



**Einfluss von *ADORA2A* Rezeptorgen Polymorphismus
und Koffein auf emotionale und frühe
Informationsverarbeitungsprozesse**

-

**Ein mehrstufiges Modell für die Pathogenese der
Panikstörung**

**[Influence of *ADORA2A* receptor gene polymorphism and caffeine on
emotional and early information processing**

-

A multi-level model for the pathogenesis of panic disorder]

Dissertation zur Erlangung des naturwissenschaftlichen Doktorgrades
der Graduate School of Life Sciences,
Julius-Maximilians-Universität Würzburg,
Philosophische Fakultät II

vorgelegt von
Agnieszka Gajewska
aus
Płock (Polen)

Würzburg
2013

Eingereicht am:

Mitglieder des Promotionskomitees:

Vorsitzender: Prof. Dr. Jörg Schultz

1. Betreuer: Prof. Dr. Paul Pauli

2. Betreuer: Prof. Dr. Jürgen Deckert

3. Betreuerin: Prof. Dr. Dr. Katharina Domschke, M.A. (USA)

4. Betreuer: PD Dr. Martin J. Herrmann

Tag des Promotionskolloquiums:

Doktorurkunde ausgehändigt am:

DANKSAGUNG

Herrn Prof. Dr. Jürgen Deckert möchte ich dafür danken, dass er mir die Durchführung dieser interessanten Studie ermöglicht hat und so mein Interesse an Forschung nachhaltig geprägt hat. Vielen Dank für die erfahrene und wegweisende Unterstützung, aber auch die Freiheit und das Vertrauen, welches ich während des Projekts genießen durfte und welches mir tiefere Einblicke in die Medizin ermöglichte.

Herrn Prof. Dr. Paul Pauli möchte ich für die professionelle Hilfe und die Zeit danken, die er mir bei einigen schwierigen Auswertungen gewidmet hat, sowie auch für die Möglichkeit, mich jederzeit bei Fragen melden zu dürfen.

Herrn Dr. Martin J. Herrmann möchte ich insbesondere für die freundliche Aufnahme in die Arbeitsgruppe und die Unterstützung bei vielen technischen Hürden in der Anfangszeit meiner Forschungsarbeit danken.

Max Hilscher möchte ich für sein kreatives und hervorragendes Engagement als HiWi während meiner gesamten Doktorandenzeit danken.

Frau Prof. Dr. Dr. Katharina Domschke gebührt mein ganz besonderer Dank. In jeder Phase dieser Arbeit konnte ich immer auf eine intensive, sehr zeitnahe, außerordentlich professionelle und vor allem warmherzige Unterstützung zählen. Vielen Dank für den „Mikrokosmos“ und die kostbare Unterstützung über die Doktorarbeit hinaus!

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung	1
Abstract	3
1 Einleitung	5
2 Theoretischer Hintergrund	8
2.1 Klinik, Epidemiologie und Ätiologie der Panikstörung	8
2.1.1 Klassifikation der Panikstörung	8
2.1.2 Epidemiologie der Panikstörung.....	9
2.1.3 Mehrstufiges Entstehungsmodell der Panikstörung.....	11
(1) Genetische Faktoren.....	11
(2) Umweltfaktoren.....	12
(3) Angstsensitivität als intermediärer Phänotyp	13
2.2 Zusammenhang zwischen adenosinergem System und Panikstörung	15
2.2.1 Der Adenosin A _{2A} Rezeptorgen Polymorphismus	15
2.2.2 Koffeineffekte am Adenosinrezeptor	16
2.3 Emotionale Reizverarbeitung bei Panikpatienten	19
2.4 Physiologische Verhaltensmaße	21
2.4.1 Plastizität des Schreckreflexes	21
(1) Neuroanatomische Grundlagen.....	22
(2) Affektive Modulation des Schreckreflexes.....	23
(3) Inhibition des Startle mittels des Prepulse Inhibition (PPI)-Paradigmas	25
(4) Einfluss von Koffein auf den Startlereflex.....	25
2.4.2 Variationen im Elektrokardiogramm (EKG)	27
2.4.3 Subjektive Befindlichkeitsmaße	28
(1) Visuelle Analogskala (VAS).....	28
(2) Profile of Mood States (POMS).....	29
2.5 Geschlechtsunterschiede	29
2.6 Zusammenfassung der Befundlage und Ziel der vorliegenden Arbeit	31
3 Eigene Studie	33
3.1 Fragestellungen und Hypothesen	33
3.2 Stichprobe	36
3.3 Genotypisierung	39
3.4 Koffein-Präparation	40

3.5	Versuchsmaterial	40
3.5.1	Technische Ausstattung und Verbrauchsmaterial	40
3.5.2	Emotionale Bilder	41
3.5.3	Akustische Signale	43
3.5.4	Fragebögen.....	44
3.6	Versuchsdesigns	44
3.6.1	Emotionspotenziertes Startleparadigma.....	45
3.6.2	PPM-Paradigma	45
3.6.3	Evaluation der emotionalen Bilder	46
3.7	Versuchsablauf.....	47
3.8	Erfassung und Aufbereitung der Daten.....	49
3.8.1	Elektromyogramm (EMG).....	49
3.8.2	Elektrokardiogramm (EKG)	50
3.8.3	Subjektive Daten.....	50
3.9	Statistische Datenanalyse	51
4	Ergebnisse.....	53
4.1	Emotionspotenziertes Startleparadigma	53
4.1.1	Stichprobenbeschreibung	53
4.1.2	EMG Startlemessung.....	54
(1)	Habituationseffekte	54
(2)	Kontrollstartle	55
(3)	Emotionale Startlemodulation.....	55
(4)	Explorative Datenanalyse bezüglich der HRV.....	57
(5)	Angstsensitivität (AS)	59
4.2	Prepulse-Modifikation-Paradigma	62
4.2.1	Stichprobenbeschreibung	62
4.2.2	EMG Startlemessung.....	63
(1)	Habituationseffekte	63
(2)	Kontrollstartle	64
(3)	Prepulse Modifikation (PPM).....	64
(4)	Explorative Datenanalyse bezüglich der HRV.....	66
(5)	Angstsensitivität (AS)	68
4.3	Subjektive Angstmaße.....	69
4.3.1	Stimmungsfragebögen	69
4.3.2	Evaluation der Bilder (mit Panikbildern).....	71
4.3.3	Bildbetrachtungszeiten	71
5	Diskussion.....	73
5.1	Emotionspotenzierter Startlereflex	73
5.2	Prepulse-Modifikation-Paradigma	74
5.3	Habituationseffekte.....	77

5.4	Subjektive Daten.....	78
5.5	Panikspezifisches Bildmaterial.....	80
5.6	Geschlechtsunterschiede.....	81
5.7	Angstsensitivität.....	83
5.8	Herzratenvariabilität.....	85
5.9	Einschränkungen.....	86
6	Zusammenfassung und Ausblick.....	89

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Ablaufdiagramm	38
Abbildung 2: 2. Vorstudie: Valenz- und Arousalbeurteilungen	43
Abbildung 3: Bildkategorie X Genotyp X Intervention Interaktion	56
Abbildung 4: Startlemagnituden-Differenzen (negativ – panikspezifisch) für Genotyp und Intervention	57
Abbildung 5: Signifikante Bildkategorie X Geschlecht Interaktion bei Probanden mit hoher HRV	59
Abbildung 6: Signifikante Bildkategorie X Genotyp X Intervention Interaktion bei hoch-AS-Probanden..	61
Abbildung 7: Signifikanter Genotyp X Intervention X Geschlecht Effekt bei ISI 120 ms und ISI 240 ms	66
Abbildung 8: Signifikante Zeit X Genotyp X Bedingung Interaktion in der hoch-HRV-Gruppe	67
Abbildung 9: Signifikante ISI X Intervention Interaktion bei Probanden mit hoher AS	69
Abbildung 10: Valenz- und Arousalbewertungen der Bilder in der Gesamtstichprobe	71
Abbildung 11: Koffein X Bildbetrachtungszeit Effekt bei wenig angstsensitiven Probanden	72

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Deskriptive Daten: Emotionspotenziertes Startleexperiment (N = 115)	54
Tabelle 2: Deskriptive Daten: PPM-Experiment (N = 114)	63
Tabelle 3: 1. Vorstudie: Bewertung des Panikbildersets	104
Tabelle 4: IAPS-Normwerte für Valenz und Arousal (Lang et al., 2005).....	109
Tabelle 5: 2. Vorstudie: Valenz- und Arousalbewertung panikspezifischer Bilder	111

Anhang

Anhang I: Einverständniserklärung der Probanden	112
Anhang II: Miniaturansicht verwendeter panikspezifischer Bilder	115
Anhang III: Self-Assessment Manikin (SAM) Skalen zur Valenz- und Arousalbewertung.....	116
Anhang IV: Curriculum Vitae	117
Anhang V: Affidavit / Eidesstattliche Erklärung	119

Abkürzungsverzeichnis

5-HT	Serotonin
5-HTTLPR	serotonin-transporter-linked polymorphic region
A _{2A}	Adenosin 2A
ADORA2A	Adenosin A _{2A} Rezeptorgen
APA	American Psychiatric Association
AS	Angstsensitivität
ASI	Angstsensitivitäts-Index
CK	Creatin-Kinase
CNV	Contingent Negative Variation
CO ₂	Kohlendioxid
COMT	Catechol-O-Methyltransferase Gen
CYP1A2	Cytochrom P450 1A2 Gen
DNS	Desoxyribonukleinsäure
dNTP	Desoxyribonukleotid Triphosphat
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
EDTA	Ethylendiaminetetraacetic acid
EEG	Elektroenzephalographie
EKG	Elektrokardiogramm
EMG	Elektromyogramm
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie
f	females
GGT	Gamma-Glutamyl-Transferase
GOT	Glutamat-Oxalat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
HRV	Herzratenvariabilität
ICD	International Classification of Diseases
ISI	Interstimulus Intervall / interstimulus interval
ITI	Intertrial Intervall / intertrial interval
KK	Koffeinkonsum
LN	natürlicher Logarithmus
m	männlich/males
M.	Musculus
M.I.N.I.	Mini - Internationales Neuropsychiatrisches Interview
mOFC	medialer orbitofrontaler Kortex
MW	Mittelwert
N.	Nervus
NAcc	Nucleus accumbens
Ncl.	Nucleus
NPSR	Neuropeptid S Rezeptorgen
PCR	polymerase chain reaction
PPF	Prepulse Fazilitation / prepulse facilitation
PPI	Prepulse Inhibition / prepulse inhibition
PPM	Prepulse Modifikation / prepulse modification
PPT	Partielle Thromboplasminzeit
pt	typographischer DTP-Punkt (1 pt entspricht 0,3527 mm)
RFLP	Restriktions-Fragment-Längen-Polymorphismus
R	Rezeptor
RMSSD	root mean square successive difference
rs	reference SNP
SD	Standardabweichung
SFB	Sonderforschungsbereich
SKID	Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV
SNP	Single Nucleotide Polymorphism
SSRI	Selektiver Serotonin Inhibitor

THC
TRR
VAS
w
WHO

Tetrahydrocannabinol
Transregio
Visuelle Analogskala
weiblich
World Health Organization

ZUSAMMENFASSUNG

Die komplexe Pathogenese von Angst und insbesondere der Panikstörung wird sowohl von genetischen Faktoren wie dem Adenosin A_{2A} Rezeptorgen (*ADORA2A*) 1976T/C Polymorphismus (rs5751876) als auch von neuropsychologischen Faktoren wie einer verzerrten Emotionsverarbeitung und Defiziten in der frühen Informationsverarbeitung beeinflusst.

Ziel der vorliegenden doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studie war, ein mehrstufiges pathogenetisches Angstmodell zu etablieren, in dem der Einfluss von 300 mg Koffeinzitrat – einem Antagonisten am Adenosin A_{2A} Rezeptor – versus Placebo 1) auf den emotionspotenzierten Startlereflex (negative, neutrale und positive Bilder aus dem International Affective Picture System (IAPS) sowie zusätzlich panikspezifisches Bildmaterial) an 115 gesunden Probanden (m = 57, w = 58) und 2) auf die frühe Informationsverarbeitung (Prepulse-Modifikation (PPM)-Paradigma mit Interstimulus Intervallen (ISI) von 60, 120, 240, 480 und 2000 ms) an vorwiegend derselben Stichprobe von 114 gesunden Probanden (m = 57, w = 57) getestet wurde. Die Probanden wurden dabei für die genetische *ADORA2A* 1976T/C Variante stratifiziert und mittels des Angstsensitivitäts-Index (ASI) für Angstsensitivität (AS) charakterisiert.

Zusätzlich zum erwarteten Haupteffekt der Bildkategorien (höchste Startlemagnituden für negative, niedrigste für positive Bilder) konnte eine Genotyp X Intervention Interaktion auf die Bildkategorien beobachtet werden: Sowohl Trägerschaft des *ADORA2A* 1976TT Risikogenotyps unter Placebo als auch der Konsum von Koffein bei *ADORA2A* 1976CC/CT Nicht-Risikogenotypträgerschaft stellten ein Risiko für eine ähnliche, d.h. undifferenzierte physiologische Erregung in Antwort auf negative und neutrale Reize und damit womöglich für eine erhöhte Angstbereitschaft dar. In Übereinstimmung mit dem hypothetisierten multifaktoriellen Risikomodell potenzierte Koffein in Synergie mit dem *ADORA2A* 1976TT Risikogenotyp die Startlereaktion spezifisch für negative emotionale Reize. Dieser Effekt wurde maßgeblich durch eine hohe Angstsensitivität verursacht. Die höchsten Startlemagnituden nach Koffeinnahme bei negativen Bildern zeigten sich insbesondere in der weiblichen Stichprobe. Bei panikspezifischen Bildern führte Koffein bei *ADORA2A* 1976CC/CT Nicht-Risikogenotypträgern dazu, dass im Vergleich zu Placebo weniger zwischen negativen und Panikbildern unterschieden wurde. Bei *ADORA2A* 1976TT Risikogenotypträgern ergaben sich bzgl. der panikspezifischen Bilder weder unter Koffein- noch unter Placebobedingungen Unterschiede.

Bezüglich der frühen Informationsverarbeitung konnte eine Vierfachinteraktion zwischen Genotyp, Intervention, Geschlecht und ISI beobachtet werden. Eine Stratifikation nach ISI ergab, dass die Prepulse Inhibition (PPI) nach Koffeineinnahme für das ISI von 120 ms und von 240 ms bei weiblichen *ADORA2A* 1976TT Risikogenotypträgern im Vergleich zu männlichen *ADORA2A* 1976TT Homozygoten eingeschränkt war, während es keine signifikanten Effekte bei *ADORA2A* 1976CC/CT Nicht-Risikogenotypträgern oder in der Placebogruppe gab. Nur bei hoch ängstlichen Probanden konnte ein signifikanter Interventionseffekt mit verminderter Prepulse Fazilitation (PPF; ISI von 2000 ms) unter Koffein beobachtet werden.

Unsere Ergebnisse weisen auf ein komplexes, mehrstufiges und potenziell geschlechtsspezifisches pathogenetisches Angstmodell hin, bei dem genetische und biochemische Faktoren interaktiv das Risiko für defizitäre emotionale Verarbeitungsprozesse und somit möglicherweise auch für Angststörungen erhöhen. Die Ergebnisse zeigen weiterhin, dass weibliche *ADORA2A* 1976TT Homozygote unter Koffein eine eingeschränkte Fähigkeit haben, irrelevante sensorische Informationen zu filtern, was die Rolle des adenosinergen Systems bei der Pathogenese von Angst zusätzlich stützt.

Durch die Definition von multifaktoriellen Risikoprofilen für Angst und insbesondere die Panikstörung, wie in der vorliegenden Arbeit exemplarisch demonstriert, können in Zukunft Fortschritte in der individuellen Primär- und Sekundärprävention erzielt werden.

ABSTRACT

The complex pathogenesis of anxiety and panic disorder in particular has been suggested to be influenced by genetic factors such as the adenosine A_{2A} receptor gene (*ADORA2A*) 1976T/C polymorphism (rs5751876) as well as neuropsychological factors such as distorted emotion processing and early information processing deficits.

Thus, in the present double-blind, placebo-controlled study we attempted to paradigmatically investigate a multi-level pathogenetic model of anxiety by testing the effect of 300 mg caffeine citrate as an antagonist at the adenosine A_{2A} receptor versus placebo 1) on the emotion-potentiated (unpleasant, neutral and pleasant pictures from the International Affective Picture System (IAPS) and panic-specific pictures) startle reflex in 115 healthy individuals (m = 57, f = 58) and 2) on early information processing (prepulse modification (PPM) paradigm with interstimulus intervals (ISIs) of 60, 120, 240, 480 and 2000 ms) in mainly the same 114 healthy individuals (m = 57, f = 57) controlled for anxiety sensitivity (AS) and stratified for the genetic *ADORA2A* 1976T/C variant. In addition to the expected main effect of picture category (highest startle magnitude for unpleasant, lowest for pleasant pictures) across all *ADORA2A* 1976T/C genotype and intervention (caffeine vs. placebo) groups, an interaction effect of genotype, intervention and picture category was discerned: The *ADORA2A* 1976TT risk genotype seemed to be generally linked to maladaptive emotional processing and thereby potentially anxiety-proneness in that under the placebo condition risk genotype carriers showed equally increased startle magnitudes for unpleasant and neutral pictures as compared with pleasant pictures. Additionally, *ADORA2A* risk genotype and caffeine synergistically increased the startle response to negative emotional stimuli. Highest startle magnitudes for negative pictures after caffeine intake were especially seen in the female subgroup. No differences between negative and panic-specific pictures were seen in *ADORA2A* 1976CC/CT non-risk genotype carriers after caffeine administration as compared to placebo, whereas *ADORA2A* 1976TT risk genotype carriers did not differ in startle magnitudes in response to panic-specific vs. pictures independently of caffeine or placebo condition.

As for the PPM experiment, a fourfold interaction of genotype, intervention, gender, and ISIs) was discerned. Stratification by ISIs revealed that at 120 ms and 240 ms ISIs in the caffeine condition, PPI was impaired in female *ADORA2A* 1976TT risk genotype carriers as compared to male *ADORA2A* 1976TT homozygotes, while no significant effects were observed in the *ADORA2A* 1976CC/CT non-risk genotype or placebo group. Only in high anxiety sensitive

probands, a significant intervention effect was discerned with impaired prepulse facilitation (PPF; ISI of 2000 ms) due to caffeine.

Our data point to a complex, multi-level and potentially gender-specific pathogenetic model of anxiety with genetic and biochemical factors interactively increasing the risk of maladaptive emotional processing and thereby possibly also anxiety disorders. The present results also point to an impaired ability to selectively process very early information and to gate irrelevant sensory information, respectively, in female *ADORA2A* 1976TT homozygotes in response to caffeine, providing further evidence for the adenosinergic system to be involved in the pathogenesis of anxiety.

The present findings may eventually aid in improving primary and secondary prevention by sharpening risk profiles of anxiety-prone individuals.

1 EINLEITUNG



Quelle: http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/8/8d/Johann_Heinrich_F%C3%BCssli_053.jpg

Johann Heinrich Füssli (1741 - 1825) macht mit seinem Bild "Nachtmahr" (1781) seinerzeit zum ersten Mal ein psychologisches Phänomen zum zentralen Thema: der Vernunftkontrolle entzogene innere Empfindungen. Das namenlose Grau, welches das Gemälde beherrscht, und die scharfe Abgrenzung des Bildausschnittes symbolisieren eine beklemmende Enge. Der Kobold auf der Brust der Frau verkörpert den schwer lastenden und lähmenden Druck, gleichzeitig stellt das fliehende, blinde Pferdewesen eine rasende Angst dar. Ursprünglich gelten Nachtmahre als Wesen, die nachts auf Menschen lasten und Anfälle mit Atemnot und Angstzuständen verursachen (Petzold, 2001). Das Gemälde vermittelt eindrücklich ein Gefühl, das in ähnlicher Weise auch von Panikpatienten beschrieben wird: eine mit Vernunft nicht begründbare, plötzlich auftretende und ungerichtete Angst mit Druck auf der Brust, Engegefühl und Herzrasen.

Wie bei den meisten psychischen Erkrankungen tragen auch bei der Panikstörung sowohl genetische als auch entsprechende Umweltbedingungen (Stress, Belastung) zur Entstehung der Erkrankung bei. Zahlreiche Studien berichten sowohl von verschiedenen genetischen Markern, die mit der Erkrankung assoziiert sind, als auch von Umweltreizen, die Panikattacken provozieren können (Hyperventilation, Koffein usw.), jedoch nicht unikausal eine Panikstörung bedingen. Das adenosinerge System ist insofern gut erforscht, als es sowohl

genetische Belege für Assoziationen mit Panikstörung als auch Befunde auf neurobiologischer Ebene zum Einfluss von Koffein bei Panikpatienten und angstsensitiven Probanden gibt. Die Kernfragestellung der vorliegenden Arbeit ist, inwieweit frühe und emotionale Informationsverarbeitungsdefizite unter besonderer Betrachtung des adenosinergen Systems bei gesunden hoch und niedrig ängstlichen Probanden subjektiv und psychophysiologisch abbildbar sind. Ziel ist es, unter Berücksichtigung verschiedener Risikofaktoren für Angststörungen (Angstsensitivität, Herzratenvariabilität, panikspezifische Bilder) einen möglichen intermediären Phänotyp insbesondere für Panikstörungen zu spezifizieren. Neuartig an der vorliegenden Fragestellung ist, dass zum ersten Mal eine mehrdimensionale Interaktion von Risikofaktoren auf genetischer (*ADORA2A* 1976TT Genotyp), biochemischer (Koffein), psychometrischer (Angstsensitivität) und psychophysiologischer Ebene (emotionale bzw. frühe Verarbeitungsprozesse) auf den Startlereflex analysiert worden ist.

Das erste Paradigma konzentrierte sich auf die emotionale Reizverarbeitung und maß den emotionspotenzierten Startlereflex unter Verwendung negativer, panikspezifischer, neutraler und positiver Bilder, während das zweite Experiment die Modifikation des Startlereflexes mittels vorangehender akustischer Stimuli (Prepulse) als Maß für die Filterfunktion, relevante von irrelevanten Informationen zu unterscheiden, erfasste.

Die Fragestellungen und Hypothesen der vorliegenden Arbeit werden zunächst vor dem theoretischen Hintergrund hergeleitet. Darin wird die Panikstörung zunächst klassifikatorisch und epidemiologisch dargestellt und anschließend ein mehrstufiges Entstehungsmodell auf genetischer und neurobiologischer Ebene sowie unter Berücksichtigung von Umweltfaktoren und Angstsensitivität als intermediären Phänotyp dargestellt. Als nächstes wird der Zusammenhang zwischen Panikstörung und dem Adenosinsystem hergestellt, indem der *ADORA2A* 1976T>C Polymorphismus sowie die Koffeineffekte am Adenosinrezeptor dargestellt werden. Die emotionale Reizverarbeitung bei Panikstörung stellt eine weitere für die aktuelle Arbeit wesentliche Grundlage dar, um entsprechende Hypothesen zur emotionalen Verarbeitung bei hoch ängstlichen gesunden Probanden aufstellen zu können. Im Kapitel über die physiologischen Verhaltensmaße wird zunächst die Plastizität des Schreckreflexes als geeignetes Maß für die vorliegende Studie dargestellt, da dieser – abgeleitet von den neuroanatomischen Grundlagen – sowohl affektiv moduliert als auch mit Hilfe des Prepulse-Modifikation (PPM)-Paradigmas inhibiert werden kann. Der Einfluss von Koffein auf den Startlereflex bildet den Abschluss für die Darstellung der Plastizität des Schreckreflexes. Als weiteres wichtiges physiologisches Maß wird auf Variationen im EKG näher eingegangen, da die Herztätigkeit bei Panikpatienten ein häufiges angstausslösendes physiologisches Verhaltensmaß darstellt und die Herzratenvariabilität bei Panikpatienten objektivierbar eingeschränkt ist. Auch subjektive Befindlichkeitsmaße wie die Visuelle Analogskala (VAS) und der Profile of Mood

States (POMS) Fragebogen werden als für die aktuelle Arbeit geeignete Maße vorgestellt. Weiterhin wird auf Geschlechtsunterschiede eingegangen, und es werden eine Zusammenfassung der Befundlage und die Ziele der vorliegenden Arbeit formuliert. Nach der Zusammenfassung folgt der empirische Teil, der Fragestellungen und Hypothesen, Methoden, Ergebnisse und deren Diskussion für das emotionspotenzierte Startleexperiment bzw. das PPM-Experiment, die subjektiven Angstbewertungen und schließlich die Bildbewertungen der Probanden enthält. Den Abschluss der Arbeit bildet die Gesamtdiskussion der Ergebnisse mit Ausblick auf weiterführende Forschungsfragen.

Außerdem ist noch anzumerken, dass in dieser Arbeit der gängige englische Begriff „Prepulse“ bei der Beschreibung vorangeschalteter akustischer Stimuli mit dem Effekt einer Prepulse Modifikation (Inhibition bzw. Fazilitation) des Startlereflezes beibehalten und nicht ins Deutsche übersetzt wird.

2 THEORETISCHER HINTERGRUND

Im Folgenden werden Klinik, Epidemiologie und ätiologische Faktoren der Panikstörung auf verschiedenen Ebenen beleuchtet. Hierbei soll neben diagnostischen Daten auch ein mehrstufiges Entstehungsmodell der komplex-genetischen Erkrankung diskutiert werden. Der Hauptfokus der Einleitung liegt auf der Rolle des adenosinergen Systems bei der Panikstörung, woran auch die vorliegenden Experimente anknüpfen. Physiologische und behaviorale Korrelate von Angst werden ebenso wie Geschlechtsunterschiede vorgestellt.

2.1 KLINIK, EPIDEMIOLOGIE UND ÄTIOLOGIE DER PANIKSTÖRUNG

Die Besonderheit der Panikstörung liegt zum einen darin, dass sie – anders als andere Angststörungen – mit für den Patienten unvorhersehbar auftretenden Panikattacken einhergeht und damit nicht an spezifische Situationen oder Objekte gebunden ist. Eine weitere Besonderheit erschließt sich aus den vorwiegend körperlichen Symptomen dieser psychischen Erkrankung, die primär eine internistische, neurologische oder anderweitig somatische Ursache vermuten lassen. Somit kann es einige Jahre dauern, bis sich Betroffenen die psychische Ursache der Erkrankung erschließt, nachdem alle körperlichen Erkrankungen ausgeschlossen werden konnten. Wesentliche physiologische Merkmale sind hierbei starkes Herzklopfen (Palpitationen), Herzrasen (Tachykardie), Atemnot, Enge in der Brust, Schwindel und Entfremdungsgefühle (Derealisation, Depersonalisation) (Dilling et al., 2006; Saß et al., 2003).

Die Panikstörung wird auf Basis der International Classification of Diseases (ICD-10) der World Health Organisation (WHO) (Dilling et al., 2006) bzw. im US-amerikanischen Sprachraum des Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV) der American Psychiatric Association (APA) (Saß et al., 2003) klinisch definiert.

2.1.1 Klassifikation der Panikstörung

Die Schwierigkeit bei der Diagnosestellung der Panikstörung besteht darin, dass Panikattacken auch als Begleiterscheinung anderer psychischer Störungen beschrieben werden. Eine eigenständige Diagnosekategorie des Paniksyndroms entstand erstmals mit der Einführung des DSM-III (APA, 1980). Seitdem wird im DSM die Panikstörung als ätiologisch vorangehendes

Syndrom für die sekundäre Ausprägung von Phobien, v.a. der Agoraphobie, angesehen. In der ICD-10 wird dagegen nicht von einem solchen ätiologischen Modell ausgegangen. Hier wird die Panikstörung an zwei verschiedenen Stellen innerhalb der „Neurotischen, Belastungs- und somatoformen Störungen“ beschrieben. Im ersten Fall ist sie der Agoraphobie untergeordnet (ICD-10: F40.01: Agoraphobie mit Panikstörung; Dilling et al., 2006) und tritt somit in bestimmten angstbesetzten Situationen wie z.B. in Menschenmengen auf, im zweiten Fall stellt die Panikstörung eine eigenständige Diagnose dar und wird als episodisch paroxysmale Angst beschrieben (ICD-10: F41.0: episodisch paroxysmale Angst; Dilling et al., 2006), die situationsungebunden ist. Gemeinsames Kriterium beider Diagnosesysteme ist das spontane, wiederholte Auftreten von Panikattacken. Als zeitliches Kriterium gilt hierbei der Zeitraum von mindestens 4 Wochen, in denen Panikattacken wiederholt auftreten müssen. Im DSM-IV muss außerdem entweder ein psychisches Symptom auftreten (anhaltende Besorgnis über das Wiederauftreten weiterer Panikattacken (antizipatorische Angst, „Phobophobie“) oder anhaltende Besorgnis über Bedeutung und Konsequenzen der Attacke) oder es muss eine Verhaltensänderung erfolgen (Saß et al., 2003). Dagegen sind in der ICD-10 Symptome auf psychischer oder behavioraler Ebene nicht zwingend notwendig, zumal eher vegetative Symptome im Vordergrund stehen. Eine klare zeitliche Abgrenzung der Panikattacken von insgesamt ca. 20 Minuten wird lediglich im DSM-IV vorgegeben, wobei es sowohl Berichte über eher kürzere (10 - 30 Minuten; Margraf et al., 1987; Reinecker, 2003) als auch deutlich längere Panikattacken (über 60 Minuten; Margraf et al., 1987; Norton et al., 2008) gibt.

Panikattacken können allerdings auch im Rahmen von körperlichen Erkrankungen (z.B. Hyperthyreose), organisch-psychischen Erkrankungen (z.B. Demenz) oder anderen psychischen Erkrankungen (z.B. Schizophrenie, Angststörungen, Depressionen) auftreten, was die Vergabe der Diagnose einer Panikstörung ausschließt.

2.1.2 Epidemiologie der Panikstörung

Wie bereits aus der Beschreibung der Klassifikation ersichtlich, treten Panikattacken nicht immer im Rahmen einer Panikstörung, sondern auch als Begleiterscheinung vieler körperlicher oder anderer psychischer Erkrankungen auf. So ergab die National Comorbidity Survey Replication, dass 80% der Panikpatienten komorbid weitere Angststörungen, Substanzmissbrauch oder affektive Störungen aufweisen (Kessler et al., 2005). Hinsichtlich der epidemiologischen Daten können daher in der Forschungsliteratur Schwankungen und Unterschiede auftreten, die sich aufgrund der Definition der Ein- und Ausschlusskriterien ergeben.

Eine aktuelle epidemiologische Untersuchung ergab für Angsterkrankungen im Allgemeinen eine 12-Monatsprävalenz von 14% und im Speziellen für die Panikstörung von 1.8% (Wittchen et al., 2011). Dies stimmt mit älterer Literatur überein, in der für die Panikstörung eine Lebenszeitprävalenz von ca. 1-5% beschrieben wird (Grant et al., 2004; Kessler et al., 2006; Weissman et al., 1997; Wittchen et al., 1998), wobei Frauen im Vergleich zu Männern etwa doppelt so häufig betroffen sind. Studien ergaben außerdem, dass der Erkrankungsgipfel für die Panikstörung hauptsächlich im jungen Erwachsenenalter liegt (25.-30. Lebensjahr) und eine Erstmanifestation nach dem 45. Lebensjahr selten ist, sodass eine Abnahme der Prävalenzrate mit zunehmendem Alter zu beobachten ist (Battaglia et al., 1998; Eaton et al., 1994; Kessler et al., 2005; Kessler et al., 2006; Perkonig und Wittchen, 1995; Ramsawh et al., 2009). Außerdem sollen kindliche Trennungsängste und die zusätzliche Ausprägung einer Agoraphobie das Ersterkrankungsalter maßgeblich beeinflussen (Battaglia et al., 1995).

Betrachtet man nur Personen, die im Laufe ihres Lebens einmal eine Panikattacke erlebt haben ohne daraus eine Panikstörung entwickelt zu haben, beträgt die Lebenszeitprävalenz zwischen 10 und 25% (Katerndahl und Realini, 1993; Kessler et al., 2006; Klerman et al., 1991). Es kommt demnach relativ häufig vor, dass Personen einmalig eine Panikattacke erleben, jedoch entwickeln nur ca. 15% der Betroffenen daraus tatsächlich eine klassifizierbare Panikstörung (1,6% Lebenszeitprävalenz; Klerman et al., 1991). Spontanremissionen sind bei Panikpatienten eher selten und Rückfälle eher häufig zu beobachten (Keller et al., 1994; Yonkers et al., 2003). Ein weiterer Prozentsatz der Panikerkranken kann aufgrund von Vermeidungsverhalten auch zusätzlich eine Agoraphobie entwickeln, eine situationsgebundene Angst vor weiteren Panikattacken. Einige der Schlüsselsymptome agoraphobischer Situationen sind die Angst, zu kollabieren und in der Öffentlichkeit hilflos zu verbleiben, das Fehlen eines sofort nutzbaren „Fluchtweges“ oder die Schwierigkeit, sich sofort und leicht an einen sicheren Ort begeben zu können (Dilling et al., 2006). Basierend auf der US National Comorbidity Survey Replication beträgt die geschätzte Lebenszeitprävalenz für eine kombinierte Panikstörung mit Agoraphobie ca. 1.1% (Kessler et al., 2006).

Wie aus den epidemiologischen Daten zur Auftretenshäufigkeit der Panikstörung in der Gesamtbevölkerung hervorgeht, spielen verschiedene Aspekte bei der Ausprägung der Erkrankung eine wichtige Rolle. In einem mehrstufigen Entstehungsmodell der Panikstörung werden im Folgenden verschiedene Risikofaktoren auf genetischer, neurobiologischer und Umweltebene beschrieben, die die Wahrscheinlichkeit der Ausprägung einer Panikstörung erhöhen können.

2.1.3 Mehrstufiges Entstehungsmodell der Panikstörung

Wie bei den meisten psychischen Erkrankungen kann auch die Entstehung der Panikstörung nicht auf eine einzelne Ursache zurückgeführt werden, sondern unterliegt einem sogenannten komplex-genetischen Mechanismus. Für psychische Störungen wie z.B. Angststörungen wird hier von einem Gen-Umwelt-Interaktionsmodell ausgegangen, bei dem ein Zusammenwirken von angeborenen Veranlagungen und psychischen Belastungsfaktoren zugrunde gelegt wird.

Als erste Ebene des mehrstufigen Entstehungsmodells der Panikstörung soll nun die genetische Komponente beschrieben werden.

(1) Genetische Faktoren

Die Panikstörung ist eine komplex-genetische Erkrankung, bei der nicht von einem spezifischen "Panik-Gen" ausgegangen wird, sondern vielmehr von einer Vielzahl von ätiologisch relevanten Einzelgenen („polygenetisch“), die keinem Mendelschen Erbgang folgen und in Interaktion mit Umweltfaktoren stehen (Crowe et al., 1983; Vieland et al., 1996). Es gibt verschiedene mögliche Ansätze zur Erforschung genetischer Einflüsse auf Krankheiten. Im Folgenden werden Zwillings- und Familienstudien, sowie Linkage-Analysen (Kopplungsstudien) und Assoziationsstudien zur Panikstörung vorgestellt.

