Interaktion zwischen Stimulustyp x Phase entsteht durch einen Anstieg der Wahrscheinlichkeitsbewertung für den CS+ von Phase 1 zu 2, während die Wahrscheinlichkeitseinschätzung für den CS- im Verlauf der Akquisition abnimmt. Zusätzlich schätzten die gesunden Kontrollprobanden die Wahrscheinlichkeit beim CS- als geringer und für den CS+ als höher als die beiden Patientengruppen ein. Zwischen den Patientengruppen unterschied sich das Verhältnis der Wahrscheinlichkeitsbewertungen von CS+ und CS- hingegen kaum.

Die weiteren Ergebnisse wurden nicht signifikant (alle  $F_s < 2,350, p_s > .100$ ).

## Generalisierung

### Bewertung der Valenz

Für die Generalisierungsphase zeigte sich in der Mixed-Design-ANOVA mit Messwiederholung für die Bewertung der Valenz ein hochsignifikanter Haupteffekt Stimulustyp ( $F(2,702, 332,336) = 66,091, p < .001$ ). Die Haupteffekte Phase ( $F(1, 123) = 1,772, p = .186$ ) und Gruppe ( $F(2, 123) = 0,294, p = .746$ ) wurden nicht signifikant.

Paarweise Vergleiche zwischen den Stimuli mithilfe von post-hoc t-Tests sind analog zu den oben beschriebenen, da die Haupteffekte nicht durch die unterschiedliche Gruppeneinteilung verändert werden, sodass die Ergebnisse nicht erneut berichtet werden.

Die weiteren getesteten Zweifachinteraktionen wurden ebenso wie die Dreifachinteraktion nicht signifikant (alle  $F_s < 1,887, p_s > .109$ ).

Da für die Innersubjekteffekte Stimulustyp und Stimulustyp x Phase eine Verletzung der Voraussetzung der Sphärizität vorlag, wurde eine Greenhouse-Geisser Korrektur der Freiheitsgrade vorgenommen.

#### Bewertung des Arousal

In der Generalisierungsphase zeigten sich hinsichtlich der Bewertung des Arousal signifikante Ergebnisse für den Innersubjekteffekt Stimulustyp ( $F(2,625, 322,904) = 113,837, p < .001$ ) und die Interaktion zwischen Stimulustyp x Phase ( $F(4,391, 540,132) = 2,649, p = .028$ ). Der Innersubjekteffekt Phase wurde nicht signifikant ( $F(1, 123) = 1,445, p = .232$ ) ebenso wie der Zwischensubjektfaktor Gruppe ( $F(2, 123) = 1,253, p = .289$ ). Die weiteren getesteten Interaktionen ergaben keine signifikanten Ergebnisse (alle  $F_s < 1,054, p_s > .396$ ).

Die signifikante Interaktion zwischen Stimulustyp x Phase ergab sich aus einer Zunahme des Arousal für den CS+ von der ersten zur zweiten Generalisierungsphase, während die Arousalbewertungen für die anderen Stimuli von der ersten zur zweiten Phase abnahmen bzw. auf dem gleichen Niveau verblieben.

Da für die Innersubjekteffekte Stimulustyp und Stimulustyp x Phase eine Verletzung der Voraussetzung der Sphärizität vorlag, wurde eine Greenhouse-Geisser Korrektur der Freiheitsgrade vorgenommen.

#### Wahrscheinlichkeitseinschätzung

In der Generalisierungsphase ergaben sich für die Wahrscheinlichkeitseinschätzungen für das Auftreten des Stimulus gemeinsam mit dem Schrei signifikante Effekte für die Variablen Stimulustyp ( $F(3, 368,982) = 188,993, p < .001$ ) und Phase ( $F(1, 123) = 25,943, p < .001$ ) sowie die Variable Gruppe ( $F(2, 123) = 3,473, p = .034$ ). Ebenso zeigte sich ein signifikanter Effekt für die Interaktion zwischen Stimulustyp x Phase ( $F(3,881, 477,352) = 4,991, p = .001$ ).

Bonferroni-korrigierte post-hoc Tests zeigten signifikante Unterschiede zwischen den Patienten mit einem niedrigen STAI-T-Wert und der Kontrollgruppe (0,88, 95%-CI [0,05, 1,71],  $p = .035$ ). Es fanden sich jedoch keine signifikanten Unterschiede zwischen den Patienten mit einem hohen Wert im STAI-T sowie der Kontrollgruppe (0,58, 95%-CI [-0,25, 1,41],  $p = .274$ ) sowie zwischen den Patienten mit niedrigen und denen mit einem hohen Wert im STAI-T (0,29, 95%-CI [-0,58, 1,17],  $p = 1.000$ ). Die weiteren überprüften Interaktionen wurden nicht signifikant (alle  $F_s < 1,342, p_s > .204$ ).

Da für die Innersubjekteffekte Stimulustyp und Stimulustyp x Phase eine Verletzung der Voraussetzung der Sphärizität vorlag, wurde eine Greenhouse-Geisser-Korrektur der Freiheitsgrade vorgenommen.

## **Extinktion**

### Bewertung der Valenz

In der Extinktionsphase zeigten sich für die Bewertungen der Valenz der gezeigten Bilder signifikante Haupteffekte für die Variablen Stimulustyp ( $F(1, 120) = 57,039, p < .001$ ) und Phase ( $F(1,845, 221,365) = 3,176, p = .048$ ). Für den Zwischensubjekteffekt Gruppe zeigte sich kein signifikanter Einfluss ( $F(2, 120) = 2,618, p = .077$ ).

Da für die Innersubjekteffekte Phase und Stimulustyp x Phase eine Verletzung der Voraussetzung der Sphärizität vorlag, wurde eine Greenhouse-Geisser Korrektur der Freiheitsgrade vorgenommen. Die weiteren überprüften Interaktionen wurden nicht signifikant (alle  $F_s < 1,769, p_s > .172$ ).

### Bewertung des Arousal

Für die Extinktion ergaben sich in der Bewertung des Arousal signifikante Effekte für die Variablen Stimulustyp ( $F(1, 120) = 128,432, p < .001$ ), Phase ( $F(31,340, 267,038) = 14,084, p < .001$ ) und Gruppe ( $F(2, 120) = 5,906, p = .004$ ). Des Weiteren wurde die Interaktion Stimulustyp x Phase ( $F(2, 240) = 9,775, p < .001$ ) signifikant. Die weiteren getesteten Interaktionen verfehlten die Signifikanzgrenze (alle  $F_s < 1,801, p_s > .129$ ).

Die signifikante Interaktion zwischen Stimulustyp x Phase war bedingt durch eine stärkere Abnahme der Bewertungen des CS+ über die drei untersuchten Phasen im Vergleich zum CS-, für welchen die Bewertungen in allen drei Phasen auf einem ähnlichen Niveau waren. Bonferroni-korrigierte post-hoc Tests zeigten signifikante Unterschiede zwischen den Patienten mit einem niedrigen STAI-T-Wert und der Kontrollgruppe (0,88, 95%-CI [0,06, 1,69,  $p = .030$ ]) sowie zwischen den Patienten mit einem hohen Wert im STAI-T sowie der Kontrollgruppe (1,06, 95%-CI [0,24, 1,88],  $p = .006$ ). Es fanden sich jedoch keine signifikanten Unterschiede zwischen den Patienten mit niedrigen und denen mit einem hohen Wert im STAI-T (-0,19, 95%-CI [-1,05, 0,68],  $p = 1.000$ ).

Da für die Innersubjektvariable Phase eine Verletzung der Voraussetzung der Sphärizität vorlag, wurde eine Greenhouse-Geisser Korrektur der Freiheitsgrade vorgenommen.

## Wahrscheinlichkeitseinschätzung

In der Extinktion ergaben sich für die Einschätzung der Wahrscheinlichkeit signifikante Haupteffekte für die Variablen Stimulustyp ( $F(1, 120) = 155,685, p < .001$ ), Phase ( $F(1,872, 224,669) = 34,808, p < .001$ ) und Gruppe ( $F(2, 120) = 5,157, p = .007$ ). Weiterhin zeigte sich eine signifikante Interaktion zwischen Stimulustyp x Phase ( $F(1,664, 197,300) = 12,828, p < .001$ ). Die weiteren getesteten Interaktionen wurden nicht signifikant (alle  $F_s < 2,309, p_s > .104$ ).

Bonferroni-korrigierte post-hoc Tests zeigten signifikante Unterschiede zwischen den Patienten mit einem niedrigen STAI-T-Wert und der Kontrollgruppe (1,16, 95%-CI [0,16, 2,16,  $p = .017$ ]) sowie zwischen den Patienten mit einem hohen Wert im STAI-T sowie der Kontrollgruppe (1,09, 95%-CI [0,08, 2,11],  $p = .029$ ). Es fanden sich jedoch keine signifikanten Unterschiede zwischen den Patienten mit niedrigen und denen mit einem hohen Wert im STAI-T (0,07, 95%-CI [-1,00, 1,13],  $p = 1$ ). Die signifikante Interaktion zwischen Stimulustyp x Phase ergab sich aus einer stärkeren Abnahme der Kontingenzbewertungen des CS+ im Vergleich zum CS- über die 3 Phasen.

Da für die Innersubjekteffekte Phase und Stimulustyp x Phase eine Verletzung der Voraussetzung der Sphärizität vorlag, wurde eine Greenhouse-Geisser-Korrektur der Freiheitsgrade vorgenommen.

## Hautleitfähigkeit

### Präakquisition

Für die Hautleitfähigkeit ergaben sich in der Präakquisition keine signifikanten Effekte für die Variablen Stimulustyp ( $F(1, 119) = 0,752, p = .387$ ), Gruppe ( $F(2, 119) = 2,106, p = .126$ ) sowie die Interaktion Stimulustyp x Gruppe ( $F(2, 119) = 0,803, p = .451$ ).

### Akquisition

In der Akquisitionsphase zeigte sich ein signifikanter Effekt der Variablen Stimulustyp ( $F(1, 119) = 9,248, p = .003$ ) und Phase ( $F(1, 119) = 49,283, p < .001$ ). Es fanden sich keine signifikanten Gruppenunterschiede ( $F(2, 119) = 1,629, p = .200$ ) und auch alle getesteten Interaktionen ergaben keine signifikanten Effekte (alle  $F_s < 1,864$ , alle  $p_s > .160$ ).

In der Hautleitfähigkeit zeigte sich über alle Versuchsteilnehmer eine höhere Reaktion auf den CS+ im Vergleich zum CS- ( $M_\Delta = 0,05, SD_\Delta = 0,18, t(122) = 3,174, p = .002$ ). Zudem waren die

Hautleitfähigkeitsreaktionen in der zweiten Phase signifikant geringer im Vergleich zur ersten Phase ( $M_{\Delta} = 0,11$ ,  $SD_{\Delta} = 0,17$ ,  $t(126) = 7,480$ ,  $p < .001$ ).

Bezüglich der Verteilung der „SCR-nonresponder“ ergaben sich folgende Ergebnisse:

**Tabelle 26** Verteilung der responder und nicht-responder in der SCR über die untersuchten Gruppen sowie Gesamt

	Non-responder	responder	Gesamt
Probanden	2	46	48
Niedrige Werte STAI-T	1	38	39
Hohe Werte STAI-T	0	39	39
Gesamt	3	123	126

Die Verteilung der nicht-responder unterschied sich nicht-signifikant zwischen den Gruppen ( $\chi^2(2, N = 126) = 1,615$ ,  $p = .446$ ). Aufgrund der geringen Anzahl der nicht-responder wurden diese nicht für die Analysen ausgeschlossen, da sonst die Daten der subjektiven Ratings sowie der Fragebögen ebenfalls nicht hätten genutzt werden können.

### **Generalisierung**

In der Generalisierungsphase zeigte sich ein signifikanter Haupteffekt Stimulustyp ( $F(3,143, 311,172) = 9,113$ ,  $p < .001$ ). Es fanden sich keine signifikanten Gruppenunterschiede ( $F(2, 99) = 1,480$ ,  $p = .233$ ). Alle weiteren getesteten Haupteffekte und Interaktionen waren nicht signifikant (alle  $F_s < 1,083$ , alle  $p_s > .301$ ).

Da für den Innersubjekteffekt Stimulustyp eine Verletzung der Voraussetzung der Sphärizität vorlag, wurde eine Greenhouse-Geisser-Korrektur der Freiheitsgrade vorgenommen.

### **Extinktion**

In der Extinktionsphase wurde der Faktor Stimulustyp ( $F(1, 114) = 41,667$ ,  $p < .001$ ) ebenfalls als einzige Variable oder Interaktion signifikant (alle weiteren  $F_s < 1,612$ , alle  $p_s > .172$ ). Es fanden sich keine signifikanten Gruppenunterschiede ( $F(2, 114) = 0,867$ ,  $p = .423$ ).

## 4 Diskussion

### 4.1 Präakquisition und Akquisition

Die in den Hypothesen formulierten erwarteten Gruppenunterschiede zwischen ängstlich- und nicht ängstlich-depressiven Patienten in der Stärke der Furchtkonditionierung konnten nicht bestätigt werden. Auch in Bezug auf die Reaktion auf den CS+ ergaben sich keine Gruppenunterschiede zwischen den Patientengruppen und der Kontrollgruppe. Es konnte jedoch eine erhöhte Furchtreaktion auf den CS- bei beiden Patientengruppen im Vergleich zur Kontrollgruppe gezeigt werden.

In dem durchgeführten differentiellen Konditionierungsparadigma waren vor der Durchführung der Konditionierung in der Präakquisitionsphase keine Unterschiede in der Wahrnehmung der dargebotenen Stimuli hinsichtlich der Valenzeinschätzung sowie der Einschätzung der Wahrscheinlichkeit der Darbietung mit dem unkonditionierten Stimulus vorhanden. In Bezug auf die Arousaleinschätzung der dargebotenen Stimuli bewerteten die Patienten mit ängstlicher Depression beide dargebotenen Stimuli als aufregender im Vergleich zu den beiden anderen untersuchten Gruppen. Ein Einfluss auf die Analysen der nachfolgenden Phasen wurde überprüft und konnte ausgeschlossen werden. Auch die objektiven Daten durch Erfassung der Hautleitfähigkeitsreaktion deuteten nicht auf Unterschiede in der Reaktion auf die beiden Stimuli hin, sodass geschlussfolgert werden kann, dass die beiden Stimuli vor der Konditionierung hinsichtlich der erhobenen Maße als nicht unterschiedlich wahrgenommen werden.

Die Ergebnisse der anschließend durchgeführten differentiellen Konditionierung mit einem „Gefahrenstimulus“ (CS+) und einem „Sicherheitssignal“ (CS-) zeigten zunächst, dass eine erfolgreiche Konditionierung in allen drei untersuchten Gruppen stattgefunden hat. Die konditionierten Reaktionen auf den CS+ unterschieden sich signifikant von denen auf den CS-. Hinsichtlich der konditionierten Reaktion auf den CS+ zeigten sich in den Valenz- und Arousalbewertungen keine Unterschiede zwischen den Gruppen. Gleichzeitig zeigte sich hinsichtlich der Wahrscheinlichkeitseinschätzung, dass die Patienten mit ängstlicher Depression ebenso wie die Patienten mit nicht-ängstlicher Depression die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten des Sicherheitsstimulus gepaart mit dem konditionierten Stimulus im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant höher einschätzten. Dieses Ergebnis deutet auf ein beeinträchtigtes Sicherheitslernen bei beiden Patientengruppen hin. Der Befund steht im Einklang mit zwei Metaanalysen, welche diese geschwächten inhibitorischen Assoziationen in Diskriminationsstudien bei Patienten mit Angststörungen zeigten (Duits et al., 2015; Lissek et al., 2005). Entsprechend der Metaanalyse von Lissek et al. (2005) fand sowohl bei Patienten als

auch bei Kontrollen assoziatives Lernen statt. Die Patienten waren jedoch nicht in der Lage, die Furchtreaktionen auf den Sicherheitsstimulus zu unterdrücken.

In Bezug auf die Untersuchung der Furchtkonditionierung bei Depression ist das von uns gefundene Ergebnis als eher konträr zu bisherigen Befunden einzuordnen, welche keinen Effekt von Depression auf die Konditionierung zeigten (Jovanovic et al., 2010; Kuehl et al., 2019; Kuhn et al., 2014). Möglicherweise ist dies erklärbar durch eine verringerte Vergleichbarkeit der Ergebnisse aufgrund der Verwendung unterschiedlicher physiologischer Maße. Während in dieser Studie die Hautleitfähigkeit erhoben wurde, verwendeten die genannten Studien den Fear-potentiated Startle als physiologisches Maß der Furchtkonditionierung. Dibbets, van den Broek, and Evers (2014) wiederum, welche ebenfalls die Hautleitfähigkeit erhoben hatten, fanden eine erhöhte diskriminative physiologische Reaktion während der Akquisition. Die Verwendung einer nicht-klinischen Stichprobe wiederum verringert die Vergleichbarkeit der Ergebnisse mit denen der hier beschriebenen Studie.

In Bezug auf die Vergleichbarkeit der Ergebnisse muss weiterhin berücksichtigt werden, dass in den oben genannten Studien geometrische Figuren als Stimuli verwendet wurden. Im Gegensatz dazu verwendeten wir affektive soziale Stimuli in Form von Gesichtern. Es konnte bereits gezeigt werden, dass die Verwendung sozial relevanter Stimuli zu einer erhöhten Furchtkonditionierung im Vergleich zu nicht relevanten Stimuli beiträgt (Lissek, Levenson, et al., 2008). Hierfür scheinen spezifische assoziative Prozesse und weniger unspezifisches, durch die Stimuli ausgelöstes Arousal, bedeutsam zu sein. Auch scheinen Gesichter als Stimuli besser geeignet zu sein als z.B. geometrische Figuren oder farbige Lichter, da sie evolutionär gesehen eher mit aversiven Ereignissen verknüpft sind (Lissek et al., 2005). Evolutionär vorbereitete Stimuli sind assoziiert mit schnellerem Lernen, stärkeren konditionierten Reaktionen und größerer Resistenz gegenüber Extinktion (Öhman & Mineka, 2001). Die Verwendung von Gesichtern ergab in der Akquisition die maßgeblichsten Effektstärken (Lissek et al., 2005). Aus diesem Grund ist anzunehmen, dass die von uns verwendeten Stimuli relevanter für die Untersuchung bei Patienten mit Depression und Ängstlichkeit sind. Dennoch wäre ein Vergleich mit einer Kontrollgruppe mit geometrischen Figuren nötig, um diese Unterschiede zu zeigen.

Nissen et al. (2010) zeigten in ihrer Untersuchung Ergebnisse einer stärkeren Furchtkonditionierung bei depressiven Patienten, gemessen mithilfe der Hautleitfähigkeit. Gegensätzlich zu unseren Ergebnissen fanden sie jedoch keine Unterschiede in den Kontingenzzratings zwischen gesunden Kontrollpersonen und stationär behandelten depressiven Patienten. Die Autoren beschreiben ihre Ergebnisse im Sinne eines erhöhten diskriminativen Ansprechens des autonomen Nervensystems. Im Sinne einer von ihnen postulierten Neuroplastizitätshypothese wird der Befund auf Grundlage eines hyperplastischen emotionalen

Systems bei Patienten mit Depression eingeordnet. Diese Hypothese steht jedoch im starken Gegensatz zu zahlreichen Befunden beeinträchtigter kognitiver Fähigkeiten wie der exekutiven Funktionen oder Defiziten im Gedächtnisbereich (Hammar & Årdal, 2009; Kaczmarczyk, Wingenfeld, Kuehl, Otte, & Hinkelmann, 2018; Porter, Bourke, & Gallagher, 2007). Diesen Befunden folgend ordnen Otto et al. (2014) die von Ihnen gefundenen verminderten konditionierten Reaktionen bei Depression ein.