In Familienstudien wurde für Verwandte 1. Grades eines betroffenen Panikpatienten ein im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung deutlich erhöhtes Risiko von 7,7 bis 20,5%, ebenfalls an einer Panikstörung zu erkranken, ermittelt (Bandelow et al., 2002; Crowe et al., 1983; Maier et al., 1993; Weissman, 1993). Studien ergaben außerdem, dass die Erstmanifestation der Erkrankung vor dem 20. Lebensjahr mit einem 17-fachen Risiko für Verwandte 1. Grades, ebenfalls an einer Panikstörung zu erkranken, einhergeht, während eine Erstmanifestation nach dem 20. Lebensjahr das Risiko um ein 6-faches erhöht (Goldstein et al., 1997). Eine frühe Erstmanifestation der Erkrankung ist demnach mit einem erhöhten genetischen Risiko verbunden (Battaglia et al., 1995). Aus Zwillingsuntersuchungen geht hervor, dass eineiige Zwillinge im Vergleich zu zweieiigen Zwillingen eine 2- bis 3-fach erhöhte Konkordanzrate aufweisen (Kendler et al., 1993; Perna et al., 1997; Skre et al., 1993; Torgersen, 1983). Insgesamt ist für die Panikstörung in einer Meta-Analyse auf Grundlage von fünf Familienstudien und drei Zwillingsstudien eine Heritabilität von ca. 48% geschätzt worden (Hettema et al., 2001), was auf einen erheblichen genetischen Einfluss bei der Entstehung dieser Erkrankung hindeutet.

Während klinisch-genetische Studien wie Zwillings- und Familienuntersuchungen Auskunft über Krankheitshäufungen in der Familie bzw. den Anteil genetischer Faktoren bei der

Entstehung der Erkrankung („Heritabilität“) geben, liefern Linkage-Analysen und Assoziationsstudien konkrete Informationen über chromosomale Abschnitte oder Kandidatengene, die mit einer Erkrankung assoziiert sind. Für die Panikstörung ergaben sich aus genomweiten Kopplungsuntersuchungen (Van West und Claes, 2004), in denen die Kosegregation von genetischen Markern mit einer Erkrankung untersucht wird, positive Befunde für verschiedene Risikoloci auf den Chromosomen 1q (Gelernter et al., 2001), 2q (Fyer et al., 2006), 4q31-q34 (Kaabi et al., 2006), 7p (Crowe et al., 2001; Knowles et al., 1998), 9q (Thorgeirsson et al., 2003), 12q (Smoller et al., 2001), 13q (Weissman et al., 2000), 14q (Middeldorp et al., 2008), 15q (Fyer et al., 2006), and 22q (Hamilton et al., 2003). Obwohl der Beitrag jedes einzelnen Gens nur einen sehr geringen Bruchteil der Gesamtheritabilität ausmacht, ist es dennoch für ein besseres Verständnis der Entstehungsmechanismen der Panikstörung wichtig, den Einfluss dieser einzelnen Gene auf das menschliche Erleben und Verhalten aufzuklären. Dabei spielt für die vorliegende Arbeit insbesondere der Befund auf Chromosom 22q eine wesentliche Rolle (siehe Kapitel 2.2), nachdem das Gen für den Adenosin A_{2A} Rezeptor auf Chromosom 22q11.23 lokalisiert ist (Hamilton et al., 2004). Ausgehend von pathophysiologischen Überlegungen z.B. zu effektiven psychopharmakologischen Interventionen, werden in Assoziationsstudien – anders als beim hypothesenfreien Vorgehen in Kopplungsuntersuchungen – gezielt Kandidatengene auf den Zusammenhang mit einer Erkrankung untersucht. Einige markante Assoziationen, die sich hierbei für die Panikstörung ergeben, betreffen den Adenosin A_{2A}-Rezeptor (*ADORA2A*) (Deckert et al., 1998) (siehe Kapitel 2.2.1), den Cholezystokinin-Rezeptor B (Kennedy et al., 1999), die Monoaminoxidase A (Deckert et al., 1999) oder die Catechol-O-Methyltransferase (Domschke et al., 2007; Hamilton et al., 2002; Woo et al., 2002).

(2) Umweltfaktoren

Neben genetischen Aspekten stellen bei der Pathogenese der Erkrankung auch bestimmte Umweltfaktoren ein Risiko dar.

Wie bereits erwähnt, beträgt die Heritabilität der Panikstörung 48% (Hettinga et al., 2001), was impliziert, dass ein beträchtlicher Teil der Erkrankungsentstehung nicht nur von Genen, sondern auch von psychosozialen Faktoren beeinflusst wird.

Aus lerntheoretischer Sicht lässt sich die Entstehung der Panikstörung durch Konditionierungsprozesse erklären (Bouton et al., 2001). Wiederholte, unerwartete Panikattacken führen demnach dazu, dass zunächst harmlos erlebte körperliche Symptome im weiteren Verlauf stärker mit Angst assoziiert werden und somit selbst zu einem möglichen Trigger weiterer Panikattacken werden (Bouton et al., 2001). Für agoraphobische Ängste geht

man entsprechend von einer Assoziation äußerer Hinweisreize (z.B. Orte, Situationen) mit Angst aus. Auch wird angenommen, dass diese konditionierte Angstreaktion – vergleichbar mit dem Phänotyp der Erwartungsangst – das Auftreten weiterer Panikattacken begünstigt. Dieser Konditionierungsansatz lässt sich gut durch das kognitive Modell der Panikattacken (Clark, 1986) ergänzen. Hierbei wird explizit die Rolle katastrophisierender Kognitionen auf den Aufschaukelungsprozess der Angst betont. Somit spielen bei der Entstehung und Aufrechterhaltung der Panikstörung neben interozeptiven bzw. exterozeptiven Umweltreizen auch Erwartungen bzgl. dieser Stimuli eine wichtige Rolle.

Neben äußeren und inneren Triggern gibt es auch weitere Zusammenhänge zwischen Umweltfaktoren und Panikstörung. So zeigen klinische Beobachtungen, dass die erste Panikattacke meist Folge akuter oder längerfristiger Belastungsfaktoren ist. Beispielsweise berichten Bandelow und Mitarbeiter (Bandelow et al., 2006), dass Frauen mit postpartalen Panikattacken vermehrt psychosoziale Stressfaktoren während dieser Zeit hatten. Außerdem konnte ein Zusammenhang zwischen Trennungsangst in der Kindheit und der Ausbildung einer Panikstörung gezeigt werden (Klein, 1993). In einem Übersichtsartikel von Klauke und Kollegen (Klauke et al., 2010) wird der gegenwärtige Kenntnisstand bzgl. des Einflusses von Lebensereignissen auf die Ätiologie der Panikstörung beschrieben. Dabei spielen sowohl kumulative als auch einzelne Lebensereignisse wie Bedrohungssituationen, interpersonelle und gesundheitsbezogene Probleme im Erwachsenenalter sowie Missbrauch und Trennungs-/Verlusterlebnisse im Kindesalter eine Rolle bei der Pathogenese der Panikstörung, anderen Angststörungen und komorbiden Depressionen. Wichtige moderierende Faktoren zur Erklärung der Suszeptibilität für Konditionierungsprozesse oder des Einflusses verschiedener Lebensereignisse auf die Pathogenese der Panikstörung stellen auch Persönlichkeitsmerkmale (z.B. Neurotizismus, Angstsensitivität) oder Verhaltenscharakteristika (kognitive Bewertungsprozesse) einer Person dar (Klauke et al., 2010).

(3) Angstsensitivität als intermediärer Phänotyp

Wie in den vorangehenden Kapiteln bereits beschrieben, wurden bei Panikpatienten auf genetischer Ebene zahlreiche Risikovarianten entdeckt, die sich allerdings nicht immer eindeutig in allen Stichproben replizieren ließen.

Ein hilfreiches Konzept, das die Brücke zwischen Genotyp und Phänotyp schlägt, ist das 1966 erstmals beschriebene Konstrukt der Endophänotypen (John und Lewis, 1966). Endophänotypen – oder intermediäre Phänotypen – sind meist biologische Parameter, die genetisch determiniert sind und zum Entstehungsmechanismus der Erkrankung beitragen. Dadurch können die genetische Heterogenität und der Phänotyp einer Erkrankung auf ein

wesentliches Merkmal reduziert werden (Tsuang und Faraone, 2000). Laut Gottesman und Gould sollten intermediäre Phänotypen Krankheitsmarker und stabile Eigenschaften darstellen, die vererbbar sind, in Familien kosegregieren und mit dem Auftreten der Erkrankung in der Allgemeinbevölkerung assoziiert sind (Gottesman und Gould, 2003).

Wie bereits aus der Klassifikation der Panikstörung hervorging, werden körperliche Symptome von Panikpatienten als besonders bedrohlich erlebt (Anderson und Hope, 2009; Clark et al., 1997; De Berardis et al., 2007; Gregor und Zvolensky, 2008; Ludewig et al., 2005; Olatunji et al., 2007). Auch Clark beschreibt in seinem kognitiven Modell, dass katastrophisierende Missinterpretationen von körperlichen Symptomen Panikattacken auslösen können (Clark, 1986; Clark et al., 1997).

Angstsensitivität ist ein Persönlichkeitsmerkmal, das die Tendenz beschreibt, körperliche Symptome mit bedrohlichen Konsequenzen zu assoziieren (Reiss und Bootzin, 1985; Reiss et al., 1986), und stellt somit ein Kernmerkmal dieser Erkrankung dar. Gemessen wird dieses Konstrukt mit dem Angstsensitivitäts-Index (ASI; Peterson und Reiss, 1992), der nicht das aktuelle Vorhandensein von Angstsymptomen misst, sondern eher die negativen erwarteten Konsequenzen der Angstsymptome erfasst. Auf Grundlage faktorenanalytischer Berechnungen werden beim ASI drei Subskalen unterschieden: 1) Besorgnis über körperliche Beschwerden, 2) Besorgnis über die eigene geistige Unfähigkeit, 3) Soziale Sorgen (Zinbarg et al., 1997). Hohe Werte im ASI lassen auf eine erhöhte Sensibilität gegenüber körperlichen Symptomen schließen. In der Allgemeinbevölkerung beträgt der durchschnittliche ASI-Wert ca. 19 Punkte, während er bei Panikpatienten zwischen 30,5 bis 36,4 Punkten liegt (Peterson und Reiss, 1992). Es konnte außerdem gezeigt werden, dass Angstsensitivität ein Prädiktor für Panikattacken bzw. Angstsymptome ist (Ehlers, 1995; Hayward et al., 2000; McNally, 2002; Schmidt et al., 1997; Schmidt et al., 2006), und dass chronische Schmerzpatienten mit einem erhöhten ASI-Wert verglichen mit Schmerzpatienten mit mittleren oder niedrigem ASI-Wert auch zu ausgeprägteren, negativen Schmerzreaktionen neigen (Asmundson und Norton, 1995). Selbst Vorhersagen über artifiziell provozierte Panikattacken durch CO₂-Inhalation bei gesunden Probanden lassen sich auf Basis von ASI-Werten treffen (Beck et al., 1999; Beck und Wolf, 2001; Donnell und McNally, 1989; Olatunji et al., 2009; Perna et al., 2003; Schmidt und Zvolensky, 2007; Shipherd et al., 2001). Auch findet sich bei Probanden mit hohen ASI-Werten eine veränderte Verarbeitung bedrohlicher Stimuli (McNally et al., 1999; Stewart et al., 1998). Insbesondere hohe Werte auf der Subskala „Besorgnis über körperliche Beschwerden“ sind mit einer erhöhten Aufmerksamkeit für Wörter, die körperliche Bedrohungen widerspiegeln, assoziiert (Keogh et al., 2001). Die Heritabilität von Angstsensitivität als Risikofaktor für die Pathogenese von Panikstörung wird innerhalb der weiblichen Stichprobe bei ca. 37%-48%

angenommen, während bei Männern eher Umweltfaktoren eine entscheidende Rolle bei der Ausprägung der Angstsensitivität spielen (Jang et al., 1999).

Somit stellt Angstsensitivität einen potenziellen intermediären Phänotyp für die Panikstörung dar, der die Vielzahl der heterogenen genetischen Befunde innerhalb eines Konstrukts bündelt und für die vorliegende Studie eine wesentliche Rolle spielt.

Nach diesem generellen Überblick über die vielfältigen Entstehungsmechanismen der Panikstörung wird im kommenden Kapitel der Schwerpunkt auf einen besonderen Teilaspekt der Panikstörung gelegt, nämlich den Zusammenhang zwischen Koffein und Panikattacken und somit die Rolle des adenosinergen Systems bei der Pathogenese der Erkrankung.

2.2 ZUSAMMENHANG ZWISCHEN ADENOSINERGEM SYSTEM UND PANIKSTÖRUNG

Wie bereits in Kapitel 2.1.3(1) beschrieben, ist die Panikstörung den komplex-genetischen Erkrankungen zuzuordnen, bei denen multiple genetische Marker einen Beitrag zur Entstehung der Erkrankung leisten. Der Einfluss des adenosinergen Systems zur Entstehung der Panikstörung wird sowohl durch Tierstudien (Deckert, 1998; Ledent et al., 1997) als auch durch Provokationsstudien (Charney und Heninger, 1985) belegt. In diesem Kapitel sollen die genetische wie auch die Neurotransmitterebene des Adenosinsystems im Zusammenhang mit der Panikstörung näher beschrieben werden.

2.2.1 Der Adenosin A_{2A} Rezeptorgen Polymorphismus

Aufgrund von Befunden zu Ähnlichkeiten von Koffeineffekten mit Symptomen einer Panikstörung (Greden, 1974), von tierexperimentellen Befunden zu Adenosin A_{2A} Knockout Mäusen und Angst (Deckert, 1998; Ledent et al., 1997) und eines Kopplungsbefunds auf Chromosom 22q11.23 (Hamilton et al., 2003) (siehe oben), wurde 1998 erstmals der Zusammenhang zwischen dem *ADORA2A* Gen und Panikstörung untersucht (Deckert et al., 1998). Hier wurde insbesondere der *ADORA2A* rs5751876 Einzelnukleotid-Polymorphismus (SNP; 1976T/C, früher 1083T/C) in Exon 2 erforscht, der einen Basenaustausch von Cytosin zu Thymin bedingt (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP/snp_ref.cgi?rs=5751876). Im vorliegenden Fall führt der Basenaustausch nicht zu einer Informationsänderung des Codon („synonymer“ SNP), d.h. die beiden Basen-Triplets (TAT und TAC) codieren weiterhin für die gleiche Aminosäure, nämlich Tyrosin. In einer Stichprobe von 89 Panikpatienten und passenden Kontrollen konnte eine signifikante Assoziation zwischen dem 1976T Allel und 1976T/T

Genotyp des *ADORA2A* Polymorphismus und Panikstörung gezeigt werden (Deckert et al., 1998). Eine Replikationsstudie an 70 Herkunftsfamilien mit Panikstörung und 83 Eltern-Kind-Trios ergab ebenfalls eine signifikante Assoziation des *ADORA2A* 1976C/T Polymorphismus mit der Erkrankung (Hamilton et al., 2004).

Eine Assoziation von Sympathikusaktivität mit dem *ADORA2A* 1976C/T Polymorphismus konnte in einer Studie von Hohoff und Mitarbeitern gezeigt werden (Hohoff et al., 2009). Patienten mit Blut-Spritzen-Verletzungsphobie, die homozygot für das *ADORA2A* 1976T Allel waren, zeigten im Vergleich zu Patienten anderer Genotypen während einer Venenpunktion (höchste angstbesetzte Situation) eine erhöhte Atemfrequenz, einen erhöhten systolischen und diastolischen Blutdruck und ein erhöhtes Atemvolumen pro Minute (Hohoff et al., 2009). Die Assoziation zwischen erhöhter autonomer körperlicher Aktivierung – die auch bei der Panikstörung eine zentrale Rolle einnimmt – konnte somit in Zusammenhang mit dem *ADORA2A* 1976C/T Polymorphismus und Angst gebracht werden. Auch für die durch D-Amphetamin (10 bzw. 20 mg) ausgelöste Angstreaktion konnte eine Assoziation mit dem *ADORA2A* 1976C/T Polymorphismus bei gesunden Kontrollen gezeigt werden (Hohoff et al., 2005). Kein Zusammenhang zwischen dem *ADORA2A* 1976C/T Polymorphismus und Panikstörung wurde in der asiatischen Population gefunden (Lam et al., 2005), was darauf hinweist, dass dieser Zusammenhang populationsspezifisch zu sein scheint.

Da es sich – wie zuvor bereits erwähnt – beim *ADORA2A* Polymorphismus um einen nicht Aminosäure-austauschenden Polymorphismus handelt, wird sein Einfluss eher bei einer Störung der Genregulation und der Beeinflussung der Transkription bzw. Proteinkonzentration vermutet (siehe Deckert et al., 1998).

2.2.2 Koffeineffekte am Adenosinrezeptor

Koffein gehört zu den weltweit am meisten verbreiteten und legalen psychoaktiven Substanzen. Es ist in seiner chemischen Struktur dem Adenosin sehr ähnlich. Während Adenosin – ein Nebenprodukt, das beim Verbrauch von Energie im Körper entsteht – Müdigkeit hervorruft und das Gehirn vor Überanstrengung und zu viel Energieverbrauch schützt, hemmt Koffein durch die Blockade der Adenosin A_{2A} Rezeptoren die beruhigende Wirkung von Adenosin und aktiviert somit das kardiovaskuläre, respiratorische, gastrointestinale und zerebrovaskuläre System des Menschen (Bolton und Null, 1981; Bruce et al., 1986; Lane und Manus, 1989; Mobbs, 2005). Die höchsten Spiegel im Blut werden ca. eine Stunde nach Einnahme erreicht, die Halbwertszeit liegt bei vier bis sechs Stunden, wobei die orale Einnahme von Kontrazeptiva (Meyer et al., 1991) oder Schwangerschaft (Ortweiler et al., 1985) zu einer Erhöhung der Halbwertszeit führen können. Es konnte außerdem gezeigt werden, dass Koffein abhängig von

einer spezifischen Variante des Cytochrom P450 1A2 (*CYP1A2*) Gens schneller (homozygote *CYP1A2*1A* Allelträger) bzw. langsamer (*CYP1A2*1F* Allelträger) metabolisiert wird (Han et al., 2001; Sachse et al., 1999), wobei der langsame Metabolismus zu einem erhöhten Myokardinfarktisiko führen kann (Cornelis et al., 2006).

Psychologische Effekte von Koffein sind meist stimulierend im Sinne einer erhöhten Aufmerksamkeit, verminderten Müdigkeit und gehobenen Stimmung (Brice und Smith, 2002; Heishman und Henningfield, 1992; Lieberman et al., 1987; Lienart und Huber, 1966; Loke et al., 1985; Penetar et al., 1993; Rogers und Dernoncourt, 1997; Smith, 2002; Tharion et al., 1993). Die alltägliche Verfügbarkeit täuscht meist darüber hinweg, dass durch Koffein bei vermehrtem Gebrauch auch negative psychogene Effekte hervorgerufen werden können wie z.B. Sinustachykardie (Maughan 2003), diuretische Effekte (Boekema 1999), aber auch allgemeine Rast- und Ruhelosigkeit, psychomotorische Agitiertheit und Zittern. Durch den Effekt der Überaktivierung des sympathischen Nervensystems wird der Zusammenhang zu Angsterkrankungen und insbesondere der Panikstörung deutlich (Charney und Heninger, 1985; Greden, 1974). So berichten selbst gesunde Probanden einen Anstieg subjektiver Angst nach Koffeinnahme mit einem Maximum nach ca. 60 Minuten und v.a. nach Koffeinabstinenz (Alsene et al., 2003; Boulenger et al., 1984; Charney et al., 1985; Childs et al., 2008; Rogers et al., 2010). Weiterhin konnte gezeigt werden, dass Koffein in Abhängigkeit zweier Polymorphismen des A_{2A} Rezeptorgens (*ADORA2A* 1976C>T und 2592C>Tins) Angstreaktionen hervorrufen kann (Alsene et al., 2003). Alsene und Mitarbeiter untersuchten dabei an 94 gesunden „Wenig-Koffeinkonsumenten“ (< 300 mg Koffein pro Woche) den Einfluss von 150 mg Koffein vs. Placebo auf verschiedene subjektive Angst- und objektive Verhaltensmaße (Alsene et al., 2003). Neben dem generellen Befund, dass Koffein die Leistung im Verhaltenstest (Digit Symbol Substitution Task) verbesserte und zu einem signifikanten Anstieg von Herzrate und Blutdruck führte, zeigten homozygote Genotypträger des *ADORA2A* Gens (1976T/T und 2592Tins/Tins) in der Koffeinbedingung einen signifikant höheren Angstanstieg im Vergleich zu Probanden mit den jeweils anderen Genotypen (gemessen mittels Visueller Analogskala (VAS) und Profile of Mood States (POMS)). Ausgehend von einer Interaktion zwischen Adenosin- und Dopaminrezeptoren (Canals et al., 2003; Ferre et al., 2004; Fuxe et al., 2003; Fuxe et al., 2005; Torvinen et al., 2004) untersuchten Childs und Mitarbeiter in einer doppelblinden Studie ebenfalls an gesunden „Wenig-Koffeinkonsumenten“ (< 300 mg Koffein pro Woche) den Einfluss von 0, 50, 150 und 450 mg Koffein auf die subjektive Angstaussprägung (Childs et al., 2008). Es konnte eine signifikante Assoziation zwischen koffeininduzierter Angst (VAS) und Polymorphismen im Adenosin A_{2A} (*ADORA2A*; rs5751876 (1976C/T), rs2298383 und rs4822492) und Dopamin D_2 Rezeptor Gen (*DRD2*; rs1110976) gefunden werden. Während es unter einer Dosis von 50 mg Koffein keine Effekte gab, konnte bei einer Dosis von 150 mg

Koffein eine signifikante Assoziation zwischen koffeininduzierter Angst (VAS), dem *ADORA2A* (rs5751876) und *DRD2* (rs1110976) Polymorphismus gefunden werden. Ab der Höchstdosis von 450 mg Koffein erfolgte bei den meisten Versuchspersonen unabhängig vom Genotyp ein allgemeiner Angstanstieg.

Eine weitere interessante Fragestellung bezieht sich auf den Einfluss des *ADORA2A* Polymorphismus auf den alltäglichen Koffeinkonsum und die koffeininduzierte Angst bei gesunden Probanden. Hierzu wurden in einer Studie von Rogers und Mitarbeitern nach 16 Stunden Koffeinabstinenz 162 „Nicht- oder Wenig-Koffeinkonsumenten“ und 217 „Mittel- bis Viel-Koffeinkonsumenten“ nach der Einnahme von 100 mg und weiteren 150 mg Koffein bzw. Placebo (Zeitabstand der Darreichung: 90 Minuten) zu subjektiver Angst, Wachheit und Kopfschmerzen befragt (Rogers et al., 2010). Für die *ADORA2A* rs5751876 TT Genotypgruppe konnte eine höhere koffeininduzierte Angst, jedoch kein reduzierter alltäglicher Koffeinkonsum beobachtet werden. Unabhängig vom Genotyp erlebten die „Mittel- bis Viel-Koffeinkonsumenten“ im Vergleich zu den „Nicht- oder Wenig-Koffeinkonsumenten“ weniger Angst nach Koffeinkonsum, was unabhängig vom Genotyp auf die Toleranzentwicklung gegenüber Koffein und gegenüber der koffeininduzierten Angst zurückzuführen ist. Desweiteren führte Placebo bei den „Mittel- bis Viel-Koffeinkonsumenten“ zu Kopfschmerzen und einem reduzierten Wachheitsgrad. Der Wachheitsgrad veränderte sich in der Gruppe der „Nicht- oder Wenig-Kaffeekonsumenten“ nicht nach Koffeinkonsum, sondern führte nach dem vorherigen Koffeinzug eher zum „normalen“ Wachheitszustand zurück. Das Koffeinkonsumverhalten und der Grad des Koffeinzugs scheinen demnach eine wichtige Rolle beim koffeininduzierten Angsterleben zu spielen.

Um auf die Klassifikationskriterien zurückzukommen, wird im DSM-IV unter den Angststörungen die „koffeininduzierte Angststörung“ aufgeführt (292.89; APA, 1994). Im ICD-10 erscheint Koffein dagegen lediglich unter den „Psychischen und Verhaltensstörungen durch psychotrope Substanzen“ in der Kategorie F15 „Störungen durch andere Stimulanzien, einschließlich Koffein“, jedoch nicht in Zusammenhang mit Angststörungen (Dilling et al., 2006; Dilling et al., 2008). Der Zusammenhang zwischen Koffein und Angst spielt demnach nicht nur in der wissenschaftlichen Forschung, sondern auch in der klinischen Praxis und somit in der Therapie eine wichtige Rolle.

2.3 EMOTIONALE REIZVERARBEITUNG BEI PANIKPATIENTEN

Bei der Panikstörung spielt die katastrophisierende Missinterpretation körperlicher Symptome (Clark et al., 1997; De Berardis et al., 2007; Ludewig et al., 2005; Olatunji et al., 2007) eine wesentliche Rolle bei der Entstehung und Aufrechterhaltung der Erkrankung. Selbst bei gesunden Probanden mit hohen ASI-Werten lässt sich gegenüber Probanden mit niedrigen ASI-Werten eine verbesserte Wahrnehmung des Herzschlags beobachten (Sturges und Goetsch, 1996). Wie bereits im Kapitel 2.1.3(2) erwähnt, ist deshalb bei der Erforschung der Entstehungsmechanismen der Erkrankung die artifizielle Provokation von Panikattacken eine vielversprechende Methode. Klassischerweise wird die emotionale Modulation in der experimentellen Forschung meist mit Hilfe von Bildern oder Wörtern umgesetzt. Die Erfassung emotionaler Reaktionen erfolgt dabei hauptsächlich mittels Bildgebungsverfahren, behavioral-neuropsychologischen Paradigmen oder psychophysiologischen Verfahren. Im Folgenden soll ein Überblick über die Literatur zur emotionalen Reizverarbeitung bei Panikstörung geschaffen werden.

Während das International Affective Picture System hunderte von Bildern zu den Kategorien positiv, neutral, negativ und phobiespezifisch (Schlangen, Spinnen) bereitstellt, findet man hier keine typischen panikspezifischen Bilder, was nicht zuletzt auf der Schwierigkeit beruht, die hierfür zentralen somatischen Prozesse bildhaft darzustellen (Lang et al., 2005). Das erste panikspezifische Bilderset wurde von Pauli und Mitarbeitern zusammengestellt und konzentrierte sich auf die Darstellung von Notfallsituationen, um die Aufmerksamkeit der Panikpatienten auf körperliche Vorgänge zu ziehen (Pauli et al., 1996). Panikpatienten bewerteten diese Bilder im Vergleich zu gesunden Kontrollen als aversiver und erlebten dabei mehr physiologische Symptome. Auch konnte eine erhöhte a priori Wahrscheinlichkeitsschätzung und somit Erwartungsangst bei Panikpatienten im Vergleich zu Kontrollen für den Zusammenhang zwischen negativen Konsequenzen (elektrischen Schocks) und panikrelevanten Bildern (Notfallszenarien) beobachtet werden (Wiedemann et al., 2001), was auf eine störungsspezifische Verzerrung in der Informationsverarbeitung hinweist. Diese a priori Schätzung konnte in einer anderen Studie mit aversiven Startletönen zwar nicht bestätigt werden, jedoch konnten signifikante hirnhysiologische Unterschiede in der *Contingent Negative Variation* (CNV; Messung von Aufmerksamkeit und Erwartung; Frost et al., 1988) bei Panikpatienten und panikrelevanten Bildern im Vergleich zu Kontrollen gefunden werden (Amrhein et al., 2005). Eine andere EEG-Studie konnte für Panikpatienten eine erhöhte rechtsfrontale Aktivierung auf negative Bilder feststellen, wobei keine Unterschiede zwischen den oben beschriebenen panikrelevanten und anderen negativen Bildern festgestellt wurden (Wiedemann et al., 1999).

Eine verzerrte emotionale Wahrnehmung lässt sich bei Panikpatienten im Vergleich zu gesunden Probanden auch in fMRT-Untersuchungen beobachten. Dabei zeigten Panikpatienten bei der Verarbeitung bedrohlicher Reize beispielsweise eine erhöhte Aktivierung des linken posterioren cingulären und des linken mittleren frontalen Kortex (Maddock et al., 2003). Die Verarbeitung panikrelevanter Wörter im Rahmen eines Stroop-Experiments äußerte sich bei Panikpatienten dagegen in einer erhöhten Aktivierung der rechten Amygdala, des Hippocampus und fronto-striataler Strukturen (van den Heuvel et al., 2005). Angstvolle Gesichter wurden bei Panikpatienten mit einer verringerten Aktivierung des anterioren cingulären Kortex und der Amygdala assoziiert (Pillay et al., 2006). Im Rahmen eines „imaging genetics“ Ansatzes wurde in einigen Studien die genetische Steuerung dieses dysfunktionalen Netzwerks der emotionalen Reizverarbeitung bei Patienten mit Panikstörung untersucht: So scheint der funktionelle val158met Polymorphismus des Catechol-O-Methyltransferase (*COMT*) Gens bei Panikpatienten eine Rolle bei der emotionalen Verarbeitung von Gesichtern zu spielen: 158val Allel Träger zeigten eine erhöhte Aktivität in der rechten Amygdala in Reaktion auf Angstgesichter (Domschke et al., 2008). Bei der Verarbeitung positiver Gesichtsausdrücke zeigten sich genetisch bedingte Unterschiede mit höherer Amygdalaaktivität bei homozygoten Serotonintransporter 5-*HTTLPR* Kurz(s)-Allel-Trägern im Vergleich zu Nicht-Risikoallel-Trägern (Domschke et al., 2006). Homozygote Serotoninrezeptor 1A (*5-HT1A*) -1019G Risikoallel-Träger reagierten mit einer verringerten Aktivierung des rechten präfrontalen Kortex auf ängstliche Gesichter (Domschke et al., 2006). Ebenso scheint das Neuropeptid S Rezeptor (*NPSR1*; rs324981) T Allel mit einer erniedrigten Aktivierung von orbitofrontalem und dorsolateral präfrontalem Kortex sowie anteriorem Cingulum einherzugehen (Domschke et al., 2011).

Bei der Verarbeitung panikrelevanter Wörter lassen sich bei Panikpatienten im Vergleich zu Kontrollen signifikant unterschiedliche Aktivierungsmuster finden (Maddock et al., 2003; van den Heuvel et al., 2005; Windmann et al., 2002). Insbesondere für panikrelevante Wörter (Herzinfarkt, Schwindel) zeigen Panikpatienten im emotionalen Stroop-Test höhere Interferenzeffekte als bei neutralen Begriffen (z.B. Galderisi et al., 2008; Lundh et al., 1999; McNally et al., 1994). Interessanterweise werden jedoch in einer Studie bei Panikpatienten keine Unterschiede in der Verarbeitung negativer und neutraler Wörter gefunden: neutrale Wörter werden von Panikpatienten ebenso verarbeitet wie negative Wörter von gesunden Kontrollen (Windmann et al., 2002). Die Autoren diskutieren, dass Panikpatienten neutrale Wörter mit negativen Konsequenzen zu assoziieren scheinen. Hieran wird deutlich, dass das individuelle Erleben eines Patienten Einfluss auf die Wirkung bestimmter Bilder oder Wörter haben kann. Mehrdeutige Informationen werden dabei von Panikpatienten eher als bedrohlich interpretiert (Clark et al., 1997; McNally und Foa, 1987). Obwohl die Wahrnehmung körperlicher Vorgänge des Herzschlags (Chambless et al., 2000; Fleet et al., 1996) als zentrales Angst auslösendes

Symptom berichtet wird, aktiviert das Wort "Herzschlag" nicht unbedingt auch das Angstnetzwerk. Weniger panikspezifische als vielmehr generelle bedrohliche Wörter lösen bei Panikpatienten veränderte Aktivierungsmuster aus (Carter et al., 1992; Lim und Kim, 2005; McNally et al., 1992). So richten Panikpatienten ihre Aufmerksamkeit im emotionalen Stroop-Experiment vermehrt auf bedrohliche Stimuli (z.B. McNally et al., 1990) oder geben – v.a. bei erhöhtem Arousal – vorwiegend angstbezogene Erinnerungen wieder (McNally et al., 1989). Dabei weichen spätere subjektive Einschätzungen der Herzschlagwahrnehmung nicht selten von objektiven kardiovaskulären Maßen ab (Barsky et al., 1994), was wiederum ein Hinweis auf kognitive Verzerrungen bei Panikpatienten ist.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die erlebte körperliche Aktivierung von Panikpatienten einerseits durch panikbezogene, andererseits durch allgemein negative Bild- oder Wortreize ausgelöst werden kann. Die Befunde sprechen insgesamt für eine allgemein veränderte emotionale Reizverarbeitung bei Panikpatienten.

2.4 PHYSIOLOGISCHE VERHALTENSMAßE

Mit Hilfe eines Gen-Umwelt-Interaktionsmodells lässt sich nicht nur die Entstehung einer Erkrankung erklären, sondern auch unterschiedliche Reaktionen eines Individuums auf der Verhaltensebene. In den folgenden Kapiteln wird insbesondere auf die Plastizität des Schreckreflexes als Maß für die emotionale Reagibilität eingegangen. Desweiteren wird die Herztätigkeit als physiologisches Verhaltensmaß vorgestellt.

2.4.1 Plastizität des Schreckreflexes

Der Schreckreflex (auch Startlereflex oder Schreckreaktion) wurde erstmals 1939 beschrieben, nachdem mit einer Hochgeschwindigkeitskamera die körperliche Reaktion bei Menschen auf einen Pistolenschuss hin analysiert wurde (Landis und Hunt, 1939). Dabei wurde hauptsächlich eine sehr schnelle Vorwärtsbewegung des Kopfes, ein Hochziehen der Schultern und eine Anspannung der Beugemuskulatur in Armen und Beinen beobachtet. Als besonders stabile Reaktion entpuppte sich über alle Versuche hinweg jedoch der Blinzelreflex, der auch bei weniger intensiven Schreckreizen zuverlässig ausgelöst werden konnte und sich in einer schnellen Kontraktion des M. orbicularis oculi (30-50 ms nach dem Schreckreiz) äußerte (Grillon und Baas, 2003; Landis und Hunt, 1939). Insgesamt dient der Schreckreflex dazu, das Verhalten und die Aufmerksamkeit schnellstmöglich auf eine potenzielle Gefahr zu richten und

dabei alle anderen Informationsverarbeitungsprozesse protektiv zugunsten eines Kampf-Flucht („fight“/ „flight“)-Verhaltens zu unterbrechen.

In diesem Abschnitt soll nach der Vermittlung einiger neuroanatomischer Grundlagen insbesondere auf die Plastizität des Startlereflexes eingegangen werden. Diese kann zum einen durch affektive Modulation wie durch zeitlich begrenzte emotionale Veränderungen (z.B. durch Präsentation positiver, neutraler und negativer Bilder oder durch Verabreichung psychoaktiv wirkender Stoffe wie Koffein) oder zeitlich überdauernde emotionale Veränderungen (ängstliche Persönlichkeitseigenschaften) geschehen. Zum anderen kann eine Verringerung der Startlemagnitude mittels des Prepulse-Modifikation-Paradigmas erfasst werden, welches experimentell eine Schutzfunktion vor Informationsüberlastung darstellt (Graham, 1975).