In einer aktuellen Studie fanden Park et al. (2018) wiederum einen Zusammenhang zwischen dem Level an Depressivität und der Stärke der konditionierten Furcht auf den CS+. Jedoch wurde in dieser Studie eine nicht-klinische Stichprobe untersucht, sodass die Generalisierbarkeit der Ergebnisse auf depressive Patienten eingeschränkt ist. Weiterhin wurden hier als Stimuli Naturbilder verwendet, welche entsprechend der oben benannten Befunde hinsichtlich der Spezifität für Depression und Angststörungen kritisch zu diskutieren sind.

Auch in der Hautleitfähigkeitsreaktion zeigten unsere Ergebnisse eine erfolgreiche Konditionierung anhand eines signifikanten Unterschiedes zwischen den Reaktionen auf die Stimuli. Erneut gab es keine Unterschiede in den Reaktionen zwischen den untersuchten Gruppen. Übereinstimmend mit unseren Ergebnissen der Valenz- und Arousalbewertung sowie der Hautleitfähigkeit fanden Jovanovic et al. (2010) keinen Effekt von Depressionen auf die Furchtkonditionierung bei einer klinischen Stichprobe depressiver Patienten, ebenso wie Kuehl et al. (2019) in einer aktuellen Studie mit depressiven Patienten. Studien zeigen einen möglichen Einfluss anticholinergischer Medikation auf die Hautleitfähigkeit (Boucsein et al., 2012). Da die in dieser Studie untersuchten Patienten in einem naturalistischen Studiendesign behandelt wurden, erhielten einige eine anticholinerg wirksame Medikation. Ein möglicher Einfluss wurde mittels Analysen mit anticholinerg wirksamer Medikation als Kovariate kontrolliert. Hier zeigten sich signifikante Effekte der Medikation für alle Phasen mit Ausnahme der Präakquisition. Eine Medikation mit Antipsychotika bzw. trizyklischen Antidepressiva scheint demnach einen Einfluss auf die Hautleitfähigkeit zu haben. Nach Berücksichtigung des Einflusses der Medikation in den Analysen zeigten sich jedoch insgesamt dieselben Ergebnisse. Dies legt einen eher unabhängigen Einfluss der anticholinergen Medikation nahe.

In den explorativen Analysen zeigten sich in der Präakquisition ähnliche Effekte wie oben beschrieben. In der Gruppeneinteilung durch den Mediansplit im STAI-T zeigten sich vor der Konditionierung keine Gruppenunterschiede im Arousal. Dieses Ergebnis ist insofern bedeutsam, als das ein erhöhtes Arousal in der ängstlich-depressiven Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe in der Hauptanalyse, aber auch von den depressiven Patienten gesamt im Vergleich zur Kontrollgruppe gezeigt wurde. Eine mögliche Überlegung zur Erklärung dieses



Gruppenunterschiedes war, dass sich die Gruppen hinsichtlich ihrer Ängstlichkeit unterschieden und dieser Unterschied zu einem unterschiedlichen Niveau im Arousal beitragen könnte (Berle et al., 2016). Die Gruppeneinteilung hinsichtlich hoher und niedriger Ängstlichkeit mittels des STAI-T, eines etablierten Fragebogens zur Erfassung von Ängstlichkeit (Spielberger, 1989), ergab jedoch keinen Unterschied im Arousal, was gegen diese Überlegung spricht. Möglicherweise spielen hierbei eher unspezifische Einflussgrößen eine Rolle, welche zwischen den Gruppen unterschiedlich ausgeprägt sind. Ein möglicher unspezifischer Einflussfaktor auf das Arousal wäre z.B. Kaffeekonsum (Fisone, Borgkvist, & Usiello, 2004; Peeling & Dawson, 2007). Dieser wurde für alle Versuchsteilnehmer erfasst und unterschied sich für alle berichteten Gruppeneinteilungen nicht zwischen den Gruppen. Weiterhin denkbar wären Aufmerksamkeitsfaktoren (Coull, 1998; Goldhammer, 2006), welche nicht erfasst wurden, aber auch ein pharmakologischer Einfluss über den vermittelnden Faktor Neurotransmitter, welcher ebenfalls diskutiert wird (Coull, 1998). Hier werden insbesondere die noradrenergen, cholinergen und dopaminergen Neurotransmittersysteme als modulierend für Aufmerksamkeit und Arousal benannt. Durch das naturalistische Behandlungssetting der vorliegenden Studie lassen sich diese Einflüsse nicht eindeutig ausschließen, auch wenn sich die Verteilung der Medikation hinsichtlich der Wirkgruppen nicht zwischen den Gruppen unterscheidet.

Hinsichtlich der Ergebnisse in der Akquisitionsphase zeigten sich in den explorativen Analysen hinsichtlich der Valenz-, Wahrscheinlichkeits- und Hautleitfähigkeitsergebnisse keine abweichenden Befunde. In den Arousalratings fand sich bei beiden Gruppeneinteilungen zusätzlich eine Interaktion der Gruppenzugehörigkeit mit der Phase. Die Gruppe der depressiven Patienten bzw. die der hoch-ängstlichen Patienten zeigten eine Zunahme des Arousal über den zeitlichen Verlauf der Akquisition, während die Kontrollgruppe eine Abnahme zeigte. Während bei der Kontrollgruppe eher eine Habituationsreaktion stattzufinden scheint, wiesen die Patienten eher eine weitere Sensitivierung auf. Diese Reaktion deutet auf eine spätere bzw. länger andauernde Konditionierung der depressiven bzw. hoch-ängstlich depressiven Patienten hin.

Die Ergebnisse der beschriebenen Untersuchung deuten zusammenfassend darauf hin, dass sich die Konditionierung auf den „Gefahrenreiz“ nicht zwischen gesunden Kontrollpersonen und Patienten mit ängstlicher und nicht-ängstlicher Depression unterscheiden. Gleichzeitig zeigte sich in der Wahrscheinlichkeitsbewertung ein vermindertes Diskriminationslernen durch ein schwächeres Sicherheitslernen in Bezug auf den Sicherheitsreiz. Die Ergebnisse der ängstlich-depressiven Gruppe unterschieden sich hinsichtlich der Furchtakquisition von den Befunden, welche für Angststörungen gefunden wurden. In Bezug auf den Einfluss von Depression auf die Konditionierung ist eine Einordnung in die Literatur erschwert durch die geringe Anzahl

durchgeführter bzw. veröffentlichter Studien, die Uneinheitlichkeit der erfassten Stichproben sowie der verwendeten Methodik. Für die Ergebnisse der Akquisitionsphase kann geschlossen werden, dass unterschiedliche Mechanismen bei der Entstehung von Angststörungen und ängstlicher, aber auch nicht-ängstlicher Depression relevant zu sein scheinen.

#### **4.2 Generalisierung**

Entgegen der anfänglich formulierten Hypothesen fanden wir keine stärkere Generalisierung der ängstlich-depressiven Patienten im Vergleich zu den anderen beiden untersuchten Stichproben.

Die Ergebnisse der aktuellen Studie verdeutlichen Generalisierungseffekte über die Stimuli bei den untersuchten Gruppen. Hinsichtlich der Valenzbewertungen der Stimuli ergab sich ein Trend für einen Einfluss der Gruppe zur Bewertung der Stimuli. Dieser resultiert am ehesten aus Abweichungen der Valenzbewertung des Sicherheitsreizes (CS-) der nicht ängstlich-depressiven Patienten von den anderen beiden Gruppen. Dieser wurde von den ängstlich-depressiven Patienten als negativer im Vergleich zu den anderen beiden Gruppen bewertet. Eine Generalisierung scheint bezüglich der Valenzbewertung für die Stimuli vom CS- auszugehen.

Modulierende Effekte auf die Valenzbewertungen zeigten sich bei Einbezug der Bewusstheit über die Kontingenz. So diskriminierten diejenigen Versuchsteilnehmer besser zwischen den Stimuli, die sich der Kontingenz zwischen CS+ und UCS bewusst waren als diejenigen, bei denen dies nicht der Fall war. Für diese zeigte sich ein flacherer Generalisierungsgradient, was eine stärkere Generalisierung indiziert.

Für die Ergebnisse der Arousalbewertungen zeigte sich, dass die Versuchsteilnehmer über den Verlauf des Experimentes eine stärkere Diskrimination erlangten. Der konditionierte Stimulus wurde im Verlauf als aufregender bewertet, während die anderen Stimuli entweder als gleich aufregend oder im Verlauf weniger aufregend bewertet wurden. Da sich nur deskriptiv geringere Werte über alle Stimuli für die Kontrollgruppe im Vergleich zu den Patientengruppen zeigten, kann abgeleitet werden, dass sich der Grad der Generalisierung zwischen den Kontrollpersonen und den beiden untersuchten Patientengruppen nicht unterscheidet.

Auch zeigte sich ein Einfluss der Awareness auf die Arousalbewertung der Stimuli. Ein Bewusstsein über die Kontingenz scheint die Stärke der Generalisierung dahingehend zu beeinflussen, dass diese bei vorhandener Awareness schwächer ist. Bei Einbezug der Kontingenzbewertungen in die Analysen zeigte sich ein Trend für einen Gruppeneffekt, welcher auf einen Sensitivitätseffekt hindeutet. Im Vergleich zur Kontrollgruppe zeigten die beiden

Patientengruppen eine höhere Sensitivität in der Generalisierungsphase auf alle Stimuli, unterschieden sich jedoch erneut nicht untereinander.

In den physiologischen Daten ergab sich kein Einfluss der Gruppenzugehörigkeit auf den Grad der Generalisierung. Es zeigte sich jedoch ein Generalisierungseffekt vom CS+ auf den nächstähnlichen Generalisierungsstimulus sowie vom CS- auf die drei nächstähnlichen Generalisierungsstimuli. Eine mögliche Erklärung, warum wir keinen Gruppeneffekt in der Hautleitfähigkeitsreaktion zeigen konnten, liegt darin, dass die Hautleitfähigkeitsreaktion abhängig zu sein scheint von bewusstem diskriminativen Furchtlernen. Eine Beeinträchtigung im diskriminativen Furchtlernen könnte somit Ursache sein für nicht vorhandene Gruppenunterschiede in der Hautleitfähigkeitsreaktion. Aus diesem Grund argumentieren einige Autoren, dass der Fear-potentiated Startle-Reflex (FPS) anstelle der Hautleitfähigkeitsreaktion als physiologisches Maß erhoben werden sollte, da dieser unabhängig von bewusstem diskriminativen Furchtlernen zu sein scheint (Sevenster, Beckers, & Kindt, 2014). Da die Ergebnisse der hier beschriebenen Studie robust differentielles Lernen nach der Konditionierung zeigen, kann diese Ursache für die hier beschriebenen Ergebnisse als unwahrscheinlich betrachtet werden. Weiterhin spricht gegen diese Argumentation, dass wir den Einfluss der Awareness auf die Ergebnisse überprüft haben. Hierbei zeigte sich, dass die von uns erhobenen physiologischen Daten weitgehend unbeeinflusst vom bewussten diskriminativen Lernen zu sein scheinen. Während der FPS durch Valenz moduliert wird und insbesondere bei negativen Valenzen erhöht ist (Bradley, Cuthbert, & Lang, 1990; Grillon & Baas, 2003), scheint die Hautleitfähigkeitsreaktion weitgehend unabhängig von Valenz, sondern vielmehr beeinflusst durch das ausgelöste Arousal zu sein (Bradley, Miccoli, Escrig, & Lang, 2008; Lang, Greenwald, Bradley, & Hamm, 1993). In einem Review argumentieren Hamm and Weike (2005), dass der Startle-Reflex und die Hautleitfähigkeitsreaktion während der Furchtkonditionierung auf zwei abgrenzbaren Prozessen beruhen, einem Amygdala-abhängigen System und einem eher hippocampalen System. Gegen diese klare Unterscheidung sprechen jedoch Befunde, welche z.B. einen Einfluss der Awareness auf die Startle-Reaktion zeigen (Jovanovic et al., 2006; Purkis & Lipp, 2001). Dennoch steht eine abschließende Einschätzung der zu bevorzugenden Maße noch aus und die Hautleitfähigkeitsreaktion gehört in der Konditionierungs- und Generalisierungsliteratur nach wie vor zu einem häufig verwendeten Maß.

Die Ergebnisse dieser Untersuchung stehen im Gegensatz zu den vielfach gezeigten Mustern von Übergeneralisierung bei Angststörungen (Dymond et al., 2015). Zahlreiche Studien zeigten Muster flacherer Generalisierungsgradienten bei Patienten mit Panikstörung (Lissek et al., 2010), Posttraumatischer Belastungsstörung (Lissek & van Meurs, 2015) sowie generalisierter

Angststörung (Lissek et al., 2014; aber siehe auch Tinoco-González et al., 2015). Übergeneralisierung scheint demnach charakteristisch für Angststörungen zu sein und stellt möglicherweise einen Risikofaktor in der Pathogenese dar. Es muss dennoch berücksichtigt werden, dass die Effekte für eine differentielle Konditionierung, wie sie hier durchgeführt wurde, schwach ausgeprägt sind (Lissek et al., 2005). Ein möglicher Grund für die von uns nicht gefundene Übergeneralisierung könnte sein, dass die hier untersuchte Stichprobe der Patienten mit ängstlicher Depression zwar Symptome von Angst aufwies, diese jedoch nicht einer Diagnose einer Angststörung entsprechen mussten. Dadurch konnte möglicherweise das Muster der Übergeneralisierung nicht gezeigt werden, was darauf schließen lassen könnte, dass bei der Pathogenese ängstlicher Depression andere Faktoren beteiligt sind. Denkbar wären entsprechend der Theorien zur Depressionsentstehung z.B. kognitive Verzerrungen (Beck, 1991).

Unsere Ergebnisse sind in Teilen stimmig mit denen von Park et al. (2018), der uns zum aktuellen Zeitpunkt einzigen bekannten Studie zur Untersuchung von Generalisierung bei Depression. Sie fanden ebenfalls keinen Zusammenhang zwischen dem Grad der Generalisierung und dem Level an Depressivität. Allerdings fanden sie eine Korrelation der Generalisierung der Furchtreaktion mit dem Ängstlichkeitsniveau. Die untersuchte Stichprobe war keine klinische Stichprobe, sodass die Ergebnisse nicht direkt vergleichbar sind. Dennoch erfüllen die von uns untersuchten Patienten zwar die Diagnose einer Depression, nicht unbedingt jedoch die einer Angststörung. Weiterhin erschweren Unterschiede im experimentellen Aufbau die Vergleichbarkeit der Ergebnisse. So wurde von Park et al. (2018) nur das subjektive Gefühl von Furcht und die Wahrscheinlichkeit für einen elektrischen Schock erfragt, es wurden jedoch keine physiologischen Maße erhoben. Weiterhin ist die Vergleichbarkeit durch die verwendeten unterschiedlichen Stimuli (Naturbilder vs. Bilder von Gesichtern) zu diskutieren.

Da in der vorliegenden Studie grundsätzlich Generalisierungseffekte gezeigt werden konnten, ist es als unwahrscheinlich anzusehen, dass das angewandte Versuchsdesign oder die verwendeten Stimuli alleiniger Grund für fehlende Unterschiede zwischen den Patienten und den gesunden Kontrollen war. Das verwendete Paradigma ist bereits gut etabliert (Lau et al., 2008; Schiele et al., 2016) und für die verwendeten sozialen Stimuli kann eine hohe Relevanz im Sinne einer biologischen Preparedness nach Seligman (1971) vermutet werden. Gründe für die ähnlichen Generalisierungsmuster der drei untersuchten Gruppen liegen demnach wahrscheinlich in anderen Bereichen. Hier könnte diskutiert werden, dass das angewandte Paradigma für Angststörungen gut etabliert ist, eine Anwendung bei depressiven Patienten mit oder ohne ängstliche Symptomatik jedoch spezifische Anpassungen erfordert. Denkbar wären z.B. Gesichtsausdrücke, welche typisch depressive Kognitionsmuster ansprechen wie z.B. negative

Aussagen auf den Selbstwert bezugnehmend, welcher bei depressiven Patienten oft verringert ist (Jacob & Potreck-Rose, 2004; Sowislo & Orth, 2013). Ähnliche Adaptionen wurden bereits für die Untersuchung sozialer Phobien erfolgreich vorgenommen (Lissek, Levenson, et al., 2008). Auch Generalisierungseffekte könnten in einem solchen Paradigma mit einer Abstufung der Aussagen untersucht werden.

Unsere Ergebnisse zeigen in den subjektiven Ratings sowie in der Hautleitfähigkeitsreaktion einen Einfluss der Zeit im Sinne eines Phaseneffektes, sowohl während der Akquisition als auch während der Generalisierung. Wir verwendeten ein intermittierendes Verstärkungsdesign, um Extinktionseffekte zu verlangsamen (Dunsmoor, Bandettini, & Knight, 2007; Schurr & Runquist, 1973). Dennoch könnte hier ein Habituationseffekt insbesondere bei der Kontrollgruppe stattgefunden haben. Dieser muss jedoch nicht als problematisch angesehen werden, da zum Ende der Akquisitions- und Generalisierungsphase noch ausreichend hohe Werte erreicht wurden.

Bei der Analyse der gesunden Probanden im Vergleich zur Gruppe aller depressiven Patienten zeigten sich bei den Valenz- und Arousalbewertungen ebenso wie bei der Hautleitfähigkeitsreaktion dieselben Effekte wie beim oben beschriebenen Vergleich zwischen Kontrollgruppe, ängstlich depressiven und nicht-ängstlich depressiven Patienten. Hinsichtlich der Wahrscheinlichkeitseinschätzungen ergab sich im Unterschied zur vorausgegangenen Analyse ein signifikanter Einfluss der Gruppenzugehörigkeit. Dieser kann begründet werden mit der aufgrund der größeren Stichprobengröße erhöhten Power, wodurch der zuvor gefundene Trend nun signifikant wurde. Depressive Patienten zeigen insgesamt höhere Wahrscheinlichkeitseinschätzungen, jedoch unabhängig von einem modulierenden Einfluss der Art des Stimulus. Dieses Ergebnis ist konsistent mit Befunden, welche insgesamt negativere Einschätzungen zukünftiger Ereignisse bei Depression fanden (Andersen, Spielman, & Bargh, 1992; Lavender & Watkins, 2004).

Im Vergleich der Kontrollgruppe mit hoch- und niedrig-ängstlichen depressiven Patienten anhand eines STAI-T-Mediansplits zeigten sich ebenfalls keine unterschiedlichen Effekte zur Hauptanalyse in Valenz- und Arousalbewertungen ebenso wie in der Hautleitfähigkeitsreaktion. In den Wahrscheinlichkeitsbewertungen in der Generalisierungsphase zeigte sich ebenso wie im Vergleich aller depressiven Patienten gegenüber den gesunden Kontrollprobanden ein signifikanter Einfluss der Gruppenzugehörigkeit. Hierbei fanden sich jedoch nur bei den niedrig-ängstlichen depressiven Patienten signifikant höhere Wahrscheinlichkeitseinschätzungen als in der Kontrollgruppe. Für die hoch-ängstliche Gruppe fanden sich zwar deskriptiv auch höhere Werte, allerdings verfehlten die Gruppenvergleiche statistische Signifikanz. Dieses Ergebnis steht ebenfalls im Kontrast zu den Ergebnissen der bisherigen Generalisierungsforschung, bei

welcher wiederholt Übergeneralisierungseffekte für Angstpatienten gezeigt wurden (Dymond et al., 2015). Möglicherweise konnten diese Effekte in der vorliegenden Studie nicht gezeigt werden, da die untersuchten Patienten eine depressive Episode als primäre Diagnose aufwiesen. Symptome der Angst waren zwar bei der hoch-ängstlichen Gruppe bis in den hohen Bereich der erfassten Skalen vorhanden, dennoch wurden komorbide Angststörungen nicht kategorial erfasst. Hierdurch war es nicht möglich, Subgruppenanalysen mit Patienten mit Depression und komorbider Angststörung durchzuführen.