(1) Neuroanatomische Grundlagen

Der Startlereflex umfasst insgesamt einen sehr kurzen Reflexkreis (10 ms), der durch den schnellen Verarbeitungsweg eine Schutzfunktion darstellt (LeDoux, 1996). Er wird durch unerwartete Reize von hoher Intensität ausgelöst und lässt sich beim Menschen am zuverlässigsten über den protektiven Lidschluss messen (Landis und Hunt, 1939). Der akustische Schreckton (üblicherweise 50 ms 85 – 105 dB weißes Rauschen; Blumenthal et al., 2005) gelangt über die Ohrmuschel zu den Nuclei cochleares und von da zum N. cochlearis (Teil des VIII. Hirnnervs), der die akustischen Informationen zum Gehirn weiterleitet (Amaral et al., 1992). Der laterale Lemniscus, der sich im Hirnstamm befindet, leitet die akustischen Informationen zum Ncl. reticularis pontis caudalis weiter, in dem eine Umschaltung auf efferente spinale Motoneurone u.a. auch Gesichtsmuskeln wie den N. orbicularis oculi erfolgt (Davis, 1989; Lee et al., 1996; Rosen et al., 1991). Der protektive Aspekt des Reflexes wird anhand der Beteiligung von insgesamt nur drei Nuclei deutlich, was eine extrem schnelle defensive Reaktion ohne Beteiligung höherer Hirnstrukturen sicherstellt. Projektionen des zentralen Nucleus der Amygdala oder des Ncl. accumbens zum Ncl. reticularis pontis caudalis ermöglichen aber auch eine emotionale Modulation der Reflexreaktion (Delgado et al., 2008; McClure et al., 2004; Phan et al., 2002), wie dies beispielsweise beim Furchtlernen evident wird und sich durch eine deutliche Potenzierung des Startlereflexes als Reaktion auf furchtrelevante Reize äußert (Davis, 1990; LeDoux, 1996; Rosen et al., 1991). Neben subkortikalen Strukturen scheinen auch präfrontale Aktivitäten über Projektionen zur Amygdala bei der Modulation des akustischen Startlereflexes involviert zu sein (Davidson, 2000). Es gibt außerdem Hinweise, dass kurze Präsentationen emotionaler Stimuli eher durch eine schnelle Informationsroute über die Amygdala verarbeitet werden, während bei längerer Präsentationsdauer emotionaler Reize vornehmlich eine Einbeziehung des präfrontalen Kortex erfolgt (Ruiz-Padial et al., 2011).

Korrelative Befunde ergaben außerdem einen negativen Zusammenhang zwischen Trait-Angst und kortikaler Dicke des rechten medialen orbitofrontalen Kortex (mOFC) sowie einen positiven Zusammenhang zwischen Trait-Angst und dem bilateralen Volumen des Ncl. accumbens, was wiederum – unter Beteiligung sowohl höherer als auch niederer Hirnstrukturen bei der Ausprägung der allgemeinen Ängstlichkeit – indirekt einen Effekt auf den Startlreflex haben könnte (Kuhn et al., 2011).

Eine nähere Betrachtung der affektiven Modulierbarkeit des Schreckreflexes wird im nachfolgenden Kapitel dargestellt.

(2) Affektive Modulation des Schreckreflexes

Obwohl Reflexe einen festen, immer gleichen Ablauf haben, sind sie bis zu einem gewissen Grad variabel und abhängig von psychophysiologischen Prozessen – so auch der Startlreflex (Ison und Hoffman, 1983). Wie in Kapitel 2.3 dargestellt, lassen sich experimentell z.B. mit Hilfe von Bildern emotionale Zustände hervorrufen, und wie anhand der neuroanatomischen Grundlagen (Kapitel 2.4.1(1)) ersichtlich wurde, ist der Startlreflex unter anderem aufgrund der Beteiligung der Amygdala emotional modulierbar (Lang et al., 1990). Vor allem für die Potenzierung der Reflexamplitude durch negative Bilder konnte eine Beteiligung der Amygdala gezeigt werden (Koch, 1999), während der Ncl. accumbens eher bei positiver Startlmodulation eine Rolle spielt (Koch et al., 1996). Ausgehend von einer emotionalen Hypothese werden der affektiven Reflexmodulation zwei motivationale Systeme zugrunde gelegt (Konorski, 1948; Lang et al., 1992): zum einen das appetitive System, welches mit einem Annäherungsverhalten und somit einem positiven emotionalen Zustand einhergeht, und zum anderen das defensive System, welches mit einer Abwehrreaktion und somit einem negativen emotionalen Zustand einhergeht (Lang et al., 1990). Die Autoren ziehen daraus die Schlussfolgerung, dass Reize, die in Kongruenz mit dem jeweiligen motivationalen System stehen, potenziert bzw. bei Inkongruenz inhibiert werden. Wie bereits in der allgemeinen Einführung zur Plastizität des Startlreflexes (Kapitel 2.4.1) erwähnt, gehört der Startlreflex zu den Defensivreaktionen und aktiviert somit das aversive motivationale System. Der Startlreflex lässt sich nicht nur durch Bilder (Vrana et al., 1988), sondern auch Vorstellungen (McTeague et al., 2011), Gerüche (Ehrlichman et al., 1995), Gesichter (Springer et al., 2007) und Filme (Jansen und Frijda, 1994) modulieren, wobei die IAPS-Bilder die beste und stabilste Möglichkeit bieten, zwischen positiven, neutralen und negativen Valenzen zu unterscheiden. Es konnte konsistent gezeigt werden, dass positive Reize den Schreckreflex inhibieren, was mit der Inkongruenz zum motivationalen System erklärbar ist, während negative Reize dem Reflexaffekt entsprechen und die Reflexreaktion somit potenzieren (Vrana et al., 1988), was sich in einem linearen

Valenzeffekt mit steigender Startleamplitude von positiven zu neutralen bis hin zu negativen Bildern zeigt (Bradley und Cuthbert, 1999). Während die allgemeine Startlereaktivität über die Zeit abnimmt (Geyer et al., 1982) ist die affektive Startlemodulation relativ robust gegenüber Habituationseffekten (Bradley et al., 1993) und stellt somit ein stabiles und auch vererbbares Maß dar (Anokhin et al., 2007; Carlson et al., 1997; Larson et al., 2000, 2005).

Auf Grundlage der bi-dimensionalen Emotionstheorie von Russell lassen sich Emotionen jedoch nicht nur aufgrund ihrer Valenz, sondern auch aufgrund des Ausmaßes an Erregung (Arousal) beschreiben (Russell, 1980). Die oben beschriebene Affektmodulation des Schreckreflexes funktioniert demnach nur, wenn ein ausreichend hohes Arousal vorhanden ist (Bradley et al., 2006; Cuthbert et al., 1996; Muhlberger et al., 2006), was hauptsächlich durch Bilder erotischen Inhalts und Bilder von Bedrohungssituationen (Bernat et al., 2006), aber auch ganz persönlichen Vorstellungen vergangener Panikattacken (McTeague et al., 2011) erreicht werden kann. In diesem Zusammenhang sollte Koffein – eine erregungssteigernde Substanz – auch eine gesteigerte emotionale Reaktivität der affektiven Startlemodulation abbilden können (eine ausführliche Darstellung des Einflusses von Koffein auf den Startlereflex erfolgt in Kapitel 2.4.1(4)). Bezüglich des Arousals wird weiterhin angenommen, dass bei negativen Bildern mit zu niedrigem Erregungsausmaß Aufmerksamkeitsprozesse in den Vordergrund treten und somit nicht genügend Aufmerksamkeitsressourcen für den Schreckton bleiben, was sich wiederum in einer Verminderung der Startlereaktion zeigt (Anthony und Graham, 1985; Bradley et al., 2006).

Da emotionale Defizite bei verschiedenen psychischen Störungen eine Rolle spielen, lassen sich diese durch die affektive Startlemodulation leicht abbilden (Grillon und Baas, 2003). Bei hoch ängstlichen Probanden rufen negative Stimuli eine im Vergleich zur Kontrollstichprobe erhöhte Startlereaktion hervor (Cook et al., 1992), während beispielsweise „Psychopathen“ oder Personen, die an Morbus Parkinson erkrankt sind, eine verminderte Reaktion zeigen (Bowers et al., 2006; Patrick et al., 1994). Bei verschiedenen Angststörungen lässt sich ebenfalls eine Modulation der Schreckreaktion beobachten: Phobiker reagieren mit einer im Vergleich zu Kontrollen signifikant erhöhten Startlepotenzierung auf phobierelevante Bilder (Lang et al., 2000). Wie bereits in Kapitel 2.3 erwähnt, werden panikspezifische Bilder (Notfallsituationen) von Panikpatienten im Vergleich zu gesunden Kontrollen als aversiver erlebt und lösen auch ein erhöhtes Arousal aus (Pauli et al., 1996; Wiedemann et al., 2001). Dies spiegelte sich jedoch nicht in einer Startlepotenzierung bei panikrelevanten Bildern wieder (Amrhein et al., 2005). Vielmehr gibt es Befunde, dass bei Panikstörung das Niveau der Schreckreaktion generell erhöht ist (Grillon et al., 1997, 1998; Grillon et al., 1999), was wiederum einen Risikofaktor für die Entstehung von Angststörungen darstellen könnte. In einer Studie mit Kindern, deren Eltern an einer Angststörung litten, konnte im Vergleich zu Kontrollen eine deutliche Startlepotenzierung in Erwartung eines aversiven Reizes beobachtet werden (Grillon et al., 1998).

(3) Inhibition des Startle mittels des Prepulse Inhibition (PPI)-Paradigmas

Die Plastizität des Schreckreflexes äußert sich nicht nur anhand seiner affektiven Modulierbarkeit (Kapitel 2.4.1(2)), sondern auch durch die Möglichkeit seiner Modifikation (d.h. Inhibition versus Fazilitation) mittels eines vorgeschalteten (30 - 500 ms; Koch, 1999), schwächeren taktilen (Pickney, 1976), visuellen (Campeau und Davis, 1995) oder akustischen Reizes (Prepulse) (Blumenthal, 1996; Hoffman und Ison, 1980; Swerdlow et al., 1999). Diese Abschwächung des Startlereflexes durch einen leichten „Warnstimulus“ entspricht physiologisch einer Filterfunktion des Gehirns, um einer Reizüberflutung vorzubeugen (Braff et al., 2001b). Defizite in der Prepulse Inhibition weisen auf eine Beeinträchtigung der Filterfunktion des Gehirns hin und somit auf die Unfähigkeit, unwichtige Informationen herauszufiltern wie dies z.B. bei schizophrenen (Braff et al., 1978; Braff et al., 2001a; Braff et al., 1992; Grillon et al., 1992; Kumari et al., 2000; Weike et al., 2000) oder ADHS-Patienten (Feifel et al., 2009) der Fall ist.

Studien zur Prepulse Inhibition bei Angsterkrankungen oder der Panikstörung im Speziellen gibt es wenige. Da Panikpatienten sensibel auf somatische Veränderungen reagieren (Gorman et al., 2000) und diesbezüglich katastrophisierende Gedanken aufweisen (Chambless et al., 2000; Clark, 1986), ist von Defiziten in der sensorischen und kognitiven Informationsverarbeitung auszugehen. So konnte für Interstimulus Intervalle (ISI) von 30 ms, 60 ms und 240 ms eine signifikant erniedrigte PPI bei Panikpatienten gezeigt werden, die zudem mit hoher Trait-Angst korrelierte (Ludewig et al., 2002). Eine weitere Studie mit unmedizierten Panikpatienten konnte den oben beschriebenen Befund einer verringerten PPI um das ISI von 120 ms erweitern (Ludewig et al., 2005). Aber auch bei gesunden Probanden, die sich in der Ausprägung ihrer allgemeinen Ängstlichkeit unterschieden, konnte bei den stark ängstlichen im Vergleich zu den wenig ängstlichen Probanden eine signifikant reduzierte PPI für die ISI von 30 ms und 60 ms gezeigt werden (Duley et al., 2007).

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass die frühe Informationsverarbeitung sowohl bei Panikpatienten als auch bei ängstlichen Kontrollen defizitär im Sinne einer mangelnden Fähigkeit, Wichtiges von Unwichtigem zu unterscheiden, ausgeprägt ist.

(4) Einfluss von Koffein auf den Startlereflex

Da Panikpatienten sensibel auf somatische Veränderungen reagieren (Gorman et al., 2000) und Koffein aktivierende körperliche Symptome – ähnlich dem für Startle erforderlichen Arousal – hervorrufen kann (Brice und Smith, 2002), ist auch ein Einfluss von Koffein auf den Startlereflex zu erwarten.

Bezüglich Habituationseffekten beim Startlereflex konnte beispielsweise eine Verzögerung durch Koffein im Vergleich zu Placebo gezeigt werden (Schicatano und Blumenthal, 1994). Die Unterscheidung zwischen mittleren bis starken und leichten Koffeinkonsumenten ergab außerdem für eine Koffeindosis von 2 mg/kg Körpergewicht in beiden Gruppen verzögerte Habituationseffekte, bei einer Koffeindosis von 6 mg/kg Körpergewicht jedoch keine Habituationsunterschiede im Vergleich zu Placebo (Schicatano und Blumenthal, 1995). Bei mittleren bis starken Koffeinkonsumenten konnte außerdem nach der Habituationsphase eine im Vergleich zu Placebo erhöhte Startlerekativität nach Koffeineinnahme beobachtet werden, während in der Gruppe der leichten Koffeinkonsumenten keine Unterschiede zwischen Koffein (2 und 6 mg/kg Körpergewicht) und Placebo zu verzeichnen waren (Schicatano und Blumenthal, 1995). Die Höhe des Koffeinkonsums in der Vorgeschichte scheint demnach die akute Wirkung von Koffein auf den Startlereflex zu beeinflussen.

In einer Studie von Andrews und Mitarbeitern (Andrews et al., 1998) wurden 19 starke Koffeinkonsumenten (> 250 mg Koffein pro Tag) hinsichtlich des Einflusses von Koffein auf den Schreckreflex untersucht. Die Probanden nahmen an fünf Sitzungen mit jeweils einer Woche Abstand und vorherigem 12-stündigem Koffeinentzug teil. Koffeinhaltige Getränke wurden entweder in Form eines Kaffeegetränks oder Orangensaftgemisches (jeweils 4 mg Koffein pro kg Körpergewicht) dargereicht, während in der Placebobedingung entkoffeinierter Kaffee und bitter angemischter Orangensaft verabreicht wurden. Dreißig Minuten nach Koffein- bzw. Placeboeinnahme wurde für jeweils fünf Minuten der akustische Schreckreflex abgeleitet. Es konnte insgesamt eine erhöhte Startlerekativität nach Koffeineinnahme gezeigt werden (Andrews et al., 1998), was auch tierexperimentell belegt ist (Ward et al., 1981) und auf ein erhöhtes Maß an Arousal zurückgeführt werden könnte. In einer weiteren Studie konnte bei gesunden Probanden eine erhöhte Startleamplitude als Reaktion auf Koffein gezeigt werden (Mikalsen et al., 2001).

Auf der anderen Seite konnten Flaten und Elden (Flaten und Elden, 1999) keine Koffeineffekte auf die Startlemagnitude und auch nicht auf die PPI bei starken Koffeinkonsumenten finden, was gegen den alleinigen Einfluss des Arousal auf den Schreckreflex spricht.

Swerdlow und Mitarbeiter verglichen in ihrer Studie mit nur männlichen Probanden mehrere Einflussfaktoren auf den Schreckreflex bzw. auf die PPI: Koffein (200 mg) vs. Placebo, starken vs. leichten habituellen Koffeinkonsum sowie vorherigen Koffeinentzug vs. keinen Entzug (Swerdlow et al., 2000). Die Ergebnisse zeigten generell keine signifikanten Haupteffekte auf die PPI. Allerdings zeigte sich bei starken Koffeinkonsumenten unter Entzugsbedingungen eine verbesserte PPI, während es ohne Entzug zu einer Verschlechterung der PPI durch Koffein

kam (Swerdlow et al., 2000). Insgesamt ist jedoch zu beachten, dass die Gruppengrößen von jeweils drei Versuchspersonen deutlich zu klein waren, um weitreichende Aussagen treffen zu können.

Studien zum Einfluss von Koffein auf den Startlereflex bei Panikpatienten liegen in der aktuell verfügbaren Literatur nicht vor.

Zusammenfassend zeigte sich der Einfluss von Koffein vor allem in einer verzögerten Habituation des Startlereflexes. Durch den variierenden täglichen Koffeinkonsum und womöglich aufgrund von Toleranzeffekten ließen sich bisher kaum einheitliche Befunde zum Einfluss von Koffein auf die Startlerekation generieren.

2.4.2 Variationen im Elektrokardiogramm (EKG)

Die subjektive Wahrnehmung somatischer und vor allem kardiovaskulärer Veränderungen und die katastrophisierende Missinterpretation dieser sind ein wesentliches Merkmal von Panikpatienten (Chambless et al., 2000; Clark et al., 1997; De Berardis et al., 2007; Ludewig et al., 2005; Olatunji et al., 2007). Angstsensitivität (siehe Kapitel 2.1.3(3)) spielt hier als Prädiktor für eine intensivere subjektive Wahrnehmung kardiovaskulärer Veränderungen eine wesentliche Rolle (Sturges und Goetsch, 1996). Dies konnte beispielsweise daran gezeigt werden, dass angstsensitive Menschen eine geringere Fähigkeit besitzen, normale von abnormalen Herzschlägen zu unterscheiden (Pollock et al., 2006). In einer weiteren Studie an Panikpatienten und Kontrollen konnte gezeigt werden, dass die Wahrnehmung von Herzraten erhöhungen bei Panikpatienten im Sinne eines Teufelskreises zu einem weiteren Herzratenanstieg und höherer Angst führte, während gesunde Kontrollprobanden im Sinne einer ausgleichenden Regulation mit einer Senkung der Herzrate reagierten (Pauli et al., 1991). Koffein aktiviert unter anderem auch das kardiovaskuläre System des Menschen (Bolton und Null, 1981; Bruce et al., 1986; Lane und Manus, 1989), sodass in einem Koffein-Provokationstest beispielsweise für angstsensitivere im Vergleich zu wenig angstsensitiven Probanden ein aversiveres Erleben der erhöhten Herztätigkeit gezeigt werden konnte (Sturges und Goetsch, 1996). Neben der verzerrten subjektiven Wahrnehmung der Herztätigkeit bei Panikpatienten und angstsensitiven Probanden gibt es auch objektivierbare kardiovaskuläre Parameter: Die Herzratenvariabilität (HRV) spiegelt die Fähigkeit eines Organismus wider, die Frequenz des Herzrhythmus an die jeweiligen Erfordernisse anzupassen (vgl. Mück-Weymann, 2002). Je größer die Variabilität, desto höher ist demnach die Anpassungsfähigkeit des Organismus, während eine geringe Variabilität auf eine suboptimale Anpassung an äußere Bedingungen schließen lässt. Panikpatienten weisen sowohl unter Ruhebedingungen als auch während Langzeit-EKGs kardiovaskuläre Veränderungen im Sinne einer verminderten

Herzratenvariabilität, d.h. einer verminderten Anpassungsfähigkeit an äußere Bedingungen auf (Cohen et al., 2000; Klein et al., 1995b, a; McCraty et al., 2001a, b; Mück-Weymann, 2002; Sloan et al., 1999; Yeragani et al., 1992). Diese Veränderungen lassen sich selbst noch bei remittierten Panikpatienten beobachten (Shioiri et al., 2004). Die Herzratenvariabilität hat außerdem einen Einfluss auf den emotionspotenzierten Startlreflex, wobei sich eine niedrige HRV in einer Startlepotenzierung bei neutralen Bildern äußert und somit eine generelle Hypervigilanz bei diesen Probanden vermuten lässt (Melzig et al., 2009; Ruiz-Padial et al., 2003). Die Wahrnehmung neutraler Bilder als ambivalent und potenziell gefährlich wurde bereits an anderer Stelle als Charakteristikum von Panikpatienten erwähnt (Kapitel 2.3). Außerdem konnte gezeigt werden, dass Probanden mit hoher HRV im Vergleich zu Probanden mit einer verringerten HRV eine differenziertere emotionale Startlemodulation aufweisen (Melzig et al., 2009), was mit einer besseren Anpassungsfähigkeit an äußere Bedingungen erklärt werden kann. Untersuchungen zum Einfluss von Koffein und dem *ADORA2A* Rezeptorgen Polymorphismus auf die Herzratenvariabilität liegen aktuell weder für gesunde hoch- und niedrig-ängstliche Probanden noch für Panikpatienten vor. Eine erhöhte Sensitivität gegenüber körperlichen Prozessen in Kombination mit einer genetisch bedingten verstärkten Wirkungsweise von Koffein könnte zu einer verstärkten aversiven Wahrnehmung der Herztätigkeit und somit zu einer erhöhten Angstwahrnehmung führen. Für die vorliegende Arbeit stellt sich außerdem die Frage, ob die dispositionelle HRV einen objektivierbaren Einfluss auf die (emotionale) Reizverarbeitung in Abhängigkeit von Genotyp und Koffeinbedingung hat.

2.4.3 Subjektive Befindlichkeitsmaße

Subjektive Befindlichkeitsmaße müssen nicht immer mit objektiven Befunden übereinstimmen. Auch wenn Panikpatienten aufgrund ihrer erhöhten Angstsensitivität körperliche Symptome intensiver wahrnehmen (Chambless et al., 2000; De Berardis et al., 2007; Ludewig et al., 2005; Olatunji et al., 2007), bedeutet dies nicht, dass die Symptome tatsächlich auch objektivierbarer stärker ausgeprägt sind. In den nächsten beiden Abschnitten werden sowohl eine nicht-kategoriale als auch eine kategoriale Skala zur Erfassung subjektiver Befindlichkeiten vorgestellt.

(1) Visuelle Analogskala (VAS)

Mittels der VAS lassen sich subjektive Messungen von Empfindungsstärken (z.B. Angst) durchführen. Meistens handelt es sich bei dieser Skala um eine Linie, deren Endpunkte extreme Zustände darstellen (z.B. „überhaupt nicht ängstlich“ vs. „extrem ängstlich“) und auf der eine entsprechende Markierung gesetzt werden muss. Visuelle Analogskalen haben einen sehr hohen

Auflösungsgrad, wodurch feinste Urteilsabstufungen ohne die Einschränkung vorgegebener Kategorien möglich sind (Duncan et al., 1989; Flynn et al., 2004; Hayes und Paterson, 1921). Außerdem eignet sich die VAS besonders für wiederholte Messungen, da bereits kleine Veränderungen in der subjektiven Empfindungsstärke festgestellt werden können (Flynn et al., 2004; Gift, 1989). Somit stellt die VAS auch eine geeignete Methode für die wiederholte Erfassung von Angstzuständen nach Koffeingabe dar (Alsene et al., 2003).

(2) Profile of Mood States (POMS)

Die deutsche Kurz-Version des POMS besteht aus 35 Adjektiven zur Einschätzung der subjektiven Befindlichkeit auf einer 7-stufigen Kategorialskala (0 = „trifft überhaupt nicht zu“; 6 = „trifft absolut zu“) (Albani et al., 2005; Biehl et al., 1986; McNair et al., 1992). Insgesamt werden hierbei vier Faktoren erfasst: 1) „Depression-Angst“, 2) „Erschöpfung“, 3) „Elan“, 4) „Feindseligkeit“ (vgl. Albani et al., 2005). Anders als beim VAS hat der POMS feste Antwortkategorien, die den Vorteil haben, dass sie eindeutig abgrenzbar, übersichtlich und leicht zu handhaben sind (Guyatt et al., 1987; Jaeschke et al., 1990; Joyce et al., 1975; Scott und Huskisson, 1977). Für die vorliegende Arbeit sind Veränderungen auf der Subskala „Depression-Angst“ des POMS von besonderem Interesse.

2.5 GESCHLECHTSUNTERSCHIEDE

Angsterkrankungen und im Speziellen auch die Panikstörung treten bei Frauen ungefähr doppelt so häufig wie bei Männern auf, was vermutlich weniger auf kulturspezifische Faktoren als vielmehr auf psychosoziale und biologische Faktoren zurückzuführen ist (Gater et al., 1998; Weissman et al., 1997). Während beispielsweise Männer auf Stress eher extroversiv mit Ärger reagieren, reagieren Frauen eher introversiv mit Angst (Eisler et al., 1988). Auch konnte gezeigt werden, dass niedrige Werte auf dem Maskulinitätsscore mit der Schwere von Angstsymptomen korrelieren, was die Autoren damit begründen, dass sich Menschen, die sich weniger maskulin schildern, auch mehr Angstgefühle eingestehen (Shear, 1997).

Bezüglich der Angstsensitivität (siehe Kapitel 2.1.3(3)) lassen sich nur bedingt signifikante Geschlechtsunterschiede finden. Im Manual des ASI liegt der durchschnittliche ASI-Wert gesunder Frauen (19,8) leicht über dem der Männer (17,6) (Peterson und Reiss, 1992). In einer studentischen Stichprobe konnten signifikante Geschlechtsunterschiede gefunden werden mit höheren Werten für weibliche (17,4) als für männliche (14,6) Versuchspersonen (Stewart et al., 1997). Insgesamt scheinen deshalb Frauen generell etwas höhere ASI-Werte als Männer zu

haben. Besonders auf der Subskala „Besorgnis über körperliche Beschwerden“ konnten signifikant höhere Werte bei Frauen im Vergleich zu Männern beobachtet werden, während keine signifikanten Unterschiede auf den übrigen Skalen gefunden wurden (Stewart et al., 1997). Anders als bei gesunden Probanden ließen sich in einer klinischen Stichprobe (Panikstörung, Depression, Soziale Phobie) signifikant höhere ASI-Werte bei Frauen im Bereich der Sorgen, selbst psychisch krank zu sein, finden und weniger im Bereich der körperbezogenen Ängste (Blais et al., 2001). Der ASI scheint vornehmlich bei Frauen einen Risikofaktor für die Pathogenese von Panikstörung darzustellen und ist zu 37-48% heritabel, während die Angstsensitivität bei Männern eher von Umweltfaktoren beeinflusst wird (Jang et al., 1999).

Ferner spielen auch hormonelle Einflüsse (Östrogen, Progesteron) in der Regulation von Neurotransmittersystemen und somit auch in der Entstehung von Angst eine wichtige Rolle, was die Sensibilität von Frauen gegenüber Stimmungsschwankungen erklären kann (Le Melleo und Baker, 2004). Hohe AS bei Frauen im prämenstruellen Stadium kann demnach durch die dann bestehenden psychischen und körperlichen Veränderungen zu einer vermehrten Missinterpretation körperlicher Symptome führen (Nillni et al., 2011b). Hohe Östrogen- und Progesteronspiegel führen bei Frauen auch zu einer deutlich schlechteren PPI im Vergleich zu Männern (Swerdlow et al., 1999), wobei Frauen generell eine schwächere PPI als Männer aufweisen (Aasen et al., 2005; Della Casa et al., 1998; Kumari et al., 2004; Swerdlow et al., 1993; Swerdlow et al., 1999).

Geschlechtsunterschiede in der HRV finden sich in der Literatur vor allem in Bezug auf Herzerkrankungen. Hier finden sich bei Männern niedrige HRV-Werte, die mit einer höheren sympathischen Aktivität begründet werden (Bigger et al., 1995; Liao et al., 1995), während bei Frauen Östrogene offenbar schützend gegen koronare Erkrankungen wirken (Ramaekers et al., 1998). Bezüglich des emotional modulierten Startlereflexes konnten ebenfalls Geschlechtsunterschiede festgestellt werden: Frauen zeigten eine im Vergleich zu Männern deutlich erhöhte Startlepotenzierung bei stark unangenehmen Bildern, während es bei Männer bei moderat unangenehmen Bildern eher zu einer Inhibition des Startlereflexes kam (Bradley et al., 2001). Außerdem bewerteten Frauen in diesem Experiment negative Bilder als aufregender im Vergleich zu Männern, während Männer im Vergleich zu Frauen erotische Bilder als erregender einstufen (Bradley et al., 2001).

Für die vorliegende Arbeit ist es demnach wichtig, Geschlechtsunterschiede in Bezug auf physiologische und subjektive Daten zu betrachten.

2.6 ZUSAMMENFASSUNG DER BEFUNDLAGE UND ZIEL DER VORLIEGENDEN ARBEIT

Um einen umfassenden Überblick über die Entstehungsmechanismen der Panikstörung zu bekommen, müssen neben genetischen auch neurobiologische und Umweltaspekte berücksichtigt werden. Mit besonderem Fokus auf der markanten und mehrfach replizierten Assoziation des Adenosin A_{2A} Rezeptorgen (*ADORA2A*) Polymorphismus mit Panikstörung (Deckert et al., 1998), wird daher in der vorliegenden Arbeit die Rolle des Adenosinsystems sowohl auf genetischer als auch neurobiologischer Ebene (Koffeinwirkung) unter weiterer Berücksichtigung neuropsychologischer Wirkungsfaktoren (emotionale Modulation, Filterung irrelevanter Informationen) im Rahmen eines Mehrebenenmodells der Entstehung von Angst genauer betrachtet.

Dass die Risikovariante des *ADORA2A* Polymorphismus nicht nur bei Panikpatienten, sondern auch bei gesunden Probanden in Kombination mit Koffein zu vermehrtem subjektiven Angstepfinden führen kann, konnte mehrfach gezeigt werden (Charney und Heninger, 1985). Auch finden sich Befunde für eine verzögerte Startlehabituation (Schicatano und Blumenthal, 1994, 1995), eine generell erhöhte Startlereaktivität (Andrews et al., 1998; Mikalsen et al., 2001) und eine verbesserte PPI nach Koffeinnahme (Swerdlow et al., 2000). Die Ergebnisse sind jedoch insgesamt heterogen (Flaten und Elden, 1999) und stark vom habituellen Koffeinkonsum, Entzugsbedingungen und der Koffeindosis abhängig (Swerdlow et al., 2000), was in den jeweiligen Studien in unterschiedlichem Ausmaß berücksichtigt worden ist. Kombinierte genetisch-neurobiologische Studien zum Einfluss von Koffein auf den Startlereflex unter Berücksichtigung des *ADORA2A* Rezeptorgen Polymorphismus liegen bislang noch nicht vor, sodass die aktuelle Arbeit diese beiden Aspekte erstmals miteinander verbindet.

Die emotionale Reizverarbeitung bei Panikpatienten liefert einen ebenso wichtigen Beitrag zum Verständnis der Pathogenese der Erkrankung wie genetische und neurobiologische Faktoren und sollte deshalb als weiterer Faktor berücksichtigt werden. Eine signifikant erhöhte Startlepotenzierung bei aversiven Bildern konnte sowohl für hoch ängstliche Probanden als auch für Phobiker (Cook et al., 1992; Lang et al., 2000) und für Kinder angsterkrankter Eltern (Grillon et al., 1998) gezeigt werden, nicht jedoch für Panikpatienten (Amrhein et al., 2005). Hier gestaltet sich die Befundlage ebenso heterogen, zumal es einerseits im IAPS keine explizite Kategorie panikrelevanter Bilder gibt und somit eine panikspezifische Reizverarbeitung mittels des Startleparadigmas nur schwer objektivierbar scheint, und andererseits in der subjektiven Bewertung von Notfallszenarien (panikrelevantes Bildmaterial) durchaus Befunde zu erhöhtem Arousal bei Panikpatienten im Vergleich zu Kontrollen vorliegen (Pauli et al., 1996; Wiedemann et al., 2001). Befunde, die für eine generell erhöhte Startlereaktivität bei Panikpatienten

sprechen, gibt es wiederum wenige (Grillon et al., 1997, 1998; Grillon et al., 1999). Um die Rolle der emotionalen Reizverarbeitung bei der Pathogenese der Panikstörung herauszuarbeiten, zielt die vorliegende Arbeit darauf ab, mit Hilfe eines neu erstellten panikspezifischen Bildmaterials die emotionale Reizverarbeitung bei hoch- und niedrig ängstlichen (gemessen mit dem ASI) gesunden Probanden zu objektivieren.

Weiterhin weisen erste Befunde darauf hin, dass stark ängstliche im Vergleich zu wenig ängstlichen Probanden eine signifikant reduzierte PPI zeigen (Duley et al, 2007), so dass in der vorliegenden Studie der interaktionelle Effekt von Koffein und *ADORA2A* Genotyp auf die PPI untersucht wird.

Aufgrund der zentralen Rolle physiologischer Symptome für die Entstehung von Panikattacken werden zudem HRV-Veränderungen als Reaktion auf die Substanzeinnahme (Koffein vs. Placebo) in Abhängigkeit von Angstsensitivität analysiert.

Zusammenfassend gilt es in einem mehrstufigen Modell die genetisch-neurobiologischen Zusammenhänge in Bezug auf den Einfluss einer genetischen Risikovariante des *ADORA2A* Rezeptorgen Polymorphismus und von Koffein auf die emotionale Startlepotenzierung und Prepulse Modifikation zu betrachten. Dabei sollen zudem mögliche Geschlechtsunterschiede herausgearbeitet werden, die sich aufgrund hormoneller Einflüsse und einer weiblich dominierenden Auftretenshäufigkeit von Angsterkrankungen ergeben (Le Melleo und Baker, 2004; Weissman et al., 1997).

3 EIGENE STUDIE

3.1 FRAGESTELLUNGEN UND HYPOTHESEN

Ziel der aktuellen, im Rahmen des DFG-geförderten Transregio-Sonderforschungsbereichs SFB-TRR-58 „Furcht, Angst, Angsterkrankungen“ (Projekt C02, Ltg. Prof. Dr. Dr. K. Domschke, M.A. (USA), Prof. Dr. J. Deckert) entstandenen Arbeit ist es, Informationsverarbeitungsprozesse bei gesunden Probanden, die sich durch unterschiedliche Risikofaktoren für Angststörungen voneinander unterscheiden, mit Hilfe von subjektiven und psychophysiologischen Daten unter besonderer Betrachtung des adenosinergen Systems zu untersuchen und somit ein experimentelles Mehrebenenmodell der Angst und insbesondere der Panikstörung zu erstellen.

Neben subjektiven Angaben zur aktuellen Angst und Befindlichkeit (VAS und POMS; siehe Kapitel 2.4.3) wird die Startlemodulation als objektives Maß herangezogen. Alle gesunden Probanden werden im Vorfeld zu gleichen Teilen in zwei Interventionsgruppen (Koffein vs. Placebo) randomisiert. Im ersten Abschnitt des Experiments wird die emotionale Bildverarbeitung, im zweiten Abschnitt die adäquate Filterung kurz aufeinanderfolgender Informationen in Abhängigkeit des Adenosinrezeptorgen *ADORA2A* 1976T/C Polymorphismus und des Geschlechts untersucht.

Ausgehend davon, dass bei Panikpatienten die Habituation der Startlereaktion gestört ist (vgl. Kapitel 2.3), und hohe Angstsensitivität einen zusätzlichen Risikofaktor für die Entwicklung einer Panikstörung darstellt (vgl. Kapitel 2.1.3(3)), ergeben sich folgende Hypothesen für das emotionspotenzierte Startleexperiment bzw. PPM-Experiment:

1. Es werden Habituationseffekte mit stetig abnehmenden Startlemagnituden bei zunehmender Zeit erwartet.
 - a. In der Subgruppe der *ADORA2A* 1976TT Risikogenotypträger unter Koffein werden keine bzw. gestörte Habituationseffekte angenommen.
 - b. Keine bzw. gestörte Habituationseffekte werden ebenso für ängstliche im Vergleich zu nicht ängstlichen (ASI-Split) Probanden erwartet.