Auch die Überlegung, dass Übergeneralisierung ein spezifischer Marker für die Pathogenese von Angststörungen, nicht jedoch von Depression ist, könnte die Ergebnisse erklären. Aufgrund der fehlenden vergleichbaren Daten kann diese Schlussfolgerung jedoch nur als Hypothese aufgestellt werden, die in zukünftigen Untersuchungen überprüft werden muss. Die Ergebnisse der aktuellen Studie zeigen jedoch große Stabilität in den Effekten, welche auch bei Einteilungen nach Ängstlichkeit durch verschiedene Maße und eine größere Power durch Zusammenfassung aller depressiver Patienten mehrheitlich unverändert blieben.

Dass Übergeneralisierung nicht erst mit Auftreten klinischer Angststörungen, sondern möglicherweise im Sinne eines Vulnerabilitätsfaktors bereits vorher sichtbar wird, wurde bereits untersucht. Einige Studien aus dem nicht-klinischen Bereich zeigen einen Einfluss von Trait-Ängstlichkeit auf Konditionierung und Generalisierung (Baas, 2013; Boddez et al., 2012; Chan & Lovibond, 1996; Gazendam et al., 2013; Grillon & Ameli, 2001). Andere Studien wiederum finden keinen Einfluss der Trait-Ängstlichkeit auf Furchtakquisition (Fredrikson & Georgiades, 1992; Otto et al., 2007; Pineles, Vogt, & Orr, 2009; Torrents-Rodas et al., 2013). Torrents-Rodas et al. (2013), deren Ergebnisse keinen Einfluss der Ängstlichkeit auf Konditionierung oder Generalisierung zeigen, diskutieren, dass Studien mit Effekt der Trait-Ängstlichkeit auf Konditionierung mehrdeutige oder sehr komplexe Stimuli verwenden. Diese Mehrdeutigkeit könnte ihrer Ansicht nach die Entstehung kognitiver Verzerrungen in Bezug auf Bedrohungen bei Versuchsteilnehmern mit hoher Trait-Ängstlichkeit fördern. Dies wiederum könnte Einfluss nehmen auf Effekte der Trait-Ängstlichkeit auf Furchtkonditionierung. Die in unserer Studie verwendeten Generalisierungsstimuli wurden möglicherweise ebenfalls als nicht eindeutig wahrgenommen. Darauf deuten auch die Wahrscheinlichkeitseinschätzungen für die Generalisierungsstimuli hin, welche im Mittel zwischen 25 bis über 60% liegen, obwohl sie zu keinem Zeitpunkt des Paradigmas durch den UCS verstärkt wurden. Gleichzeitig sind die hier verwendeten Stimuli mit Bildern von Gesichtern als komplexer einzuordnen als bei Paradigmen, welche einfache geometrische Figuren als Stimuli verwenden.

Somit kann zusammenfassend geschlussfolgert werden, dass unsere Ergebnisse nicht auf einen Einfluss von Depression oder nicht-klinischer Angst auf die Generalisierung konditionierter

Furcht hinweisen. Für die Entstehung dieser scheinen demnach andere pathogenetische Faktoren als Übergeneralisierung relevant zu sein.

#### **4.2.1 Generalisierungsgradient**

Hinsichtlich des Generalisierungsgradienten zeigte sich im Gegensatz zu den Ergebnissen der Varianzanalysen ein positiver Zusammenhang zwischen Depressivität und der Hautleitfähigkeit. Da es unseres Wissens nach bisher keine Untersuchungen hierzu gibt, kann dieses Ergebnis nicht anhand der bisherigen Literatur eingeordnet werden. Der Befund ist insofern interessant, als dass hier ein Zusammenhang mit dem physiologischen Maß der SCR gezeigt wurde, welcher in den anderen Analysen nicht zutage trat. Die Anwendung des Gradienten nach der Methode von van Meurs et al. (2014) trägt hier möglicherweise zu zusätzlichen Ergebnissen bei, welche mit den in der Konditionierungs- und Generalisierungsforschung typischerweise angewandten Auswertungsmethoden nicht gezeigt werden konnten.

Weiterhin zeigte sich ein Zusammenhang des Childhood Trauma Questionnaire (CTQ) mit dem Gradienten der Wahrscheinlichkeitsbewertungen. Versuchsteilnehmer, welche in ihrer Kindheit Traumata und aversive Erlebnisse erfuhren, zeigten demnach eine stärkere Generalisierung in Bezug auf die Wahrscheinlichkeitseinschätzung für ein Auftreten mit dem UCS. Bei Betrachtung der Subskalen des CTQ zeigte sich, dass dieser Zusammenhang v.a. für das Erleben von sexuellem Missbrauch und körperlicher Vernachlässigung bestand. Dieses Ergebnis ergänzt bestehende Studien zum Einfluss von Kindheitstraumata auf die Entwicklung einer depressiven Symptomatik (Martins et al., 2014; Saleh et al., 2017). In diesen wird eine schlechtere kognitive Leistung als wichtiger Aspekt bei Depression beschrieben, welche insbesondere bei Messungen exekutiver Funktionen, Verarbeitungsgeschwindigkeit und episodischem Gedächtnis gezeigt werden konnte (Snyder, 2013). Von Saleh et al. (2017) wird eine Abhängigkeit des Zusammenhangs zwischen Depression und Verarbeitungsgeschwindigkeit von der Schwere erlebter Stressoren im frühen Leben postuliert: schwere Stressoren führen zu Beeinträchtigungen in der Leistung und Vulnerabilität für Depressionen, während weniger schwere Stressoren im frühen Leben in einer besseren Verarbeitungsgeschwindigkeit resultieren. Dies wird als Teil eines Resilienzmechanismus beschrieben. Da in unserer Studie kognitive Leistungen nicht miterhoben wurden, kann ein vermittelnder Einfluss nicht überprüft werden. Für zukünftige Studien wäre es jedoch interessant, den Einfluss von Defiziten in verschiedenen kognitiven Bereichen auf das Furchtlernen bei Depression zu untersuchen.

#### **4.3 Extinktion**

Entsprechend unserer formulierten Hypothese konnten wir eine reduzierte Extinktion der Furcht bei den beiden Patientenstichproben im Vergleich zur Kontrollgruppe zeigen. Weiterhin

fanden wir in der Extinktionsphase im Einklang mit unseren Hypothesen keinen Unterschied im Diskriminationslernen zwischen den Stichproben.

Die Ergebnisse des durchgeführten Paradigmas deuten darauf hin, dass eine Extinktion stattfand, diese jedoch bei allen Versuchsteilnehmern nicht vollständig war. Die subjektiven Ratings für den konditionierten Stimulus nahmen von der ersten zur dritten Phase ab, während sich die Bewertungen für den Sicherheitsreiz, der nie durch den unkonditionierten Stimulus verstärkt wurde, nicht über die Phasen der Extinktion veränderten. Die konditionierten Reaktionen auf die beiden dargebotenen Stimuli unterschieden sich über alle Phasen, aber auch nach der letzten Phase noch signifikant bezüglich aller erhobener abhängiger Variablen. Ein wichtiges Ergebnis der Untersuchung zeigte sich darin, dass sowohl die Patienten mit ängstlicher, als auch die mit nicht-ängstlicher Depression, eine beeinträchtigte Extinktion im Vergleich zur Kontrollgruppe aufwiesen. Eine verzögerte bzw. beeinträchtigte Extinktion zeigte sich insbesondere in erhöhten Furchtreaktionen auf den CS+. Dieser Befund bildete sich sowohl in den Arousal- als auch den Wahrscheinlichkeitsbewertungen ab.

In der Bewertung der Valenz der Stimuli zeigte sich abweichend von den eben beschriebenen Ergebnissen kein Unterschied zwischen den ängstlich-depressiven Patienten und der Kontrollgruppe. Die Gruppe der nicht-ängstlich depressiven Patienten zeigte jedoch signifikant niedrigere Valenzbewertungen als die Kontrollgruppe. Dies ist einerseits im Einklang mit Befunden allgemeiner negativer Verzerrungen bei depressiven Patienten (Gotlib, Krasnoperova, Yue, & Joormann, 2004; Habermas, Ott, Schubert, Schneider, & Pate, 2008; Hindash & Amir, 2012; Raes, Hermans, & Williams, 2006) andererseits ist überraschend, dass die Gruppe der ängstlich depressiven Patienten sich nicht von der Kontrollgruppe unterscheidet. Allerdings zeigt sich dieses Bild stärker in Bezug auf den CS-. Dennoch stehen unsere Ergebnisse im Gegensatz zu Befunden erhöhter Furchtreaktionen in der Extinktion bei Angstpatienten im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen (Duits et al., 2015; Lissek et al., 2005).

Die zusätzlichen Analysen zum Vergleich aller depressiven Patienten mit den Kontrollen sowie die Einteilung hinsichtlich hoch- und niedrig-ängstlich mittels des STAI-T ergaben für die Extinktion überwiegend ähnliche Befunde. Ebenso wie im Gruppenvergleich zwischen der gesunden Kontrollgruppe und den ängstlich- und nicht-ängstlich depressiven Patienten zeigte sich beim Vergleich aller depressiven Patienten mit den Gesunden ebenfalls ein Haupteffekt der Gruppenzugehörigkeit auf die Extinktion in den Valenz- und Arousalbewertungen. Patienten mit Depression bewerteten beide Stimuli als negativer bzw. aufregender als die Kontrollgruppe. Dies ist im Einklang mit Befunden zu negativen Verzerrungen bei depressiven Patienten zu sehen (Gotlib et al., 2004; Raes et al., 2006). In den Wahrscheinlichkeitsbewertungen zeigte sich zusätzlich zum Haupteffekt Gruppe ein Interaktionseffekt zwischen Stimulustyp und Gruppe.



Depressive Patienten wiesen eine beeinträchtigte Extinktion in der Reaktion auf den Gefahrenstimulus CS+ auf. Dieses Ergebnis steht im Gegensatz zu bisherigen Befunden, welche entweder erhöhte diskriminative Reaktionen (Dibbets et al., 2014), eine erhöhte Extinktion bei Depressionen (Kuhn et al., 2014) oder keinen Effekt von Depression auf die Extinktion fanden (Kuehl et al., 2019). In der Hautleitfähigkeitsreaktion zeigte sich auch in dieser Analyse kein Einfluss der Gruppenzugehörigkeit auf die Furchtreaktionen. In der Unterscheidung der Patientengruppen nach hoher bzw. niedriger Ängstlichkeit anhand des STAI-T wirkte die Gruppenzugehörigkeit im Gegensatz zu den vorherigen Analysen nicht signifikant auf die Valenzbewertungen der Stimuli ein. In der Arousalbewertung jedoch gab es Unterschiede zwischen den untersuchten Gruppen. Sowohl die niedrig-als auch die hoch-ängstliche Gruppe der depressiven Patienten bewertete die Stimuli als aufregender als die Kontrollgruppe. Es zeigten sich keine Unterschiede zwischen den beiden Patientengruppen in der Extinktion. Dieses Muster bildete sich auch in den Wahrscheinlichkeitsbewertungen ab, wo die Einschätzungen der Patientengruppen zwar höher als die der Kontrollgruppe waren, sich zwischen den beiden Patientengruppen jedoch nicht signifikant unterschieden.

Die Ergebnisse für die untersuchte Gruppe der ängstlich depressiven Patienten sind im Wesentlichen im Einklang mit der bisherigen Forschung, welche in der Extinktion erhöhte Furchtreaktionen bei Patienten mit Angststörungen zeigt (z.B. Metaanalysen Duits et al., 2015; Lissek et al., 2005). In Bezug auf die Untersuchung der Extinktion konditionierter Furchtreaktionen bei Depression wurden bisher erst wenige Untersuchungen veröffentlicht. Kuhn et al. (2014) zeigten im Gegensatz zu unseren Ergebnissen eine stärkere Extinktion bei depressiven Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollen. Diese ordnen sie im Rahmen der bereits oben erwähnten Neuroplastizitätshypothese ein. Sie postulieren ein hyperplastisches emotionales System bei depressiven Patienten, welches durch verstärktes Amygdala-abhängiges Lernen entsteht (Nissen et al., 2010). Im Gegensatz zu diesen Ergebnissen fanden Dibbets et al. (2014) keinen Effekt von Depression auf die Kontingenzbewertungen in der Extinktion, jedoch eine stärkere Diskrimination in der SCR bei schwer depressiven Probanden. Diese erhöhte diskriminative Reaktion in dem physiologischen Maß ist im Einklang mit Nissen et al. (2010), die in ihrer Untersuchung eine erhöhte diskriminative Reaktion in der SCR während der Akquisition zeigen konnten. Die Ergebnisse werden im Rahmen einer erhöhten synaptischen Plastizität in einem emotionalen System, welches die Amygdala beinhaltet, interpretiert. Dies würde eine schnellere Bildung eines Extinktionsspeichers ermöglichen. Bildgebungsstudien unterstützen Befunde erhöhter diskriminativer SCR während der Extinktion bei Depression indirekt. Diese unterstützen die Annahme, dass die Amygdala während der Akquisition aktiviert ist und ihr Output über den ventromedialen präfrontalen Kortex während der Extinktion vermittelt wird (Herry et al., 2010; Milad et al., 2007). Andere Studien zeigen eine im Rahmen einer depressiven

Erkrankung abweichende, herunterregulierte Amygdala-Aktivität bei der Verarbeitung der affektiven Bedeutung negativer Stimuli (Johnstone, van Reekum, Urry, Kalin, & Davidson, 2007).

Waters et al. (2014) zeigten in ihrer Studie einen Einfluss von Depression auf die SCR, welche bei Nachfahren depressiver Mütter reduziert war. In einer anderen Untersuchung waren Patienten mit einer Depression, insbesondere mit einer endogenen Depression, wahrscheinlicher nicht-responder in der Hautleitfähigkeitsreaktion als Kontrollpersonen (Mirkin & Coppen, 1980). Depression scheint nach diesen Befunden also mit abgeschwächten physiologischen Reaktionen auf negative oder stressreiche Stimuli, die Antizipation dieser und einem Defizit, adäquate Reaktionen auf angenehme Stimuli zu zeigen, assoziiert zu sein. In unserer Untersuchung fanden sich keine Unterschiede in der Verteilung der nicht-responder der Hautleitfähigkeit über die Gruppen, unabhängig von der Art der Gruppeneinteilung.

In einer aktuellen Studie mit unmedizierten depressiven Patienten fanden Kuehl et al. (2019) keinen Einfluss von Depression auf die Extinktion. In unserer Studie können wir mögliche Effekte der Medikation nicht gänzlich ausschließen. Zwar unterschied sich die Medikation hinsichtlich der Wirkstoffgruppen nicht zwischen den Patientenstichproben und ein möglicher Einfluss anticholinergischer Medikation auf die Hautleitfähigkeit konnte ebenfalls ausgeschlossen werden. Aufgrund des naturalistischen Behandlungssettings können Effekte auf die Extinktion, wie sie z.B. im Review von Fitzgerald, Seemann, and Maren (2014) diskutiert werden, nicht gänzlich ausgeschlossen werden. Da wir jedoch Patienten mit einer stationär behandlungsbedürftigen Depression untersuchten, kann eine unmedizierte Stichprobe von einer ausreichenden Größe kaum erreicht werden.

Otto et al. (2014) wiederum zeigten im Einklang mit unseren Ergebnissen eine verringerte Extinktion bei Depression. Die Autoren interpretieren diese im Rahmen kognitiver Defizite bei depressiven Patienten, welche vielfach belegt wurden. Diese betreffen v.a. hippocampale und Gedächtnisdefizite sowie Defizite der exekutiven Funktionen (Bora, Fornito, Pantelis, & Yücel, 2012; Hammar & Årdal, 2009; Lee, Hermens, Porter, & Redoblado-Hodge, 2012; McKinnon, Yücel, Nazarov, & MacQueen, 2009). Die in unseren Ergebnissen gefundene beeinträchtigte Extinktion deutet auf Defizite beim Erlernen einer neuen Gedächtnisspur hin, welche den CS+ nun nicht mehr mit Bedrohung assoziiert. Möglicherweise spielen auch hier kognitive Defizite aufgrund der depressiven Grunderkrankung eine Rolle. Da nicht alle Patienten mit Depression kognitive Defizite zeigen (Porter et al., 2007) stellt sich die Frage nach weiteren Einflussfaktoren. Möglicherweise können Misshandlungen im Kindesalter eine Erklärung für die schlechteren kognitiven Leistungen bei einigen Probanden mit Depressionen liefern (Dannehl, Rief, & Euteneuer, 2017; Gould et al., 2012). So konnten Cacciaglia et al. (2017) in Bezug auf negative Kindheitserlebnisse in einem Furchtkonditionierungsparadigma zeigen, dass Personen,

welche in ihrer Kindheit Traumata erlebt hatten, eine stärker verspätete Akquisition und eine beeinträchtigte Extinktion konditionierter Furcht aufwiesen. Hierzu passen die von uns gefundenen Zusammenhänge zwischen Traumatisierung im Kindesalter und stärkerer Generalisierung sowie zwischen dem Depressionslevel und einer stärkeren Generalisierung.

Insgesamt zeigte sich in der Extinktion wie auch schon in der Generalisierung eine Diskrepanz zwischen dem psychophysiologischen Maß der Hautleitfähigkeit und den subjektiven Ratings sowie teilweise auch zwischen den Furchtbewertungen und der Wahrscheinlichkeitseinschätzung. Subjektive Ratings und psychophysiologische Maße scheinen somit möglicherweise nicht dieselben Aspekte des Furchtlernens zu reflektieren. Da es insgesamt im Bereich der Konditionierungs- und Generalisierungsforschung große Unterschiede zwischen den verwendeten Ratings und den erhobenen psychophysiologischen Maßen gibt, wird die Vergleichbarkeit der Ergebnisse erheblich erschwert. Inzwischen gibt es Vorschläge einiger Autoren (Lonsdorf et al., 2017) zur Gestaltung von Versuchsdesign und der Analyse von Konditionierungsuntersuchungen, um eine Vereinheitlichung der Methodik und somit eine bessere Vergleichbarkeit der Ergebnisse zu ermöglichen.

Zusammenfassend scheinen Patienten mit einer Depression eine längere Zeit bzw. mehr Wiederholungen zu benötigen, um zu lernen, dass ein bestimmter Stimulus nicht mehr mit Bedrohung assoziiert ist. Dies sollte zukünftig bei therapeutischen Interventionen in der Behandlung depressiver Patienten berücksichtigt werden, indem diese länger durchgeführt werden und mehr Wiederholungen eingeplant werden, um die Beeinträchtigungen im Extinktionslernen auszugleichen.