Basierend auf den in Kapitel 2.3 dargestellten Befunden zu emotionaler Reizverarbeitung bei Panikstörung und bezugnehmend auf eigene Vorstudien zu panikspezifischem Bildmaterial (siehe Kapitel 3.5.2), ergeben sich für das emotionspotenzierte Startleexperiment unter Hinzunahme genetischer (*ADORA2A*), psychometrischer (ASI) und geschlechtsspezifischer Risikofaktoren folgende Hypothesen:

2. Die höchsten Startlemagnituden bei negativen Bildern zeigen sich bei *ADORA2A* 1976TT Risikogenotypträgern unter Koffein.
 - a. *ADORA2A* 1976TT Risikogenotyp-Frauen unter Koffein zeigen höhere Startlemagnituden im Vergleich zu Männern.
 - b. Die *ADORA2A* Genotyp X Intervention Interaktion zeigt sich in der Gruppe der hoch ängstlichen, nicht aber in der Gruppe wenig ängstlicher Probanden (ASI-Split).
3. Die Differenz zwischen den emotional modulierten Startlemagnituden *negativ-panikrelevant* ist bei *ADORA2A* 1976TT Risikogenotypträgern unter Koffein im Vergleich zu *ADORA2A* 1976CC/CT Nicht-Risikogenotypträgern und im Vergleich zur Placebobedingung am geringsten (Potenzierung panikspezifischer Bilder und somit Annäherung an negative Bilder).
 - a. Der Differenzwert bei Frauen ist dabei in der Gruppe der *ADORA2A* 1976TT Risikogenotypträger unter Koffein geringer als bei Männern (stärkere Potenzierung panikspezifischer Bilder bei Frauen im Vergleich zu Männern).
 - b. Ängstliche Probanden zeigen geringere Differenzwerte (bzw. eine stärkere Annäherung panikspezifischer an negative Startlemagnituden) im Vergleich zu wenig ängstlichen Probanden (geringere Startlemagnituden bei panikrelevanten im Vergleich zu negativen Bildern, was auch die ASI-Spezifität des panikrelevanten Bildmaterials widerspiegelt).

Für den zweiten Abschnitt des Experiments, in dem die frühe Informationsverarbeitung mit Hilfe des PPM-Paradigmas erfasst wird, werden ausgehend von bisherigen Befunden einer eingeschränkten Inhibition bei Panikpatienten (vgl. Kapitel 2.4.1(3)) und heterogenen Befunden zu Koffein und PPI (vgl. Kapitel 2.4.1(4)) folgende Hypothesen für das PPM-Experiment generiert:

4. Die Prepulse Inhibition des Startle wird für die Risikogruppe der *ADORA2A* 1976TT Genotypträger unter Koffein im Vergleich zu den restlichen Subgruppen am geringsten erwartet (schlechteste Informationsfilterung).
 - a. Weibliche *ADORA2A* 1976TT Risikogenotypträger unter Koffein weisen dabei im Vergleich zu Männern eine schlechtere Inhibition auf.
 - b. Der *ADORA2A* Genotyp X Intervention Effekt zeigt sich bei ängstlichen, nicht aber bei wenig ängstlichen (ASI-Split) Probanden.

Für den dritten Abschnitt des Experiments, der Evaluation der im emotionspotenzierten Startleparadigma verwendeten Bilder, werden auf der Grundlage von IAPS-Kennwerten (vgl. Lang et al., 2005) und Befunden zur emotionalen Informationsverarbeitung bei Panikpatienten (vgl. Kapitel 2.3) folgende Hypothesen angenommen:

5. Es ergeben sich ein signifikanter Valenzunterschied zwischen den einzelnen Bildkategorien (negativ < panikrelevant < neutral < positiv) und signifikant niedrigere Arousalwerte bei neutralen im Vergleich zu negativen, panikrelevanten und positiven Bildern.
 - a. Negative und panikspezifische Bilder sollten dabei von hoch ängstlichen Probanden negativer und mit höherem Arousal als von wenig ängstlichen Probanden eingestuft werden.

Die Bildbetrachtungszeiten als Maß für die Interessiertheit der Probanden werden explorativ analysiert. Wie in Kapitel 2.4.2 dargelegt, spielt auch die HRV als Risikofaktor bei Panikpatienten dahingehend eine wichtige Rolle, dass durch eine geringe HRV die Anpassungsfähigkeit an äußere Bedingungen eingeschränkt zu sein scheint. Zur Auswirkung einer geringen HRV auf die Startlereaktivität lassen sich bis dato keine Befunde finden, weshalb in diesem Fall keine konkreten Hypothesen generiert werden, sondern eher explorative Datenanalysen für Probanden mit hoher und Probanden mit niedriger HRV vorgenommen werden.

3.2 STICHPROBE

Alle Probanden wurden primär im Rahmen des Zentralprojekts des DFG-geförderten Transregio-Sonderforschungsbereichs SFB-TRR-58 „Furcht, Angst, Angsterkrankungen“ (Projekt Z02, Ltg. Prof. Dr. J. Deckert, Prof. Dr. A. Reif, Prof. Dr. P. Pauli) an den Standorten Würzburg und Münster rekrutiert. Aus dieser Stichprobe von über 1000 gesunden Probanden wurden an den Standorten Würzburg und Münster insgesamt 129 Probanden in die aktuelle Studie eingeschlossen (m = 61, w = 68; Durchschnittsalter: 26.86 (SD = 5.77) Jahre). Im Folgenden werden die Einschlusskriterien für die Teilnahme an der aktuellen Studie beschrieben, welche größtenteils bereits bei der Rekrutierung im Rahmen des Zentralprojektes berücksichtigt worden sind.

Da bei genetischen Untersuchungen die ethnische Zugehörigkeit eine wesentliche Rolle für die Interpretation der Daten spielt, wurden nur kaukasische Probanden - definiert durch kaukasische Herkunft beider Elternteile - rekrutiert. Mittels des Mini-Internationalen Neuropsychiatrischen Interviews wurden aktuelle und vergangene psychiatrische Diagnosen der Achse I des DSM-IV ausgeschlossen (M.I.N.I.; Sheehan et al., 1998). Etwa eine Woche vor der Durchführung der aktuellen Studie wurden im Rahmen einer ärztlichen Voruntersuchung internistische und neurologische Parameter wie Herzrate (Elektrokardiogramm (EKG)) und Standardblutwerte (Natrium, Kalium, Kalzium, Glutamat-Oxalat-Transaminase (GOT), Gamma-Glutamyl-Transferase (GGT), Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT), Creatin-Kinase (CK), Kreatinin, kleines Blutbild, partielle Thromboplastinzeit (PPT)) erfasst. Dabei wurden Probanden mit klinisch abweichenden Werten wie Anämie, Bluthochdruck, Herzarrhythmien oder erhöhten Leberwerten ausgeschlossen und nach ausführlicher Information durch den Prüfarzt an den Hausarzt verwiesen. Weitere Ausschlusskriterien umfassten eine Koffein- oder Lactoseintoleranz, da Milchzucker als Füllpräparat für die Medikationskapseln verwendet wurde. Da die Probanden für die Sicherstellung gleicher Ausgangsbedingungen eine Woche vor der Studie auf koffeinhaltige Getränke und Speisen verzichten sollten, gleichzeitig jedoch Entzugserscheinungen vermieden werden sollten, wurden nur Probanden eingeschlossen, die in der Regel wenig bis mittelmäßig viel Kaffee konsumierten (höchstens 3 Tassen Kaffee täglich) und sich einen einwöchigen Koffeinverzicht zutrauten. Drogenkonsum wurde mittels eines Urin-Schnelltests TOX/See™ von Biorad® (Amphetamine, Barbiturate, Benzodiazepine, Kokain, Ecstasy, Metamphetamine, Methadon, Opiate, trizyklische Antidepressiva, Tetrahydrocannabinol) ausgeschlossen. Weiterhin wurden nur Probanden eingeschlossen, die weniger als 140 g Alkohol pro Woche (entspricht ca. 15 Gläsern Bier) konsumierten, weniger als 20 Zigaretten täglich rauchten (Nikotin reduziert die Halbwertszeit von Koffein; Hart et al., 1976) und außer hormonellen Kontrazeptiva keine dauerhafte Medikation zu sich nahmen.

Schwangerschaft (mit Hilfe eines Urin-Schnelltests ermittelt) oder Stillen, ein geringerer Bildungsabschluss als die Hochschulreife, Alter unter 18 oder über 50 Jahren, sowie Linkshändigkeit bildeten weitere Ausschlusskriterien.

Die für die Studie in Frage kommenden Teilnehmer wurden dazu angehalten, eine Woche vor der Hauptuntersuchung auf Koffein in Form von Kaffee, Tee, Cola etc. zu verzichten sowie 24 Stunden vor dem Versuch nicht zu rauchen bzw. keinen Alkohol zu trinken (kontrolliert mittels eines Atemalkoholtests am Tag der Hauptuntersuchung). Es wurde im Vorfeld sichergestellt, dass durch den 24-stündigen Nikotinverzicht keine Entzugserscheinungen auftreten, indem nur Gelegenheitsraucher oder Nicht-Raucher eingeschlossen wurden. Das Studienprotokoll wurde von den Ethikkommissionen der Universitäten Würzburg und Münster (AZ: 2008-017-f-S) geprüft und zustimmend bewertet. Während der ärztlichen Voruntersuchung, die ca. 1 Woche vor der Hauptstudie bei jedem Teilnehmer durchgeführt worden ist, wurden alle Teilnehmer durch einen Prüfarzt ausführlich mündlich wie schriftlich über den Studienablauf informiert und unterzeichneten nach entsprechender Bedenkzeit und der Gelegenheit, Fragen zu stellen, die Einverständniserklärung (**Anhang I**). Der zeitliche Ablauf der Hauptuntersuchung unter Berücksichtigung des Studiendesigns wird in Kapitel 3.7 und in **Abbildung 1** dargestellt.

Die aktuelle Stichprobe war Grundlage von zwei Veröffentlichungen (Domschke et al., 2012; Gajewska et al., 2012), wobei für die vorliegende Dissertation z.T. einige zusätzliche Probanden rekrutiert wurden.

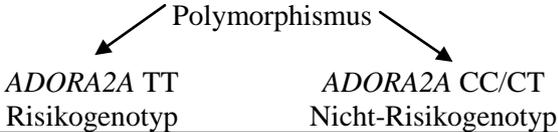
1. Risikoebene: Genotyp	Stratifikation von 115 bzw. 114 gesunden Kontrollen für den <i>ADORA2A</i> 1976T/C (rs5751876) 	<i>0 Min.</i>
1. Angstmessung (VAS, POMS) (Baseline)		<i>5 Min.</i>
2. Risikoebene: Neurotransmitter	Koffein- (300 mg Koffeinzitrat) vs. Placebobedingung	<i>55 Min.</i>
2. Angstmessung (VAS, POMS), Koffein Speicheltest		<i>60 Min.</i>
3. Risikoebene: Emotionale Verarbeitung	Emotionale Reize für das emotionspotenzierte Startleparadigma: <ul style="list-style-type: none"> • 24 negative IAPS Bilder • 24 neutrale IAPS Bilder • 24 positive IAPS Bilder • 24 panikspezifische Bilder Messung der EMG-Aktivität des M. orbicularis oculi auf Startletöne (50 ms weißes Rauschen, 95 dB): <ul style="list-style-type: none"> • 75 % der Bedingungen mit Startletönen während der Bilder • 25 % der Bedingungen mit Startletönen während des ITI • 25 % der Bedingungen ohne Startletöne 	<i>120 Min.</i>
3. Angstmessung (VAS, POMS)		
4. Risikoebene: Frühe Informationsverarbeitung	PPM-Paradigma mit folgenden Bedingungen (Hintergrundton: weißes Rauschen, 60 dB): <ul style="list-style-type: none"> • ISI: 60ms, 120 ms, 240 ms, 480 ms, 2000 ms • 8 x nur Startle (95 dB, weißes Rauschen) • 8 x nur Prepulse (70 dB, weißes Rauschen) • 8 x kein Ton 	
4. Angstmessung (VAS, POMS)		<i>145 Min.</i>
Bildbewertung anhand von Valenz und Arousal (SAM)		<i>160 Min.</i>

Abbildung 1: Ablaufdiagramm

3.3 GENOTYPISIERUNG

Die Teilnehmer wurden analog zu bereits publizierten Protokollen für den *ADORA2A* 1976T/C (rs5751876) Polymorphismus im Rahmen des Zentralprojekts Z02 des SFB-TRR-58 genotypisiert (siehe Alsene et al., 2003; Deckert et al., 1998). Hierzu wurden in den jeweiligen Rekrutierungszentren Würzburg und Münster jedem Probanden ca. 20 ml Blut in zwei EDTA-Monovetten® entnommen und bei 4°C bis zur Weiterverarbeitung aufbewahrt. Die Isolation der Desoxyribonukleinsäure (DNS) aus den EDTA Blutproben wurde mittels Isopropanolfällung nach Miller im Labor des Universitätsklinikums Würzburg durchgeführt (Miller et al., 1988). Die anschließende Genotypisierung erfolgte mit Hilfe eines polymerase chain reaction (PCR) basierten Restriktions-Fragment-Längen-Polymorphismus (RFLP) Assays. Hierzu wurde ein 25µl Reaktionsansatz mit je 50 ng genomischer DNS, 10 pmol jedes Primers (Forward: 5'-AGCGGAGGCCCAATGGGTA-3'; und Reverse: 5'-CTCCCTTCTCTCAGTCCAAAGTACGA-3'), 2.5 mM jedes dNTPs, 1 mM MgCl₂, 20mM (NH₄)₂SO₄, 75mM Tris-HCl (pH9), 0,01% Tween20 und 1 U Taq DNS Polymerase verwendet. Die Amplifikation fand unter folgenden Reaktionsbedingungen statt:

95°C	3 min	} 38-mal
95°C	45 s	
62°C	45 s	
72°C	45 s	
72°C	3 min	

Der Verdau wurde mit dem Restriktionsenzym *RsaI*, das spezifisch nur bei Vorliegen des C Allels schneidet, für 3h bei 37°C durchgeführt. Nach anschließendem Auftrennen der Fragmente durch Agarose-Gelelektrophorese konnte die C→T Substitution an Position 1976 des *ADORA2A* Gens anhand verschieden großer durch den Verdau entstandener Fragmente erfasst werden. In Anlehnung an die bisherige Literatur wurden die Teilnehmer für alle weiteren Analysen nach Risiko- (TT) und Nicht-Risiko-Genotyp (CC/CT) stratifiziert (vgl. Alsene et al., 2003; Childs et al., 2008; Deckert et al., 1998; Rogers et al., 2010).

3.4 KOFFEIN-PRÄPARATION

Die Studienteilnehmer wurden unter Berücksichtigung einer gleichen Genotypgruppenverteilung (TT vs. CC/CT) doppelblind entweder in die Koffein- oder die Placebobedingung randomisiert. Der Koffeingruppe wurde dabei einmalig 300 mg Koffeinzitrat oral verabreicht (Fagron, Barsbuettel, Germany; entspricht 150 mg reinem Koffein und 1-2 Tassen Kaffee). Die Dosis von 150 mg reinem Koffein liegt an der Schwelle zur Auslösung anxiogener Effekte und stellt somit eine optimale Dosis für die Erfassung subtiler Genotypeffekte dar (vgl. Alsene et al., 2003; Childs et al., 2008; Rogers et al., 2010). Der Placebogruppe zugeteilte Probanden erhielten eine einmalige Gabe von 300 mg Mannitol und Aerosil im Verhältnis 99.5:0.5. Koffeinzitrat und Placebopräparat wurden in einer optisch identischen, weißen Gelatine kapsel dargereicht. Jede Kapsel war separat in einem weißen zylindrischen Plastikbehälter von ca. 7 cm Höhe und 4 cm Durchmesser eingeschweißt, welcher mit Informationen zum Studienzentrum, dem Studiencode (TR-SFB-C2), einer Dosierungsanweisung (Verabreichung nach Anweisung des Prüfarztes), den Lagerungsbedingungen (trocken bei Zimmertemperatur), einem Probandencode (C02_Wue_Ko_xx bzw. C02_Ms_Ko_xx) und einer Chargennummer versehen war. Aufgrund der doppelten Verblindung war der tatsächliche Inhaltsstoff der Gelatine kapsel (300 mg Koffeinzitrat oder Placebo) nicht ersichtlich.

3.5 VERSUCHSMATERIAL

3.5.1 Technische Ausstattung und Verbrauchsmaterial

Für die Darbietung und Aufzeichnung der Versuche wurden zwei N-Series-T3400 525W IntelCore 2 Duo E8400 (3.00 GHz, 6 MB, 1333 MHz) Rechner mit Sound Blaster X-Fi Xtreme music card und zwei 19-Zoll-Monitoren verwendet. Die den Versuchen zugrundeliegenden technischen Protokolle wurden mit dem Softwarepaket Presentation® (v13.0, Neurobehavioral Systems, Albany, CA) geschrieben und auf dem Bildschirm bzw. über Bose® Around-Ear Kopfhörer dargeboten. Zur Aufzeichnung der physiologischen Reaktionen der Probanden (Startle, Herzrate) wurde der V-Amp 16 (Brain Products GmbH, Gilching, Deutschland), ein 16 Kanal DC Verstärkersystem unterstützt durch die BrainVision Recorder Software (V-Amp Edition 2.0, Brain Products GmbH, Gilching, Deutschland) verwendet. Die Samplingrate wurde

über die BrainVision Recorder Software auf 1000 Hz und der Notch Filter auf 50 Hz gesetzt. Die Auswertung der physiologischen Daten erfolgte offline mit Hilfe der BrainVision Analyzer 2 Auswertungssoftware (Brain Products GmbH, Gilching, Deutschland), Matlab® und Kubios® HRV. Die statistische Analyse erfolgte mit der SPSS 19.0 Software für Windows.

Zur Erfassung der Startlerekation am M. orbicularis oculi wurden jeweils zwei transparente, pädiatrische 13 mm Elektroden verwendet (60 cm lang, 1,5 TP Stecker mit 100 cm Verlängerungskabeln, 1,5 TP Stecker auf 1,5 TP Buchse), die am linken Auge platziert wurden. Als Referenz- und Groundelektroden wurden Sinter-Elektroden von 15 mm Durchmesser aus Silber/Silberchlorid verwendet. Die Referenzelektrode wurde dabei 2 cm unterhalb des Haaransatzes mittig auf der Stirn platziert, die Groundelektrode auf dem Processus mastoideus hinter dem linken Ohr. Die Herzrate wurde mittels zweier 15 mm Durchmesser Druckknopfelektrodenkabel (150 cm lang, 1,5 TP Stecker) über Druckknopfklebeelektroden an der Incisura jugularis sterni und links medioclavicular an der untersten Rippe abgeleitet. Um möglichst niedrige Impedanzen von unter 5 k Ω zu erreichen, wurde die Haut der Probanden mit Ausnahme der EKG-Ableitungsstellen mit Skin Pure Reinigungspaste (Nihon Kohden Europe GmbH, Rosbach, Deutschland) behandelt und Zellstoffupfern sowie Hautdesinfektionsmittel (Cutasept F, Bode Chemie, Hamburg, Deutschland) gereinigt. Für die EKG-Ableitung wurde die Haut lediglich mit Desinfektionsmittel gereinigt. Zur Befestigung der Elektroden wurden mit Ausnahme der Druckknopfelektroden doppelseitige Kleberinge (13 x 5 mm) verwendet. Die Startle-, Ground- und Referenzelektroden wurden mit Hellige Elektrodencreme (GE Medical Systems Information Technologies GmbH, Freiburg) versehen.

3.5.2 Emotionale Bilder

Bei den emotionalen Stimuli, die im Rahmen des emotionspotenzierten Startleparadigmas verwendet wurden (siehe 3.6.1), handelte es sich insgesamt um 96 Bilder: 72 der Bilder setzten sich aus 24 positiven, 24 neutralen und 24 negativen Bildern des International Affective Picture Systems (IAPS; Lang et al., 2005) zusammen. Die Bilder wurden anhand der Normwerte aus dem IAPS-Manual auf den Dimensionen Valenz und Arousal ausgewählt. Hinsichtlich der Valenzskala wurde darauf geachtet, dass deutlich positive und vergleichbar deutlich negative Bilder ausgewählt wurden, während die neutralen Bilder genau mittig zwischen den beiden Polen liegen sollten. Der Arousalwert positiver und negativer Bilder wurde dabei möglichst vergleichbar und hoch ausgeprägt gewählt, während er bei den neutralen Bildern deutlich geringer als bei emotionalen Bildern ausgeprägt sein sollte. Um eine geschlechtsspezifische Vergleichbarkeit zu gewährleisten, wichen insgesamt vier erotische

Bilder für Männer und Frauen voneinander ab, wobei inhaltlich ähnliche Bilder verwendet wurden. Neben den 72 IAPS-Bildern wurden 24 panikspezifische Bilder integriert, die in Voruntersuchungen generiert worden sind und in der subjektiven Valenz- und Arousalbewertung zwischen hoch und niedrig angstsensitiven gesunden Probanden bzw. Panikpatienten unterschieden. Bereits in Kapitel 2.4.1(2) wurde auf die Schwierigkeit der bildhaften Darstellung zentraler somatischer und panikspezifischer Prozesse hingewiesen. Ausgehend vom ersten panikspezifischen Bildersetz, das aus sechs Notfallsituationen bestand (Pauli et al., 1996), wurde nun in zwei Voruntersuchungen ein neues erweitertes Bildersetz erstellt. In einer ersten Studie an 48 gesunden Kontrollen (m = 24; w = 24; Alter = 27.06 (SD = 7.17) Jahre; ASI = 18.50 (SD = 8.25)) und 13 Panikpatienten (m = 5; w = 8; Alter = 39.00 (SD = 12.67) Jahre; ASI = 32.92 (SD = 11.47)) wurden aus einem selbst erstellten Bildersetz von insgesamt 184 Bildern (Fotographien von Notfallsituationen, Darstellung körperlicher Angstsymptome wie Druck auf der Brust, Herzrasen usw.) diejenigen 24 Bilder ausgesucht, die hinsichtlich der Valenz- und Arousalbewertungen signifikante Korrelationen mit hohen ASI-Werten bei Probanden bzw. Panikpatienten aufwiesen (**Tabelle 3**). In einer weiteren Untersuchung wurden die ausgewählten 24 panikspezifischen Bilder (**Anhang II**) im Kontext von jeweils 24 negativen, positiven und neutralen IAPS-Bildern durch 24 weitere gesunde Kontrollen evaluiert, um einen Vergleich zur aktuellen Hauptuntersuchung an ebenfalls gesunden Kontrollprobanden herstellen zu können (m = 12; w = 12; Alter = 27.54 (SD = 4.62) Jahre; ASI = 13.79 (SD = 7.37)). Dabei ergaben sich sowohl hinsichtlich der Valenz ($F(3,66) = 485.76, p < .001$; negativ < panikspezifisch < neutral < positiv: alle $t(23) > |12.93|, p < .001$), als auch hinsichtlich des Arousal ($F(3,66) = 167.06, p < .001$; negativ > positiv > panikspezifisch > neutral: alle $t(23) > |2.86|, p \leq .009$) signifikante Haupteffekte bzgl. der Evaluation der Bildkategorien (**Abbildung 2**).

Tabelle 4 stellt die mittleren IAPS-Normwerte der jeweiligen Bildkategorien, **Tabelle 5** die mittleren Normwerte der panikspezifischen Bilder aus der zweiten Voruntersuchung dar. Die Normwerte für Valenz (1 = negativ bis 9 = positiv) / Arousal (1 = ruhig bis 9 = aufgeregt) lagen insgesamt für positive Bilder bei 7.53/4.93, für neutrale Bilder bei 4.92/2.48, für negative Bilder bei 1.77/6.78 (vgl. Lang et al., 2005) und für panikspezifische Bilder bei 3.47/4.59.

Im Bewertungsteil der Untersuchung wurden alle 96 Bilder erneut gezeigt (vgl. Versuchsablauf in **Abbildung 1**) und mit Hilfe des Self-Assessment-Manikins (SAM) (siehe **Anhang III**) hinsichtlich der empfundenen Valenz und des Arousal der Bilder bewertet (Lang, 1980).

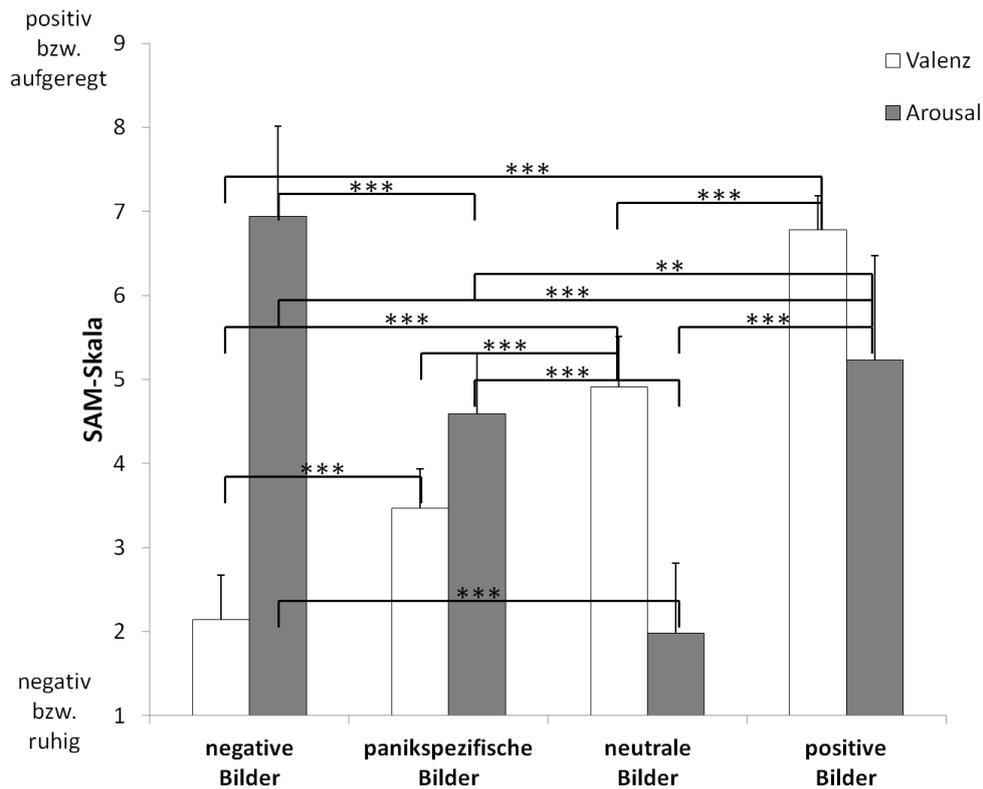


Abbildung 2: 2. Vorstudie: Valenz- und Arousalbeurteilungen

Mittelwerte und Standardabweichungen der Bildbeurteilungen für Valenz und Arousal; ** signifikante Mittelwertsunterschiede bei $\alpha < .01$; *** signifikante Mittelwertsunterschiede bei $\alpha < .001$

3.5.3 Akustische Signale

Beim Startleton handelte es sich um ein 50 ms langes 95 dB lautes weißes Rauschen mit einem steigenden Beginn (Rise Time = 0.1 ms). Für das PPM-Experiment (siehe Kapitel 3.6.2) wurde zusätzlich ein weißes Hintergrundrauschen von 60 dB Lautstärke während des gesamten Experiments dargeboten. Bei den Prepulse-Stimuli handelte es sich um 20 ms lange und 70 dB laute Töne weißen Rauschens mit einem steigenden Beginn (Rise Time = 0.1 ms). Sowohl bei den Startle- als auch den Prepulse-Stimuli handelte es sich jeweils um diskrete Töne, die nicht kontinuierlich ineinander übergingen (siehe Kapitel 3.6.2).

Alle akustischen Signale wurden über Bose® Around-Ear Kopfhörer beidohrig dargeboten.

3.5.4 Fragebögen

Im Vorfeld der aktuellen Untersuchung wurde bereits bei der Rekrutierung der Probanden die „Tendenz, körperliche Symptome mit bedrohlichen Konsequenzen zu assoziieren“, mittels des ASI erfasst (Reiss und Bootzin, 1985; Reiss et al., 1986). Obwohl in der Bevölkerung die durchschnittlichen ASI-Werte relativ niedrig sind (MW = 19.01 (SD = 9.11); Peterson und Reiss, 1992), könnten bereits leichte Sensibilitätsunterschiede gegenüber körperlichen Symptomen zu Veränderungen in objektiven und subjektiven Verhaltensmaßen führen, weshalb die Angstsensitivität eine wichtige Kontrollvariable für die vorliegende Arbeit darstellt.

Um während des gesamten Experiments Angstsymptome und deren Veränderungen erfassen zu können, wurde die Visuelle Analogskala verwendet. Diese bestand aus einer 10 cm langen Linie, deren Endpunkte die Zustände „überhaupt nicht ängstlich“ und „extrem ängstlich“ beschrieben. Die Probanden wurden instruiert, ihr aktuelles Angstempfinden mittels einer Markierung zwischen den beiden Extrempolen darzustellen.

Als kategoriales Empfindungsmaß wurde die deutsche Kurz-Version des POMS bestehend aus 35 Adjektiven zur Einschätzung der subjektiven Befindlichkeit auf einer 7-stufigen Kategorienskala verwendet (0 = „trifft überhaupt nicht zu“; 6 = „trifft absolut zu“) (Albani et al., 2005; Biehl et al., 1986; McNair et al., 1992). Wie bereits in Kapitel 2.4.3(2) beschrieben, werden hierbei vier Faktoren erfasst: 1) „Depression-Angst“, 2) „Erschöpfung“, 3) „Elan“, 4) „Feindseligkeit“ (vgl. Albani et al., 2005), wobei für die vorliegende Untersuchung insbesondere die Subskala „Depression-Angst“ von Interesse ist.

3.6 VERSUCHSDESIGNS

Im Folgenden werden die Versuchsdesigns bestehend aus emotionspotenziertem Startlereflex, Prepulse Modifikation und Bildbewertung dargestellt. Sowohl während des emotionspotenzierten Startleexperiments als auch während des Prepulse Modifikation Experiments wurden physiologische Maße wie Elektromyogramm (EMG) Aktivität des M. orbicularis oculi und die Herzrhythmuserhöhung erhoben. Während der Bildbewertung am Ende der Hauptuntersuchung wurden neben den Reaktionszeiten keine weiteren physiologischen Maße erhoben.

3.6.1 Emotionspotenziertes Startleparadigma

Für die emotionale Modulation des Startlereflexes wurden jeweils 24 positive, 24 neutrale, 24 negative und 24 panikrelevante Bilder verwendet (insgesamt 96 Bilder). Diese wurden in 4 Blöcken à 24 Bildern und mit 3-minütigen Pausen zwischen den Blöcken präsentiert, wobei sich keine Bilder wiederholten und keine Bilder gleicher Valenz aufeinanderfolgten. Ein experimenteller Bilderblock enthielt demnach acht Bilder pro Bildkategorie (positiv, neutral, negativ, panikspezifisch). Jedes Bild wurde 8 Sekunden lang auf einem 19 Zoll Monitor mit einem ca. 4 cm breiten schwarzen Rand in einem Meter Entfernung vom Probanden präsentiert. Das Intertrial Intervall (ITI), das definiert wurde als Zeitintervall zwischen Bild-Offset und erneutem Bild-Onset und in Form eines schwarzen Bildschirms dargeboten wurde, betrug im Mittel 21 Sekunden (randomisierte Variationen zwischen 16.5 und 25.5 Sekunden). Ein Trial wurde definiert als Präsentation eines Bildes und des anschließenden ITI.

Um Ausreißern vorzubeugen, wurden im Vorfeld des Experiments acht Startle Stimuli (50 ms langes, 95 dB lautes weißes Rauschen mit einer Rise-Time von 0.1 ms) über Bose® Around-Ear Kopfhörer und mit randomisierten Intervallabständen zwischen einer und zwölf Sekunden dargeboten. Im Hauptexperiment wurden Startlestimuli entweder während der Bilddarbietung (2.5, 4 oder 5.5 Sekunden nach Bild-Onset), während des ITI (10 oder 12 Sekunden nach Bild-Offset) oder gar nicht dargeboten. Dabei traten nicht mehr als zwei aufeinander folgend gleiche zeitliche Darbietungen der Startletöne nach Bild-Onset oder nach Bild-Offset auf. Pro Trial wurde höchstens ein Startlestimulus dargeboten. Im gesamten Experiment und auch pro Bilderblock wurden bei 75% der Trials Startletöne während der Bildpräsentation dargeboten (gleichverteilt über alle Bildkategorien), bei 12.5% der Trials während der ITIs und keine Startletöne bei den restlichen 12.5%. Die Gesamtdauer des Experiments belief sich auf ca. 60 Minuten.

3.6.2 PPM-Paradigma

Im Folgenden handelt es sich um ein „passives“ PPM-Paradigma, da die Versuchspersonen nicht speziell aufgefordert worden sind, ihre Aufmerksamkeit auf die dargebotenen akustischen Stimuli zu lenken. Um Störvariablen in Form von externen Lärmquellen zu vermeiden, wurde während des gesamten Experiments ein kontinuierliches Hintergrundrauschen (weißes Rauschen) von 60 dB Lautstärke über Bose® Around-Ear Kopfhörer dargeboten. Auf dem PC-Bildschirm wurde während des Experiments ein weißes

Fixationskreuz mit ca. 4 cm langen und 4 pt breiten Strichen auf schwarzem Hintergrund präsentiert. Die Versuchspersonen wurden instruiert, still dazusitzen, die Augen nicht zu schließen und ihren Kopf möglichst nach vorne gerichtet zu halten. Als Orientierung diente dabei das Fixationskreuz. Die Versuchspersonen wurden ausdrücklich darauf hingewiesen, dass im Experiment keine visuellen Stimuli dargeboten werden. Das Experiment bestand aus acht verschiedenen Stimulusbedingungen, die jeweils achtmal während des gesamten Experiments randomisiert wiederholt worden sind (insgesamt 64 Bedingungen): 1) Kontrollstartle-Bedingung bestehend aus einem einzelnen 95 dB lauten Startleton, 2) ein einzelner Startleton, dem 60 ms vorher ein Prepulse (70 dB) voranging, 3) ein einzelner Startleton, dem 120 ms vorher ein Prepulse voranging, 4) ein einzelner Startleton, dem 240 ms vorher ein Prepulse voranging, 5) ein einzelner Startleton, dem 480 ms vorher ein Prepulse voranging, 6) ein einzelner Startleton, dem 2000 ms vorher ein Prepulse voranging, 7) ein einzelner Prepulse und 8) kein Prepulse- oder Startleton vor dem Hintergrundrauschen. Als Interstimulus-Intervall (ISI) wurde der zeitliche Abstand zwischen Prepulse-Onset und nachfolgendem Startle-Onset definiert. Ein ISI unter 500 ms führt zu einer Prepulse Inhibition (PPI) der Startlereaktion, während bei einer längeren ISI-Zeit als 500 ms eine der PPI entgegengesetzte Reaktion, nämlich eine Prepulse Fazilitation (PPF) und somit eine Potenzierung der Startlereaktion, ausgelöst (siehe Braff et al., 2001b). Die Intervalle zwischen den oben beschriebenen Stimulusbedingungen (Prepulse-Pulse Einheiten) variierten zwischen 7 und 15 Sekunden und wurden als Intertrial Intervalle (ITI) definiert. Als Trial wurde die Präsentation einer der 8 oben aufgeführten Prepulse-Pulse Einheiten (5 ISI-Bedingungen, nur Pulse-Bedingung, nur Prepulse-Bedingung oder kein Ton) und des anschließenden ITI definiert.