#### **4.4 Einfluss der Variable Awareness**

In Bezug auf die Diskussion des Einflusses der Awareness auf die Ergebnisse ist zunächst voranzustellen, dass sich das Verhältnis dieser nicht zwischen den ängstlich- und nicht-ängstlich depressiven Patienten und der Kontrollgruppe unterschied. Beim Vergleich der depressiven Patienten als Gesamtgruppe mit der Kontrollgruppe zeigte sich wiederum ein Unterschied mit mehr Personen in der Gruppe der depressiven Patienten, welche sich der Kontingenz zwischen CS+ und UCS nicht bewusst waren. Diese Befunde sind im Einklang mit der Literatur, welche marginal geringere (Otto et al., 2014) Raten von kontingenzbewussten Personen bei depressiven Personen fanden. Andere Autoren fanden wiederum vergleichbare Raten der bewussten bzw. nicht-bewussten Personen (Waters et al., 2014). In dieser Studie wurden jedoch nur die Nachfahren erkrankter Mütter, nicht selbst erkrankte Personen untersucht.

Bezüglich des Einflusses der Awareness zeigte sich über die subjektiven Maße hinweg, dass diejenigen Personen, die sich der Kontingenz entsprechend der definierten Kriterien nicht bewusst waren, einen flacheren Gradienten aufwiesen als die Personen, die als aware klassifiziert wurden. Awareness scheint also in einer geringeren Generalisierung zu resultieren. Auch wenn die Awareness als Kovariate signifikant zu den Ergebnissen beitrug, veränderten sich die zuvor gefundenen Effekte nicht wesentlich. Der Einfluss des bewussten Verständnisses über die Kontingenz zwischen CS+ und UCS schien in dieser Studie für die Ergebnisse demnach eher nachrangig zu sein.

#### **4.5 Stichprobencharakteristika**

Da sich entgegen der ursprünglichen Hypothesen in den Ergebnissen dieser Studie kaum Unterschiede zwischen den Gruppen der ängstlich- und der nicht-ängstlich depressiven Patienten zeigten, sollen mögliche Einflüsse der Stichprobencharakteristika diskutiert werden. Die untersuchten Stichproben waren nach Alter und Geschlecht gematcht, um Einflüsse dieser Variablen auszuschließen. Untersuchungen zu ängstlicher Depression zeigen, dass die erkrankten Personen im Mittel älter waren (Fava et al., 2004). Aus diesem Grund kann diskutiert werden, ob durch das Matching der Stichproben eine Verschiebung der natürlichen Verteilung erfolgte, wodurch relevante andere Einflussfaktoren mitbetroffen sein könnten.

Hinsichtlich anderer Variablen entsprachen die untersuchten Stichproben bisherigen Befunden. So wiesen die ängstlich depressiven Patienten eine höhere Symptomschwere (Fava et al., 2004), gemessen mithilfe der Hamilton Depression Rating Scale, auf. Um auszuschließen, dass höhere Werte im Angst-Somatisierungsindex für diesen Unterschied ursächlich waren, wurden die Hamilton-Gesamtwerte der Patienten ohne die für den Index erforderlichen Items verglichen. Auch hier ergab sich eine höhere Symptomschwere bei den ängstlich depressiven Patienten.

Weitere mögliche Einflussfaktoren stellen eine bipolare Erkrankung oder auch die Medikation dar. Auch wenn diese Faktoren auf Unterschiede in der Verteilung zwischen den Gruppen überprüft wurden und sich keine Unterschiede zeigten, kann ein Einfluss nicht endgültig ausgeschlossen werden.

Die Stichprobe der ängstlich-depressiven Patienten berichtete mehr Traumata in der Kindheit, welche mit dem CTQ erfasst wurden, als nicht-ängstlich depressive Patienten und die Kontrollgruppe. Gleichzeitig wurden weniger lebensbedrohliche Ereignisse in der jüngeren Vergangenheit, erfasst mithilfe der LTE, angegeben.

## 4.6 Einschränkungen

Im Folgenden sollen Einschränkungen diskutiert werden, welche in Bezug auf die Interpretation der Ergebnisse relevant scheinen.

Hinsichtlich des Designs der Untersuchung wurden in dieser Studie die Wahrscheinlichkeitseinschätzungen für das gemeinsame Auftreten mit dem UCS nicht unmittelbar nach jeder Stimuluspräsentation abgefragt, sondern jeweils am Ende jeder Phase. Hierdurch sind Einflüsse von Gedächtnis und Wahrnehmung auf die Bewertungen möglich, da diese zusammengefasst erfolgten. Der Vorteil dieses methodischen Vorgehens ist aber, dass die Unterdrückung der Furchtreaktionen durch evaluative Prozesse vermieden werden kann (Lange et al., 2003; Taylor, Phan, Decker, & Liberzon, 2003). Weiterhin haben Studien gezeigt, dass die unmittelbare Wahrscheinlichkeitsabfrage qualitativ vergleichbare Ergebnisse in Form von deutlicherer Generalisierung in den Ratings im Vergleich zu physiologischen Maßen erbrachte (Haddad, Xu, Raeder, & Lau, 2013; Lissek, Biggs, et al., 2008).

Weiterhin ist kritisch anzumerken, dass Unterschiede in den Reaktionen auf die Art des Stimulus selbst nicht abschließend ausgeschlossen werden können. In der Präakquisitionsphase fanden sich Unterschiede zwischen den Gruppen in den Ratings des Arousal. Ängstlich depressive Patienten bewerteten sowohl CS+ als auch CS- als aufregender im Vergleich zu den nicht-ängstlich depressiven Patienten und der Kontrollgruppe. Die Arousalratings während der Akquisitions- und Generalisierungsphase wiederum waren nicht zwischen den Gruppen verschieden.

Zusätzlich muss die Medikation als limitierender Faktor bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden. Die Probanden der Kontrollgruppe waren unmediziert, während die beiden Patientengruppen zum Zeitpunkt der Untersuchung eine Medikation mit Psychopharmaka erhalten hatten. Diese unterschied sich jedoch nicht hinsichtlich der Wirkstoffgruppen zwischen den beiden Patientengruppen, sodass ein Einfluss auf die Ergebnisse in den Furchtreaktionen zwischen den beiden Gruppen als eher unwahrscheinlich einzuschätzen ist. Zusätzlich soll genannt werden, dass die pharmakologische Behandlung der Patienten einem naturalistischen Setting unterlag und somit nicht standardisiert war. Zum Einfluss antidepressiver Medikation auf Furchtkonditionierung und -extinktion gibt es inkonsistente Studienergebnisse. Bisherige Ergebnisse zeigen sowohl Beeinträchtigung (Burghardt, Sigurdsson, Gorman, McEwen, & LeDoux, 2013) als auch Verbesserung der Extinktion und auch die Verminderung von Furchtgeneralisierung in Tierstudien (Pedraza et al., 2019). Leider war die Durchführung von Subgruppenanalysen aufgrund einer zu geringen Stichprobengröße nicht möglich, um einen Einfluss der Psychopharmaka zu untersuchen bzw. auszuschließen.

Außerdem sollten zukünftig Untersuchungen mit longitudinalem Studiendesign durchgeführt werden, um zu ermitteln, ob und wie sich Generalisierungsgradienten über die Behandlung und Verbesserung der Symptomatik der zugrundeliegenden Erkrankungen verändern. Weiterhin kann nur durch Längsschnittuntersuchungen an Gesunden bzw. Hochrisikoprobanden ermittelt werden, ob die bisher in Studien identifizierten Veränderungen in Furchtlernen, Generalisierung und Extinktion Vulnerabilitätsfaktoren oder Konsequenzen der Erkrankung sind. Auch die weitere Differenzierung der Überschneidung zwischen Angststörungen und Depressionen könnte hierdurch besser ermöglicht werden.

Mithilfe von ergänzenden bildgebenden Untersuchungen wird eine Überprüfung der lerntheoretischen Annahmen durch neurologische Korrelate möglich. Diese beziehen sich bisher v.a. auf die allgemeine Untersuchung von beteiligten Furchtnetzwerken und beziehen neben gesunden Personen Patienten mit Angststörungen mit ein (z.B. Büchel & Dolan, 2000; Fullana et al., 2016; Marin et al., 2017). Die Erweiterung auf depressive Patienten könnte ebenfalls dazu beitragen, die Überschneidungen zu beleuchten.

Als weitere Einschränkung ist zu benennen, dass Traumata in der Kindheit anhand retrospektiver Befragung erfasst wurden. Dies könnte möglicherweise zu Verzerrungen geführt haben. Retrospektive Selbstberichte zeigen in Studien eher eine Unter- als Überschätzung des tatsächlichen Auftretens (Hardt & Rutter, 2004). Dennoch bewerten die Autoren diesen Bias nicht als groß genug, um eine retrospektive Erfassung adverser Erfahrungen hinfällig werden zu lassen.

Wie bereits weiter oben diskutiert, müssen auch Stichprobencharakteristika wie die Erfassung auch bipolarer depressiver Patienten limitierend benannt werden. Auch wenn die Anzahl der untersuchten bipolaren Patienten gering war, ist nicht auszuschließen, dass dieser Erkrankung andere pathogenetische Faktoren zugrunde liegen. Des Weiteren ist zu benennen, dass die untersuchten depressiven Patienten im Mittel eine mittelschwere depressive Symptomatik zeigten. Zwar stellt die Untersuchung einer klinischen Stichprobe eine Stärke der Studie im Vergleich zu zahlreichen Untersuchungen an nicht-klinischen Stichproben dar. Dennoch ist die Generalisierbarkeit der Ergebnisse auf eine schwere depressive Symptomatik hierdurch eingeschränkt.

Abschließend ist als Limitation die Erfassung der Angsterkrankung nur anhand einer kategorialen, nicht aber einer dimensional Diagnostik aufzuführen. Somit kann nicht ausgeschlossen werden, dass eher Agitiertheit als allgemeiner Faktor bzw. Angst als state-Faktor und weniger Angst als Trait durch das Paradigma erfasst wurde.

## 5 Zusammenfassung und Ausblick

Aus der bisherigen Literatur geht hervor, dass beeinträchtigt inhibitorisches Lernen in der Akquisition, ein Muster der Übergeneralisierung und Beeinträchtigungen in der Extinktion relevante Faktoren in der Pathogenese der Angststörungen zu sein scheinen (Dymond et al., 2015; Lissek et al., 2005).

Auch aufgrund der hohen Komorbiditätsraten von Depressionen und Angststörungen (Gorman, 1996; Kaufman & Charney, 2000) weitete sich der Fokus der Erforschung der basalen emotional-assoziativen Lernprozesse in den letzten Jahren zunehmend auch auf den Bereich Depression aus. Die aktuelle Studienlage ergibt hier ein deutlich uneinheitlicheres Bild als im Bereich der Angststörungen. Befunde zeigen sowohl eine stärkere Furchtkonditionierung (Nissen et al., 2010) als auch keinen Effekt von Depression auf die Konditionierung (Jovanovic et al., 2010; Kuehl et al., 2019; Kuhn et al., 2014). Auch für die Extinktion wurden sowohl Ergebnisse einer erhöhten Extinktion bei Depressionen (Kuhn et al., 2014) als auch Befunde ohne Effekt von Depression auf die Extinktion veröffentlicht (Kuehl et al., 2019). Zur Untersuchung von Generalisierung bei Depression gibt es soweit uns bekannt bisher erst eine Studie, welche keinen Effekt von Depression auf die Generalisierung in einem differentiellen Furchtkonditionierungsparadigma zeigen konnte (Park et al., 2018). Es gibt unseres Wissens nach bisher noch keine Untersuchung zu Generalisierung bei Depressionen an einer klinischen Stichprobe.

Die vorliegenden Befunde der aktuellen Arbeit deuten auf ein beeinträchtigt Sicherheitslernen bei (ängstlich-) depressiven Patienten in der Akquisition hin. Dies könnte im Sinne einer Generalisierung gedeutet werden. In der Generalisierungsphase hingegen fanden sich keine Unterschiede zwischen den gesunden Kontrollen und den Patientengruppen. Der Generalisierungseffekt in der Akquisitionsphase könnte demnach zum einen eine schwächere Ausprägung oder auch eine Vorstufe des für Angststörungen gefundenen Markers der Übergeneralisierung darstellen. Hierfür sind weitere Studien nötig, um dies genauer zu differenzieren, in welchen dann z.B. Personen mit einem erhöhten Risiko für Angststörungen untersucht werden. Für die Extinktion zeigte sich eine Verzögerung bzw. Beeinträchtigung für die Patientengruppen. Einmal gelernte Assoziationen werden von den Patienten demnach schlechter wieder verlernt als von der Kontrollgruppe. Die Ergebnisse deuten demnach auf eine verlangsamte Extinktion hin. Hierfür müsste jedoch eine längere Extinktionsphase durchgeführt werden, um zu prüfen, ob durch eine höhere Anzahl an Durchgängen ein ähnliches Ergebnis wie bei der Kontrollgruppe erreicht wird. Dies hätte dann auch Konsequenzen für die Ableitung therapeutischer Strategien wie z.B. eine höhere Anzahl an Wiederholungen therapeutischer

Interventionen oder die Notwendigkeit eines längeren Therapiezeitraumes um die beeinträchtigte Extinktion berücksichtigen zu können. Insgesamt fanden wir keine spezifischen Unterschiede zwischen ängstlicher und nicht ängstlicher Depression in Bezug auf die untersuchten emotional-assoziativen Lernprozesse. Somit unterstützen die hier gezeigten Ergebnisse die Klassifikation der ängstlichen Depression als Subtyp der Depression. Unsere Studie konnte keine Belege für spezifische pathogenetische Unterschiede zwischen ängstlicher und nicht-ängstlicher Depression hinsichtlich des Furchtlernens erbringen.

Hinsichtlich der Generalisierungsprozesse konnten wir keinen Einfluss von Depression auf die Ergebnisse finden, jedoch wurde in den Ergebnissen der aktuellen Studie in post-hoc Analysen eine Interaktion mit dem Erleben traumatischer Erlebnisse in der Kindheit gezeigt. Diese ergänzen bisherige Befunde zur Bedeutung von Traumata in der frühen Kindheit auf das spätere Risiko, eine Depression zu entwickeln (Martins et al., 2014; Saleh et al., 2017).

Entgegen unserer anfänglichen Hypothesen fanden wir in der Akquisition deskriptiv in den Valenzbewertungen und signifikant in den Arousalbewertungen des CS- und in der Extinktion in den Valenzbewertungen des CS- eine stärkere Abweichung der nicht ängstlich-depressiven Patienten von der Kontrollgruppe im Vergleich zur Gruppe der ängstlich-depressiven Patienten. Die Anwendung etablierter Paradigmen zur Untersuchung von Lernprozessen bei Angststörungen bei depressiven Patienten zeigt hier möglicherweise, dass weitere methodische Anpassungen notwendig sind, um eine spezifischere Untersuchung zu ermöglichen. Bedeutsam erscheint auch, die Anwendung bisheriger Maße zur Erfassung der Lernprozesse zu erweitern durch z.B. Handlungstendenzen, welche durch Furchtkonditionierung induziert werden, wodurch der Annäherungs-Vermeidungsaspekt abgebildet werden könnte (Beckers et al., 2013).

Durch zusätzliche Anwendung longitudinaler Studiendesigns könnten durch den Vergleich akut erkrankter mit bereits remittierten Personen differenzierende pathogenetischen Faktoren zwischen ängstlicher und nicht-ängstlicher Depression untersucht werden. Des Weiteren könnte hierdurch zum einen die Frage untersucht werden, ob die in den emotional-assoziativen Lernprozessen gezeigten Veränderungen Vulnerabilität oder Konsequenz der Psychopathologie sind und zum anderen, ob diese Prozesse durch (psycho-)therapeutische Interventionen veränderlich sind.

Für zukünftige Studien wäre es zudem interessant, größere Stichproben zu untersuchen, um den Einfluss der psychopharmakologischen Behandlung detaillierter untersuchen zu können. Weiterhin wäre eine Verknüpfung mit (neuro-)biologischen Variablen denkbar, um z.B. die mögliche Wechselwirkung mit kognitiven Defiziten und Kindheitstraumata besser zu verstehen. Hier könnten auch bildgebende Untersuchungen z.B. mittels funktioneller



Magnetresonanztomographie interessante neue Erkenntnisse bringen, indem Konditionierungsprozesse unmittelbar abgebildet und somit auch mögliche Abweichungen beteiligter Furchtnetzwerkstrukturen untersucht werden könnten.

Weiterhin könnte eine bessere Differenzierung der Veränderungen in den verschiedenen Lernprozessen bei Patienten mit Depression, Angststörungen und ängstlicher Depression die diagnostische Einordnung ergänzen sowie durch eine individuellere Therapie das Ergebnis verbessern. Aufgrund der bekannten stärkeren Beeinträchtigungen und des schlechteren Ansprechens auf die Behandlung bei ängstlich-depressiven Patienten erscheint dies hier insbesondere dringend notwendig, um durch spezifische Anpassung von Behandlungsstrategien wie z.B. die Integration von Expositionselementen in die psychotherapeutische Behandlung von Depressionen oder die Durchführung etablierter Interventionen mit einer höheren Anzahl von Wiederholungen die Lebensqualität der Patienten zu verbessern und die Kosten für das Gesundheitssystem zu senken.

## Literaturverzeichnis

- Ackenheil, Stotz, Bauer, & Vossen. (1999). M.I.N.I. German Version 5.0.0.
- Alpers, G., & Pauli, P. (2001). Angstsensitivitäts-Index. Würzburg. Julius-Maximilians-Universität.
- Andersen, S. M., Spielman, L. A., & Bargh, J. A. (1992). Future-event schemas and certainty about the future: automaticity in depressives' future-event predictions. *Journal of personality and social psychology*, 63(5), 711-723.
- Association, A. P. (1994). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (4th ed. ed.). Washington, DC: American Psychiatric Association.
- Austin, M.-P., Mitchell, P., & Goodwin, G. M. (2001). Cognitive deficits in depression: Possible implications for functional neuropathology. *British Journal of Psychiatry*, 178(3), 200-206.
- Baas, J. M. P. (2013). Individual differences in predicting aversive events and modulating contextual anxiety in a context and cue conditioning paradigm. *Biological Psychology*, 92(1), 17-25.
- Bandura, A. (1971). *Social Learning Theory*. New York: General Learning Press.
- Barlow, D. H. (2002). *Anxiety and its disorders: The nature and treatment of anxiety and panic, 2nd ed.* New York, NY, US: Guilford Press.
- Beck, A. T. (1991). Cognitive therapy: A 30-year retrospective. *American Psychologist*, 46(4), 368-375.
- Beckers, T., Kryptos, A.-M., Boddez, Y., Eftting, M., & Kindt, M. (2013). What's wrong with fear conditioning? *Biological Psychology*, 92(1), 90-96.
- Berle, D., Starcevic, V., Milicevic, D., Hannan, A., Dale, E., Skepper, B., . . . Brakoulias, V. (2016). The structure and intensity of self-reported autonomic arousal symptoms across anxiety disorders and obsessive-compulsive disorder. *Journal of Affective Disorders*, 199, 81-86.
- Boddez, Y., Vervliet, B., Baeyens, F., Lauwers, S., Hermans, D., & Beckers, T. (2012). Expectancy bias in a selective conditioning procedure: Trait anxiety increases the threat value of a blocked stimulus. *Journal of Behavior Therapy and Experimental Psychiatry*, 43(2), 832-837.
- Bora, E., Fornito, A., Pantelis, C., & Yücel, M. (2012). Gray matter abnormalities in Major Depressive Disorder: A meta-analysis of voxel based morphometry studies. *Journal of Affective Disorders*, 138(1-2), 9-18.
- 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.

- Boyer, P. (2000). Do anxiety and depression have a common pathophysiological mechanism? *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 102(s406), 24-29.
- Bradley, M. M., Cuthbert, B. N., & Lang, P. J. (1990). Startle Reflex Modification: Emotion or Attention? *Psychophysiology*, 27(5), 513-522.
- Bradley, M. M., & Lang, P. J. (2007). *The International Affective Digitized Sounds (2nd Edition; IADS-2): Affective ratings of sounds and instruction manual. Technical report B-3*. University of Florida, Gainesville, Fl.
- Bradley, M. M., Miccoli, L., Escrig, M. A., & Lang, P. J. (2008). The pupil as a measure of emotional arousal and autonomic activation. *Psychophysiology*, 45(4), 602-607.
- Bradley, R. G., Binder, E. B., Epstein, M. P., Tang, Y., Nair, H. P., Liu, W., . . . Ressler, K. J. (2008). Influence of Child Abuse on Adult Depression: Moderation by the Corticotropin-Releasing Hormone Receptor Gene. *JAMA Psychiatry*, 65(2), 190-200.
- Briscione, M. A., Jovanovic, T., & Norrholm, S. D. (2014). Conditioned Fear Associated Phenotypes as Robust, Translational Indices of Trauma-, Stressor-, and Anxiety-Related Behaviors. *Frontiers in Psychiatry*, 5(88).
- Britton, J. C., Grillon, C., Lissek, S., Norcross, M. A., Szuhany, K. L., Chen, G., . . . Pine, D. S. (2013). Response to learned threat: An fMRI study in adolescent and adult anxiety. *The American journal of psychiatry*, 170(10), 1195-1204.
- Britton, J. C., Lissek, S., Grillon, C., Norcross, M. A., & Pine, D. S. (2011). Development of anxiety: the role of threat appraisal and fear learning. *Depression and anxiety*, 28(1), 5-17.
- Brown, G. W., & Moran, P. (1994). Clinical and Psychosocial Origins of Chronic Depressive Episodes: I: A Community Survey. *British Journal of Psychiatry*, 165(4), 447-456.
- Brugha, T., Bebbington, P., Tennant, C., & Hurry, J. (1985). *The List of Threatening Experiences: a subset of 12 life event categories with considerable long-term contextual threat* (Vol. 15).
- Büchel, C., & Dolan, R. J. (2000). Classical fear conditioning in functional neuroimaging. *Current Opinion in Neurobiology*, 10(2), 219-223.
- Burghardt, N. S., Sigurdsson, T., Gorman, J. M., McEwen, B. S., & LeDoux, J. E. (2013). Chronic Antidepressant Treatment Impairs the Acquisition of Fear Extinction. *Biological Psychiatry*, 73(11), 1078-1086.
- Cacciaglia, R., Nees, F., Grimm, O., Ridder, S., Pohlack, S. T., Diener, S. J., . . . Flor, H. (2017). Trauma exposure relates to heightened stress, altered amygdala morphology and deficient extinction learning: Implications for psychopathology. *Psychoneuroendocrinology*, 76, 19-28.
- Carver, C. (1997). You want to Measure Coping But Your Protocol's Too Long: Consider the Brief COPE. *International journal of behavioral medicine*, 4, 92-100.

- Caspi, A., Sugden, K., Moffitt, T. E., Taylor, A., Craig, I. W., Harrington, H., . . . Poulton, R. (2003). Influence of Life Stress on Depression: Moderation by a Polymorphism in the 5-HTT Gene. *Science*, *301*(5631), 386-389.
- Chan, C. K. Y., & Lovibond, P. F. (1996). Expectancy bias in trait anxiety. *Journal of abnormal psychology*, *105*(4), 637-647.
- Chapman, D. P., Whitfield, C. L., Felitti, V. J., Dube, S. R., Edwards, V. J., & Anda, R. F. (2004). Adverse childhood experiences and the risk of depressive disorders in adulthood. *Journal of Affective Disorders*, *82*(2), 217-225.
- Clayton, P. J., Grove, W. M., Coryell, W., Keller, M., Hirschfeld, R., & Fawcett, J. (1991). Follow-up and family study of anxious depression. *American Journal of Psychiatry*, *148*(11), 1512-1517.
- Cleary, P., & Guy, W. (1977). Factor analysis of the Hamilton depression scale. *Drugs Exp Clin Res*(1), 115-120.
- Coull, J. T. (1998). Neural correlates of attention and arousal: insights from electrophysiology, functional neuroimaging and psychopharmacology. *Progress in Neurobiology*, *55*(4), 343-361.
- Craske, M. G., Hermans, D., & Vervliet, B. (2018). State-of-the-art and future directions for extinction as a translational model for fear and anxiety. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, *373*(1742), 20170025.
- Craske, M. G., Rauch, S. L., Ursano, R., Prenoveau, J., Pine, D. S., & Zinbarg, R. E. (2009). What is an anxiety disorder? *Depression and anxiety*, *26*(12), 1066-1085.
- Cuijpers, P., Cristea, I. A., Karyotaki, E., Reijnders, M., & Huibers, M. J. H. (2016). How effective are cognitive behavior therapies for major depression and anxiety disorders? A meta-analytic update of the evidence. *World psychiatry : official journal of the World Psychiatric Association (WPA)*, *15*(3), 245-258.
- Dannehl, K., Rief, W., & Euteneuer, F. (2017). Childhood adversity and cognitive functioning in patients with major depression. *Child Abuse & Neglect*, *70*, 247-254.
- Davidson, J. R. T., Meoni, P., Haudiquet, V., Cantillon, M., & Hackett, D. (2002). Achieving remission with venlafaxine and fluoxetine in major depression: its relationship to anxiety symptoms. *Depression and anxiety*, *16*(1), 4-13.
- Davis, M., Falls, W. A., & Gewirtz, J. (2000). Neural systems involved in fear inhibition: extinction and conditioned inhibition. In M. M. I. Weiner (Ed.), *Contemporary issues in modeling psychopathology* (pp. 113-142).
- DGPPN, B., KBV, AWMF (Hrsg.) für die Leitliniengruppe Unipolare Depression\*. . (2015). S3-Leitlinie/Nationale VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression- Langfassung, 2. Auflage. Version 5.

- Dibbets, P., van den Broek, A., & Evers, E. (2014). Fear conditioning and extinction in anxiety- and depression-prone persons. *Memory (Hove, England)*, *23*.
- Dilling, H., Mombour, W., Schmidt, M. H., Schulte-Markwort, E., & Remschmidt, H. (2015). *Internationale Klassifikation psychischer Störungen: ICD-10 Kapitel V (F) klinisch-diagnostische Leitlinien* (Vol. 10. Auflage, unter Berücksichtigung der Änderungen entsprechend ICD-10-GM 2015.). Bern: Hogrefe Verlag.
- Duits, P., Cath, D. C., Lissek, S., Hox, J. J., Hamm, A. O., Engelhard, I. M., . . . Baas, J. M. P. (2015). Updated Meta-Analysis of Classical Fear Conditioning in the Anxiety Disorders. *Depression and anxiety*, *32*(4), 239-253.
- Dunsmoor, J. E., Bandettini, P. A., & Knight, D. C. (2007). Impact of continuous versus intermittent CS-UCS pairing on human brain activation during Pavlovian fear conditioning. *Behavioral Neuroscience*, *121*(4), 635-642.
- Dunsmoor, J. E., & LaBar, K. S. (2013). Effects of discrimination training on fear generalization gradients and perceptual classification in humans. *Behavioral Neuroscience*, *127*(3), 350-356.
- Dunsmoor, J. E., Mitroff, S. R., & LaBar, K. S. (2009). Generalization of conditioned fear along a dimension of increasing fear intensity. *Learning & Memory*, *16*(7), 460-469.
- Dunsmoor, J. E., & Paz, R. (2015). Fear Generalization and Anxiety: Behavioral and Neural Mechanisms. *Biological Psychiatry*, *78*(5), 336-343.
- Dunsmoor, J. E., Prince, S. E., Murty, V. P., Kragel, P. A., & LaBar, K. S. (2011). Neurobehavioral mechanisms of human fear generalization. *NeuroImage*, *55*(4), 1878-1888.
- Dymond, S., Dunsmoor, J. E., Vervliet, B., Roche, B., & Hermans, D. (2015). Fear Generalization in Humans: Systematic Review and Implications for Anxiety Disorder Research. *Behavior Therapy*, *46*(5), 561-582.
- Edwards, V. J., Holden, G. W., Felitti, V. J., & Anda, R. F. (2003). Relationship Between Multiple Forms of Childhood Maltreatment and Adult Mental Health in Community Respondents: Results From the Adverse Childhood Experiences Study. *American Journal of Psychiatry*, *160*(8), 1453-1460.
- Fava, M., Alpert, J. E., Carmin, C. N., Wisniewski, S. R., Trivedi, M. H., Biggs, M. M., . . . John Rush, A. (2004). Clinical correlates and symptom patterns of anxious depression among patients with major depressive disorder in STAR\*D. *Psychological medicine*, *34*(07), 1299-1308.
- Fava, M., Rush, A. J., Alpert, J. E., Balasubramani, G. K., Wisniewski, S. R., Carmin, C. N., . . . Trivedi, M. H. (2008). Difference in Treatment Outcome in Outpatients With Anxious Versus Nonanxious Depression: A STAR\*D Report. *American Journal of Psychiatry*, *165*(3), 342-351.

- Fava, M., Uebelacker, L. A., Alpert, J. E., Nierenberg, A. A., Pava, J. A., & Rosenbaum, J. F. (1997). Major depressive subtypes and treatment response. *Biological Psychiatry*, *42*(7), 568-576.
- Fisone, G., Borgkvist, A., & Usiello, A. (2004). Caffeine as a psychomotor stimulant: mechanism of action. *Cellular and Molecular Life Sciences CMLS*, *61*(7), 857-872.
- Fitzgerald, P. J., Seemann, J. R., & Maren, S. (2014). Can fear extinction be enhanced? A review of pharmacological and behavioral findings. *Brain Research Bulletin*, *105*, 46-60.
- Foa, E. B., & Kozak, M. J. (1986). Emotional processing of fear: Exposure to corrective information. *Psychological Bulletin*, *99*(1), 20-35.
- Fredrikson, M., & Georgiades, A. (1992). Personality dimensions and classical conditioning of autonomic nervous system reactions. *Personality and Individual Differences*, *13*(9), 1013-1020.
- Fullana, M. A., Harrison, B. J., Soriano-Mas, C., Vervliet, B., Cardoner, N., Àvila-Parcet, A., & Radua, J. (2016). Neural signatures of human fear conditioning: an updated and extended meta-analysis of fMRI studies. *Molecular Psychiatry*, *21*(4), 500-508.
- Gazendam, F. J., Kamphuis, J. H., & Kindt, M. (2013). Deficient safety learning characterizes high trait anxious individuals. *Biological Psychology*, *92*(2), 342-352.
- Ghirlanda, S., & Enquist, M. (2003). A century of generalization. *Animal Behaviour*, *66*(1), 15-36.
- Glenn, C. R., Klein, D. N., Lissek, S., Britton, J. C., Pine, D. S., & Hajcak, G. (2012). The development of fear learning and generalization in 8–13 year-olds. *Developmental Psychobiology*, *54*(7), 675-684.
- Goldhammer F., M. H. (2006). Aufmerksamkeit. In K. Schweizer (Ed.), *Leistung und Leistungsdiagnostik*. Berlin, Heidelberg: Springer.
- Gorman, J. M. (1996). Comorbid depression and anxiety spectrum disorders. *Depression and anxiety*, *4*(4), 160-168.
- Gotlib, I. H., Krasnoperova, E., Yue, D. N., & Joormann, J. (2004). Attentional Biases for Negative Interpersonal Stimuli in Clinical Depression. *Journal of abnormal psychology*, *113*(1), 127-135.
- Gould, F., Clarke, J., Heim, C., Harvey, P. D., Majer, M., & Nemeroff, C. B. (2012). The effects of child abuse and neglect on cognitive functioning in adulthood. *Journal of Psychiatric Research*, *46*(4), 500-506.
- Green, B., Lindy, J., Grace, M., Gleser, G., Leonard, A., Korol, M., & Winget, C. (1990). Buffalo Creek Survivors in the Second Decade: Stability of Stress Symptoms. *The American journal of orthopsychiatry*, *60*, 43-54.
- Grillon, C., & Ameli, R. (2001). Conditioned inhibition of fear-potentiated startle and skin conductance in humans. *Psychophysiology*, *38*(5), 807-815.

- Grillon, C., & Baas, J. (2003). A review of the modulation of the startle reflex by affective states and its application in psychiatry. *Clinical Neurophysiology*, *114*(9), 1557-1579.
- Guttman, N., & Kalish, H. I. (1956). Discriminability and stimulus generalization. *Journal of Experimental Psychology*, *51*(1), 79-88.
- Habermas, T., Ott, L.-M., Schubert, M., Schneider, B., & Pate, A. (2008). Stuck in the past: negative bias, explanatory style, temporal order, and evaluative perspectives in life narratives of clinically depressed individuals. *Depression and anxiety*, *25*(11), E121-E132.
- Haddad, A. D. M., Xu, M., Raeder, S., & Lau, J. Y. F. (2013). Measuring the role of conditioning and stimulus generalisation in common fears and worries. *Cognition and Emotion*, *27*(5), 914-922.
- Hajcak, G., Castille, C., Olvet, D. M., Dunning, J. P., Roohi, J., & Hatchwell, E. (2009). Genetic variation in brain-derived neurotrophic factor and human fear conditioning. *Genes, Brain and Behavior*, *8*(1), 80-85.
- Hamilton, M. (1960). A Rating Scale for Depression. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, *23*(1), 56-62.
- Hamm, A. O., & Weike, A. I. (2005). The neuropsychology of fear learning and fear regulation. *International Journal of Psychophysiology*, *57*(1), 5-14.
- Hammar, Å., & Årdal, G. (2009). Cognitive functioning in major depression - a summary. *Frontiers in Human Neuroscience*, *3*(26).
- Hardt, J., & Rutter, M. (2004). Validity of adult retrospective reports of adverse childhood experiences: review of the evidence. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, *45*(2), 260-273.
- Harkness, K. L., Bruce, A. E., & Lumley, M. N. (2006). The role of childhood abuse and neglect in the sensitization to stressful life events in adolescent depression. *Journal of abnormal psychology*, *115*(4), 730.
- Hartley, C. A., & Phelps, E. A. (2009). Changing Fear: The Neurocircuitry of Emotion Regulation. *Neuropsychopharmacology*, *35*, 136.
- Heim, C., Newport, D. J., Heit, S., Graham, Y. P., Wilcox, M., Bonsall, R., . . . Nemeroff, C. B. (2000). Pituitary-Adrenal and Autonomic Responses to Stress in Women After Sexual and Physical Abuse in Childhood. *JAMA*, *284*(5), 592-597.
- Heim, C., Newport, D. J., Mletzko, T., Miller, A. H., & Nemeroff, C. B. (2008). The link between childhood trauma and depression: Insights from HPA axis studies in humans. *Psychoneuroendocrinology*, *33*(6), 693-710.
- Herry, C., Ferraguti, F., Singewald, N., Letzkus, J. J., Ehrlich, I., & Lüthi, A. (2010). Neuronal circuits of fear extinction. *European Journal of Neuroscience*, *31*(4), 599-612.
- Hindash, A. H. C., & Amir, N. (2012). Negative Interpretation Bias in Individuals with Depressive Symptoms. *Cognitive Therapy and Research*, *36*(5), 502-511.

- Holt, D. J., Boeke, E. A., Wolthusen, R., Nasr, S., Milad, M. R., & Tootell, R. B. H. (2014). A parametric study of fear generalization to faces and non-face objects: relationship to discrimination thresholds. *Frontiers in Human Neuroscience, 8*.
- IBM Corp. Released 2017. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 25.0. Armonk, NY: IBM Corp.
- Jacob, G. A., & Potreck-Rose, F. (2004). Der Selbstwert in der Verhaltenstherapie. *Verhaltenstherapie, 14*(3), 206-212.
- Joffe, R. T., Bagby, M., & Levitt, A. (1993). Anxious and nonanxious depression. *American Journal of Psychiatry, 150*(8), 1257-1258.
- Johnstone, T., van Reekum, C. M., Urry, H. L., Kalin, N. H., & Davidson, R. J. (2007). Failure to Regulate: Counterproductive Recruitment of Top-Down Prefrontal-Subcortical Circuitry in Major Depression. *The Journal of Neuroscience, 27*(33), 8877-8884.
- Jovanovic, T., Kazama, A., Bachevalier, J., & Davis, M. (2012). Impaired safety signal learning may be a biomarker of PTSD. *Neuropharmacology, 62*(2), 695-704.
- Jovanovic, T., Norrholm, S. D., Blanding, N. Q., Davis, M., Duncan, E., Bradley, B., & Ressler, K. J. (2010). Impaired Fear Inhibition is a Biomarker of PTSD but not Depression. *Depression and anxiety, 27*(3), 244-251.
- Jovanovic, T., Norrholm, S. D., Keyes, M., Fiallos, A., Jovanovic, S., Myers, K. M., . . . Duncan, E. J. (2006). Contingency awareness and fear inhibition in a human fear-potentiated startle paradigm. *Behavioral Neuroscience, 120*(5), 995-1004.
- Kaczmarczyk, M., Wingenfeld, K., Kuehl, L. K., Otte, C., & Hinkelmann, K. (2018). Childhood trauma and diagnosis of major depression: Association with memory and executive function. *Psychiatry research, 270*, 880-886.
- Kaufman, J., & Charney, D. (2000). Comorbidity of mood and anxiety disorders. *Depression and anxiety, 12*(S1), 69-76.
- Kaufman, J., Yang, B.-Z., Douglas-Palumberi, H., Grasso, D., Lipschitz, D., Houshyar, S., . . . Gelernter, J. (2006). Brain-Derived Neurotrophic Factor-5-HTTLPR Gene Interactions and Environmental Modifiers of Depression in Children. *Biological Psychiatry, 59*(8), 673-680.
- Kaufman, J., Yang, B.-Z., Douglas-Palumberi, H., Houshyar, S., Lipschitz, D., Krystal, J. H., & Gelernter, J. (2004). Social supports and serotonin transporter gene moderate depression in maltreated children. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 101*(49), 17316-17321.
- Kendler, K., Kessler, R., Neale, M., & Eaves, L. (1993). The prediction of major depression in women: toward an integrated etiologic model. *The American journal of psychiatry, 150*(8), 1139-1148.