Um sich an das Hintergrundrauschen zu gewöhnen, wurde es jedem Versuchsteilnehmer im Vorfeld des Experiments für eine Minute präsentiert. Insgesamt dauerte das Experiment ca. 20 Minuten.

3.6.3 Evaluation der emotionalen Bilder

Das Ende der Hauptuntersuchung wurde durch die Bewertung aller 96 Bilder aus dem emotionspotenzierten Startleexperiment eingeleitet. Die Bilder wurden den Teilnehmern in randomisierter Reihenfolge auf einem 19 Zoll Monitor genau wie beim emotionspotenzierten Startleversuch präsentiert, wobei die Bildbetrachtungsdauer von jedem Probanden individuell bestimmt werden konnte (Maß für Interessantheit der Bilder). Mit Hilfe des Self-Assessment-Manikins (SAM) wurde dabei jedes Bild hinsichtlich der empfundenen Valenz und des Arousal auf der Computertastatur bewertet (siehe **Anhang III**) (Lang, 1980).

3.7 VERSUCHSABLAUF

Die Datenerhebung fand im Zeitraum 2009 bis 2011 statt und wurde von den Ethikkommissionen der Universitäten Würzburg und Münster genehmigt. Aus einem vorselektierten Probandenpool, welcher über das Zentralprojekt des SFB TRR 58-Z02 nach den in 3.6.1 beschriebenen Kriterien bereits ausgesucht worden ist, wurden Probanden für die aktuelle Studie unter Berücksichtigung ihres *ADORA2A* Genotyps zunächst telefonisch kontaktiert und über die Studie aufgeklärt. Es wurde per Telefon ein Termin für eine körperliche Voruntersuchung vereinbart und die Einverständniserklärung vorab per Email verschickt, damit sich die Probanden bis zur Voruntersuchung alles durchlesen konnten und bei Bedarf gezielt Fragen zur Studie stellen konnten.

Am Tag der ärztlichen Voruntersuchung wurden die Probanden zunächst durch einen Prüfarzt über die Studie aufgeklärt und es wurden abschließende Fragen geklärt. Nach Unterzeichnung der Einverständniserklärung durch Proband und Prüfarzt wurde ein Kurzzeit-EKG geschrieben und ca. 20 ml Blut in 3 Monovetten abgenommen. Das Blut wurde umgehend ins Zentrallabor der jeweiligen Universitätsklinik geschickt, wo es zeitnah analysiert worden ist. Nach einer anschließenden internistischen und neurologischen Untersuchung war die ärztliche Voruntersuchung nach ca. 40 Minuten abgeschlossen. Die Probanden wurden am nächsten Tag, nachdem die Laborwerte vorlagen, erneut kontaktiert und bei einem nicht pathologischen Befund zur Hauptuntersuchung eingeladen. Bei auffälligen Laborwerten wurden die Probanden ausführlich durch den Prüfarzt darüber aufgeklärt und an den jeweiligen Hausarzt weiterverwiesen. In diesem Fall wurde eine Teilentschädigung von 20 € ausgezahlt, und die Probanden wurden aus der Studie ausgeschlossen.

Die Hauptuntersuchung begann immer vormittags um 08:00 Uhr und dauerte ca. 3.5 – 4 Stunden. Nachdem alle erforderlichen Einschlusskriterien erfüllt waren (siehe Kapitel 3.2), wurden nach entsprechender Vorbereitung die Elektroden angelegt (siehe Kapitel 3.5.1). Die Untersuchung fand in einem abgedunkelten Raum statt, der zwischen Versuchsperson und Versuchsleiter durch einen Vorhang getrennt war. Die Versuchspersonen saßen auf einem gepolsterten Sessel mit Armlehnen und langer Rückenlehne ca. 1 m vor dem 19 Zoll Bildschirm. Vor der eigentlichen Startleuntersuchung wurde eine 5-minütige Baseline-Angstmessung durchgeführt, bei der neben subjektiven Daten (VAS und POMS) auch ein Baseline-EKG erfasst wurde. Danach erhielten die Versuchspersonen eine Placebo- bzw. Koffeinkapsel mit einem Glas Wasser, wobei Versuchsleiter und Versuchsperson bezüglich des Wirkstoffs doppelblind waren. Es folgte eine 60-minütige Pause, in der sich die Probanden ausruhen konnten, während

einzelne Elektrodenableitungen noch optimiert worden sind. Zur Überprüfung der Versuchsbedingungen wurde eine Stunde nach Kapseleinnahme und damit der erwarteten höchsten Koffein-Plasmakonzentration (siehe Alsene et al., 2003; Childs und de Wit, 2008) von jedem Probanden eine 0.5 ml Speichelprobe entnommen, eingefroren und erst im Zuge der Entblindung nach Beendigung aller Messungen im Centrum für Laboratoriumsmedizin, Universitätsklinikum Münster, auf den Koffeinspiegel hin analysiert (high performance liquid chromatography; Beckman Coulter GmbH, Krefeld, Deutschland). Alle Versuchspersonen mit einer Koffein-Speichelkonzentration von mehr als 1.5 Quartilen Unterschied vom Median (Placebo- oder Verumverteilung) wurden von der weiteren Datenanalyse ausgeschlossen. Zum Zeitpunkt der Entnahme der Speichelprobe und damit dem erwarteten Plasma-Peak von Koffein erfolgte eine erneute 5-minütige Angstmessung, bei der VAS und der POMS erhoben und physiologische Daten wie EKG erfasst worden sind. Danach wurde das erste Paradigma des emotionspotenzierten Startlereflexes gestartet. Hierbei wurden den Versuchspersonen Kopfhörer aufgesetzt und am Computerbildschirm die Instruktion gegeben, während des gesamten Versuchs ruhig dazusitzen, möglichst wenig zu blinzeln und die Bilder zu betrachten. Nach dem ersten Startleparadigma, das ca. 60 Minuten lang dauerte (siehe Kapitel 3.6.1), folgte eine erneute 5-minütige Angstmessung (VAS, POMS, EKG). Danach wurde das PPM-Experiment gestartet (siehe Kapitel 3.6.2), bei dem die Versuchsinstruktion ebenfalls lautete, ruhig dazusitzen, möglichst wenig zu blinzeln und den Kopf nach vorne zu richten, wobei das Fixationskreuz als Orientierung dienen sollte (vgl. Kapitel 3.7). Nachdem sich die Versuchspersonen eine Minute lang an das 60 dB laute Hintergrundrauschen gewöhnt hatten, startete das ca. 20-minütige PPM-Experiment. Nach dem PPM-Experiment erfolgte abschließend vor der Abkabelung wieder eine 5-minütige Angstmessung (VAS, POMS, EKG). Die Probanden hatten dann die Möglichkeit, sich die Elektrodenpaste mit Wasser abzuwaschen und eine kurze Pause einzulegen. Zuletzt wurden sie gebeten, alle im emotionspotenzierten Startleparadigma aufgetretenen Bilder ohne Zeitdruck und in randomisierter Reihenfolge nach Valenz (1 = positiv, 9 = negativ) und Arousal (1 = aufgeregt, 9 = ruhig) mit Hilfe der SAM Skalen (Lang, 1980) auf der Computertastatur zu bewerten. Dies dauerte individuell zwischen 15 und 25 Minuten. Um ca. 11:30 Uhr erhielten die Probanden eine Aufwandsentschädigung von 100 € und wurden von einem Prüfarzt verabschiedet. Für Notfälle außerhalb der eigentlichen Versuchszeit wurde den Probanden die Telefonnummer der beteiligten Ärzte mitgegeben. Ein Überblick über den Versuchsablauf findet sich in **Abbildung 1**.

3.8 ERFASSUNG UND AUFBEREITUNG DER DATEN

Das Elektromyogramm (EMG) und das Elektrokardiogramm (EKG) wurden über die gesamte Untersuchung hinweg kontinuierlich mittels des V-Amp 16 Systems erfasst, wobei die Sampling Rate auf 1000 Hz und der online Notch Filter auf 50 Hz festgesetzt worden sind. Im Folgenden werden die jeweiligen Programmeinstellungen des BrainVision Analyzers und die weiterführende Aufbereitung der Daten in SPSS dargestellt.

3.8.1 Elektromyogramm (EMG)

Die EMG-Daten zur Erfassung des Startlereflexes wurden offline mit Hilfe des BrainVision Analyzer Programms zunächst segmentiert und anschließend gefiltert (Low Cutoff: 28 Hz, High Cutoff: 500 Hz). Nachdem die Daten gleichgerichtet worden sind, wurde über die Anwendung der Moving Average Methode in 50 ms Intervallen eine Mittelung vorgenommen, um eine Abtastrate von 200 Hz zu erzielen und Störsignale zu reduzieren. Nach der Baselinekorrektur bis 50 ms vor Präsentation des Startletons wurden die Startle-Peaks 21 ms bis 200 ms nach Präsentation des Startletons erfasst, für jede Versuchsperson einzeln geprüft und als Textdatei exportiert. Die EMG-Reaktionen jeder Versuchsperson wurden – für beide Paradigmen getrennt und innerhalb des emotionspotenzierten Startleparadigmas getrennt für ITI-Startle und Bild-Startle - auf Nullreaktionen und Artefakte hin untersucht. Nullreaktionen wurden als nicht erkennbare Startlereaktionen während des gesamten emotionspotenzierten Startleparadigmas und während der Kontrollstartle im PPM-Paradigma mit „0“ definiert und Artefakte als spontane Blinzelnreaktionen kurz vor oder während der Startlereaktion selbst als „fehlende Werte“ kodiert.

Versuchspersonen wurden zudem aus der Analyse ausgeschlossen, wenn sie zu viele Nullreaktionen bzw. Artefakte aufwiesen (mehr als 3 Standardabweichungen über dem Gesamtmittelwert aller Nullreaktionen bzw. Artefakte) oder wenn sie weniger als 2 valide Startlereaktionen pro Bildkategorie, pro PPM-Trial oder im Intertrial Intervall (ITI) aufwiesen. Um die Vergleichbarkeit der Daten zu gewährleisten, wurden alle Startlemagnituden innerhalb der Versuchspersonen T-transformiert. Im Gegensatz zu Startleamplituden werden bei Startlemagnituden die Nullreaktionen in die Berechnungen integriert (vgl. Blumenthal et al., 2005). Dies wurde je für Bild-Startle, ITI-Startle und PPM-Startle getrennt berechnet. Bei den Startlereaktionen innerhalb des PPM-Experiments wurden lediglich die Kontrollstartle T-transformiert, während für die Prepulse-to-Pulse Stimulusbedingungen die prozentuale

Prepulse Modifikation (PPM) gegenüber den Kontrollstartle berechnet worden ist ($100 \cdot \frac{\text{Startlemagnitude der Prepulse-Bedingung}}{\text{Startlemagnitude der Kontrollstartle-Bedingung}}$) (methodischer Überblick: Blumenthal et al., 2005; Muhlberger et al., 2008; Pauli et al., 2010). Positive PPM-Werte weisen dabei auf eine Inhibition, negative auf eine Fazilitation der Startlereaktion hin. Um Ausreißereffekten vorzubeugen, wurden Probanden mit mehr als 200% PPF während der ISIs von 60, 120, 240 und 480 ms von weiteren Berechnungen ausgeschlossen.

3.8.2 Elektrokardiogramm (EKG)

Die EKG-Daten zur Erfassung der dispositionellen Herzratenvariabilität (HRV) wurden vor Substanzeinnahme während der 1. Baselinemessung in einem Zeitintervall von 5 Minuten (Task Force 1996) erfasst. Mit Hilfe des BrainVision Analyzer Programms wurden die Daten anschließend offline gefiltert (Low Cutoff: Zeitkonstante 0.1 s; High Cutoff: 30 Hz) und als generische Daten exportiert. In einem weiteren Schritt wurden die exportierten Daten für eine erste grobe Artefaktkorrektur Matlab®-Routinen unterzogen, bei welchen Peak zu Peak Abstände von mehr als 1600 ms (entspricht einem Puls von weniger als 38 Schlägen pro Minute) bzw. weniger als 400 ms (entspricht einem Puls von mehr als 150 Schlägen pro Minute) ausgeschlossen wurden (vgl. Rand et al., 2007). Anschließend wurden die Daten einzeln per Augenschein kontrolliert. Dabei wurden Artefakte als sprunghafte Veränderungen zwischen zwei R-Zacken definiert und eliminiert. Die mit Hilfe von Matlab® pro Person exportierten Interbeat Intervalle wurden in das Programm Kubios® HRV eingelesen, mit welchem die Herzratenvariabilität mittels des zeitbezogenen Parameters RMSSD (root mean square of successive differences; Wurzel der mittleren quadrierten Differenz aufeinanderfolgender RR-Intervalle) errechnet wurde. Die HRV-Daten wurden anschließend auf Gleichverteilung geprüft (Kolmogorow-Smirnow-Test) und wenn erforderlich logarithmiert. Die Einteilung der Probanden in hohe und niedrige HRV erfolgte mittels Median-Split.

3.8.3 Subjektive Daten

Um leichte Längenabweichungen der 10 cm langen Visuellen Analogskala auszugleichen, wurden die markierten Angstaussprägungen der Probanden prozentual zur Gesamtlinie gesetzt. Für die 4 Messzeitpunkte T1 bis T4 (vor Substanzeinnahme, 1 Stunde nach Substanzeinnahme, nach dem 1. Experiment, nach dem 2. Experiment) wurden mittlere Prozentwerte über alle

Versuchspersonen gerechnet. Für die Subskala „Depression-Angst“ des POMS wurden die Summenwerte ebenfalls pro Messzeitpunkt über alle Versuchspersonen gemittelt.

Die Bildbewertung, die am Ende des Gesamtversuchs stattgefunden hat, wurde mittels der bereits aus dem Vorversuch bekannten SAM-Skalen durchgeführt. Dabei wurde neben den invertierten durchschnittlichen Valenz- (1 = negativ bis 9 = positiv) und Arousal-Ratings (1 = ruhig bis 9 = aufgeregt) pro Bildkategorie auch die mittlere Bildbetrachtungszeit (Zeitspanne zwischen Bild-Onset und Bild-Offset, welche individuell durch den Probanden bestimmt werden konnte) erfasst.

3.9 STATISTISCHE DATENANALYSE

Die Stichprobencharakterisierung erfolgte für den Genotyp (*ADORA2A* 1976TT Risiko- vs. 1976CC/CT Nicht-Risiko-Genotypen) und für das Geschlecht mittels χ^2 -Tests, wobei die Interventionsbedingung (300 mg Koffeinzitrat vs. Placebo) als Zwischensubjektfaktor gewählt wurde. Univariate Varianzanalysen wurden für den Koffeinkonsum, das Alter, die Angstsensitivität und Herzratenvariabilität mit der Interventionsbedingung, dem Genotyp und dem Geschlecht als Zwischensubjektfaktoren gerechnet. Außerdem wurden Korrelationen zwischen ASI und HRV vorgenommen.

VAS und POMS Ratings wurden mittels Varianzanalysen mit Messwiederholung analysiert, wobei Genotyp, Intervention und Geschlecht als Zwischensubjektfaktoren und der Messzeitpunkt (insgesamt 4 Messzeitpunkte: vor der Intervention, eine Stunde nach der Intervention, zwei Stunden nach der Intervention und nach dem Prepulse Modifikation Experiment) als Innersubjektfaktor gewählt wurden.

Die Bewertung der emotionalen Bilder, die am Ende des Versuchs stattfand, wurde getrennt für Valenz und Arousal ebenfalls mittels ANOVA für abhängige Stichproben mit Genotyp, Intervention und Geschlecht als Zwischensubjektfaktoren und Bildkategorie (negativ, panikspezifisch, neutral und positiv) als Innersubjektfaktor analysiert. Paarvergleiche der Bildvalenzen bzw. der Messzeitpunkte erfolgten mittels post-hoc *t*-Tests. Die durchschnittliche Bildbetrachtungszeit für alle Bildkategorien wurde mittels univariater ANOVA mit den Zwischensubjektfaktoren Genotyp, Intervention und Geschlecht analysiert. Die Bildbetrachtungszeit pro Bildkategorie (negativ, panikspezifisch, neutral und positiv) wurde

mittels ANOVA für abhängige Stichproben mit denselben Zwischensubjektfaktoren und dem Innersubjektfaktor Bildkategorie berechnet.

Kontrollstartle bzw. ITI-Startle wurden mit Genotyp, Intervention und Geschlecht als Zwischensubjektfaktoren mittels univariater ANOVA analysiert. Habituationseffekte wurden während des emotionspotenzierten Startleparadigmas über die ITI-Startle berechnet (die insgesamt 12 ITI-Startlereaktionen wurden in vier Messzeiten à 3 aufeinanderfolgende Startle eingeteilt (T1-T4)), und während des PPM-Experiments über die Kontrollstartle (die insgesamt 8 Kontrollstartle wurden in zwei Messzeiten à 4 aufeinanderfolgende Startle eingeteilt (T1, T2)). Die Analyse der Habituationseffekte erfolgte mittels ANOVA mit Messwiederholung, wobei die Messzeit als Innersubjektfaktor und Genotyp, Intervention und Geschlecht als Zwischensubjektfaktoren behandelt wurden.

Der emotionspotenzierte Startle wurde mittels ANOVA für abhängige Stichproben mit Genotyp, Intervention und Geschlecht als Zwischensubjektfaktoren und Bildkategorie (negative, neutral und positiv) als Innersubjektfaktor analysiert, während die panikspezifischen Bilder separat als Differenz zu negativen Bildern (negativ – panikspezifisch) mittels univariater Varianzanalyse mit denselben Zwischensubjektfaktoren analysiert worden sind.

Die Analyse der Prepulse Modifikation erfolgte ebenfalls mittels ANOVA für abhängige Stichproben mit dem Innersubjektfaktor ISI und den Zwischensubjektfaktoren Genotyp, Intervention und Geschlecht sowie post-hoc univariaten Analysen für jedes einzelne ISI mit den Faktoren Genotyp, Intervention und Geschlecht.

Für post-hoc Mittelwertsvergleiche wurden *t*-Tests gerechnet.

Weitere explorative Analysen erfolgten jeweils getrennt für beide ASI- und HRV-Gruppen (Median-Split) analog zu den oben beschriebenen statistischen Methoden zur Berechnung der Habituations-, Kontrollstartle-, emotionalen Modulations- und Panikbildereffekte.

Die Fehlerwahrscheinlichkeit wurde auf 5% gesetzt, und – falls erforderlich – die Greenhouse-Geisser Korrektur angewandt.

4 ERGEBNISSE

4.1 EMOTIONSPOTENZIERTES STARTLEPARADIGMA

4.1.1 Stichprobenbeschreibung

Vier von insgesamt 129 getesteten Versuchspersonen zeigten weit überdurchschnittlich viele Nullreaktionen (> 30 ; durchschnittliche Nullreaktionen pro Person: 4.01 (SD = 8.61); siehe Kapitel 3.8.1), von denen drei Versuchspersonen zusätzlich weniger als 2 Startle pro Bildbedingung aufzeigten, und wurden deshalb von weiteren Analysen ausgeschlossen. Eine zusätzliche Versuchsperson wurde wegen zu vieler Artefakte (> 8 ; durchschnittliche Anzahl von Artefakten pro Person: 1.60 (SD = 2.11); siehe Kapitel 3.8.1) ebenfalls ausgeschlossen. Aufgrund von unerwarteten Koffein-Speichelkonzentrationen, die eine Nicht-Einhaltung der einwöchigen Koffeinabstinenz vermuten lassen, mussten weitere acht Versuchspersonen ausgeschlossen werden (Placebogruppe: 7 Versuchspersonen, durchschnittliche Koffeinkonzentration im Speichel: 72.2 (SD = 31.9) mg/l; Verumgruppe: 1 Versuchsperson, 173.4 mg/l Koffein im Speichel; siehe Kapitel 3.8.1).

Die daraus resultierende Stichprobe von 115 Probanden war für Genotyp (*ADORA2A* 1976TT vs. 1976CC/CT) und Geschlecht hinsichtlich der Interventionsbedingung nahezu gleichverteilt (Koffein vs. Placebo; beide $\chi^2(1) < .22$, $p \geq .71$; siehe **Tabelle 1**).

Der mittels univariater ANOVA berechnete durchschnittliche Koffeinkonsum (angegeben in mg/Tag, wobei eine Tasse Kaffee 100 mg Koffein entsprach) ergab keine Unterschiede zwischen Genotyp-, Interventions- oder Geschlechtsgruppen (alle $F(1,97) < 2.01$, $p > .16$). Vergleicht man Koffeinkonsumenten (N = 88) mit Nicht-Konsumenten (N = 27) konnte eine signifikante Assoziation zwischen Koffeinkonsum und Genotyp identifiziert werden ($\chi^2(1) = 7.19$, $p = .01$): Nicht-Konsumenten waren im Vergleich zu Koffeinkonsumenten 3.4-mal häufiger *ADORA2A* 1976TT Risikogenotypträger. Es konnten keine Assoziationen zwischen Koffeinkonsum und Geschlecht ($\chi^2(1) = 2.22$, $p = .19$) oder zwischen Koffeinkonsum und Interventionsbedingung ($\chi^2(1) = .004$, $p = 1.0$) eruiert werden. Auch ergaben sich keine signifikanten Assoziationen zwischen HRV- und AS-Gruppenzugehörigkeit ($\chi^2(1) = .22$, $p = .64$), HRV und Genotyp ($\chi^2(1) = .08$, $p = .85$), HRV und Bedingung ($\chi^2(1) = .01$, $p = 1.00$) oder HRV und Geschlecht ($\chi^2(1) = .256$, $p = .13$).

Tabelle 1: Deskriptive Daten: Emotionspotenziertes Startleexperiment (N = 115)

Intervention		Koffein (300 mg Koffeinzitrat)		Placebo	Gesamt	
Genotyp		<i>ADORA2A</i> TT Risikogenotyp	<i>ADORA2A</i> CC/CT Nicht- Risikogenotyp	<i>ADORA2A</i> TT Risikogenotyp	<i>ADORA2A</i> CC/CT Nicht- Risikogenotyp	
Geschlecht	Männer	N = 14 ASI = 14.21 (7.59) Alter = 27.54 (8.51) KK = 141	N = 14 ASI = 13.93 (5.93) Alter = 25.65 (4.77) KK = 140	N = 14 ASI = 14.21 (7.59) Alter = 28.33 (5.07) KK = 114	N = 14 ASI = 13.14 (6.21) Alter = 28.18 (5.97) KK = 121	<i>N = 57</i> <i>ASI = 13.65</i> <i>(6.33)</i> <i>Alter = 27.39</i> <i>(6.16)</i> <i>KK = 110</i>
	Frauen	N = 12 ASI = 15.50 (7.15) Alter = 24.28 (3.34) KK = 108	N = 15 ASI = 13.13 (7.34) Alter = 28.71 (9.23) KK = 96	N = 15 ASI = 14.27 (4.25) Alter = 25.02 (6.83) KK = 104	N = 16 ASI = 10.56 (7.51) Alter = 26.07 (3.10) KK = 114	<i>N = 58</i> <i>ASI = 13.21</i> <i>(6.76)</i> <i>Alter = 26.11</i> <i>(6.31)</i> <i>KK = 106</i>
Gesamt		<i>N = 26</i> <i>ASI = 14.81</i> <i>(7.27)</i> <i>Alter = 26.04</i> <i>(6.73)</i> <i>KK = 126</i>	<i>N = 30</i> <i>ASI = 13.53</i> <i>(6.57)</i> <i>Alter = 27.18</i> <i>(7.83)</i> <i>KK = 120</i>	<i>N = 29</i> <i>ASI = 13.79</i> <i>(5.16)</i> <i>Alter = 26.62</i> <i>(6.17)</i> <i>KK = 109</i>	<i>N = 30</i> <i>ASI = 11.77</i> <i>(6.94)</i> <i>Alter = 27.06</i> <i>(4.70)</i> <i>KK = 117</i>	<i>N = 115</i> <i>ASI = 13.43</i> <i>(6.53)</i> <i>Alter = 26.75</i> <i>(6.24)</i> <i>KK = 118</i>

ASI = Mittelwert des Angstsensitivitäts-Index (SD); Durchschnittliches Alter in Jahren (SD); KK = durchschnittlicher Koffeinkonsum in mg pro Tag; SD = Standardabweichung

Weitere univariate ANOVAs ergaben keinen Zusammenhang zwischen Genotyp bzw. Interventionsbedingung und dem Alter der Versuchspersonen (alle $F(1,111) < .50, p > .50$) oder der AS der Versuchspersonen (alle $F(1,111) < 1.90, p > .17$). Die mittlere AS lag bei 13.43 (SD = 6.53; Bereich: 3-35; Median = 13), was insgesamt unter dem zu erwartenden Mittelwert von 19.01 (SD = 9.11) einer nicht klinischen Population liegt (Peterson und Reiss, 1992).

4.1.2 EMG Startlemessung

(1) Habituationseffekte

Die Habituationseffekte wurden unabhängig von der emotionalen Modulation während der Startle im ITI erfasst. Dabei mussten drei weitere Versuchspersonen, für die aufgrund einiger aufeinanderfolgender Nullreaktionen kein Mittelwert in mindestens einem der vier

Zeitintervalle gebildet werden konnte (vgl. Kapitel 3.9), ausgeschlossen werden. Es ergab sich insofern ein signifikanter Effekt der Zeitintervalle auf die Startlemagnitude ($F(3,312) = 52.27, p < .001$), als die mittleren Startlemagnituden für die ersten drei Zeitintervalle signifikant abnahmen (beide $t(113) > 4.20, p < .001$), nicht jedoch zwischen der dritten und vierten Zeitmessung ($t(112) = 1.11, p = .27$). Es gab weder Genotyp- oder Interventionseffekte noch einen Genotyp X Intervention Interaktion Effekt auf die Zeitintervalle (alle $F(3,312) < 1.33, p > .26$).

(2) Kontrollstartle

Es gab keine signifikanten Effekte hinsichtlich der Kontrollstartle im ITI ($F(1,107) = 3.66; p > .06$).

(3) Emotionale Startlemodulation

Die Varianzanalyse mit Messwiederholung ergab einen signifikanten Haupteffekt der Bildkategorien (positiv, neutral, negativ) auf die Startlemagnitude ($F(2,214) = 27.16, p < .001$), der sich in einem linearen Trend mit steigenden Startlemagnituden von positiven zu neutralen und dann zu negativen Bildern manifestierte (linearer Trend: $F(1,107) = 49.26, p < .001$; alle $t(114) > 2.76, p < .01$).

Geschlecht

Es konnte ein signifikanter Geschlechtseffekt auf die drei Bildkategorien beobachtet werden ($F(2,214) = 5.33, p < .01$). Daraufhin wurden separat für die beiden Geschlechtsgruppen post-hoc t -Tests gerechnet. Im Gegensatz zum Bildkategorieeffekt der Gesamtstichprobe ergaben sich hier keine signifikanten Unterschiede zwischen negativen und neutralen Bildern für Männer ($t(56) = -.10, p = .92$). Die Unterschiede zwischen neutralen und positiven Bildern bzw. negativen und positiven Bildern waren sowohl für Männer (neutral > positiv und negativ > positiv: beide $t(56) > 3.81, p < .001$) als auch für Frauen (neutral > positiv und negativ > positiv: beide $t(57) > 2.34, p \leq .02$) signifikant unterschiedlich, wobei für Frauen – im Gegensatz zu Männern – zusätzlich signifikante Unterschiede zwischen negativen und neutralen Bildern eruiert werden konnten (negativ > neutral: $t(57) = 3.89, p < .001$).

Genotyp X Intervention

Es gab eine signifikante Interaktion zwischen Genotyp, Intervention und Bildkategorie ($F(2,214) = 4.79, p = .01$).

Pro Genotypgruppe separat durchgeführte post-hoc Analysen ergaben, dass in der Placebobedingung die Träger des *ADORA2A* TT Risikogenotyps keine signifikant unterschiedlichen Startlereaktionen zwischen negativen und neutralen Bildern zeigten ($t(25) = -2.36, p = .82$), durchaus jedoch zwischen neutralen und positiven (neutral > positiv: $t(25) = 3.30, p = .003$) sowie zwischen negativen und positiven Bildern (negativ > positiv: $t(25) = 3.09, p = .005$). In der Koffeinbedingung waren bei *ADORA2A* TT Risikogenotypträgern signifikante Unterschiede in der Startlemagnitude für negative und neutrale Bilder (negativ > neutral) sowie negative und positive Bilder (negativ > positiv) zu sehen (beide $t(28) > 2.48, p < .02$), nicht jedoch für neutrale und positive Bilder ($t(28) = .90, p = .37$). Bei den *ADORA2A* CC/CT Nicht-Risikogenotypträgern zeigten sich in der Placebobedingung zwischen allen Bildkategorien signifikante Unterschiede (negative vs. neutrale Bilder: $t(29) = 3.11, p = .004$; negative vs. positive Bilder: $t(29) = 4.68, p < .001$; neutrale vs. positive Bilder: $t(29) = 2.13, p = .04$), während *ADORA2A* CC/CT Nicht-Risikogenotypträger unter Koffein keinen signifikanten Unterschied zwischen negativen und neutralen Bildern ($t(29) = .28, p = .78$), dafür aber zwischen neutralen und positiven (neutral > positiv: $t(29) = 3.90, p < .001$) sowie zwischen negativen und positiven Bildern (negativ > positiv: $t(29) = 3.12, p = .004$) zeigten (siehe **Abbildung 3**).

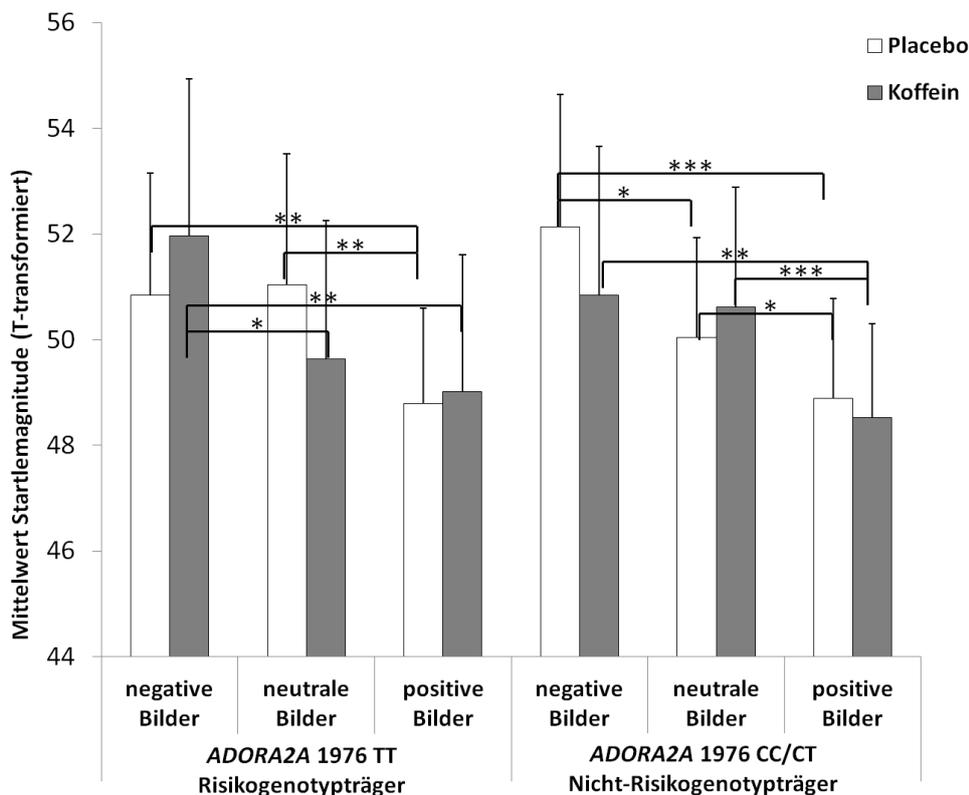


Abbildung 3: Bildkategorie X Genotyp X Intervention Interaktion

Mittelwerte und Standardabweichungen der mittleren Startlemagnituden für negative, neutrale und positive Bilder, getrennt nach Genotypgruppen und Versuchsbedingungen; * signifikante Mittelwertsunterschiede bei $\alpha < .05$; ** signifikante Mittelwertsunterschiede bei $\alpha < .01$; *** signifikante Mittelwertsunterschiede bei $\alpha < .001$

Panikbilder

Die Startlemagnituden in Antwort auf die panikspezifischen Bilder wurden in Referenz zu denen der negativen Bilder gesetzt. Die univariate Varianzanalyse für diesen Differenzwert ergab einen signifikanten Geschlechtseffekt ($F(1,107) = 9.54, p < .01$) mit höheren Differenzen bei Frauen im Vergleich zu Männern ($t(113) = -3.01, p < .01$) und eine signifikante Genotyp X Bedingung Interaktion ($F(1,107) = 6.19, p = .01$) mit signifikant höheren Startleunterschieden in der Placebo- im Vergleich zur Koffeingruppe bei *ADORA2A* CC/CT Nicht-Risikogenotypträgern ($t(58) = 2.39, p = .02$) und ohne signifikante Unterschiede bei *ADORA2A* TT Risikogenotypträgern ($t(53) = -1.12, p = .27$) (siehe **Abbildung 4**).

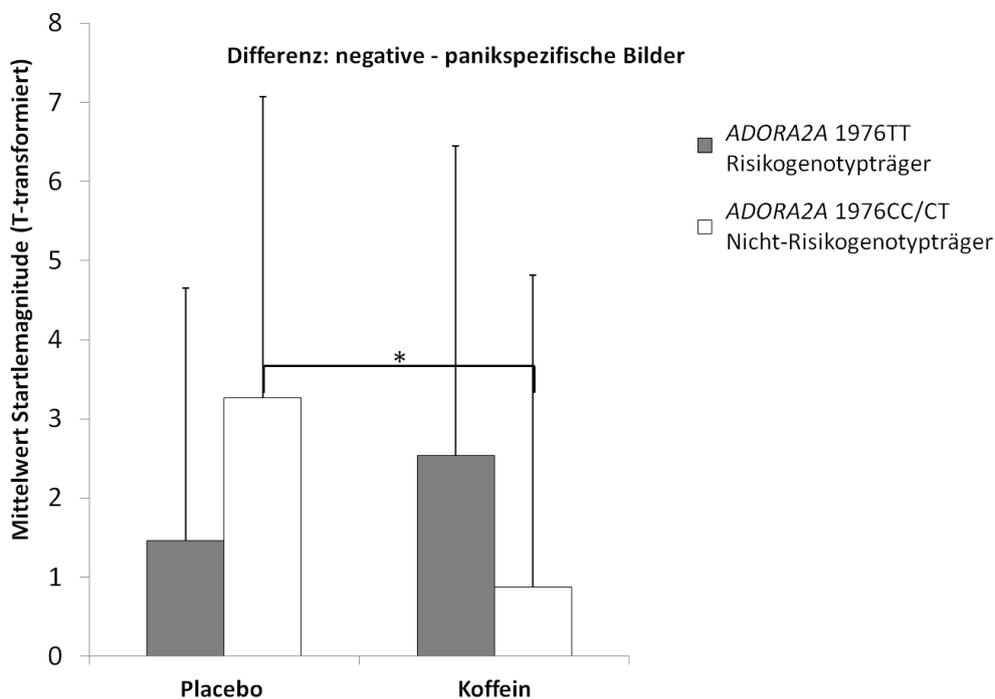


Abbildung 4: Startlemagnituden-Differenzen (negativ – panikspezifisch) für Genotyp und Intervention

Mittelwerte und Standardabweichungen der mittleren Startlemagnituden-Differenzen zwischen negativen und panikspezifischen Bildern, getrennt nach Versuchsbedingungen und Genotypgruppen; * signifikanter Mittelwertsunterschied bei $\alpha < .05$

(4) Explorative Datenanalyse bezüglich der HRV

Zwei weitere Versuchspersonen mussten aufgrund technisch bedingt fehlender HRV-Daten aus der Analyse ausgeschlossen werden.

Habituation

Eine separate Datenanalyse für Probanden mit hoher (LN RMSSD ≤ 1.60) und niedriger (LN RMSSD > 1.60) HRV ergab keine Unterschiede hinsichtlich Habituationseffekten (niedrige HRV: $F(3,141) = 25.11$; $p < .001$; hohe HRV: $F(1,141) = 19.34$; $p < .001$): In beiden Gruppen konnte ein linearer Abfall vom 1. zum 3. Zeitintervall beobachtet werden (niedrige HRV: beide $t(55) > 2.40$, $p < .02$; hohe HRV: beide $t(55) > 3.20$, $p < .01$), jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen den letzten beiden Zeitintervallen (T3 = T4: niedrige HRV: $t(55) = 1.42$, $p = .16$; hohe HRV: $t(55) = .44$, $p = .67$).

Kontrollstartle

Univariate Varianzanalysen ergaben für beide HRV-Gruppen keine signifikanten Haupt- oder Interaktionseffekte hinsichtlich der ITI-Kontrollstartle (niedrige HRV: $F(1,49) < 2.25$; $p > .14$; hohe HRV: $F(1,49) < .88$; $p > .35$).

Emotionale Modulation

In beiden Gruppen zeigte sich ein signifikanter Haupteffekt in der emotionalen Modulation (niedrige HRV: $F(2,98) = 7.26$; $p = .001$; hohe HRV: $F(2,96) = 17.52$; $p < .001$) mit linear abfallenden Startlemagnituden in der Gruppe der Probanden mit hoher HRV (negativ $>$ neutral $>$ positiv: alle $t(55) > 2.53$, $p < .01$), jedoch keinem Unterschied zwischen negativen und neutralen Bildern in der Gruppe der Probanden mit niedriger HRV (negativ = neutral: $t(56) = 1.47$, $p > .15$; neutral $>$ positiv: $t(56) = 3.49$, $p = .001$). Außerdem ergab sich eine Bildkategorie X Geschlecht Interaktion in der Gruppe mit hoher HRV ($F(2,96) = 17.52$; $p < .001$): Männer zeigten keinen signifikanten Unterschied zwischen negativen und neutralen Bildern ($t(31) = -.46$, $p = .65$), jedoch signifikant höhere Startlemagnituden bei neutralen im Vergleich zu positiven ($t(31) = 4.86$, $p < .001$) und bei negativen im Vergleich zu positiven Bildern ($t(31) = 3.26$, $p < .01$). Dagegen zeigten Frauen signifikant höhere Startlemagnituden bei negativen im Vergleich zu neutralen Bildern ($t(23) = 4.98$, $p < .001$) bzw. bei negativen im Vergleich zu positiven Bildern ($t(23) = 5.27$, $p < .001$), aber keinen signifikanten Unterschied zwischen neutralen und positiven Bildern ($t(23) = -.02$, $p = .98$) (siehe **Abbildung 5**). Alle weiteren Haupt- und Interaktionseffekte in der Gruppe der Probanden mit hoher HRV waren nicht signifikant (alle $F(2,96) < 2.81$, $p > .07$).

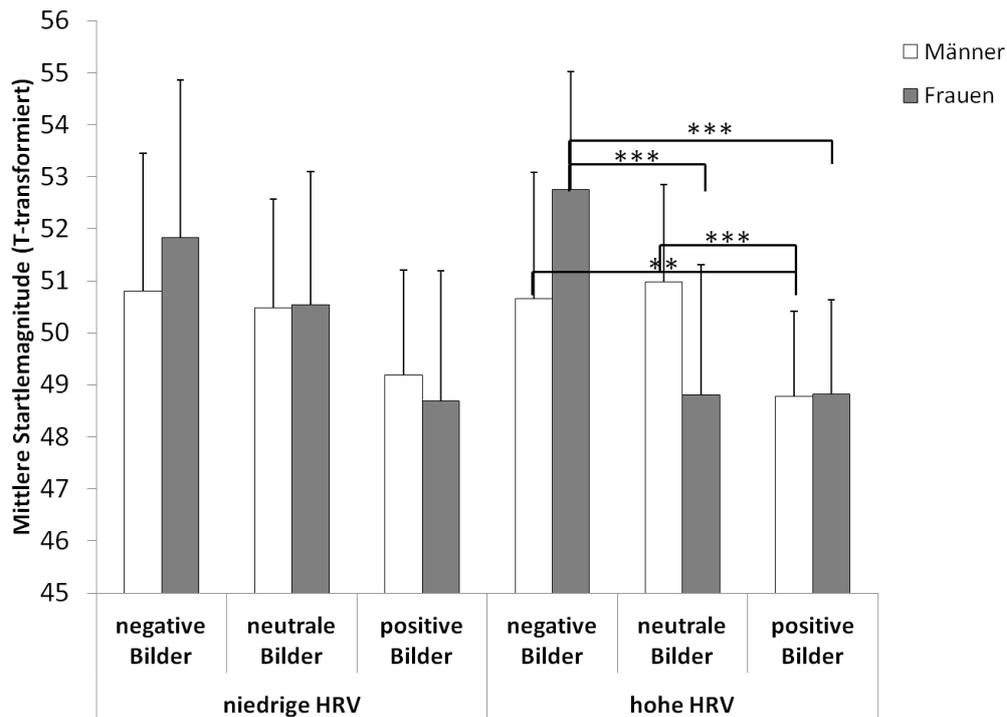


Abbildung 5: Signifikante Bildkategorie X Geschlecht Interaktion bei Probanden mit hoher HRV. Mittelwerte und Standardabweichungen der mittleren Startlemagnituden für negative, neutrale und positive Bilder, getrennt nach HRV-Gruppen und Geschlecht; ** signifikante Mittelwertsunterschiede bei $\alpha < .01$; *** signifikante Mittelwertsunterschiede bei $\alpha < .001$.

Panikbilder

Bei Probanden mit niedriger HRV ergaben sich insgesamt keine signifikanten Effekte ($F(1,49) < .68$; $p > .41$). In der hohen HRV-Gruppe konnte ein Geschlecht X Genotyp Trend beobachtet werden ($F(1,56) = 3.84$; $p = .056$), der auf höhere Startleunterschiede (negativ – panikrelevant) bei Frauen im Vergleich zu Männern in der *ADORA2A* TT Risikogenotypgruppe zurückzuführen ist ($t(24) -3.19$, $p < .01$). Es ergaben sich keine weiteren signifikanten Geschlechtsunterschiede innerhalb der hohen HRV-Gruppe für *ADORA2A* CC/CT Nicht-Risikogenotypträger ($t(28) = -.64$, $p = .53$).

(5) Angstsensitivität (AS)

Eine separate Datenanalyse für hohe ($ASI \geq 13$) und niedrige ($ASI < 13$) AS-Gruppen (Median-Split) ergab in beiden Fällen signifikante Habituationseffekte (niedrige AS: $F(3,138) = 25.01$; $p < .001$; hohe AS: $F(1,150) = 26.29$; $p < .001$). In der Gruppe der wenig Angstsensitiven konnte ein linearer Abfall der Startlemagnitude vom 1. zum 4. Zeitintervall beobachtet werden ($T1 > T2 > T3 > T4$; alle $t(54) > 2.01$, $p < .05$), bei den hoch Ängstlichen hingegen zeigte sich

zwischen den ersten drei Messzeitpunkten zwar eine signifikante Reduktion der Startlemagnituden (alle $t(58) > 2.01, p < .05$), jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen T3 und T4 ($t(58) = -.028, p = .98$).

Kein Gruppenunterschied ergab sich auch hinsichtlich der Kontrollstartle im ITI (hohe AS: alle $F(1,52) < .74; p > .40$; niedrige AS: alle $F(1,47) < 3.54; p > .07$).

In beiden Gruppen zeigte sich ein signifikanter Haupteffekt in der emotionalen Modulation (hohe AS: $F(2,94) = 13.59, p < .001$; niedrige AS: $F(2,104) = 14.10, p < .001$) mit linear abfallenden Startlemagnituden in der Gruppe der wenig Ängstlichen (negativ > neutral > positiv: $t(54) < 2.26, p < .03$), jedoch keinem Unterschied zwischen negativen und neutralen Bildern bei den hoch Ängstlichen (negativ = neutral: $t(59) = 1.68, p > .09$; neutral > positiv: $t(59) = 3.66, p = .001$). Außerdem ergab sich eine Bildkategorie X Geschlecht Interaktion in der niedrig AS-Gruppe ($F(2,94) = 10.91; p < .001$): Wenig ängstliche Männer zeigten keinen signifikanten Unterschied zwischen negativen und neutralen bzw. negativen und positiven Bildern (beide $t(26) < 1.20, p > .26$), jedoch signifikant höhere Startlemagnituden bei neutralen im Vergleich zu positiven Bildern ($t(26) = 2.91, p < .01$). Wenig ängstliche Frauen dagegen zeigten signifikant höhere Startlemagnituden bei negativen im Vergleich zu neutralen Bildern ($t(27) = 5.71, p < .001$) bzw. bei negativen im Vergleich zu positiven Bildern ($t(27) = 5.80, p < .001$), dagegen keinen signifikanten Unterschied zwischen neutralen und positiven Bildern ($t(27) = 1.75, p = .09$). In der niedrig AS-Gruppe ergaben sich keine weiteren signifikanten Haupt- oder Interaktionseffekte (alle $F(2,94) < 1.50, p > .24$). In der hoch AS-Gruppe ergab sich eine signifikante Bildkategorie X Genotyp X Bedingung Interaktion ($F(2,104) = 7.27; p < .001$). *ADORA2A* TT Risikogenotypträger zeigten dabei unter Koffein dieselbe emotionale Startlemodulation wie *ADORA2A* CC/CT Nicht-Risikogenotypträger unter Placebo: höhere Startlemagnituden bei negativen im Vergleich zu neutralen Bildern (Koffein und Risikogenotyp: $t(16) = 2.17, p < .05$; Placebo und Nicht-Risikogenotyp: $t(13) = 2.87, p < .01$) und keinen Unterschied zwischen neutralen und positiven Bildern (Koffein und Risikogenotyp: $t(16) = -.45, p = .66$; Placebo und Nicht-Risikogenotyp: $t(13) = 1.59, p = .14$), während sie unter Placebo dieselbe emotionale Startlemodulation wie *ADORA2A* CC/CT Nicht-Risikogenotypträger unter Koffein zeigten: keinen Unterschied zwischen negativen und neutralen Bildern (Placebo und Risikogenotyp: $t(16) = -.29, p = .78$; Koffein und Nicht-Risikogenotyp: $t(11) = -1.07, p = .31$) und höhere Startlemagnituden bei neutralen im Vergleich zu positiven Bildern (Placebo und Risikogenotyp: $t(16) = 3.20, p < .01$; Koffein und Nicht-Risikogenotyp: $t(11) = 5.56, p < .001$) (siehe **Abbildung 6**). In der hoch AS-Gruppe ergaben sich keine weiteren signifikanten Haupt- oder Interaktionseffekte (alle $F(2,104) < 1.20, p > .31$).

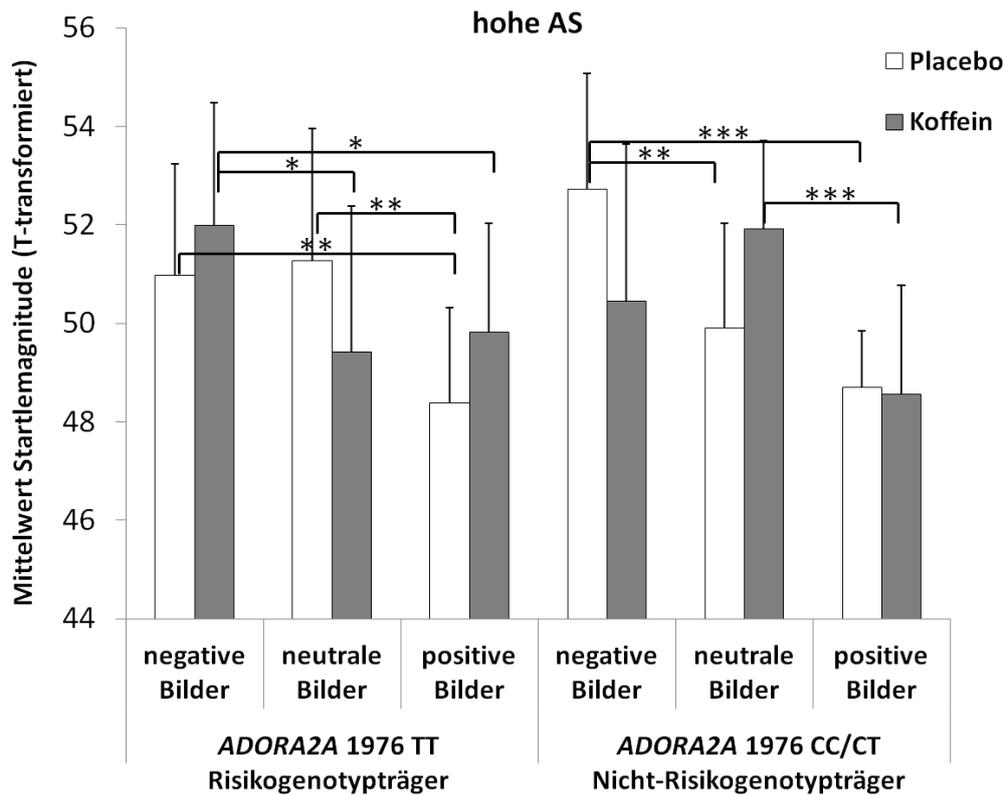


Abbildung 6: Signifikante Bildkategorie X Genotyp X Intervention Interaktion bei hoch-AS-Probanden

Mittelwerte und Standardabweichungen der mittleren Startlemagnituden für negative, neutrale und positive Bilder, getrennt nach Genotypgruppen und Versuchsbedingungen; * signifikante Mittelwertsunterschiede bei $\alpha < .05$; ** signifikante Mittelwertsunterschiede bei $\alpha < .01$; *** signifikante Mittelwertsunterschiede bei $\alpha < .001$

Panikbilder

Für die hoch AS-Gruppe konnten keine signifikanten Ergebnisse eruiert werden (alle $F(1,52) < 2.06$, $p < .15$), in der niedrig AS-Gruppe konnte lediglich ein Bedingungstrend beobachtet werden ($F(1,55) = 4.01$, $p = .051$), der jedoch in post-hoc t -Tests keine signifikanten Unterschiede zwischen Koffein und Placebo ergab ($t(53) = .97$, $p = .34$).

4.2 PREPULSE-MODIFIKATION-PARADIGMA

4.2.1 Stichprobenbeschreibung

Ebenso wie beim emotionspotenzierten Startleparadigma wurden auch im PPM-Experiment dieselben acht Versuchspersonen wegen unerwarteter Koffein-Speichelkonzentrationen ausgeschlossen (siehe Kapitel 3.8.1). Bei drei weiteren Versuchspersonen, welche im emotionspotenzierten Startleexperiment bereits aufgrund zu vieler Nullreaktionen ausgeschlossen worden sind, wurden im PPM-Experiment weniger als zwei nachweisbare Startlereaktionen innerhalb der Kontrollstartle gefunden, wobei eine Versuchsperson zusätzlich noch zu viele Nullreaktionen aufzeigte (durchschnittliche Nullreaktionen innerhalb der Kontrollstartle Bedingungen pro Person: 0.01, SD = 0.09), was zum Ausschluss derselben drei Probanden führte. Drei weitere Probanden wurden aufgrund zu vieler Artefakte (> 13; durchschnittliche Artefakte pro Person: 2.89, SD = 3.51; siehe Kapitel 3.8.1), ein zusätzlicher Proband bei einem Ausreißerwert von mehr als 200% Prepulse Fazilitation im ISI-Trial von 240 ms. Insgesamt 11 von 15 ausgeschlossenen Versuchspersonen stimmten mit den ausgeschlossenen Probanden im emotionspotenzierten Startleparadigma überein.

Es resultierte eine Stichprobe von 114 Versuchspersonen (Männer = 57, Frauen = 57; Durchschnittsalter: 26.62 (SD = 6.19) Jahre), die - wie im ersten Experiment - hinsichtlich Genotyp (*ADORA2A* 1976TT vs. 1976CC/CT) und Geschlecht in beiden Interventionsgruppen (Koffein vs. Placebo) nahezu gleichverteilt waren (beide $\chi^2(1) < .02, p > .55$) (siehe **Tabelle 2**).

So ergaben sich auch für das PPM-Experiment hinsichtlich des durchschnittlichen Koffeinkonsums keine Unterschiede zwischen Genotyp-, Interventions- oder Geschlechtsgruppen (alle $F(1,97) < .09, p > .30$). Auch zeigte sich eine signifikante Assoziation zwischen Koffeinkonsum (88 Koffeinkonsumenten vs. 26 Nicht-Konsumenten) und Genotyp ($\chi^2(1) = 5.90, p = .02$) mit einer 3.1-fach erhöhten Rate, als Nicht-Konsument im Vergleich zu Koffeinkonsumenten ein *ADORA2A* 1976TT Risikogenotypträger zu sein. Die fehlenden Assoziationen zwischen Koffeinkonsum und Geschlecht ($\chi^2(1) = 1.80, p = .13$), zwischen Koffeinkonsum und Interventionsbedingung ($\chi^2(1) = .01, p = .55$) sowie zwischen HRV- und AS-Gruppenzugehörigkeit ($\chi^2(1) = .32, p = .57$), HRV und Genotyp ($\chi^2(1) = .04, p = .85$), HRV und Bedingung ($\chi^2(1) = 0, p = 1.00$) sowie HRV und Geschlecht ($\chi^2(1) = 1.75, p = .19$) stimmen ebenfalls mit den Ergebnissen des emotionspotenzierten Startleexperiments überein.

Tabelle 2: Deskriptive Daten: PPM-Experiment (N = 114)

Intervention		Koffein (300 mg Koffeinzitrat)	Placebo		Gesamt	
Genotyp		ADORA2A TT Risikogenotyp	ADORA2A CC/CT Nicht- Risikogenotyp	ADORA2A TT Risikogenotyp	ADORA2A CC/CT Nicht- Risikogenotyp	
Geschlecht	Männer	N = 14 ASI = 13.00 (6.18) Alter = 27.74 (4.85) KK = 99	N = 14 ASI = 12.93 (6.04) Alter = 27.92 (5.54) KK = 140	N = 14 ASI = 14.21 (7.59) Alter = 27.54 (8.51) KK = 141	N = 15 ASI = 13.93 (5.93) Alter = 25.65 (4.77) KK = 140	N = 57 ASI = 13.53 (6.31) Alter = 27.18 (6.00) KK = 130
	Frauen	N = 14 ASI = 14.00 (4.28) Alter = 25.04 (7.08) KK = 112	N = 16 ASI = 10.56 (7.51) Alter = 26.07 (3.10) KK = 114	N = 13 ASI = 15.46 (6.85) Alter = 24.12 (3.25) KK = 112	N = 14 ASI = 12.07 6.31) Alter = 28.86 (9.55) KK = 96	N = 57 ASI = 12.89 (6.50) Alter = 26.06 (6.39) KK = 109
Gesamt		N = 28 ASI = 13.50 (5.24) Alter = 26.39 (6.12) KK = 105	N = 30 ASI = 11.67 (6.85) Alter = 26.93 (4.42) KK = 125	N = 27 ASI = 14.81 (7.13) Alter = 25.89 (6.64) KK = 127	N = 29 ASI = 13.03 (6.08) Alter = 27.20 (7.51) KK = 120	N = 114 ASI = 13.21 (6.38) Alter = 26.62 (6.19) KK = 119

ASI = Mittelwert des Anxiety Sensitivity Index (SD); Durchschnittliches Alter in Jahren (SD); KK = durchschnittlicher Koffeinkonsum in mg pro Tag; SD = Standardabweichung.

Weitere univariate ANOVAs ergaben, dass weder das Alter (alle $F(1,111) < .50, p > .50$), noch die AS (alle $F(1,111) < 1.90, p > .17$) signifikant zwischen den Genotyp- und Interventionsgruppen variierten. Auch in dieser Stichprobe lag die mittlere AS unter dem zu erwartenden Mittelwert von 19.01 einer nicht klinischen Population (Mittlere AS: 13.43 (SD = 6.53); Bereich: 3-35; Median = 13) (vgl. Kapitel 4.1.1).

4.2.2 EMG Startlemessung

(1) Habituationseffekte

In der Kontrollstartle Bedingung konnten signifikante Habituationseffekte für den Faktor Zeit festgestellt werden ($F(1,106) = 20.68, p < .001$): Die mittlere Startlemagnitude nahm vom ersten zum zweiten Messzeitpunkt signifikant ab ($t(113) = 4.57, p < .001$) (hierbei musste eine

weitere Versuchsperson ausgeschlossen werden, weil aufgrund mehrerer aufeinanderfolgender Nullreaktionen kein Mittelwert für eines der beiden Intervalle berechnet werden konnte (siehe Methodenkapitel 3.9). Es zeigten sich keine Genotyp- oder Interventionseffekte bzw. Genotyp X Intervention Interaktionseffekte auf die Kontrollstartle hinsichtlich der Zeit (T1 vs. T2) (alle $F(1,106) < 1.92, p > .16$).

(2) Kontrollstartle

Es ergab sich ein signifikanter Geschlechtseffekt auf die Kontrollstartle ($F(1,106) = 4.81, p = .03$), mit höheren mittleren Startlemagnituden bei Männern im Vergleich zu Frauen ($t(112) = 2.15, p = .03$). Keine weiteren Haupt- oder Interaktionseffekte wurden signifikant (alle $F(1,106) < 1.04, p > .31$).

(3) Prepulse Modifikation (PPM)

Die ANOVA für abhängige Stichproben ergab einen signifikanten Effekt der ISI-Bedingungen (60 ms, 120 ms, 240 ms, 480 ms, 2000 ms) auf die Startlemodifikation ($F(4,424) = 70.79, p < .001$). Post-hoc konnte eine signifikante prozentuale Abnahme der Startleinhibition mit steigendem ISI beobachtet werden (jedes $t(113) > |2.27|, p < .03$), wobei sich jedoch die Intervallbedingungen 240 ms und 480 ms nicht signifikant voneinander unterschieden ($t(113) = 1.31, p = .19$). Außerdem war die PPI beim ISI von 60 ms signifikant niedriger als bei 120 ms ($t(113) = |2.27|, p = .03$).

Zudem konnte ein komplexer Vierfachinteraktionseffekt zwischen Genotyp, Intervention, Geschlecht und ISI auf die Startlemodifikation beobachtet werden ($F(4,424) = 4.48, p = .001$). Um die Vierfachinteraktion herunterzubrechen und besser zwischen Prepulse Inhibition (PPI) und Prepulse Fazilitation (PPF) unterscheiden zu können, wurden die Daten im Folgenden separat für die einzelnen ISI-Bedingungen analysiert.

60 ms ISI-Bedingung

Es konnte eine signifikante Genotyp X Geschlecht Interaktion ($F(1,106) = 5.56, p = .02$) mit etwas schlechterer Inhibition bei weiblichen *ADORA2A* TT Risikogenotypträgern im Vergleich zu entsprechenden männlichen TT Genotypträgern gefunden werden ($t(53) = 1.93, p = .058$). Für die *ADORA2A* CC/CT Nicht-Risikogenotypgruppe wurden keine signifikanten Geschlechtseffekte gefunden ($t(57) = |1.46|, p > .14$).

120 ms ISI-Bedingung

Es ergab sich eine signifikante Intervention X Genotyp X Geschlecht Interaktion ($F(1,106) = 6,76, p = .01$): In der Koffeinbedingung zeigten weibliche *ADORA2A* TT Risikogenotypträger schlechtere Inhibitionseffekte als männliche TT Genotypträger ($t(26) = 2.26, p = .03$) (**Abbildung 7**). In der Placebobedingung gab es weder für die *ADORA2A* TT Risikogenotypgruppe ($t(25) = .43, p = .67$) noch für die *ADORA2A* CC/CT Nicht-Risikogenotypgruppe und unabhängig von der Interventionsbedingung signifikante Effekte (beide $t(28) < 1.48, p > .14$).

240 ms ISI-Bedingung

Die Ergebnisse für die ISI von 240 ms stimmen mit denen der ISI von 120 ms überein. So konnte ebenfalls eine signifikante Intervention X Genotyp X Geschlecht Interaktion gefunden werden ($F(1,106) = 6,91, p = .01$). Es zeigte sich in der Koffeinbedingung eine verminderte PPI bei *ADORA2A* TT Risikogenotypträgerinnen im Vergleich zu *ADORA2A* TT Risikogenotypträgern ($t(26) = 2.63, p = .01$), wogegen in der Placebobedingung weder Geschlechtsunterschiede in der *ADORA2A* TT Risikogenotypgruppe ($t(25) = .48, p = .64$) noch der *ADORA2A* CC/CT Nicht-Risikogenotypgruppe unabhängig von der Interventionsbedingung gefunden werden konnten (beide $t(28) < 1.90, p > .07$).

480 ms ISI-Bedingung

In dieser Bedingung konnten keine signifikanten Haupt- oder Interaktionseffekte gefunden werden (alle $F(1,106) < 2,81, p > .10$).

2000 ms ISI-Bedingung

In der PPF-Bedingung mit einer ISI von 2000 ms konnte lediglich ein Geschlechtstrend ($F(1,106) = 3,10, p = .08$) ohne signifikante Mittelwertsunterschiede zwischen Männern und Frauen ($t(112) = 1.72, p = .88$) identifiziert werden.

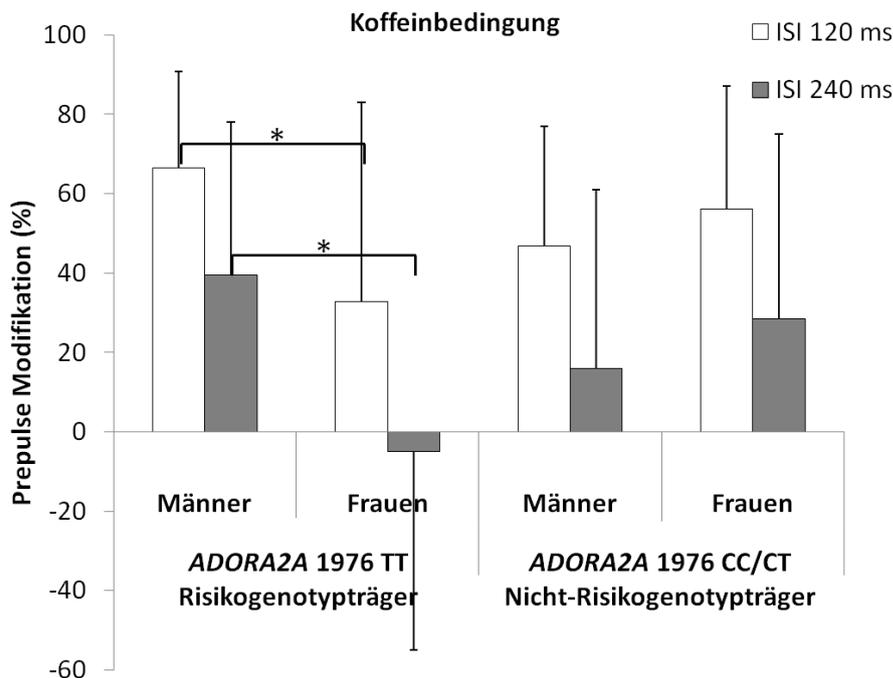


Abbildung 7: Signifikanter Genotyp X Intervention X Geschlecht Effekt bei ISI 120 ms und ISI 240 ms

Mittelwerte und Standardabweichungen der mittleren Prepulse Modifikation (%) für Interstimulus Intervalle (ISI) von 120 ms und 240 ms, getrennt nach Genotypgruppen und Geschlecht; * signifikante Mittelwertsunterschiede bei $\alpha < .05$

(4) Explorative Datenanalyse bezüglich der HRV

Zehn Versuchspersonen mussten aufgrund von technischen Messartefakten aus der Analyse ausgeschlossen werden. In beiden HRV-Gruppen (Median-Split) konnten signifikante Habituationseffekte (niedrige HRV: $F(1,49) = 7.23$; $p = .01$; hohe HRV: $F(1,47) = 11.16$; $p = .002$) mit signifikant abnehmenden Startlemagnituden vom ersten zum zweiten Messzeitpunkt (niedrige HRV: $t(56) = 3.05$, $p = .003$; hohe HRV: $t(54) = 3.78$, $p < .001$) beobachtet werden. In der hohen HRV Gruppe zeigte sich zusätzlich noch eine Zeit X Genotyp X Bedingung Interaktion ($F(1,47) = 6.06$, $p < .02$) mit signifikant abnehmenden Startlemagnituden ($T1 > T2$) innerhalb der ADORA2A TT Risikogenotypgruppe unter Koffein ($t(11) = 3.64$, $p < .01$), nicht jedoch unter Placebo ($t(13) = .87$, $p = .40$), und ebenfalls signifikant abnehmenden Startlemagnituden innerhalb der ADORA2A CC/CT Nicht-Risikogenotypgruppe unter Placebo ($t(12) = 2.81$, $p = .02$), nicht jedoch unter Koffein ($t(15) = 1.02$, $p = .33$) (siehe **Abbildung 8**).

Es zeigten sich in keiner der beiden HRV Gruppen signifikante Genotyp- oder Interventionseffekte bzw. Genotyp X Intervention Interaktionen auf die Kontrollstartle (niedrige HRV: alle $F(1,57) < 2.67, p > .10$; hohe HRV: alle $F(1,55) < 2.63, p > .11$).

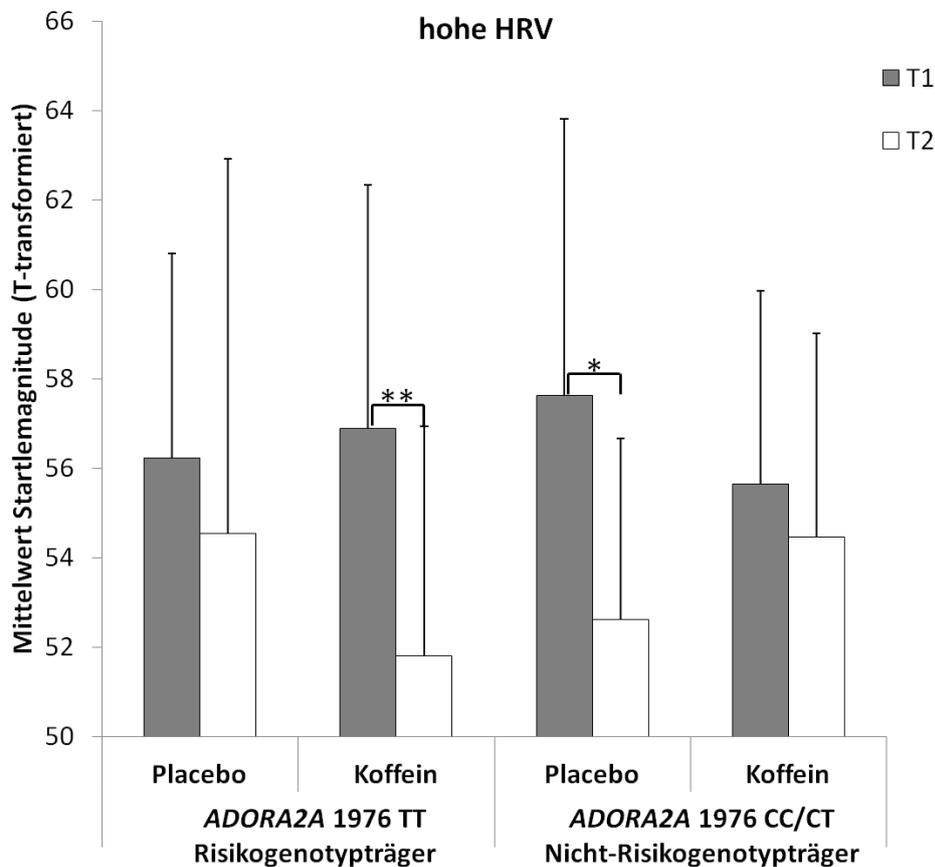


Abbildung 8: Signifikante Zeit X Genotyp X Bedingung Interaktion in der hoch-HRV-Gruppe
Mittelwerte und Standardabweichungen der Kontrollstartlemagnituden zum Zeitpunkt T1 (erste Versuchshälfte) und T2 (zweite Versuchshälfte), getrennt nach Genotypgruppen und Versuchsbedingungen; * signifikante Mittelwertsunterschiede bei $\alpha < .05$; ** signifikante Mittelwertsunterschiede bei $\alpha < .01$

Prepulse Modifikation (PPM)

Die ANOVAs für abhängige Stichproben ergaben in beiden HRV Gruppen einen signifikanten ISI-Bedingungseffekt (60 ms, 120 ms, 240 ms, 480 ms, 2000 ms) auf die Startlemodifikation (niedrige HRV: $F(4,196) = 35.36, p < .001$; hohe HRV: $F(4,188) = 26.25, p < .001$). Post-hoc konnte für beide HRV Gruppen zwischen ISI 60 ms und ISI 120 ms bzw. zwischen ISI 240 ms und ISI 480 ms kein signifikanter Unterschied in der PPI gefunden werden (niedrige HRV: beide $t(56) < |1.78|, p > .08$; hohe HRV: beide $t(54) < |1.60|, p > .11$), während es zwischen ISI 120 ms und ISI 240 ms bzw. zwischen ISI 480 ms und ISI 2000 ms zu einer signifikanten Reduktion der Startlereaktion kam (niedrige HRV: beide $t(56) > 5.38, p < .001$; hohe HRV: beide

$t(54) > 3.71, p < .001$). Nur in der hohen HRV Gruppe konnte zudem ein komplexer Vierfachinteraktionseffekt zwischen Genotyp, Intervention, Geschlecht und ISI auf die Startlemodifikation beobachtet werden ($F(4,188) = 4.26, p = .004$). Die Vierfachinteraktion wurde im Folgenden separat für jedes ISI analysiert. Es ergaben sich keine signifikanten Effekte für die ISIs 60 ms ($F(1,55) < 2.46, p > .12$), 480 ms ($F(1,55) < 3.47, p > .07$) und 2000 ms ($F(1,55) < 3.19, p > .08$). Eine signifikante Geschlecht X Genotyp X Bedingung Interaktion ergab sich dagegen bei Probanden mit hoher HRV sowohl für ISI 120 ms ($F(1,55) = 4.12, p < .05$) als auch für ISI 240 ms ($F(1,55) = 8.28, p < .01$). Post-hoc t-Tests ergaben lediglich einen Trend für *ADORA2A* TT Risikogenotypträger unter Koffein mit reduzierter Inhibition bei Frauen im Vergleich zu Männern ($t(10) = 2.13, p = .059$).