- Kendler, K. S., Kuhn, J. W., Vittum, J., Prescott, C. A., & Riley, B. (2005). The Interaction of Stressful Life Events and a Serotonin Transporter Polymorphism in the Prediction of Episodes of Major Depression: A Replication. *JAMA Psychiatry*, *62*(5), 529-535.
- Kessler, R. C., Berglund, P., & Demler, O. (2003). The epidemiology of major depressive disorder: Results from the national comorbidity survey replication (NCS-R). *JAMA*, *289*(23), 3095-3105.
- Kessler, R. C., Berglund, P., Demler, O., Jin, R., Merikangas, K. R., & Walters, E. E. (2005). "Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey replication": Erratum. *Archives of General Psychiatry*, *62*(7), 768-768.
- Kessler, R. C., Birnbaum, H., Bromet, E., Hwang, I., Sampson, N., & Shahly, V. (2009). Age differences in major depression: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *Psychological medicine*, *40*(2), 225-237.
- Kessler, R. C., Merikangas, K. R., & Wang, P. S. (2007). Prevalence, Comorbidity, and Service Utilization for Mood Disorders in the United States at the Beginning of the Twenty-first Century. *Annual Review of Clinical Psychology*, *3*(1), 137-158.
- Klinitzke, G., Romppel, M., Häuser, W., Brähler, E., & Glaesmer, H. (2012). Die deutsche Version des Childhood Trauma Questionnaire (CTQ) – psychometrische Eigenschaften in einer bevölkerungsrepräsentativen Stichprobe. *Psychother Psych Med*, *62*(02), 47-51.
- Kroenke, K., Spitzer, R. L., & Williams, J. B. (2001). The PHQ-9: validity of a brief depression severity measure. *Journal of general internal medicine*, *16*(9), 606-613.
- Kuehl, L. K., Deuter, C. E., Hellmann-Regen, J., Kaczmarczyk, M., Otte, C., & Wingenfeld, K. (2019). Enhanced noradrenergic activity by yohimbine and differential fear conditioning in patients with major depression with and without adverse childhood experiences. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 109751.
- Kuhn, M., Höger, N., Feige, B., Blechert, J., Normann, C., & Nissen, C. (2014). Fear Extinction as a Model for Synaptic Plasticity in Major Depressive Disorder. *PLoS ONE*, *9*(12), e115280.
- LaBar, K. S., Gatenby, J. C., Gore, J. C., LeDoux, J. E., & Phelps, E. A. (1998). Human Amygdala Activation during Conditioned Fear Acquisition and Extinction: a Mixed-Trial fMRI Study. *Neuron*, *20*(5), 937-945.
- Ladd, C. O., Huot, R. L., Thivikraman, K. V., Nemeroff, C. B., Meaney, M. J., & Plotsky, P. M. (2000). Chapter 7 - Long-term behavioral and neuroendocrine adaptations to adverse early experience. In E. A. Mayer & C. B. Saper (Eds.), *Progress in Brain Research* (Vol. 122, pp. 81-103): Elsevier.
- Ladd, C. O., Owens, M. J., & Nemeroff, C. B. (1996). Persistent changes in corticotropin-releasing factor neuronal systems induced by maternal deprivation. *Endocrinology*, *137*(4), 1212-1218.

- Lang, P. J., Davis, M., & Öhman, A. (2000). Fear and anxiety: animal models and human cognitive psychophysiology. *Journal of Affective Disorders, 61*(3), 137-159.
- Lang, P. J., Greenwald, M. K., Bradley, M. M., & Hamm, A. O. (1993). Looking at pictures: affective, facial, visceral, and behavioral reactions. *Psychophysiology, 30*(3), 261-273.
- Lange, K., Williams, L. M., Young, A. W., Bullmore, E. T., Brammer, M. J., Williams, S. C. R., . . . Phillips, M. L. (2003). Task instructions modulate neural responses to fearful facial expressions. *Biological Psychiatry, 53*(3), 226-232.
- Lau, J. Y. F., Lissek, S., Nelson, E. E., Lee, Y., Roberson-Nay, R., Poeth, K., . . . Pine, D. S. (2008). Fear Conditioning in Adolescents With Anxiety Disorders: Results From a Novel Experimental Paradigm. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry, 47*(1), 94-102.
- Lavender, A., & Watkins, E. (2004). Rumination and future thinking in depression. *British Journal of Clinical Psychology, 43*(2), 129-142.
- Lee, R. S. C., Hermens, D. F., Porter, M. A., & Redoblado-Hodge, M. A. (2012). A meta-analysis of cognitive deficits in first-episode Major Depressive Disorder. *Journal of Affective Disorders, 140*(2), 113-124.
- Lewinsohn, P. M. (1974). A behavioral approach to depression. In R. J. F. M. M. Katz (Ed.), *The psychology of depression* (pp. 157-178). New York: Wiley.
- Lewis, N. D. C., & Engle, B. (1954). *Wartime psychiatry: a compendium of the international literature*. New York: Oxford University Press.
- Lipp, O. V. (2006). Human Fear Learning: Contemporary Procedures and Measurement. In M. G. Craske, D. Hermans, & D. Vansteenwegen (Eds.), *Fear and learning: From basic processes to clinical implications*. (pp. 37-51). Washington, DC, US: American Psychological Association.
- Lissek, S. (2012). Toward An Account Of Clinical Anxiety Predicated On Basic, Neurally Mapped Mechanisms Of Pavlovian Fear-Learning: The Case For Conditioned Overgeneralization. *Depression and anxiety, 29*(4), 257-263. doi:10.1002/da.21922
- Lissek, S., Biggs, A. L., Rabin, S. J., Cornwell, B. R., Alvarez, R. P., Pine, D. S., & Grillon, C. (2008). Generalization of Conditioned Fear-Potentiated Startle in Humans: Experimental Validation and Clinical Relevance. *Behaviour Research and Therapy, 46*(5), 678-687.
- Lissek, S., & Grillon, C. (2010). Overgeneralization of conditioned fear in the anxiety disorders: Putative memorial mechanisms. *Zeitschrift für Psychologie/Journal of Psychology, 218*(2), 146-148.
- Lissek, S., Kaczkurkin, A. N., Rabin, S., Geraci, M., Pine, D. S., & Grillon, C. (2014). Generalized Anxiety Disorder Is Associated With Overgeneralization of Classically Conditioned Fear. *Biological Psychiatry, 75*(11), 909-915.

- Lissek, S., Levenson, J., Biggs, A. L., Johnson, L. L., Ameli, R., Pine, D. S., & Grillon, C. (2008). Elevated fear conditioning to socially relevant unconditioned stimuli in social anxiety disorder. *The American journal of psychiatry*, *165*(1), 124-132.
- Lissek, S., Powers, A. S., McClure, E. B., Phelps, E. A., Woldehawariat, G., Grillon, C., & Pine, D. S. (2005). Classical fear conditioning in the anxiety disorders: a meta-analysis. *Behaviour Research and Therapy*, *43*(11), 1391-1424.
- Lissek, S., Rabin, S., Heller, R. E., Lukenbaugh, D., Geraci, M., Pine, D. S., & Grillon, C. (2010). Overgeneralization of Conditioned Fear as a Pathogenic Marker of Panic Disorder. *The American journal of psychiatry*, *167*(1), 47-55.
- Lissek, S., & van Meurs, B. (2015). Learning models of PTSD: Theoretical accounts and psychobiological evidence. *International Journal of Psychophysiology*, *98*(3, Part 2), 594-605.
- Lonsdorf, T. B., Menz, M. M., Andreatta, M., Fullana, M. A., Golkar, A., Haaker, J., . . . Merz, C. J. (2017). Don't fear 'fear conditioning': Methodological considerations for the design and analysis of studies on human fear acquisition, extinction, and return of fear. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *77*, 247-285.
- Marin, M.-F., Zsido, R. G., Song, H., Lasko, N. B., Killgore, W. D. S., Rauch, S. L., . . . Milad, M. R. (2017). Skin Conductance Responses and Neural Activations During Fear Conditioning and Extinction Recall Across Anxiety Disorders. *JAMA Psychiatry*, *74*(6), 622-631.
- Martins, C. M. S., Von Werne Baes, C., de Carvalho Tofoli, S. M., & Juruena, M. F. (2014). Emotional Abuse in Childhood Is a Differential Factor for the Development of Depression in Adults. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, *202*(11), 774-782.
- McCauley, J., Kern, D. E., Kolodner, K., Dill, L., Schroeder, A. F., DeChant, H. K., . . . Bass, E. B. (1997). Clinical Characteristics of Women With a History of Childhood Abuse: Unhealed Wounds. *JAMA*, *277*(17), 1362-1368.
- McKinnon, M. C., Yucel, K., Nazarov, A., & MacQueen, G. M. (2009). A meta-analysis examining clinical predictors of hippocampal volume in patients with major depressive disorder. *Journal of Psychiatry & Neuroscience : JPN*, *34*(1), 41-54.
- Meaney, M., Aitken, D., van Berkel, C., Bhatnagar, S., & Sapolsky, R. (1988). Effect of neonatal handling on age-related impairments associated with the hippocampus. *Science*, *239*(4841), 766-768.
- Meaney, M. J., & Szyf, M. (2005). Environmental programming of stress responses through DNA methylation: life at the interface between a dynamic environment and a fixed genome. *Dialogues in clinical neuroscience*, *7*(2), 103-123.
- Milad, M. R., Wright, C. I., Orr, S. P., Pitman, R. K., Quirk, G. J., & Rauch, S. L. (2007). Recall of Fear Extinction in Humans Activates the Ventromedial Prefrontal Cortex and Hippocampus in Concert. *Biological Psychiatry*, *62*(5), 446-454.

- Mineka, S., & Zinbarg, R. (2006). A contemporary learning theory perspective on the etiology of anxiety disorders: It's not what you thought it was. *American Psychologist*, *61*(1), 10-26.
- Mirkin, A. M., & Coppen, A. (1980). Electrodermal Activity in Depression: Clinical and Biochemical Correlates. *British Journal of Psychiatry*, *137*(1), 93-97.
- Morris, S. E., & Cuthbert, B. N. (2012). Research Domain Criteria: cognitive systems, neural circuits, and dimensions of behavior. *Dialogues in clinical neuroscience*, *14*(1), 29-37.
- Morschitzky, H. (2009). *Angststörungen. Diagnostik, Konzepte, Therapie, Selbsthilfe* (Vol. 4). Wien: Springer-Verlag.
- Morschitzky, H. (2013). *Angststörungen: Diagnostik, Erklärungsmodelle, Therapie und Selbsthilfe bei krankhafter Angst*. Wien: Springer.
- Mowrer, O. H. (1960). *Learning theory and behavior*. Hoboken, NJ, US: John Wiley & Sons Inc.
- Nissen, C., Holz, J., Blechert, J., Feige, B., Riemann, D., Voderholzer, U., & Normann, C. (2010). Learning as a Model for Neural Plasticity in Major Depression. *Biological Psychiatry*, *68*(6), 544-552.
- Norrholm, S. D., Jovanovic, T., Briscione, M. A., Anderson, K. M., Kwon, C. K., Warren, V. T., . . . Bradley, B. (2014). Generalization of fear-potentiated startle in the presence of auditory cues: a parametric analysis. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, *8*(361).
- Öhman, A., & Mineka, S. (2001). Fears, phobias, and preparedness: Toward an evolved module of fear and fear learning. *Psychological Review*, *108*(3), 483-522.
- Olesen, J., Gustavsson, A., Svensson, M., Wittchen, H. U., & Jönsson, B. (2012). The economic cost of brain disorders in Europe. *European Journal of Neurology*, *19*(1), 155-162.
- Otto, M. W., Leyro, T. M., Christian, K., Deveney, C. M., Reese, H., Pollack, M. H., & Orr, S. P. (2007). Prediction of "Fear" Acquisition in Healthy Control Participants in a De Novo Fear-Conditioning Paradigm. *Behavior Modification*, *31*(1), 32-51. doi:10.1177/0145445506295054
- Otto, M. W., Moshier, S. J., Kinner, D. G., Simon, N. M., Pollack, M. H., & Orr, S. P. (2014). De Novo Fear Conditioning Across Diagnostic Groups in the Affective Disorders: Evidence for Learning Impairments. *Behavior Therapy*, *45*(5), 619-629.
- Pace-Schott, E. F., Milad, M. R., Orr, S. P., Rauch, S. L., Stickgold, R., & Pitman, R. K. (2009). Sleep promotes generalization of extinction of conditioned fear. *Sleep*, *32*(1), 19-26.
- Park, D., Lee, H.-J., & Lee, S.-H. (2018). Generalization of Conscious Fear Is Positively Correlated with Anxiety, but Not with Depression. *Exp Neurobiol*, *27*(1), 34-44.
- Pavlov, I. (1927). *Conditioned reflexes*. New York, NY, US: Oxford University Press.
- Pavlov, P. I. (1927). Conditioned reflexes: An investigation of the physiological activity of the cerebral cortex. *Annals of neurosciences*, *17*(3), 136-141. doi:10.5214/ans.0972-7531.1017309

- Pedraza, L. K., Sierra, R. O., Giachero, M., Nunes-Souza, W., Lotz, F. N., & de Oliveira Alvares, L. (2019). Chronic fluoxetine prevents fear memory generalization and enhances subsequent extinction by remodeling hippocampal dendritic spines and slowing down systems consolidation. *Translational Psychiatry*, 9(1), 53.
- Peeling, P., & Dawson, B. (2007). Influence of caffeine ingestion on perceived mood states, concentration, and arousal levels during a 75-min university lecture. *Advances in Physiology Education*, 31(4), 332-335.
- Pine, D. S., Cohen, P., & Brook, J. (2001). Adolescent fears as predictors of depression. *Biological Psychiatry*, 50(9), 721-724.
- Pineles, S. L., Vogt, D. S., & Orr, S. P. (2009). Personality and fear responses during conditioning: Beyond extraversion. *Personality and Individual Differences*, 46(1), 48-53.
- Plotsky, P. M., & Meaney, M. J. (1993). Early, postnatal experience alters hypothalamic corticotropin-releasing factor (CRF) mRNA, median eminence CRF content and stress-induced release in adult rats. *Molecular Brain Research*, 18(3), 195-200.
- Porter, R. J., Bourke, C., & Gallagher, P. (2007). Neuropsychological Impairment in Major Depression: Its Nature, Origin and Clinical Significance. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*, 41(2), 115-128.
- Purkis, H. M., & Lipp, O. V. (2001). Does Affective Learning Exist in the Absence of Contingency Awareness? *Learning and Motivation*, 32(1), 84-99.
- Rachman, S. (1977). The conditioning theory of fear-acquisition: A critical examination. *Behaviour Research and Therapy*, 15(5), 375-387.
- Rachman, S. (1984). Fear and courage. *Behavior Therapy*, 15(1), 109-120.
- Rachman, S. (1991). Neo-conditioning and the classical theory of fear acquisition. *Clinical Psychology Review*, 11(2), 155-173.
- Raes, F., Hermans, D., & Williams, J. M. G. (2006). Negative Bias in the Perception of Others' Facial Emotional Expressions in Major Depression: The Role of Depressive Rumination. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 194(10), 796-799.
- Raymond, M. R. (1986). Missing Data in Evaluation Research. *Evaluation & the Health Professions*, 9(4), 395-420.
- Reiss, S., Peterson, R. A., Gursky, D. M., & McNally, R. J. (1986). Anxiety sensitivity, anxiety frequency and the prediction of fearfulness. *Behaviour Research and Therapy*, 24(1), 1-8.
- Resnik, J., Sobel, N., & Paz, R. (2011). Auditory aversive learning increases discrimination thresholds. *Nature Neuroscience*, 14, 791.
- Rosmalen, J. G. M., Bos, E. H., & de Jonge, P. (2012). Validation of the Long-term Difficulties Inventory (LDI) and the List of Threatening Experiences (LTE) as measures of stress in epidemiological population-based cohort studies. *Psychological medicine*, 42(12), 2599-2608.

- Roth, P. L., & Switzer, F. S. (1999). Missing Data: Instrument-Level Heffalumps and Item-Level Wozzles. Verfügbar unter: <https://archive.is/8Jq00#selection-351.0-351.64> [07.10.2019].
- Saleh, A., Potter, G. G., McQuoid, D. R., Boyd, B., Turner, R., MacFall, J. R., & Taylor, W. D. (2017). Effects of early life stress on depression, cognitive performance and brain morphology. *Psychological medicine*, 47(1), 171-181.
- Sánchez, M. M., Ladd, C. O., & Plotsky, P. M. (2001). Early adverse experience as a developmental risk factor for later psychopathology: Evidence from rodent and primate models. *Development and Psychopathology*, 13(3), 419-449.
- Saß, H., Wittchen, H.-U. & Zaudig, M. (). (2003). *Diagnostisches und statistisches Manual psychischer Störungen DSM-IV-TR*. Göttingen: Hogrefe.
- Schiele, M. A., Reinhard, J., Reif, A., Domschke, K., Romanos, M., Deckert, J., & Pauli, P. (2016). Developmental aspects of fear: Comparing the acquisition and generalization of conditioned fear in children and adults. *Developmental Psychobiology*, 58(4), 471-481.
- Schoevers, R. A., Deeg, D. J. H., van Tilburg, W., & Beekman, A. T. F. (2005). Depression and Generalized Anxiety Disorder: Co-Occurrence and Longitudinal Patterns in Elderly Patients. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 13(1), 31-39.
- Schurr, B. C., & Runquist, W. N. (1973). Acquisition and extinction of human eyelid conditioned response as a function of schedule of reinforcement and unconditioned stimulus intensity under two masked conditioning procedures. *Journal of Experimental Psychology*, 101(2), 398-401.
- Schwarzer, R., & Jerusalem, M. (1995). Generalized Self-Efficacy scale. In W. S. Weinman J (Ed.), *Measures in health psychology: A user's portfolio. Causal and control beliefs*. (pp. 35-37). Windsor, UK: NFER-NELSON.
- Seligman, M. E. P. (1971). Phobias and preparedness. *Behavior Therapy*, 2(3), 307-320.
- Sevenster, D., Beckers, T., & Kindt, M. (2014). Fear conditioning of SCR but not the startle reflex requires conscious discrimination of threat and safety. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 8(32).
- Shepard, R. (1987). Toward a universal law of generalization for psychological science. *Science*, 237(4820), 1317-1323.
- Skinner, B. F. (1937). Two Types of Conditioned Reflex: A Reply to Konorski and Miller. *The Journal of General Psychology*, 16(1), 272-279.
- Snyder, H. R. (2013). Major depressive disorder is associated with broad impairments on neuropsychological measures of executive function: a meta-analysis and review. *Psychological Bulletin*, 139(1), 81-132.
- Sowislo, J. F., & Orth, U. (2013). Does low self-esteem predict depression and anxiety? A meta-analysis of longitudinal studies. *Psychological Bulletin*, 139(1), 213-240.

- Spielberger, C. D. (1989). *State-Trait Anxiety Inventory: Bibliography (2nd ed.)*. Palo Alto, CA: Consulting Psychologists Press.
- Staddon, J. E. R., & Cerutti, D. T. (2003). Operant Conditioning. *Annual Review of Psychology*, *54*(1), 115-144.
- Stahl, S. M. (1993). Mixed anxiety and depression: Clinical implications. *The Journal of Clinical Psychiatry*, *54*(1, Suppl), 33-38.
- Taylor, S. F., Phan, K. L., Decker, L. R., & Liberzon, I. (2003). Subjective rating of emotionally salient stimuli modulates neural activity. *NeuroImage*, *18*(3), 650-659.
- Tinoco-González, D., Fullana, M. A., Torrents-Rodas, D., Bonillo, A., Vervliet, B., Blasco, M. J., . . . Torrubia, R. (2015). Conditioned Fear Acquisition and Generalization in Generalized Anxiety Disorder. *Behavior Therapy*, *46*(5), 627-639.
- Torrents-Rodas, D., Fullana, M. A., Bonillo, A., Caseras, X., Andi6n, O., & Torrubia, R. (2013). No effect of trait anxiety on differential fear conditioning or fear generalization. *Biological Psychology*, *92*(2), 185-190.
- Tottenham, N., Tanaka, J. W., Leon, A. C., McCarry, T., Nurse, M., Hare, T. A., . . . Nelson, C. (2009). The NimStim set of facial expressions: judgments from untrained research participants. *Psychiatry research*, *168*(3), 242-249.
- Tovote, P., Fadok, J. P., & Lüthi, A. (2015). Neuronal circuits for fear and anxiety. *Nature Reviews Neuroscience*, *16*, 317.
- van Meurs, B., Wiggert, N., Wicker, I., & Lissek, S. (2014). Maladaptive behavioral consequences of conditioned fear-generalization: A pronounced, yet sparsely studied, feature of anxiety pathology. *Behaviour Research and Therapy*, *57*, 29-37.
- Van Valkenburg, C., Akiskal, H. S., Puzantian, V., & Rosenthal, T. (1984). Anxious depressions: Clinical, family history, and naturalistic outcome — comparisons with panic and major depressive disorders. *Journal of Affective Disorders*, *6*(1), 67-82.
- Waters, A. M., Peters, R.-M., Forrest, K. E., & Zimmer-Gembeck, M. (2014). Fear acquisition and extinction in offspring of mothers with anxiety and depressive disorders. *Developmental Cognitive Neuroscience*, *7*, 30-42.
- Wittchen, H.-U., Beesdo, K., Bittner, A., & Goodwin, R. D. (2003). Depressive episodes—evidence for a causal role of primary anxiety disorders? *European Psychiatry*, *18*(8), 384-393.
- Wittchen, H.-U., Kessler, R. C., Pfister, H., Höfler, M., & Lieb, R. (2000). Why do people with anxiety disorders become depressed? A prospective-longitudinal community study. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *102*(s406), 14-23.
- Wittchen, H.-U., Zaudig, M., & Fydrich, T. (1997). *SKID. Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV. Achse I und II. Handanweisung*. Göttingen: Hogrefe.
- Wittchen, H. U., & Hoyer, J. (2011). *Klinische Psychologie und Psychotherapie (Vol. Bd. 2)*. Berlin: Springer.