(5) Angstsensitivität (AS)

Eine separate Datenanalyse für hohe ($ASI \geq 13$) und niedrige AS ($ASI < 13$) Gruppen (Median-Split) ergab in beiden Fällen signifikante Habituationseffekte (niedrige AS: $F(1,48) = 10.76; p = .002$; hohe AS: $F(1,50) = 4.87; p = .01$) mit niedrigeren Startlemagnituden zum zweiten Messzeitpunkt im Vergleich zum ersten (niedrige AS: $t(55) = 4.04, p < .001$; hohe AS: $t(57) = 2.55, p = .01$).

Hinsichtlich der Kontrollstartle gab es keine signifikanten Ergebnisse (niedrige AS: alle $F(1,48) < 1.44; p > .23$; hohe AS: alle $F(1,50) < 3.26; p > .08$).

Es gab einen signifikanten Haupteffekt der ISI-Bedingungen in beiden AS-Gruppen (ISI 60 ms = 120 ms > 240 ms = 480 ms > 2000 ms; niedrige AS: $F(4,192) = 32.99; p < .001$; hohe AS: $F(4,200) = 30.83; p < .001$) mit jeweils keinen Unterschieden zwischen ISI 60 ms und ISI 120 ms (niedrige AS: $t(55) = -1.56, p = .12$; hohe AS: $t(57) = -1.64, p = .11$) sowie ISI 240 ms und ISI 480 ms (niedrige AS: $t(55) = 1.29, p = .21$; hohe AS: $t(57) = .53, p = .60$) und höherer Inhibition bei ISI 120 ms im Vergleich zum ISI 240 ms (niedrige AS: $t(55) = 7.42, p < .001$; hohe AS: $t(57) = 5.42, p < .001$) sowie beim ISI 480 ms im Vergleich zu ISI 2000 ms (niedrige AS: $t(55) = 4.38, p < .001$; hohe AS: $t(57) = 5.05, p < .001$). In der hohen AS-Gruppe wurde außerdem eine signifikante Interaktion zwischen ISI-Bedingungen und Interventionsgruppen ($F(4,200) = 2.85; p = .03$) mit eingeschränkter PPF in der 2000 ms Intervallbedingung unter Koffein im Vergleich zu Placebo ($t(56) = |2.16|, p = .04$) beobachtet (**Abbildung 9**). Dagegen gab es keine Interventionseffekte in der niedrigen AS-Gruppe ($F(2,192) < .25; p > .86$). In keiner AS-Gruppe gab es signifikante Genotyp- (niedrige AS: $F(4,192) = 1.08; p = .37$; hohe AS: $F(2,200) = .19; p = .95$) oder Geschlechtseffekte (niedrige AS: $F(4,192) = .89; p = .47$; hohe AS: $F(2,200) = 1.44; p = .22$).

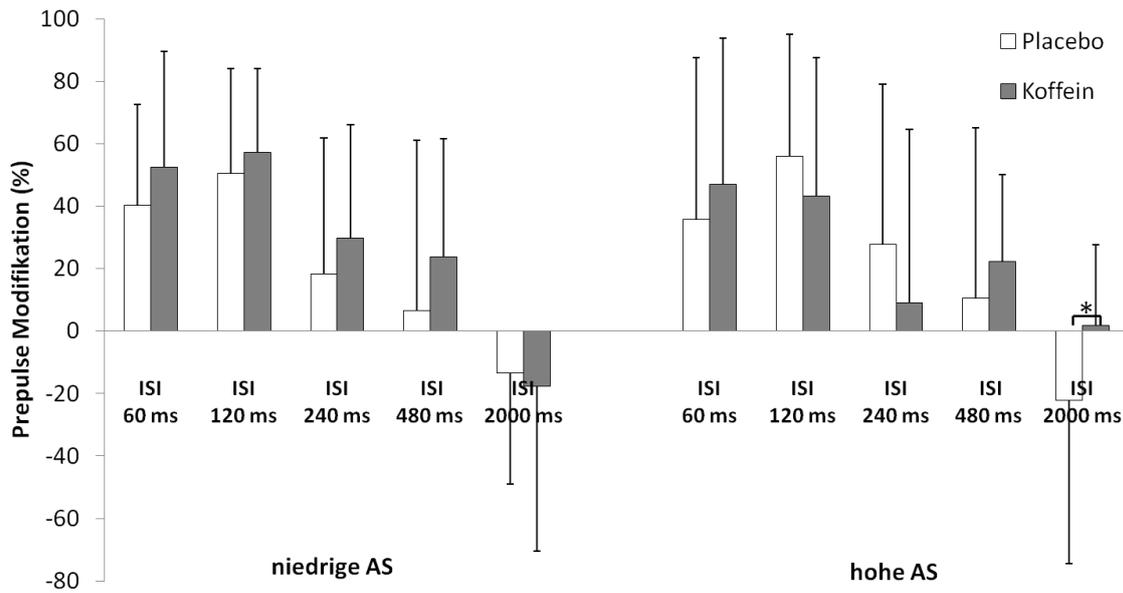


Abbildung 9: Signifikante ISI X Intervention Interaktion bei Probanden mit hoher AS

Mittelwerte und Standardabweichungen der mittleren Prepulse Modifikation (%) für Interstimulus Intervalle (ISI) von 60 ms, 120 ms, 240 ms, 480 ms und 2000 ms, getrennt AS-Gruppen und Versuchsbedingung; * signifikante Mittelwertsunterschiede bei $\alpha < .05$

4.3 SUBJEKTIVE ANGSTMAßE

4.3.1 Stimmungsfragebögen

Es konnte ein signifikanter Effekt der Messzeitpunkte (T1-T4) auf die VAS Angstratings beobachtet werden ($F(3,303) = 10.09, p < .001$). Dabei kam es vom ersten (vor Kapsleinnahme) zum zweiten Messzeitpunkt (1 h nach Kapsleinnahme) zu einem signifikanten Angstabfall ($t(108) = 2.26, p < .03$), vom zweiten zum dritten Messzeitpunkt (nach dem emotionspotenzierten Startleexperiment ca. 2 h nach Kapsleinnahme) zu einer signifikanten Angststeigerung ($t(108) = -4.53, p < .001$) und zwischen dem dritten und vierten Messzeitpunkt (nach dem Prepulse Modifikation Experiment) zu einer erneuten Abnahme der Angst ($t(108) = -4.53, p < .001$). Außerdem ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen dem ersten und dritten ($t(108) = -1.72, p = .09$) und dem zweiten und vierten Angstrating ($t(108) = 1.21, p = .23$), dafür aber einen signifikanten Angstabfall zwischen dem ersten und vierten Angstrating ($t(108) = 2.73, p < .01$). Genotyp-, Interventions- oder Genotyp X Intervention Effekte auf die VAS Angstratings konnten nicht eruiert werden (alle $F(3,303) < 2.23, p > .92$). Probanden mit hoher und niedriger AS zeigten eine gleiche Angstverteilung (T1 = T2 < T3 > T4) mit keinen

signifikanten Unterschieden zwischen den ersten beiden Messzeitpunkten (niedrige AS: $t(50) = 1.90, p > .06$; hohe AS: $t(57) = 1.35, p > .18$), jedoch einem signifikanten Angstanstieg zwischen T2 und T3 (niedrige AS: $t(50) = -2.79, p < .01$; hohe AS: $t(57) = -3.56, p = .001$), und einem erneuten Angstabfall zwischen T3 und T4 (niedrige AS: $t(50) = 3.05, p < .01$; hohe AS: $t(57) = 4.56, p < .001$). Ebenfalls gab es in beiden AS-Gruppen keinen signifikanten Unterschied im Angstrating zwischen T1 und T3 bzw. T2 und T4 (niedrige AS: beide $t(50) < |.73|, p > .47$; hohe AS: beide $t(57) < |1.70|, p > .10$). Während es in der Gruppe mit niedriger AS zu einem signifikanten Angstabfall vom ersten zum letzten Messzeitpunkt gekommen ist ($t(50) = 2.10, p < .04$), gab es bei Probanden mit hoher AS keinen signifikanten Unterschied zwischen T1 und T4 ($t(57) = 1.78, p = .08$).

Die Messzeitpunkte hatten ebenfalls einen signifikanten Haupteffekt auf die POMS Subskala "Angst und Depression" ($F(3,303) = 10.09, p < .001$) und zeigten das gleiche Muster wie dies bei den VAS Angstratings der Fall war (T1 > T2 < T3 > T4: alle $t(108) > |5.76|, p < .001$). Gleiches galt für die beiden AS-Gruppen (niedrige AS: $F(3,129) = 10.55, p < .001$; alle $t(51) = |4.17|, p < .001$; hohe AS: $F(3,150) = 9.81, p < .001$; alle $t(58) > |3.97|, p < .001$). Außerdem ergab sich eine signifikante Messzeitpunkt X Genotyp X Bedingung Interaktion ($F(3,303) = 4.93, p = .01$), die bei Probanden mit hoher AS auch als Trend gezeigt werden konnte ($F(3,150) = 3.21, p = .054$), nicht jedoch bei Probanden mit niedriger AS ($F(3,129) = 2.96, p \geq .07$). Post-hoc Analysen zeigten nur in der *ADORA2A* TT Risikogenotypgruppe unter Placebo keine signifikanten Angstratings für die ersten drei Messzeitpunkte (T1 = T2 = T3: beide $t(25) < |1.82|, p > .08$; T3 > T4: $t(25) = 3.31, p = .003$), während sich in allen anderen Subgruppen dasselbe Muster wie in der Gesamtstichprobe wiederfand (T1 > T2 < T3 > T4; Risikogenotyp und Koffein: alle $t(27) > |4.92|, p < .001$; Nicht-Risikogenotyp und Placebo: alle $t(27) > |2.25|, p \leq .03$; Nicht-Risikogenotyp und Koffein: alle $t(26) > |2.54|, p < .02$). Post-hoc Analysen für den Messzeitpunkt X Genotyp X Bedingung Trendeffekt bei Probanden mit hoher AS zeigten wie die Gesamtstichprobe ebenfalls in der *ADORA2A* TT Risikogenotypgruppe unter Placebo keine signifikanten Angstratings für die ersten drei Messzeitpunkte, jedoch einen signifikanten Angstabstieg zum vierten Messzeitpunkt (T1 = T2 = T3: beide $t(16) < |.18|, p > .09$; T3 > T4: $t(25) = 2.46, p = .03$). Alle anderen Subgruppen zeigten anders als in der Gesamtstichprobe unterschiedliche Verlaufsmuster im Angstrating mit teilweise signifikanten und teilweise nicht signifikanten Unterschieden (Daten nicht gezeigt).

4.3.2 Evaluation der Bilder (mit Panikbildern)

Die Beurteilungen auf der Valenzskala entsprachen in der Gesamtstichprobe (siehe **Abbildung 10**) den a priori Kategorien (positiv > neutral > panikrelevant > negativ; $F(3,291) = 1941.15, p < .001$; alle $t(104) > |26.42|, p < .001$). Es gab keine signifikanten Haupt- oder Interaktionseffekte des Genotyps oder der Intervention auf die Valenzbeurteilungen (alle $F(3,291) < 2.29, p > .11$). Die Arousalbeurteilungen fielen signifikant hinsichtlich der Bildkategorien aus (negativ > positiv > panikrelevant > neutral; $F(3,291) = 697.57, p < .001$; alle $t(104) > |5.66|, p < .001$). Es fanden sich keine weiteren signifikanten Haupt- oder Interaktionseffekte des Genotyps oder der Intervention auf die Arousalbeurteilungen (alle $F(3,291) < 2.26, p > .08$).

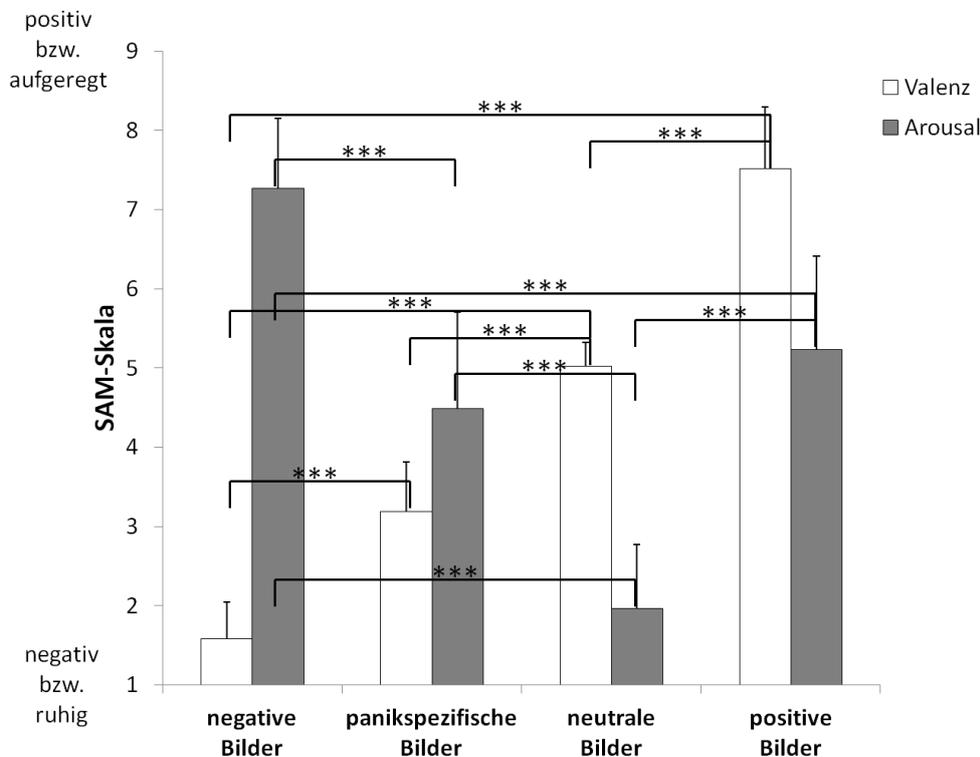


Abbildung 10: Valenz- und Arousalbewertungen der Bilder in der Gesamtstichprobe
Mittelwerte und Standardabweichungen der Bildbeurteilungen für Valenz und Arousal; *** signifikante Mittelwertsunterschiede bei $\alpha < .001$

4.3.3 Bildbetrachtungszeiten

Die durchschnittliche Bildbetrachtungszeit war unter Koffein signifikant länger als unter Placebo ($F(1,104) = 5.56, p = .02$; $t(102) = 2.29, p = .02$), was jedoch nur bei Probanden mit geringer AS wiederholt gezeigt werden konnte ($F(1,49) = 5.37, p < .02$; $t(47) = -2.77, p < .01$),

nicht bei Probanden mit hoher AS ($F(1,47) < 1.25, p > .27; t(53) = -.78, p = .44$) (siehe **Abbildung 11**). Bei zusätzlicher Unterscheidung der einzelnen Bildkategorien (negativ, panikrelevant, neutral, positiv) ergab die durchschnittliche Bildbetrachtungszeit keinen signifikanten Effekt auf Bildkategorien, Geschlecht, Bedingung oder Genotyp bzw. auf die jeweiligen Interaktionen zwischen diesen Faktoren (alle $F(3,288) < 1.27, p > .28$). Dasselbe Ergebnis zeigte sich auch bei Probanden mit niedriger AS (alle $F(3,123) < 2.64, p > .06$). Bei hoch ängstlichen Probanden konnte ein Geschlechtstrend ohne signifikante post-hoc *t*-Tests beobachtet werden ($F(3,141) = 2.62, p = .056; t(53) < |1.39|, p < .17$). Außerdem zeigte sich in der hoch AS-Gruppe ein Genotyp X Bedingung Trend ($F(3,141) = 2.59, p = .058$): *ADORA2A* TT Risikogenotypträger zeigten unter Koffein keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Bildkategorien (alle $t(12) < |.97|, p > .35$), jedoch signifikant erhöhte Bildbetrachtungszeiten für panikrelevante Bilder im Vergleich zu negativen Bildern in der Placebobedingung ($t(17) = |2.17|, p = .04$). *ADORA2A* CC/CT Nicht-Risikogenotypträger zeigten dagegen keine signifikanten Bildbetrachtungsunterschiede in der Placebobedingung (alle $t(11) < |1.73|, p > .11$), jedoch signifikant längere Bildbetrachtungszeiten in der Koffeinbedingung bei panikrelevanten und neutralen Bildern gegenüber positiven Bildern (beide $t(11) > 2.28, p < .05$).

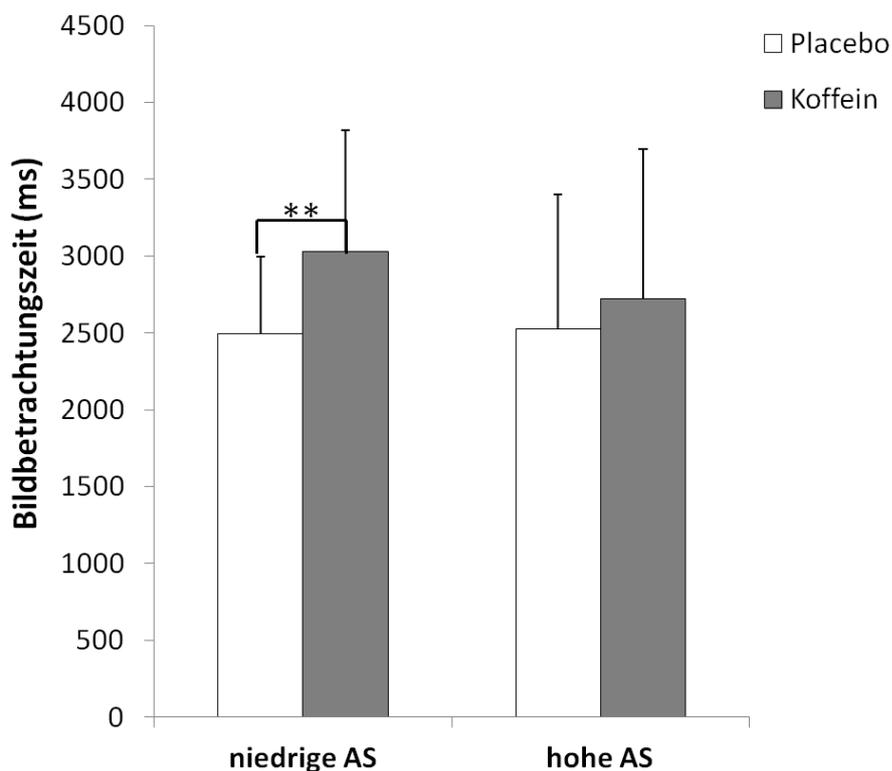


Abbildung 11: Koffein X Bildbetrachtungszeit Effekt bei wenig angstsensitiven Probanden
Mittelwerte und Standardabweichungen der Bildbetrachtungszeiten unter Placebo bzw. Koffein und getrennt für AS-Gruppen; ** signifikante Mittelwertsunterschiede bei $\alpha < .01$

5 DISKUSSION

5.1 EMOTIONSPOTENZIERTER STARTLEREFLEX

In der vorliegenden Studie zum emotionspotenzierten Startlereflex konnten wir einen interaktiven Effekt von genetischen Faktoren (*ADORA2A* 1976TT Risikogenotyp), biochemischen Faktoren (Koffeinintervention) und angstbezogenen (bzw. panikspezifischen) emotionalen Reizen auf die Startlemagnitude als psychophysiologischem Angstparameter beobachten: *ADORA2A* 1976TT Risikogenotypträger scheinen emotionale Reize generell dysfunktional zu verarbeiten, was sich in dieser Studie daran zeigt, dass sie unter Placebo – d.h. unter Kontrollbedingungen – für negative und neutrale Bilder im Vergleich zu positiven Bildern gleichwertig erhöhte Startlemagnituden aufwiesen. Dieses Ergebnis deutet auf eine undifferenzierte Potenzierung der Startlemagnitude bei negativen und neutralen Reizen als angstspezifisches Maß in genetischen Risikopopulationen hin. Auch zahlreiche andere Studien konnten dies auf ähnliche Weise belegen, in denen eine erhöhte Startle- oder Gehirnaktivierung sowohl bei der Verarbeitung negativer als auch neutraler Reize gezeigt werden konnte (Armbruster et al., 2010; Bernat et al., 2006; Bradley et al., 2001; Rosen und Donley, 2006). Besonders deutlich wurde dies bei Patienten mit sozialer Phobie (Yoon und Zinbarg, 2007), die neutrale Reize als ambivalent oder ungewiss und damit potentiell gefahrassoziert wahrnahmen.

Gemäß der a priori Hypothese eines synergistischen Effekts des *ADORA2A* 1976TT Risikogenotyps mit Koffein auf die Startlereaktion bei negativen emotionalen Reizen konnten die höchsten Startlemagnituden auf negative Bilder bei *ADORA2A* 1976TT Risikogenotypträgern nach Koffeinkonsum beobachtet werden, wobei Koffein einen signifikanten Kontrast zwischen negativen und neutralen Reizen bewirkte. Reziprok zeigen *ADORA2A* 1976CC/CT Nicht-Risikogenotypträger in der Koffeinbedingung hohe Startlemagnituden für negative und neutrale Bilder, wohingegen unter Placebo – wie in einem emotionspotenzierten Startleparadigma bei gesunden Probanden zu erwarten – ein gradueller Anstieg der Startlereaktion von positiven zu neutralen zu negativen emotionalen Reizen beobachtet werden konnte. Probanden, die entweder Träger des *ADORA2A* 1976TT Risikogenotyps waren oder als *ADORA2A* 1976CC/CT Nicht-Risikogenotypträger Koffein bekamen, reagierten also auf negative und neutrale Reize mit ähnlicher physiologischer Erregung und somit auch undifferenzierten Startlemagnituden. In Übereinstimmung mit dem hypothetisierten multifaktoriellen Risikomodell potenzierte dagegen

Koffein in Synergie mit dem *ADORA2A* 1976TT Risikogenotyp die Startlereaktion spezifisch für negative emotionale Reize.

Die aktuelle Studie erweitert die bisherigen genetischen und pharmakologischen Befunde zu Assoziationen des *ADORA2A* 1976T Allels mit Panikstörung (Deckert et al., 1998; Hamilton et al., 2004; Hohoff et al., 2010) und zu anxiogenen Koffeinwirkungen (Boulenger et al., 1984; Charney et al., 1985), die teilweise auch durch den *ADORA2A* 1976TT Risikogenotyp moduliert werden (Alsene et al., 2003; Childs et al., 2008; Rogers et al., 2010), um den dritten Faktor der emotionalen Reizverarbeitung. Hierdurch konnte mit der vorliegenden Arbeit ein multifaktorielles Risikomodell für Angst postuliert und konkret für das adenosinerge System gezeigt werden. Die Potenzierung des Startlereflexes durch negative Bilder wurde bereits in vorangehenden Studien mit potenzieller Bedrohung und somit auch mit Furcht sowie mit Verhaltenshemmung, der Tendenz zu Rückzug und Vermeidung unbekannter Situationen assoziiert gefunden (Cook et al., 1992; Grillon und Baas, 2003; Hawk und Kowmas, 2003; Koch, 1999). Auf Grundlage dieses experimentellen Angstmodells weisen die vorliegenden Daten zum ersten Mal auf eine mehrdimensionale Interaktion dieser drei Risikofaktoren auf genetischer (*ADORA2A* 1976TT Genotyp), biochemischer (Koffein) und neuropsychologischer Ebene emotionaler Verarbeitungsprozesse (angstbezogene emotionale Stimuli) auf den Startlereflex als einen objektiven intermediären Phänotyp von Angststörungen hin.

5.2 PREPULSE-MODIFIKATION-PARADIGMA

Auch der zweite Studienabschnitt zur Prepulse Modifikation basierte auf 1) genetischen Befunden von Assoziationen des *ADORA2A* 1976T Risikoallels mit Panikstörung (z.B. Deckert et al., 1998; Hamilton et al., 2004; Hohoff et al., 2010) und 2) Studien zu biochemischen Einflüssen von Koffein auf anxiogene Reaktionen (z.B. Boulenger et al., 1984; Charney et al., 1985) sowie deren Interaktion mit dem *ADORA2A* 1976TT Risikogenotyp (Alsene et al., 2003; Childs et al., 2008; Rogers et al., 2010). Ergänzend zum oben beschriebenen emotionspotenzierten Startleexperiment wurden in den aktuell besprochenen zweiten Teil des Experiments nicht emotionale, sondern frühe Informationsverarbeitungsprozesse integriert, welche mit Hilfe des PPM-Paradigmas als dritter Risikofaktor in einem mehrstufigen Risikomodell von Angst operationalisiert wurden (z.B. Ludewig et al., 2005; Ludewig et al., 2002).

In Abhängigkeit vom jeweiligen ISI ergaben sich unterschiedliche Genotyp-, Koffein- und Geschlechtseffekte auf die Inhibition der Startlereaktion und somit auf die Filterung

eingehender sensorischer Stimuli. Die Prepulse Inhibition (PPI) zu dem frühesten Zeitintervall von 60 ms war beispielsweise nicht durch Koffein beeinflusst, sondern durch Genotyp und Geschlecht, wobei weibliche *ADORA2A* 1976TT Risikogenotypträger im Vergleich zu männlichen *ADORA2A* 1976TT Homozygoten defizitäre Inhibitionsmechanismen aufwiesen. Diese Verschlechterung der PPI reflektiert möglicherweise die verringerte Fähigkeit, irrelevante Informationen von relevanten zu unterscheiden, was ein pathomechanistisches Element von Angststörungen darstellt (Pauli et al., 2005). Ein signifikanter Effekt von Koffein auf die PPI in Abhängigkeit von Genotyp und Geschlecht konnte erst zu etwas späteren Zeitintervallen, nämlich sowohl für 120 ms als auch für 240 ms gefunden werden: Als Reaktion auf Koffein zeigten weibliche *ADORA2A* 1976TT Risikogenotypträger eine verringerte Inhibition des Startlereflezes im Vergleich zu männlichen *ADORA2A* 1976TT Homozygoten (siehe Geschlechtsunterschiede in Kapitel 5.6).

Die hier beschriebene Reaktion von *ADORA2A* Risikogenotypträgern auf Koffein stimmt mit Ergebnissen zu eingeschränkter PPI bei Panikpatienten und ängstlichen Gesunden überein (Duley et al., 2007; Ludewig et al., 2005; Ludewig et al., 2002). Es konnte beispielsweise in einer Stichprobe nicht medizierter Panikpatienten eine schlechtere Unterdrückung irrelevanter Reize und somit eine eingeschränkte Inhibition für ISI von 30, 60, 120 und 240 ms beobachtet werden, was auf eine gestörte frühe Informationsverarbeitung hinweist (Ludewig et al., 2005). Aber auch unter Medikation mit hauptsächlich SSRIs und trizyklischen Antidepressiva (unter Ausschluss von Benzodiazepinen) ließen sich PPI-Defizite bei Panikpatienten für ISI von 30, 60 und 240 ms eruieren (Ludewig et al., 2002). Hierbei ergab eine zusätzliche Differenzierung der Panikpatienten in Gruppen mit hoher bzw. niedriger Trait-Angst stärkere Einschränkungen in der PPI bei ängstlicheren im Vergleich zu weniger ängstlichen Patienten, was Ängstlichkeit als überdauernden Risikofaktor für frühe Informationsdefizite nahelegt.

Darüber hinaus definiert das aktuelle Experiment die adenosinerge Modulation der Prepulse Inhibition auf genetischer und biochemischer Ebene genauer. Der biochemische Aspekt stimmt mit vorausgegangenen Studien überein, die eine erhöhte Reflexamplitude und eine verzögerte Habituation des akustischen Startlereflezes nach Koffeinnahme berichten (Andrews et al., 1998; Schicatano und Blumenthal, 1995). Es findet sich allerdings auch eine Studie, die keine Koffeineffekte auf die Startlemagnitude oder die PPI aufzeigen konnte, wobei die Autoren weder für mögliche Entzugserscheinungen noch den täglichen Koffeinkonsum der Probanden kontrollierten (Flaten und Elden, 1999).

Die aktuellen Ergebnisse weisen außerdem darauf hin, dass die sehr frühe Informationsverarbeitung (60 ms ISI) und die eher späte Informationsverarbeitung (480 ms ISI

und 2000 ms ISI) vermutlich nicht durch die Interaktion von Koffein, Genotyp und Geschlecht beeinflusst werden, da Koffein weder bei dem sehr kurzen noch bei den längeren Interstimulus Intervallen einen Einfluss auf PPI oder PPF hatte. Lediglich bei der mittleren Informationsverarbeitung (120 ms und 240 ms ISI) sind Koffeineinflüsse wie oben bereits beschrieben zu verzeichnen. Eine Erklärung hierfür könnte sein, dass die PPI bei ISI 120 ms am höchsten ist und einen sehr robusten Mechanismus bei diesem Zeitintervall darstellt (Braff et al., 2001b). Ab dem Zeitintervall von 120 ms könnten Aufmerksamkeitsprozesse vorherrschender werden (Conzelmann et al., 2010; Fillion et al., 1993), die anfälliger für Risikofaktoren wie Koffein in Kombination mit dem *ADORA2A* 1976TT Genotyp sein könnten. Aufmerksamkeit kann wiederum zu somatischen Missinterpretationen führen, die bei der Pathogenese von Angsterkrankungen und insbesondere der Panikstörung eine wichtige Rolle spielen (Clark, 1986). Dieser Zusammenhang könnte durch die aktuell beobachtete signifikante Interaktion von ISI und Koffein besonders bei Probanden mit hoher AS reflektiert sein (siehe unten). Bei Intervallen unter 120 ms könnten hingegen eher automatische statt willkürlicher Prozesse aktiviert sein (Braff et al., 2001b; Callaway und Naghdi, 1982), die weniger anfällig für z.B. biochemische (Koffein) Risikofaktoren sein könnten. Diese Hypothese ließe sich auf neuronaler Netzwerkebene dadurch erklären, dass Inhibitionsprozesse bei Interstimulus Intervallen von 120 ms und 240 ms primär präfrontal beeinflusst und somit eher willentlich getriggerte Mechanismen sind, während das 60 ms Intervall eher subkortikal und somit automatisch moduliert sein könnte. In Übereinstimmung mit aktuellen Erkenntnissen über PPM regulierende neuronale Netzwerke (vgl. Swerdlow et al., 2001) konnte außerdem gezeigt werden, dass Trait-Angst negativ mit der Dicke des rechten medialen orbitofrontalen Kortex (mOFC) und positiv mit dem bilateralen Volumen subkortikaler Strukturen wie des Ncl. accumbens (NAcc) korreliert (Kuhn et al., 2011). Bei Interstimulus Intervallen ab einer Länge von ca. 500 ms wird eine der PPI entgegengesetzte Reaktion, nämlich PPF, ausgelöst (siehe Braff et al., 2001b), was die fehlenden Effekte der Risikofaktoren Koffein, *ADORA2A* 1976TT Genotyp oder Geschlecht für das aktuell verwendete ISI von 480 ms, welches an der Grenze zum Übergang von PPI zu PPF liegt, erklären könnte. Der Geschlechtstrend für das ISI von 2000 ms mit tendenziell besserer PPF bei Frauen im Vergleich zu Männern stimmt mit vorliegender Literatur überein, welche aufzeigt, dass PPF bei Frauen generell besser ausfällt (siehe Braff et al., 2001b).

Hohe und niedrige AS-Gruppen unterschieden sich nicht signifikant hinsichtlich der Kontrollstartle. In der Gruppe hoch Ängstlicher zeigte sich jedoch eine signifikant schlechtere PPF (ISI 2000 ms) unter Koffein, während es in der Gruppe der wenig Ängstlichen keine signifikanten Unterschiede gab. Unabhängig vom AS-Status hatte Koffein keinen Effekt auf die Startlemagnitude, was mit vorhergehenden Studien übereinstimmt, die aufzeigen, dass Koffein

einen eher generellen Effekt auf die Habituation und keinen Effekt auf die Startleamplitude zu haben scheint (Schicatano und Blumenthal, 1994, 1995). Andere Studien konnten Koffeineffekte auf die Startlereaktivität und -amplitude finden (Mikalsen et al., 2001), verwendeten jedoch höhere Koffeindosen als in der hier durchgeführten Studie. Keine der oben genannten vorausgegangenen Studien bezog AS in die Berechnung des Einflusses von Koffein auf die Startlereaktion mit ein. In der aktuell erhobenen Gruppe von Probanden mit hoher AS hatte Koffein einen negativen Effekt auf die PPF bei einem ISI von 2000 ms, wenn Aufmerksamkeitsprozesse und somit die Sensibilität gegenüber somatischer Veränderungen vorherrschend werden. Die Literatur weist auf eine eingeschränkte Informationsverarbeitung bei hoch ängstlichen Probanden im Vergleich zu wenig Ängstlichen hin (Duley et al., 2007), wobei die aktuellen Ergebnisse insbesondere auf den Einfluss von AS, der erhöhten Sensibilität gegenüber körperlichen Symptomen der Angst (z.B. Olatunji et al., 2007), als kovariierenden Faktor bei der aufgrund stimulierender Koffeineffekte dysfunktionalen Informationsverarbeitung hinweisen. Während weder in der Gesamtstichprobe noch in beiden AS-Gruppen eine gestörte Habituation aufgrund von Koffeineffekten gefunden werden konnte, zeigte sich in der Gruppe der Probanden mit hoher HRV und somit guter Anpassungsfähigkeit an äußere Bedingungen ein signifikanter Genotyp X Intervention Effekt auf die Startlehabituation: Nur *ADORA2A* 1976CC/CT Nicht-Risikogenotypträger zeigten unter Koffein keine Habituationseffekte auf den Startlestimulus, während *ADORA2A* 1976TT Risikogenotypträger nur unter Placebo, nicht jedoch unter Koffein fehlende Habituationseffekte aufwiesen. Wie bereits im emotionspotenzierten Startleexperiment diskutiert, scheint Koffein für *ADORA2A* 1976TT Risikogenotypträger einen normalisierenden Faktor darzustellen, der im vorliegenden Fall eine Habituation der Startlereaktion sicherstellt, während diese unter Placebo ausbleibt. Der Genotyp X Intervention Effekt zeigt sich jedoch nicht in der Gruppe der Probanden mit geringer HRV, was mit einer generell mangelnden Anpassungsfähigkeit an äußerliche Faktoren erklärt werden könnte.