- Wittchen, H. U., Jacobi, F., Rehm, J., Gustavsson, A., Svensson, M., Jönsson, B., . . . Steinhausen, H. C. (2011). The size and burden of mental disorders and other disorders of the brain in Europe 2010. *European Neuropsychopharmacology*, *21*(9), 655-679.
- Woodward, L. J., & Fergusson, D. M. (2001). Life Course Outcomes of Young People With Anxiety Disorders in Adolescence. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, *40*(9), 1086-1093.
- Wray, N. R., Ripke, S., Mattheisen, M., Trzaskowski, M., Byrne, E. M., Abdellaoui, A., . . . the Major Depressive Disorder Working Group of the Psychiatric Genomics, C. (2018). Genome-wide association analyses identify 44 risk variants and refine the genetic architecture of major depression. *Nature Genetics*, *50*(5), 668-681.
- Young, E. A., Abelson, J. L., & Cameron, O. G. (2004). Effect of comorbid anxiety disorders on the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal axis response to a social stressor in major depression. *Biological Psychiatry*, *56*(2), 113-120.
- Zimmerman, M., Martin, J., McGonigal, P., Harris, L., Kerr, S., Balling, C., . . . Dalrymple, K. (2019). Validity of the DSM-5 anxious distress specifier for major depressive disorder. *Depression and anxiety*, *36*(1), 31-38.



## **Anhang**

- I Patienteninformation
- II Fragebögen
- III Nachbefragung
- IV Tabellenverzeichnis
- V Abbildungsverzeichnis
- VI Abkürzungsverzeichnis
- VII Curriculum Vitae

## I Patienteninformation

# Universitätsklinikum Würzburg

Zentrum für Psychische Gesundheit

Klinik und Poliklinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie

Direktor: Prof. Dr. med. Jürgen Deckert



Klinik und Poliklinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie  
Füchselstraße 15 · 97080 Würzburg

Ihre Nachricht vom: \_\_\_\_\_  
Ihr Zeichen: \_\_\_\_\_  
Bitte bei Antwort angeben:  
Unser Zeichen: \_\_\_\_\_  
Telefon: (0931) 201 - 76590  
Telefax: (0931) 201 - 77550  
email: Menke\_A@ukw.de

Würzburg, 30.10.2019

Studienleitung:  
Dr. med. A. Menke, Oberarzt der Klinik  
Ltg. AG „Biomarker zur Klassifikation affektiver Störungen“

Prof. Dr. Dr. K. Domschke, Stellvertr. Direktorin der Klinik  
Ltg. AG „Funktionelle Genomik“

Dr. med. B. Warrings, Oberarzt der Klinik

Name des/der Versuchsteilnehmer/in: \_\_\_\_\_

Geburtsdatum: \_\_\_\_\_

### INFORMATION UND EINWILLIGUNGSERKLÄRUNG ZUR TEILNAHME AN DER UNTERSUCHUNG

#### Furchtkonditionierung, Furchtgeneralisierung und Furchtlöschung bei ängstlicher und nicht-ängstlicher Depression

Sehr geehrte(r) Versuchsteilnehmer(in),

wie wir bereits mit Ihnen besprochen haben, möchten wir Sie bitten, an einer wissenschaftlichen Studie zur Untersuchung von Lernvorgängen bei Depression und Angst teilzunehmen.

**Direktion:**  
Prof. Dr. med. Jürgen Deckert  
Sekretariat: Fr. Vera Beyer  
Tel.: (0931) 201-7 70 10  
Fax: (0931) 201-7 70 20  
beyer\_v@ukw.de

**Stellvertr. Direktorin:**  
Prof. Dr. Dr. Katharina Domschke  
M.A.(USA)  
Tel.: (0931) 201-7 71 00  
Domschke\_K@ukw.de

**Ltd. Oberarzt:**  
Prof. Dr. med. Gerald Stöber  
Tel.: (0931) 201-7 63 70  
Stoerber\_G@ukw.de

**Geschaftsf. Oberarzt:**  
PD Dr. med. Martin Lauer  
Tel.: (0931) 201-7 65 60  
Lauer\_M@ukw.de

**Pflegedienstleiter:**  
Herr Delfe Lumbach  
Tel.: (0931) 201-7 81 30  
Lumbach\_D@ukw.de

**Anmeldung (Pforte):**  
Tel.: (0931) 201-7 60 60  
Fax: (0931) 201-7 75 60

**Anmeldung (Poliklinik):**  
Tel.: (0931) 201-7 78 00  
Fax: (0931) 201-7 78 40

**Molekulare Psychiatrie:**  
Prof. Dr. med. Klaus-Peter Lesch  
Tel.: (0931) 201-7 76 00  
klesch@uni-wuerzburg.de

**Funktionsbereiche:**

**Klinische Psychologie:**  
Prof. Dr. Dr. Katharina Domschke  
M.A.(USA)  
Tel.: (0931) 201-7 71 00  
Domschke\_K@ukw.de

**Experimentelle und klinische  
Psychotherapieforschung**  
Prof. Dr. rer. nat. Ulrike Lüken  
Tel.: (0931) 201-7 74 10  
Lueken\_U@ukw.de

**Psychophysiologie und  
funktionelle Bildgebung:**  
PD Dr. Martin Hermann  
Tel.: (0931) 201-7 66 60  
Hermann\_M@ukw.de

**Therapeut. Drug Monitoring:**  
Dr. med. Stefan Unterecker  
Tel.: (0931) 201-7 78 10  
Unterecker\_S@ukw.de

Klinik und Poliklinik für  
Psychiatrie, Psychosomatik  
und Psychotherapie  
Füchselstr. 15  
97080 Würzburg  
Anstalt des Öffentlichen Rechts

Tel.: (0931) 201 - 0  
Fax: (0931) 201 - 77550  
www.ppp.ukw.de

**ZEP** Zentrum für  
Psychische  
Gesundheit



Die Klinik ist vom Hauptbahnhof mit der Straßenbahn, Linie 1 und 5 (Richtung Grambühl), Haltestelle Wagnerplatz, 7 min Fußweg, Brückenstr. bequell, Schließel: links zu erreichen

Beide Erkrankungen zählen zu den häufigsten psychischen Erkrankungen und führen zu erheblichem Leid der Betroffenen. Trotz ständiger Verbesserung diagnostischer und therapeutischer Möglichkeiten sind die Gründe für die Entstehung nach wie vor nicht vollständig verstanden.

Die Aufklärung der biologischen und neuropsychologischen Ursachen dieser Erkrankung kann wesentlich dazu beitragen, die Behandlung von Depressionen und Angsterkrankungen zu verbessern.

Mehrere Studien konnten bereits zeigen, dass Veränderungen im Erlernen von Reaktionen und im Löschen dieser gelernten Reaktionen bedeutsame Mechanismen bei der Entstehung von Angsterkrankungen darstellen. Weiterhin ist in mehreren Studien gezeigt worden, dass ein gleichzeitiges Auftreten von Depression mit Angsterkrankungen häufig ist. Aus diesem Grund wurde begonnen, diese Vorgänge auch bei der Depression zu untersuchen, um deren Einfluss auf die Entstehung der Depression besser zu verstehen.

Wir möchten daher eine wissenschaftliche Studie durchführen, in der untersucht werden soll, ob und inwiefern die oben beschriebenen Lernvorgänge und die genetische Aktivität bei der Depression und bei Angst verändert sind und inwiefern dies zur Entstehung der Depression beitragen kann.

In der aktuellen Studie möchten wir Ihnen daher zunächst eine geringe Menge Blut (ca. 25 ml, entspricht ca. 2 Esslöffel) entnehmen, um genetische u. epigenetische Marker (Bausteine der Erbsubstanz: DNA, Übersetzungsbausteine der Erbsubstanz: RNA) zu untersuchen. Weiterhin möchten wir Sie bitten, einige Fragebögen zu ihrer psychischen Verfassung (Dauer etwa 20 Minuten) sowie zu in der Kindheit oder in der letzten Zeit erlebten Lebensereignissen auszufüllen und für ein strukturiertes klinisches Interview zur Erfassung von Symptomen psychischer Erkrankungen zur Verfügung zu stehen. Zusätzlich wird eine neuropsychologische Untersuchung durchgeführt, Hierzu werden ihnen Bildern von Gesichtern und ein akustischer Reiz präsentiert, die sie im Verlauf mehrfach bewerten sollen. Zusätzlich werden über einige Elektroden die Aktivität ihres Muskels, welcher das Auge umgibt (Musculus orbicularis oculi), der Leitungswiderstand der Haut an ihrer Hand (elektrodermale Aktivität), sowie ihre Herzratenvariabilität untersucht.

Insgesamt sollen ca. 150 Patienten/innen und Probanden/innen untersucht werden.

### **Blutentnahme**

Die Blutentnahme erfolgt unter sterilen Bedingungen und entspricht bzgl. der Menge des entnommenen Bluts einer Routineuntersuchung durch den Hausarzt. Die Blutentnahme erfolgt durch medizinisch qualifiziertes Personal (Ärzte oder anderes medizinisches Personal). Die Risiken der Blutentnahme sind identisch mit denen einer Routineblutabnahme: örtliche (lokale) Infektion

(„bakterielle Entzündung, Vereiterung“), das versehentliche Treffen (Fehlpunktion) einer Schlagader oder Nervenschädigung. Diese Risiken sind bei sachgemäßer Durchführung jedoch extrem selten. Etwas häufiger jedoch kann es zu einem harmlosen, aber unter Umständen schmerzhaften „blauen Fleck“ (Hämatom) kommen.

#### **Wie wird mit Zufallsbefunden umgegangen?**

Sie werden mit dieser Aufklärung darüber informiert, dass im Rahmen dieser Forschungsstudie kein Arzt-Patient-Verhältnis besteht. In dieser Forschungsstudie wird keine klinische Individualdiagnostik durchgeführt, da die Forschungsstudie ausschließlich auf wissenschaftlichen Erkenntnisgewinn und nicht auf die Entdeckung individueller Auffälligkeiten (z.B. Veränderungen in der Erbsubstanz oder im Blut) abzielt. Bei der Entdeckung eines Zufallsbefundes wird dieser bezüglich einer Empfehlung einer klinischen Diagnostik eingeschätzt, nicht jedoch in klinischer Hinsicht diagnostisch spezifiziert und beurteilt werden. Ein als abklärungsbedürftig eingeschätzter Zufallsfund wird Ihnen vom Forscher zeitnah mitgeteilt und in diesem Fall die Durchführung einer klinischen Diagnostik empfohlen, sofern Sie dies wünschen. Zufallsfunde, die nach Einschätzung des Forschers keiner klinisch-diagnostischen Abklärung bedürfen, werden Ihnen nicht mitgeteilt.

#### **Werden meine Daten vertraulich behandelt?**

Alle Untersucher unterliegen der Schweigepflicht. Alle Informationen, die wir von Ihnen bekommen, werden streng vertraulich behandelt. Alle persönlichen Daten wie z.B. Name und Adresse werden streng getrennt von den Fragebögen, den Interviewdaten, den Blutproben sowie den Ergebnissen der Blutuntersuchungen und den genetischen Tests für die Dauer von 10 Jahren bzw. bis zum Widerruf Ihrer Einwilligung aufbewahrt. Es werden alle technischen und organisatorischen Maßnahmen getroffen, damit keine Unbefugten an Informationen zu Ihrer Person gelangen können (z.B. Passwort-gesichertes Computerlaufwerk; abschließbare Datenschränke). Zugang zu Ihren Daten haben lediglich die verantwortlichen Wissenschaftler. Alle medizinischen Informationen werden vor der Verwendung für wissenschaftliche Analysen entsprechend den geltenden Datenschutzgesetzen pseudonymisiert. Dies bedeutet, dass die Fragebögen, die Aufzeichnungen aus dem Interview, die Blutprobe und die genetischen Testergebnisse mit einem speziellen Zahlencode versehen werden, wenn sie zur Analyse geschickt werden. Persönliche Daten werden den Wissenschaftlern, die die wissenschaftlichen Analysen ausführen nicht offen gelegt. Ein direkter Rückgriff auf Ihre Person ist somit ausgeschlossen. Bei allen Datenanalysen sowie beim Austausch von Daten mit kooperierenden Forschergruppen ist der Datenschutz entsprechend den geltenden Datenschutzgesetzen auf jeden Fall gewährleistet. Veröffentlicht werden die Daten in

jedem Fall in anonymer Form als Sammeldatensatz. Bei einem Widerruf der Einwilligungserklärung werden alle Proben und Daten (soweit nicht bereits veröffentlicht) anonymisiert.

#### **Zusammenarbeit mit anderen Forschungsgruppen**

In der heutigen Forschung ist eine enge Zusammenarbeit mit anderen wissenschaftlichen Arbeitsgruppen von großer Bedeutung. Dies bedeutet, dass hierfür sowohl Biomaterialien als auch Informationen über klinische Daten zwischen den einzelnen Arbeitsgruppen ausgetauscht werden müssen. Die Weitergabe von Daten geschieht immer gemäß den gesetzlichen Datenschutzrichtlinien und unter Wahrung der Pseudonymisierung, d.h., dass diesen anderen Wissenschaftlern Ihr Name, Geburtsdatum oder Ähnliches nicht bekannt sind.

#### **An wen kann ich mich bei Fragen wenden?**

Bei Rückfragen stehen Ihnen die Ansprechpartner der Klinik (s. Seite 1) oder der aufklärende Arzt gerne zur Verfügung. Eine Kopie dieser Information wird Ihnen ausgehändigt.

#### **Bitte beachten Sie:**

**Wenn Sie bereit sind, an dieser wissenschaftlichen Untersuchung teilzunehmen, bitten wir Sie, uns Ihre Einwilligung schriftlich zu erklären. Auch wenn Sie unterschrieben haben, können Sie natürlich jederzeit und ohne Angabe von Gründen und ohne Nachteile Ihre Einwilligung mündlich rückgängig machen.**

## EINWILLIGUNGSERKLÄRUNG

### **Furchtkonditionierung, Furchtgeneralisierung und Furchtlöschung bei ängstlicher und nicht-ängstlicher Depression**

Name der Versuchsteilnehmerin / des Versuchsteilnehmers

\_\_\_\_\_

Ich bin über die geplante Untersuchung einschließlich der neuropsychologischen Untersuchung, der Blutentnahmen, des Ausfüllens von Fragebögen und der klinischen Interviews eingehend und ausreichend unterrichtet worden. Ich konnte Fragen stellen, die Informationen dazu habe ich inhaltlich verstanden. Ich habe keine weiteren Fragen, fühle mich ausreichend informiert und willige hiermit nach ausreichender Bedenkzeit in die Untersuchung ein. Die Teilnahme erfolgt freiwillig. Mir ist bekannt, dass ich meine Einwilligung jederzeit ohne Angaben von Gründen und ohne Nachteile widerrufen kann. Ich weiß, dass die Untersuchung wissenschaftlichen Zwecken dient und die gewonnenen Daten eventuell für wissenschaftliche Veröffentlichungen verwendet werden. Hiermit bin ich einverstanden, wenn dies in einer Form erfolgt, die eine Zuordnung zu meiner Person ausschließt. Auch diese Einwilligung kann ich jederzeit ohne Nachteile widerrufen.

Ich möchte über abklärungsbedürftige Zufallsbefunde informiert werden:  Ja  Nein

Würzburg, \_\_\_\_\_

Ort, Datum

\_\_\_\_\_

Unterschrift der/s Versuchsteilnehmerin/s

Würzburg, \_\_\_\_\_

Ort, Datum

\_\_\_\_\_

Unterschrift der/des aufklärenden Ärztin/Arztes



## II Fragebögen

### Gesundheitsfragebogen für Patienten – 9 (PHQ-9)

Code:

Aufnahmedatum:

				20		
--	--	--	--	----	--	--

Ausfülldatum

				20		
--	--	--	--	----	--	--

Wie oft fühlten Sie sich im Verlauf der letzten 2 Wochen durch die folgenden Beschwerden beeinträchtigt?  
(Bitte markieren Sie die zutreffende Antwort mit "✓")

(Bitte markieren Sie die zutreffende Antwort mit "✓")

	Überhaupt nicht	An einzelnen Tagen	An mehr als der Hälfte der Tage	Beinahe jeden Tag
1. Wenig Interesse oder Freude an Ihren Tätigkeiten	0	1	2	3
2. Niedergeschlagenheit, Schwermut oder Hoffnungslosigkeit	0	1	2	3
3. Schwierigkeiten, ein- oder durchzuschlafen, oder vermehrter Schlaf	0	1	2	3
4. Müdigkeit oder Gefühl, keine Energie zu haben	0	1	2	3
5. Verminderter Appetit oder übermäßiges Bedürfnis zu essen	0	1	2	3
6. Schlechte Meinung von sich selbst; Gefühl, ein Versager zu sein oder die Familie enttäuscht zu haben	0	1	2	3
7. Schwierigkeiten, sich auf etwas zu konzentrieren, z.B. beim Zeitungslesen oder Fernsehen	0	1	2	3
8. Waren Ihre Bewegungen oder Ihre Sprache so verlangsamt, dass es auch anderen auffallen würde? Oder waren Sie im Gegenteil „zappelig“ oder ruhelos und hatten dadurch einen stärkeren Bewegungsdrang als sonst?	0	1	2	3
9. Gedanken, dass Sie lieber tot wären oder sich Leid zufügen möchten	0	1	2	3

Wenn eines oder mehrere der bisher in diesem Fragebogen beschriebenen Probleme bei Ihnen vorliegen, geben Sie bitte an, wie sehr diese Probleme es Ihnen erschwert haben, Ihre Arbeit zu tun, Ihren Haushalt zu regeln oder mit anderen Menschen zurecht zu kommen:

Überhaupt nicht erschwert

Etwas erschwert

Stark erschwert

Extrem erschwert

Datum: \_\_\_\_\_ Nr. : \_\_\_\_\_

## ASI

Kreuzen Sie bei jeder Aussage die Zahl an, die am besten ausdrückt, wie sehr Sie ihr zustimmen. Falls eine Aussage sich auf etwas bezieht, das Sie noch nicht selbst erlebt haben (z.B. "es beunruhigt mich, wenn ich mich zittrig fühle" bei jemandem, der noch nie zittrig war oder sich nie wackelig gefühlt hat), antworten Sie so, wie Sie denken, dass Sie sich fühlen würden, wenn Sie eine solche Erfahrung machen würden. Ansonsten antworten Sie auf alle Aussagen gemäß Ihrer eigenen Erfahrung.

	sehr wenig	ein wenig	etwas	stark	sehr stark
1. Es ist mir wichtig, nicht nervös zu wirken.	0	1	2	3	4
2. Wenn ich mich nicht auf eine Tätigkeit konzentrieren kann, befürchte ich, verrückt zu werden.	0	1	2	3	4
3. Es macht mir Angst, wenn ich mich "wackelig" (zittrig) fühle.	0	1	2	3	4
4. Es macht mir Angst, wenn ich mich schwach fühle.	0	1	2	3	4
5. Es ist mir wichtig, meine Emotionen unter Kontrolle zu halten.	0	1	2	3	4
6. Es macht mir Angst, wenn mein Herz schnell schlägt.	0	1	2	3	4
7. Es ist mir peinlich, wenn mein Magen knurrt.	0	1	2	3	4
8. Es macht mir Angst, wenn es mir übel ist.	0	1	2	3	4
9. Wenn ich bemerke, daß mein Herz schnell schlägt, mache ich mir Sorgen, daß ich einen Herzinfarkt bekommen könnte.	0	1	2	3	4
10. Es macht mir Angst, wenn ich kurzatmig bin.	0	1	2	3	4
11. Wenn ich eine Magenverstimmung habe, mache ich mir Sorgen, daß ich eine ernste Krankheit haben könnte.	0	1	2	3	4
12. Es macht mir Angst, wenn ich mich nicht auf eine Sache konzentrieren kann.	0	1	2	3	4
13. Andere Leute merken es, wenn ich mich zittrig fühle.	0	1	2	3	4
14. Ungewöhnliche körperliche Empfindungen machen mir Angst.	0	1	2	3	4
15. Wenn ich nervös bin, mache ich mir Sorgen, dass ich psychisch krank sein könnte.	0	1	2	3	4
16. Es macht mir Angst, wenn ich nervös bin.	0	1	2	3	4

Übersetzung © Alpers, G.W. & Paul, P. (2001)



### STAI Trait

Im folgenden Fragebogen finden Sie eine Reihe von Feststellungen, mit denen man sich selbst beschreiben kann. Bitte lesen Sie jede Feststellung durch und wählen Sie aus den vier Antworten diejenige aus, die angibt, wie Sie sich im **allgemeinen** fühlen. Kreuzen Sie bitte bei jeder Feststellung die Zahl unter der von Ihnen gewählten Antwort an.

Es gibt keine richtigen oder falschen Antworten. Überlegen Sie bitte nicht lange und denken Sie daran, diejenige Antwort auszuwählen, die am besten beschreibt, wie Sie sich im **allgemeinen** fühlen.

		überhaupt nicht #	ein wenig #	ziemlich #	sehr #
1.	Ich bin vergnügt	0	0	0	0
2.	Ich werde schnell müde	0	0	0	0
3.	Mir ist zum Weinen zumute	0	0	0	0
4.	Ich glaube, mir geht es schlechter als anderen Leuten	0	0	0	0
5.	Ich verpasse günstige Gelegenheiten, weil ich mich nicht schnell genug entscheiden kann	0	0	0	0
6.	Ich fühle mich ausgeruht	0	0	0	0
7.	Ich bin ruhig und gelassen	0	0	0	0
8.	Ich glaube, dass mir meine Schwierigkeiten über den Kopf wachsen	0	0	0	0
9.	Ich mache mir zuviel Gedanken über unwichtige Dinge	0	0	0	0
10.	Ich bin glücklich	0	0	0	0
11.	Ich neige dazu, alles schwer zu nehmen	0	0	0	0
12.	Mir fehlt es an Selbstvertrauen	0	0	0	0
13.	Ich fühle mich geborgen	0	0	0	0
14.	Ich mache mir Sorgen über mögliches Mißgeschick	0	0	0	0
15.	Ich fühle mich niedergeschlagen	0	0	0	0
16.	Ich bin unzufrieden	0	0	0	0
17.	Unwichtige Gedanken gehen mir durch den Kopf und bedrücken mich	0	0	0	0
18.	Enttäuschungen nehme ich so schwer, daß ich sie nicht vergessen kann	0	0	0	0
19.	Ich bin ausgeglichen	0	0	0	0
20.	Ich werde nervös und unruhig, wenn ich an meine derzeitigen Angelegenheiten denke	0	0	0	0

## Childhood Trauma Questionnaire (CTQ)

Heutiges Datum: \_\_\_\_\_

Code: \_\_\_\_\_

**Anleitung:**

Dieser Fragebogen besteht aus 28 Fragen zu Ihren Erfahrungen, die Sie in Ihrer Kindheit und Jugend gemacht haben. Markieren Sie bitte bei jeder Frage durch Ankreuzen oder Umkreisen die Nummer, die am treffendsten Ihr Gefühl beschreibt. Versuchen Sie bitte, so ehrlich wie möglich zu antworten, auch wenn einige dieser Fragen sehr persönlich sind. Ihre Angaben werden selbstverständlich vertraulich behandelt.

Während meiner Kindheit und Jugend....	Überhaupt nicht	Sehr selten	Einige Male	häufig	Sehr häufig
1. hatte ich nicht genügend zu essen	1	2	3	4	5
2. gab es jemand, der sich um mich kümmerte und mich beschützte.	1	2	3	4	5
3. wurde ich von Familienmitgliedern als „dumm“, „faul“ oder hässlich bezeichnet.	1	2	3	4	5
4. waren meine Eltern zu betrunken oder von anderen Drogen „high“, um für die Familie zu sorgen.	1	2	3	4	5
5. gab es jemanden in meiner Familie, der mir das Gefühl gab, wichtig und etwas Besonderes zu sein.	1	2	3	4	5
6. musste ich schäbige und dreckige Kleidung tragen.	1	2	3	4	5
7. hatte ich das Gefühl, geliebt zu werden.	1	2	3	4	5
8. glaubte ich, dass meine Eltern sich wünschten, ich wäre nie geboren.	1	2	3	4	5
9. wurde ich von jemandem aus meiner Familie so stark geschlagen, dass ich zum Arzt oder ins Krankenhaus musste.	1	2	3	4	5
10. Gab es nichts, was ich in meiner Familie anders gewünscht hätte.	1	2	3	4	5
11. wurde ich von Familienangehörigen so stark geschlagen, dass ich blaue Flecken oder andere körperliche Schäden davontrug.	1	2	3	4	5

Während meiner Kindheit und Jugend....	Überhaupt nicht	Sehr selten	Einige Male	häufig	Sehr häufig
13. gaben meine Familienangehörigen aufeinander acht.	1	2	3	4	5
14. sagten Familienangehörige verletzende oder beleidigende Dinge zu mir.	1	2	3	4	5
15. glaube ich, körperlich misshandelt worden zu sein.	1	2	3	4	5
16. hatte ich eine glückliche Kindheit.	1	2	3	4	5
17. wurde ich so stark geschlagen oder verprügelt, dass es jemandem (z.B.: Lehrern, Nachbarn oder einem Arzt) auffiel.	1	2	3	4	5
18. hatte ich das Gefühl, es hasste mich jemand in meiner Familie.	1	2	3	4	5
19. fühlten sich mein Familienangehörigen einander nah.	1	2	3	4	5
20. versuchte jemand, mich sexuell zu berühren oder sich von mir sexuell berühren zu lassen.	1	2	3	4	5
21. drohte mir jemand damit, mir weh zu tun oder Lügen über mich zu erzählen, wenn ich keine sexuellen Handlungen mit ihm ausführte.	1	2	3	4	5
22. hatte ich die beste Familie der Welt.	1	2	3	4	5
23. drängte mich jemand, bei sexuellen Handlungen mitzumachen oder bei sexuellen Handlungen zuzusehen.	1	2	3	4	5
24. belästigte mich jemand.	1	2	3	4	5
25. glaube ich, emotional missbraucht worden zu sein.	1	2	3	4	5
26. gab es jemanden, der mich zum Arzt bracht, wenn es nötig war.	1	2	3	4	5
27. glaube ich sexuell missbraucht worden zu sein.	1	2	3	4	5
28. gab meine Familie mir Kraft und Rückhalt.	1	2	3	4	5

### III Nachbefragung

**1. Wie angenehm bzw. unangenehm war der Schrei?**

1-----2-----3-----4-----5-----6-----7-----8-----9  
sehr unangenehmsehr angenehm

**2. Wie viel Stress/Anspannung/Erregung hat der Schrei verursacht?**

1-----2-----3-----4-----5-----6-----7-----8-----9  
sehr ruhigsehr unruhig

**3. Wie müde sind Sie im Moment?**

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

**4. Wie nervös sind Sie im Moment?**

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

**5. Wie gestresst fühlen Sie sich im Moment?**

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

## IV Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Stichprobencharakterisierung.....	31
Tabelle 2 Bewertungen von Müdigkeit, Nervosität und Stresslevel vor (prä) und nach (post) Durchführen des Paradigmas .....	33
Tabelle 3 Kontingenzzratings Akquisition.....	39
Tabelle 4 Kontingenzzratings Akquisition.....	39
Tabelle 5 post-hoc t-Tests Valenz .....	41
Tabelle 6 Valenz Generalisierung.....	43
Tabelle 7 post-hoc t-Tests Arousal Generalisierung.....	44
Tabelle 8 Vergleich der Stimuli über die Gruppe aware/unaware .....	45
Tabelle 9 post-hoc t-Tests, Kontingenz Generalisierung.....	47
Tabelle 10 post-hoc t-Tests, Kontingenz Generalisierung.....	47
Tabelle 11 post-hoc t-Tests, Kontingenz Generalisierung mit Awareness als zusätzlichem between-Faktor .....	49
Tabelle 12 post-hoc t-Tests, Arousal Extinktion.....	52
Tabelle 13 Kontingenz Extinktion.....	54
Tabelle 14 Verteilung der SCR-responder und SCR-nonresponder über die untersuchten Gruppen sowie Gesamt.....	56
Tabelle 15 SCR Generalisierung.....	57
Tabelle 16 Extinktion Hautleitfähigkeit.....	58
Tabelle 17 Übersicht der Teilnehmer, welche als der Kontingenz zwischen CS+ und UCS in Akquisition und Generalisierung bewusst bzw. nicht bewusst klassifiziert wurden.....	59
Tabelle 18 Generalisierungsgradient .....	61
Tabelle 19 Korrelationsanalysen Generalisierungsgradienten mit Subskalen des Childhood Trauma Questionnaires (CTQ) .....	62
Tabelle 20 Stichprobencharakteristika .....	64
Tabelle 21 post-hoc t-Tests Valenz.....	67
Tabelle 22 post-hoc t-Tests Valenz.....	68
Tabelle 23 Verteilung der responder und nicht-responder in der SCR über die untersuchten Gruppen sowie Gesamt.....	71
Tabelle 24 SCR Generalisierung.....	72
Tabelle 25 Stichprobencharakteristika .....	73
Tabelle 26 Verteilung der responder und nicht-responder in der SCR über die untersuchten Gruppen sowie Gesamt.....	79

## V Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1	Verwendete Stimuli und Aufgabendesign.....	24
Abbildung 2	Überblick über den zeitlichen Ablauf der Trials.....	25
Abbildung 3	Valenzratings CS+ und CS- während der Präakquisitionsphase. Dargestellt sind Mittelwert und Standardfehler (SE) pro Gruppe.....	34
Abbildung 4	Arousalratings CS+ und CS- während der Präakquisitionsphase. Dargestellt sind Mittelwert und Standardfehler (SE) pro Gruppe; * $p < .05$ .....	35
Abbildung 5	Ratings für die Wahrscheinlichkeit des Auftretens mit dem UCS für den CS+ und CS- während der Präakquisitionsphase. Dargestellt sind Mittelwert und Standardfehler (SE) pro Gruppe.....	36
Abbildung 6	Valenzratings CS+ und CS- während der Akquisitionsphase. Dargestellt sind Mittelwert und Standardfehler (SE) pro Gruppe; * $p < .05$ .....	36
Abbildung 7	Valenzratings CS+ und CS- während der Akquisitionsphase. Dargestellt sind Mittelwert und Standardfehler (SE) für Phase 1 und Phase 2 pro Gruppe; * $p < .05$ .....	37
Abbildung 8	Arousalratings CS+ und CS- während der Akquisitionsphase. Dargestellt sind Mittelwert und Standardfehler (SE) pro Gruppe; * $p < .05$ .....	37
Abbildung 9	Ratings für die Wahrscheinlichkeit des Auftretens mit dem UCS für den CS+ und CS- während der Akquisitionsphase. Dargestellt sind Mittelwert und Standardfehler (SE) pro Gruppe; * $p < .05$ .....	38
Abbildung 10	Ratings für die Wahrscheinlichkeit des Auftretens mit dem UCS für den CS+ und CS- während der Akquisitionsphase. Dargestellt sind Mittelwert und Standardfehler (SE) pro Phase gemittelt über die Gruppen; * $p < .05$ .....	40
Abbildung 11	Valenzratings CS+, GS1-GS4 und CS- während der Generalisierungsphase. Dargestellt sind Mittelwert und Standardfehler (SE) pro Gruppe; * $p$ -Wert unterhalb des Signifikanzniveaus nach Bonferroni-Korrektur.....	41
Abbildung 12	Valenzratings CS+, GS1-GS4 und CS- während der Generalisierungsphase. Dargestellt sind Mittelwert und Standardfehler (SE) für die Einteilung nach Probanden, denen die Kontingenz zwischen CS+ und UCS bewusst („aware“) bzw. nicht bewusst („not aware“) ist. ....	42
Abbildung 13	Arousalratings CS+, GS1- GS4 und CS- während der Generalisierungsphase. Dargestellt sind Mittelwert und Standardfehler (SE) pro Gruppe; * $p$ -Wert unterhalb des Signifikanzniveaus nach Bonferroni-Korrektur.....	44
Abbildung 14	Arousalratings CS+, GS1- GS4 und CS- während der Generalisierungsphase. Dargestellt sind Mittelwert und Standardfehler (SE) für die Einteilung nach Probanden, denen die Kontingenz zwischen CS+ und UCS bewusst („aware“) bzw. nicht bewusst („not aware“) ist. ....	45

Abbildung 15 Ratings für die Wahrscheinlichkeit des Auftretens mit dem UCS für den CS+ und CS- während der Generalisierungsphase. Dargestellt sind Mittelwert und Standardfehler (SE) über die Gruppen; da alle post-hoc durchgeführten paarweisen Vergleiche nach alpha-Adjustierung signifikant wurden (s. Tabelle 9), wurden für eine bessere Lesbarkeit keine * zum Anzeigen der Signifikanz eingezeichnet.....	46
Abbildung 16 Wahrscheinlichkeitseinschätzung CS+, GS1- GS4 und CS- während der Generalisierungsphase. Dargestellt sind Mittelwert und Standardfehler (SE) pro Gruppe; * <i>p</i> -Wert unterhalb des Signifikanzniveaus nach Bonferroni-Korrektur.....	48
Abbildung 17 Valenzratings CS+ und CS- während der Extinktion. Dargestellt sind Mittelwert und Standardfehler (SE) pro Gruppe; * <i>p</i> -Wert unterhalb des Signifikanzniveaus nach Bonferroni-Korrektur. ....	50
Abbildung 18 Arousalratings CS+ und CS- während der Extinktion. Dargestellt sind Mittelwert und Standardfehler (SE) pro Gruppe; * <i>p</i> < .05.....	51
Abbildung 19 Arousalratings CS+ und CS-während der Extinktion. Dargestellt sind Mittelwert und Standardfehler (SE) über die Gruppen pro Phase; * <i>p</i> -Wert unterhalb des Signifikanzniveaus nach Bonferroni-Korrektur.....	52
Abbildung 20 Ratings für die Wahrscheinlichkeit des Auftretens mit dem UCS für den CS+ und CS- während der Extinktion; dargestellt sind Mittelwert und Standardfehler (SE) über die Gruppen; * <i>p</i> < .05. ....	53
Abbildung 21 Hautleitfähigkeitsreaktion (SCR) auf CS+ und CS- während der Präakquisitionsphase. Dargestellt sind Mittelwert und Standardfehler (SE) pro Gruppe.....	55
Abbildung 22 Hautleitfähigkeitsreaktion (SCR) auf CS+ und CS- während der Akquisitionsphase. Dargestellt sind Mittelwert und Standardfehler (SE) pro Gruppe; * <i>p</i> < .05.....	55
Abbildung 23 Hautleitfähigkeitsreaktion (SCR) auf CS+, GS1-4 und CS- während der Generalisierungsphase. Dargestellt sind Mittelwert und Standardfehler (SE) pro Gruppe; * <i>p</i> -Wert unterhalb des Signifikanzniveaus nach Bonferroni-Korrektur.....	57
Abbildung 24 Hautleitfähigkeitsreaktion (SCR) auf CS+ und CS- während der Extinktion. Dargestellt sind Mittelwert und Standardfehler (SE) pro Gruppe; * <i>p</i> < .05.....	58
Abbildung 25 Streudiagramme für den Zusammenhang der Subskala „sexueller Missbrauch“ des CTQ mit den Generalisierungsgradienten für Valenz, Arousal und Wahrscheinlichkeitseinschätzung (von links nach rechts).....	63

## VI Abkürzungsverzeichnis

ASI	Angstsensitivitätsindex
CS	konditionierter Stimulus
CTQ	Childhood Trauma Questionnaire
FPS	Fear-potentiated Startle
GS	Generalisierungsstimulus
HAMD-17	Hamilton Depression Rating Scale
M.I.N.I.	Mini - Internationales Neuropsychiatrisches Interview
MW	Mittelwert
n	Anzahl
NaSSA	Noradrenerge und Spezifisch Serotonerge Antidepressiva
PHQ-9	Patient Health Questionnaire
SCR	Skin Conductance Response, Hautleitfähigkeit
SD	Standardabweichung
SKID	Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV
SNRI	Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer
SSRI	Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer
STAI-T	Stait-Trait-Anxiety Inventory
TCA	Trizyklische Antidepressivam
UCS	unkonditionierter Stimulus



## VII Curriculum Vitae

## **Publikationen**

Menke, A., Lehrieder, D., Fietz, J., Leistner, C., **Wurst, C.**, Stonawski, S., Reitz, J., Lechner, K., Busch, Y., Weber, H., Deckert, H., Domschke, K. (2018). Childhood trauma dependent anxious depression sensitizes HPA axis function. *Psychoneuroendocrinology*. 98: 22-29.

Stonawski, S., Wiemer, J., **Wurst, C.**, Reitz, J., Hommers, L., Menke, A., Domschke, K., Schiele, M., Pauli, P. (2019). Covariation bias in depression – a predictor of treatment response?. *Journal of Neural Transmission*. 126 (12): 1653-1665.

Scherf-Clavel, M., **Wurst, C.**, Nitschke, F., Stonawski, S., Burschka, C., Friess, L., Unterecker, S., Hommers, L., Deckert, J., Domschke, K., Menke, A. (2020). Extent of cortisol suppression at baseline predicts improvement in HPA axis function during antidepressant treatment. *Psychoneuroendocrinology* (in press).

**Wurst, C.**, Schiele, M. A., Stonawski, S., Weiß, C., Nitschke, F., Hommers, L., Domschke, K., Herrmann, M. J., Pauli, P., Deckert, J., Menke, A. Impaired fear learning and extinction, but not generalization, in anxious and non-anxious depression (eingereicht).