5.3 HABITUATIONSEFFEKTE

Bezüglich des Einflusses von Koffein auf die Habituation konnte nicht der erwartete Interaktionseffekt mit dem *ADORA2A* 1976 TT Risikogenotyp gezeigt werden. Alle Probanden zeigten sowohl im emotionspotenzierten Startleexperiment als auch im PPM-Experiment unabhängig von der Koffeinwirkung eine stetig abnehmende Startlemagnitude, wobei es im emotionspotenzierten Startleexperiment zwischen den letzten beiden Messzeitpunkten zu

keiner weiteren Reduktion der Startlemagnitude kam. In der Literatur ist der Einfluss von Koffein jedoch vor allem auf die Habituation der Startlreaktivität belegt (Geyer et al., 1982). Dennoch ließen sich subtile Habituationsunterschiede im emotionspotenzierten Startleexperiment für die letzten beiden Messzeitpunkte T3 und T4 zwischen beiden AS-Gruppen beobachten: nur geringfügig ängstliche Probanden zeigten eine kontinuierliche Habituation über alle vier Messzeitpunkte hinweg, während es bei ängstlicheren Probanden keine Habituationseffekte zwischen den letzten beiden Messungen T3 und T4 gab. Dieses Ergebnis weist darauf hin, dass Startlehabituation nicht nur von Koffeineffekten, sondern auch von AS als möglichem Risikofaktor für Panikstörung abhängig sein könnte. Das Fehlen eines eindeutigen Effekts in der vorliegenden Stichprobe könnte an der eher subtilen Koffeindosis und/oder der fehlenden Anpassung der Koffeindosis an das jeweilige Gewicht der Versuchspersonen liegen.

5.4 SUBJEKTIVE DATEN

Sowohl für die VAS als auch für die „Angst-Depression“ Subskala des POMS konnte zunächst eine Angstabnahme zwischen dem ersten Messzeitpunkt vor der Substanzeinnahme und dem zweiten Messzeitpunkt eine Stunde nach Substanzeinnahme beobachtet werden. Die leicht erhöhte Angst bei der ersten Angstmessung könnte auf Erwartungsängste kurz vor der Substanzeinnahme zurückzuführen sein, da die Zuordnung zu den Interventionsgruppen aufgrund des doppelblinden Versuchsdesigns nicht bekannt war. Nach dem emotionspotenzierten Startleexperiment – zwei Stunden nach Substanzeinnahme – kam es wieder zu einem Angstanstieg in VAS und POMS. Unabhängig von der Koffeinwirkung könnte dies auf die emotionalen IAPS Bilder zurückzuführen sein, die den Probanden fast eine Stunde lang präsentiert wurden und teilweise deutlich aversives Bildmaterial beinhalteten. Nach dem PPM-Experiment kam es zu einem erneuten Angstabfall. Insgesamt konnte zwischen dem ersten und letzten Messzeitpunkt eine Angstreduktion auf der VAS Skala beobachtet werden, die auch in der Gruppe der wenig Ängstlichen, nicht jedoch in der Gruppe der hoch Ängstlichen beobachtet werden konnte. Koffein (300 mg Koffeinzitrat) hatte hierbei insgesamt keinen signifikanten Effekt auf die subjektiven Angstdaten (VAS und POMS) wie aus früheren Studien für den Zeitraum von 60 Minuten nach Koffeineinnahme bekannt ist (Alsene et al., 2003; Childs et al., 2008). Hierfür könnte es verschiedene Gründe geben: Die aktuell verwendete Koffeindosis könnte zu niedrig gewesen sein, um subjektiv erhöhte Angstwerte abbilden zu können, da Childs und Mitarbeiter (2008) in ihrer Studie erst ab einer Dosis von 450 mg signifikant erhöhte

Angstwerte aufzeigen konnten, was auch mit anderen Studien übereinstimmt, die Angststeigerungen erst bei relativ hohen Koffeindosen berichteten (siehe Evans und Griffiths, 1991; Griffiths und Woodson, 1988). Auch ist die deutsche 35-Item Version des POMS inhaltlich nicht mit der in anderen Studien verwendeten amerikanischen Version vergleichbar (65 Items; Albani et al., 2005; McNair et al., 1992), wodurch die Analogie zu früheren Studien eingeschränkt ist. Außerdem könnte die insgesamt unterdurchschnittliche AS in der aktuellen Stichprobe (siehe Peterson und Reiss, 1992) die insgesamt niedrigen Angstwerte in VAS und POMS begründen.

Die Valenzevaluation der Bilder entsprach den a priori Bildkategorien mit steigenden Bewertungen von negativen zu panikspezifischen zu positiven und schließlich zu neutralen Bildern. Anders als erwartet und im Gegenteil zur eigenen Vorstudie an Kontrollen und Panikpatienten (siehe Kapitel 3.5.2) ergaben sich bezüglich der panikspezifischen Bilder keine Unterschiede in beiden AS-Gruppen. Ein Grund könnte der insgesamt unterdurchschnittliche AS-Wert der aktuellen Stichprobe sein (siehe Kapitel 4.1.1), der eine Differenzierung in der Valenzbeurteilung der Bilder womöglich erschwert. Außerdem ist bei der Affektmodulation des Schreckreflexes ein hohes Arousal notwendig (Bradley et al., 2006; Cuthbert et al., 1996; Muhlberger et al., 2006), was bei panikspezifischen Bildern nicht ausreichend gegeben war, weshalb sich womöglich keine Unterschiede zwischen den beiden Angstgruppen ergeben haben. Die Arousalbewertung fiel für positive und negative Bilder ebenfalls nicht wie erwartet gleich, sondern mit höheren Arousalwerten für negative Bilder aus. Panikspezifische Bilder wurden hinsichtlich des Arousals niedriger als positive, aber höher als neutrale Bilder eingestuft, was insgesamt jedoch relativ niedrig ist, zumal sich dieses Muster auch in beiden AS-Gruppen zeigt. Dies entspricht nicht den Ergebnissen der Vorstudie an Panikpatienten und gesunden Probanden, in der panikspezifische Bilder sowohl bezüglich der Valenz als auch bezüglich des Arousals signifikant mit ASI-Werten korrelierten (siehe Kapitel 3.5.2), was sich jedoch innerhalb der aktuellen eher homogenen und wenig ängstlichen Stichprobe nicht replizieren ließ. Hinsichtlich der Bildbetrachtungszeiten konnte durch Koffein im Vergleich zu Placebo ein höheres Maß an Interesse bei den Probanden hervorgerufen werden, das sich in höheren Bildbetrachtungszeiten äußerte. Dies konnte jedoch nicht bei Probanden mit höherer AS gezeigt werden, deren Bildbetrachtungszeiten sich zwischen Koffein und Placebo nicht unterschieden, was wiederum ein Hinweis auf eine dysfunktionale Differenzierungsfähigkeit bei ängstlichen Probanden sein könnte.

5.5 PANIKSPEZIFISCHES BILDMATERIAL

Panikspezifische Bilder sind innerhalb der hier vorliegenden, gesunden Stichprobe bezüglich der Valenz zwischen negativen und neutralen Reizen anzusiedeln (siehe Kapitel 4.3.2). Die Frage im Rahmen dieser Arbeit bezog sich darauf, ob es Faktoren gibt, die selbst innerhalb einer gesunden Stichprobe zu einer Potenzierung der Startlemagnitude bei panikspezifischen Bildern führen können. Um einen Referenzbereich zu gewährleisten, wurden panikspezifische Bilder im Vergleich zu negativen Bildern analysiert (negativ – panikspezifisch). Für panikspezifische Bilder wurde erwartet, dass es bezüglich des Schreckreflexes zu einer undifferenzierten Potenzierung im Vergleich zu negativen Bildern bei *ADORA2A* 1976TT Risikogenotypträgern unter Koffein kommen würde (geringer Startleunterschied). Diese Hypothese konnte nur bedingt bestätigt werden, da es bei Risikogenotypträgern unabhängig von der Interventionsbedingung zu einer undifferenzierten Startlepotenzierung zwischen negativen und panikspezifischen Bildern kam (die Startleunterschiede zwischen negativen und panikspezifischen Bildern waren unter Koffein und unter Placebo nahezu gleich, d.h. unterschieden sich nicht signifikant voneinander). In diesem Fall scheint der Risikogenotyp unabhängig von biochemischen Einflüssen einen Risikofaktor darzustellen, indem sowohl unter Koffein als auch unter Placebo ähnliche Startledifferenzen (negativ – panikspezifisch) auftraten. Bei *ADORA2A* 1976CC/CT Nicht-Risikogenotypträgern verringerte Koffein die Startledifferenz zwischen negativen und panikrelevanten Bildern, während Placebo dazu führte, dass negative Bilder - wie aufgrund der Vorstudien für die Gesamtstichprobe erwartet - deutlich höhere Startlemagnituden im Vergleich zu panikspezifischen Bildern hervorriefen. Koffein in Interaktion mit panikspezifischen Reizen scheint also nur bei *ADORA2A* 1976CC/CT Nicht-Risikogenotypträgern einen Risikofaktor darzustellen, da es hier zu einer Angleichung negativer und panikspezifischer Startlemagnituden führte und somit zu einer verringerten Differenzierungsfähigkeit zwischen diesen Bildkategorien im Vergleich zur Placebobedingung. Aufgrund des eher niedrigen Arousal und der Unspezifität für gesunde Probanden könnten panikspezifische Bilder von *ADORA2A* 1976CC/CT Nicht-Risikogenotypträgern unter Kontrollbedingungen (Placebo) ähnlich wie neutrale Bilder verarbeitet worden sein und deshalb deutlich verminderte Startlemagnituden hervorgerufen haben, während sie unter Koffein vermutlich eher ambivalent wahrgenommen wurden - wie für neutrale Bilder im Vergleich zu negativen bereits gezeigt werden konnte (Wiedemann et al., 1999) - und deshalb zu einer ähnlichen Startlepotenzierung wie negative Bilder führten. Studien zeigen außerdem, dass negative Bilder mit zu niedrigem Arousal Aufmerksamkeitsprozesse aktivieren und somit nicht genügend Aufmerksamkeitsressourcen für den Schreckton zur Verfügung stehen, was sich

wiederum in einer Inhibition der Startlreaktion zeigt (Anthony und Graham, 1985; Bradley et al., 2006).

Da die bisherigen Studien zur Verarbeitung panikspezifischer Bilder durch Panikpatienten nicht mittels emotionspotenzierter Startleparadigmen, sondern eher Bildbewertungsparadigmen oder Studien zu Erwartungsängsten bezüglich dieser Bilder objektiviert worden sind (Pauli et al., 1996; Wiedemann et al., 2001), war die Hypothese in der vorliegenden Studie bezüglich einer geringeren Differenzierung zwischen negativen und panikrelevanten Bildern für *ADORA2A* 1976TT Risikogenotypträger unter Koffein neuartig. Ein multifaktorielles Risikomodell, wie oben für die negativen Bilder beschrieben, konnte demnach für panikspezifische Bilder nicht eruiert werden, was möglicherweise daran liegt, dass panikspezifische Bilder innerhalb einer gesunden Stichprobe keine Relevanz haben, in der zudem die Gesamt-ASI-Werte unter dem zu erwartenden Wert in der gesunden Gesamtpopulation lagen. Daher ist in zukünftigen Studien eine Überprüfung der Relevanz panikspezifischen Bildmaterials in Stichproben von Patienten mit Panikstörung notwendig.

Es ist auch kritisch zu hinterfragen, ob die verwendeten Bilder tatsächlich als panikspezifisch eingestuft werden können, zumal die durchgeführten Vorstudien eine nur unzureichende Validierung anhand einer insgesamt zu geringen Stichprobe an Panikpatienten und gesunden Probanden darstellten. Da Panikattacken bei Panikpatienten von spezifischen Situationen entkoppelt sind, gestaltet sich die bildliche Darstellung möglicher angstinduzierender körperlicher Paniksymptome kompliziert und wird wahrscheinlich interindividuell unterschiedlich wahrgenommen. Da das individuelle Erleben eines Patienten die Wirkung von Bildern beeinflussen kann, wird es insgesamt schwierig sein, ein allgemein gültiges Panikbilderset zu erstellen. Dennoch ist es möglich, zentrale panikspezifische Themen aufzugreifen wie anhand von Bildern von Notfallsituationen und Rettungseinsätzen bereits gezeigt werden konnte (Pauli et al., 1996), sodass eine weiterführende Validierung der Bilder anhand von Panikpatienten vielversprechend sein könnte.

5.6 GESCHLECHTSUNTERSCHIEDE

Nachdem Angsterkrankungen bei Frauen im Vergleich zu Männern ungefähr doppelt so häufig auftreten (Gater et al., 1998; Weissman et al., 1997; Wittchen et al., 2011), wurden auch in dem vorliegenden experimentellen Angstmodell Geschlechtsunterschiede in der emotionalen und frühen Informationsverarbeitung erwartet.

Aufgrund der Tatsache, dass Frauen im Vergleich zu Männern eine generell höhere Startlepotenzierung bei stark unangenehmen Bildern zeigen (Bradley et al., 2001), wurde insbesondere für die Risikokonstellation der *ADORA2A* 1976TT homozygoten Frauen unter Koffein eine stärkere Startlepotenzierung bei negativen Bildern und entsprechend auch eine geringere Startledifferenzierung zwischen negativen und panikspezifischen Bildern im Vergleich zu Männern erwartet. Diese Hypothesen konnten jedoch nicht bestätigt werden, da die Interaktionseffekte zwischen Genotyp und Intervention bei der emotionalen Reizverarbeitung unabhängig von Geschlechtsunterschieden waren. Dies könnte jedoch auch an der geringen Stichprobe in den entsprechenden Subgruppen liegen, die die Detektion eventueller Geschlechtseffekte in Kombination mit Genotyp und Intervention aufgrund insuffizienter statistischer Power womöglich verhindert hat (Gruppengröße unter 10 Versuchspersonen).

Bezüglich der frühen Informationsverarbeitung konnten die in der Hypothese formulierten Unterschiede einer eingeschränkten Prepulse Inhibition bei *ADORA2A* 1976TT Risikogenotyp Frauen im Vergleich zu Männern unter Koffein bestätigt werden. Zusätzlich konnte für das ISI von 60 ms eine eingeschränkte Prepulse Inhibition bei weiblichen im Vergleich zu männlichen *ADORA2A* 1976TT Risikogenotypträgern gezeigt werden, die unabhängig von der Interventionsbedingung auftrat. Frauen zeigten demzufolge sowohl in der automatischen und somit subkortikalen Verarbeitung von Reizen als auch bei zusätzlicher Aktivierung von Aufmerksamkeitsprozessen und somit der präfrontalen Verarbeitung von Reizen deutliche Einschränkungen bei der Unterscheidung relevanter von irrelevanten Informationen, während das männliche Geschlecht dahingehend ein protektiver Faktor zu sein scheint. In Übereinstimmung mit aktuellen Erkenntnissen über PPM regulierende neuronale Netzwerke (vgl. Swerdlow et al., 2001) und einer erhöhten Anfälligkeit von Frauen für Angststörungen (Gater et al., 1998; Weissman et al., 1997) wird diese Hypothese vor allem durch den Befund gestützt, dass Trait-Angst negativ mit der Dicke des rechten medialen orbitofrontalen Kortex (mOFC) und positiv mit dem Volumen von subkortikalen Strukturen wie dem Ncl. accumbens (NAcc) korreliert (Kuhn et al., 2011). Die tendenziell höhere Startle Fazilitation bei Frauen im Vergleich zu Männern wurde bereits in anderen Studien als bekanntes Phänomen beschrieben (siehe Braff et al., 2001b). Der vorwiegend bei Frauen detektierte Einfluss des *ADORA2A* 1976TT Genotyps auf Defizite in der frühen Informationsverarbeitung sowie erhöhte Startlereaktionen in Abhängigkeit von Koffein und angstbezogener emotionaler Stimulation stimmt mit der erhöhten Prävalenz und Heritabilität von Angststörungen bzw. Angstsensitivität bei Frauen überein (Jang et al., 1999; Weissman et al., 1997) sowie mit genetischen Befunden, die sich vorwiegend auf weibliche Patienten mit Angst- und affektiven Erkrankungen beziehen (z.B. Deckert et al., 1999; Domschke et al., 2007; Domschke et al., 2004;

Domschke et al., 2011). Es gibt jedoch auch gegenteilige tier- und humanexperimentelle Befunde zu potenziellen Geschlechtsunterschieden bei der Reaktion auf Koffein wie z.B. eine Erhöhung der State-Angst ausschließlich bei Männern (Botella und Parra, 2003) oder ängstliches Verhalten bei männlichen, nicht aber bei weiblichen Raten (Noschang et al., 2009). Es ist deshalb wichtig, nicht nur einzelne Risikofaktoren, sondern deren Interaktion auf verschiedenen Ebenen zu betrachten wie auch in der vorliegenden Studie auf genetischer (*ADORA2A*), biochemischer (Koffein) und psychometrischer (AS) Ebene vorgenommen wurde.

Trotz der Tatsache, dass in der vorliegenden Studie Frauen mit hormoneller Kontrazeption eingeschlossen worden sind und sichergestellt wurde, dass das Experiment nicht während der Menses durchgeführt wurde, könnten dennoch hormonelle Faktoren die erfassten Daten beeinflusst haben. Aufgrund von Östrogen- und Progesteronerhöhungen während des Menstruationszyklus wird die PPI bei Frauen negativ beeinflusst (Kumari et al., 2010). Außerdem ist bekannt, dass hormonelle Kontrazeptiva Panikattacken induzieren können, was in der aktuellen Studie ebenfalls einen Angst-modifizierenden und damit konfundierenden Effekt dargestellt haben könnte (Deci et al., 1992; Ushiroyama et al., 1992). Tier- und Humanexperimente weisen zudem darauf hin, dass Geschlechtshormone im Allgemeinen und der weibliche Menstruationszyklus im Besonderen die Angstsensitivität modulieren (Nillni et al., 2012; Nillni et al., 2011a; Toufexis et al., 2006). Die potenzielle Geschlechtsspezifität des hier dargestellten mehrdimensionalen Risikomodells von Angst bedarf deshalb in Zukunft noch genauerer Analysen, beispielsweise durch das Einbeziehen zusätzlicher potenzieller Mediatoren wie z.B. der Angstsensitivität und ihrer offensichtlich mediatorischen und geschlechtsspezifischen Wirkung auf den emotionspotenzierten Startle.

5.7 ANGSTSENSITIVITÄT

Wie bereits in Kapitel 2.1.3(3) beschrieben, führen hohe ASI-Werte zu einer veränderten Verarbeitung bedrohlicher Stimuli (McNally et al., 1999; Stewart et al., 1998). Die in dieser Arbeit formulierte Hypothese, dass Ängstlichkeit zu einer Verzögerung der Startlehabituation führen sollte, konnte jedoch nicht bestätigt werden. Die berichteten Befunde einer gestörten Startlehabituation bei Panikpatienten durch Koffein (Geyer et al., 1982) konnten vermutlich aufgrund der insgesamt niedrigen Ängstlichkeit der vorliegenden Stichprobe nicht bestätigt werden. Jedoch wurde in der Gruppe der wenig ängstlichen Probanden ein deutlicherer Habituationsverlauf beobachtet, zumal es zu einem kontinuierlichen Abfall der Startlemagnitude

über alle vier Messzeitpunkte kam, während dies für die Gesamtstichprobe und auch für die Gruppe der ängstlicheren Probanden nicht gezeigt werden konnte (kein Unterschied zwischen dem dritten und vierten Messzeitpunkt). Der für die Gesamtstichprobe postulierte und auch bestätigte Genotyp X Intervention Effekt mit Startlepotenzierung bei negativen Bildern in der *ADORA2A* 1976TT Risikogenotypgruppe unter Koffein (siehe Kapitel 4.1.2(3)) konnte wie erwartet nur in der hoch AS-Gruppe, nicht aber in der Gruppe wenig Ängstlicher wiederholt gezeigt werden (siehe Kapitel 4.1.2(5)). Dies spricht für AS als potenziellen Risikofaktor bei der emotionalen Informationsverarbeitung und somit möglicherweise auch bei der Pathogenese von Angsterkrankungen.

Trotz EEG-Befunden von Panikpatienten mit undifferenziert erhöhter rechtsfrontaler Aktivierung auf negative und panikrelevante Bilder (Wiedemann et al., 1999), konnten in der vorliegenden Studie keine undifferenziert erhöhten Startlemagnituden bei negativen und panikrelevanten Bildern in Abhängigkeit von Genotyp und Intervention für hoch ängstliche Probanden gezeigt werden. Hoch ängstliche *ADORA2A* 1976TT Risikogenotypträger zeigen jedoch eine insuffiziente Differenzierungsfähigkeit zwischen neutralen und negativen Reizen unter Placebo, die durch Koffein verbessert wird. Probanden mit einer niedrigen AS schienen hierbei weniger anfällig für Risikofaktoren auf genetischer und neurobiologischer Ebene zu sein. Die Ergebnisse sprechen womöglich zum einen für die möglicherweise zu geringen AS-Werte in der vorliegenden Stichprobe und zum anderen für eine Unspezifität panikrelevanter Bilder für gesunde Probanden. Die Unspezifität der Bilder konnte auch anhand der Evaluationsergebnisse dieser Arbeit bestätigt werden, die keine Valenzunterschiede in der Bewertung panikspezifischer Bilder zwischen den beiden AS-Gruppen aufzeigen konnten. Dies steht im Widerspruch zu den eigenen Vorstudien für die Erstellung des panikspezifischen Bildmaterials (siehe Kapitel 3.5.2), die jedoch im Gegensatz zu der hier beschriebenen Stichprobe unter Einbeziehung von Panikpatienten und insgesamt ängstlicheren gesunden Probanden vorgenommen worden sind.

Angstsensitivität hatte keinen Einfluss auf subjektive Angstbewertungen wie VAS und POMS. Lediglich beim Vergleich der ersten mit der letzten VAS Angstmessung konnte bei hoch Ängstlichen kein Unterschied, bei wenig Ängstlichen und in der Gesamtstichprobe dagegen ein Angstabfall beobachtet werden. Diese subjektiven Einschätzungen könnten im Sinne von Habituationsprozessen in der subjektiven Angstwahrnehmung gedeutet werden, die bei ängstlichen Probanden im Vergleich zu nicht ängstlichen Probanden gestört zu sein scheinen. Insgesamt waren die subjektiven Angstbewertungen jedoch unbeeinflusst von Angstsensitivität wie auch Genotyp, Intervention oder Geschlecht.

Angstsensitivität hatte nicht den erwarteten Einfluss auf frühe Informationsverarbeitungsdefizite bei *ADORA2A* 1976 TT Risikogenotypträgern unter Koffein, allerdings zeigte sich in der Gruppe ängstlicher Probanden unabhängig vom Genotyp eine eingeschränkte Prepulse Fazilitation unter Koffein im Vergleich zu Placebo (ISI 2000 ms). Dies spricht für die Tatsache, dass die Informationsverarbeitung erst durch Koffein beeinflusst werden kann, wenn Aufmerksamkeitsprozesse eine Rolle spielen, was ab einem ISI von etwa 120 ms der Fall ist (s.o.). Die Tatsache, dass Koffein in der hoch AS-Gruppe jedoch nur bei der Prepulse Fazilitation, nicht jedoch der Prepulse Inhibition eine Rolle spielte, könnte auch auf die insgesamt wenig ängstliche Gesamtstichprobe zurückzuführen sein. Anzumerken ist, dass in der Gruppe der Probanden mit geringer AS keine Genotyp-, Interventions- oder Genotyp X Intervention Effekte beobachtet werden konnten.

5.8 HERZRATENVARIABILITÄT

Die Herzratenvariabilität spielt bei der Pathogenese von Angsterkrankungen eine wichtige Rolle, da bei Panikpatienten und remittierten Panikpatienten eine verminderte Herzratenvariabilität, d.h. eine verminderte Anpassungsfähigkeit an äußere Bedingungen (Cohen et al., 2000; Klein et al., 1995b; McCraty et al., 2001a; Shioiri et al., 2004; Sloan et al., 1999; Yeragani et al., 1992; Yeragani et al., 2003) festgestellt worden ist. In der aktuellen Stichprobe gesunder Probanden ohne psychiatrische Vorgeschichte konnten ebenfalls Unterschiede in der emotionalen und frühen Informationsverarbeitung zwischen Probanden mit hoher und niedriger HRV beobachtet werden. Allgemein zeigten sich bei Probanden mit hoher HRV mehr signifikante Interaktionseffekte im Vergleich zu Probanden mit niedriger HRV. Im konkreten Fall der emotionalen Informationsverarbeitung zeigte sich nur bei Probanden mit hoher HRV ein signifikanter Geschlechtseffekt auf die Bildkategorien: Wie in der Gesamtstichprobe konnte auch in der männlichen Subgruppe keine Startledifferenzierung zwischen negativen und neutralen Bildern beobachtet werden, während Frauen höhere Startlemagnituden bei negativen im Vergleich zu neutralen Bildern zeigten. Die Subgruppe von Probanden mit niedriger HRV zeigte dagegen keinerlei Interaktionseffekte zwischen Genotyp, Intervention oder Geschlecht. Hinsichtlich der Habituationseffekte im PPM-Experiment zeigte sich eine Genotyp X Bedingung Interaktion mit einer gestörten Habituation bei *ADORA2A* 1976CC/CT Nicht-Risikogenotypträgern unter Koffein, wohingegen Koffein bei *ADORA2A* 1976TT Risikogenotypträgern wie auch in der Kontrollgruppe (Nicht-Risikogenotypträger unter Placebo) zu der erwarteten Habituation führte. Auch zeigte sich nur in der hohen HRV-Gruppe

wie auch in der Gesamtstichprobe die gleiche Vierfach-Interaktion zwischen Genotyp, Intervention, Geschlecht und ISI, während keine Interaktionen in der Gruppe der Probanden mit niedriger HRV gezeigt werden konnten.

Somit stellt die HRV einen von der AS unabhängigen potenziellen Risikofaktor dar, der auch innerhalb gesunder Probanden zu Defiziten in der Informationsverarbeitung führen könnte und in zukünftigen Studien mit möglicherweise größeren und heterogeneren Stichproben (nicht vorwiegend Studenten) weiterer Analysen bedarf.

5.9 EINSCHRÄNKUNGEN

Im Folgenden werden die wesentlichen methodischen Limitationen und Einschränkungen bei der Interpretation der Ergebnisse aufgeführt. Die Stichprobengrößen von 115 (emotionspotenziertes Startlexperiment) bzw. 114 (Prepulse Modifikation) Probanden könnte insgesamt zu gering sein, um genetische Effekte mit suffizienter Power zuverlässig interpretieren zu können, auch wenn sie mit Studien zum Startlereflex oder zu neuronaler Aktivierung vergleichbar sind (z.B. Giakoumaki et al., 2008; Mattay et al., 2003; Pauli et al., 2010) und post-hoc Poweranalysen bezüglich genetischer Effekte für beide Paradigmen eine große Power ergaben (beide $> .99$) (Cohen, 1988). Die Stichprobenauswahl hätte außerdem bezüglich psychischer Erkrankungen bei Angehörigen 1. Grades strenger durchgeführt werden können (es wurden nur psychische Erkrankungen bei den Probanden selbst ausgeschlossen), zumal die vorliegenden Ergebnisse dadurch aus genetischer Sicht möglicherweise verfälscht worden sein könnten. Ein weiterer Kritikpunkt hinsichtlich der Selektion der Probanden bezieht sich darauf, dass *ADORA2A* 1976T Allelträger an sich wenig Koffein konsumieren (Cornelis et al., 2007), was auch in der vorliegenden Probandenstichprobe bestätigt werden konnte. Da Nikotin die Halbwertszeit von Koffein reduziert (Hart et al., 1976), wurden nur diejenigen Raucher eingeschlossen, die 24 Stunden auf Nikotin ohne Entzugserscheinungen verzichten konnten (Nicht- oder Gelegenheitsraucher). Dennoch können konfundierende Effekte des Nikotinentzugs auf den Startle bzw. die Prepulse Modifikation (PPM) nicht ausgeschlossen werden (vgl. Kumari und Gray, 1999; Postma et al., 2001). Potenzielle Entzugs- und/oder Toleranzeffekte könnten auch durch den einwöchigen Koffeinverzicht hervorgerufen worden sein, zumal die Compliance der Probanden nur am Tag der Studiendurchführung mittels eines Speicheltests überprüft worden ist und kürzer als eine Woche eingehaltene Abstinenzperioden nicht ausgeschlossen werden können. Die Gesamtdauer aller Untersuchungen war mit ca. 3,5 bis 4 Stunden recht lang,

was den berichteten Höhepunkt der subjektiven Angstempfindung 60 Minuten nach Koffeinnahme deutlich überschreitet (siehe Alsene et al., 2003). Damit war für das PPM-Paradigma der Koffeinplasma-Peak bereits deutlich überschritten. Jedoch gibt es Befunde, dass Koffeinkonzentrationen im Plasma 120 Minuten nach Koffeinnahme immer noch erhöht sind (z.B. Renda et al., 2012), weshalb ggf. davon ausgegangen werden darf, dass auch nach einem längeren Zeitintervall als nach 60 Minuten die zu erwartenden subtilen Interaktionseffekte von Genotyp und Koffein noch ersichtlich werden können. Um sicherzustellen, dass alle Probanden gleichermaßen von der verabreichten Koffeindosis beeinflusst werden, hätte diese idealerweise auf das jeweilige Körpergewicht der Probanden abgestimmt werden müssen und nicht wie in der vorliegenden Arbeit pauschal auf 300 mg Koffeinzitrat festgelegt werden sollen. Die aktuell durchgeführte Bestimmung der Koffeinkonzentrationen im Speichel diene zwar diesbezüglich als gewisse Kontrolle, zeigt aber gleichzeitig auch die hohe Variation der Koffeinkonzentrationen innerhalb der Stichprobe auf. Weiterhin könnte die aktuell verwendete Koffeindosis zu niedrig gewesen sein, um subjektiv erhöhte Angstwerte abbilden zu können, zumal einige Studien Angststeigerungen erst bei relativ hohen Koffeindosen aufzeigen konnten (vgl. Childs et al., 2008; Evans und Griffiths, 1991; Griffiths und Woodson, 1988). Bei der Interpretation der Ergebnisse ist außerdem zu beachten, dass eine Einmalgabe von Koffein keine Rückschlüsse auf Effekte aufgrund chronischen Koffeinkonsums erlaubt. Außerdem wurde bereits auf den Aspekt möglicher hormonell bedingter Einflüsse hingewiesen (siehe Kapitel 5.6). Die durch Median-Split gebildeten AS- und HRV-Gruppen innerhalb der vorliegenden Stichprobe enthielten im Vergleich zu Werten einer gesunden Durchschnittspopulation womöglich zu geringe Variationen, was sich beispielsweise in dem unterdurchschnittlichen ASI-Wert der aktuellen Stichprobe widerspiegelt (siehe Kapitel 4.1.1, und 4.2.1) und somit für eine potenziell eingeschränkte Repräsentativität der Stichprobe spricht. Es ist weiterhin zu bedenken, dass die funktionelle Relevanz des „silent“ *ADORA2A* 1976T>C Polymorphismus und somit auch der genaue Mechanismus, durch welchen die entsprechende Variante möglicherweise die Anfälligkeit für Angst erhöht, noch nicht bekannt ist. Analog zu synonymen Mutationen im menschlichen Dopamin D2 Rezeptorgen (*DRD2*) (Duan et al., 2003), die die Aminosäuresequenz nicht verändern, können jedoch funktionelle Effekte durch Veränderung der mRNA-Stabilität oder -Translation vermutet werden. Alternativ könnte der *ADORA2A* Polymorphismus nicht direkt, sondern über ein Kopplungsungleichgewicht („linkage disequilibrium“) mit anderen Polymorphismen (z.B. *ADORA2A* 2592T/_ (rs35320474) Polymorphismus) auf Koffeineffekte und Informationsverarbeitungsprozesse wirken (siehe Alsene et al., 2003). Aufgrund der bereits kritisierten geringen Stichprobengröße wurden die vorliegenden Ergebnisse nicht auf den Einfluss anderer relevanter genetischer Risikofaktoren wie des *DRD2* rs1110976 Polymorphismus (Childs et al., 2008) überprüft. Dieser könnte einen

potenziell konfundierenden Faktor in dieser Studie dargestellt haben, da eine wechselseitige funktionelle Beziehung zwischen dem adenosinergen und dem dopaminergen System vermutet wird: Adenosin A_{2A} Rezeptoren bilden funktionelle heteromere Komplexe mit *DRD2* Rezeptoren und interagieren auf mehreren Ebenen miteinander, indem durch A_{2A} Aktivierung das *DRD2* Signal reduziert wird (Fuxe et al., 2007). Bei *Drd2* Knockout Mäusen führen bereits geringe Koffeindosen dazu, dass *DRD2* Antagonisten eine Reduktion der Diskriminationsfähigkeit bewirken (Powell et al., 1999). Außerdem spielen *DRD2* Rezeptoren in der Amygdala bei der Adaption an aversive Umweltreize eine Rolle (de la Mora et al., 2010) und somit vermutlich auch bei der emotionalen Startlemodulation. Ein Zusammenhang zwischen dem *DRD2* Rezeptorgen und HRV, die ebenfalls ein Maß für die Adaptionfähigkeit an Umweltveränderungen darstellt, könnte in weiterführenden Studien nähere Erkenntnisse über den Einfluss dieser Risikofaktoren auf die Entstehung von Angsterkrankungen erbringen, zumal Zusammenhänge zwischen HRV und D2-Aktivität bereits bekannt sind (Yeh et al., 2006). Weiterhin entspricht die deutsche 35-Item Version des POMS nicht der amerikanischen Version (65 Items; Albani et al., 2005; McNair et al., 1992) (siehe Kapitel 2.4.3(2)), wodurch die Vergleichbarkeit mit subjektiven Bewertungen in anderen Studien eingeschränkt ist und die fehlenden Koffeineffekte in den subjektiven Angstratings der vorliegenden Studie erklärt werden könnten. Das Fehlen eines Cross-over Designs in der vorliegenden Studie könnte für die fehlenden Effekte in den subjektiven Daten ebenfalls verantwortlich sein.

6 ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die aktuelle Studie auf ein multifaktorielles pathogenetisches Angstmodell hinweist: Bei gesunden Probanden wurden emotionale sowie frühe Informationsverarbeitungsprozesse durch genetische (*ADORA2A* 1976C/T Genotyp), pharmakologische (Koffein) und psychologische (Angstsensitivität) Risikofaktoren für Angst beeinflusst gefunden.

Sowohl Trägerschaft des *ADORA2A* 1976TT Risikogenotyps als auch der Konsum von Koffein bei *ADORA2A* 1976CC/CT Nicht-Risikogenotypträgerschaft stellten ein Risiko für eine ähnliche physiologische Erregung in Antwort auf negative und neutrale Reize und damit womöglich für eine erhöhte Angstbereitschaft dar. In Übereinstimmung mit dem hypothetisierten multifaktoriellen Risikomodell potenzierte Koffein in Synergie mit dem *ADORA2A* 1976TT Risikogenotyp die Startlerekation spezifisch für negative emotionale Reize. Dieser Effekt wurde maßgeblich durch eine hohe Angstsensitivität verursacht. Insbesondere in der weiblichen Stichprobe zeigten sich die höchsten Startlemagnituden nach Koffeinnahme bei negativen Bildern. Bei panikspezifischen Bildern führte Koffein bei *ADORA2A* 1976CC/CT Nicht-Risikogenotypträgern dazu, dass sich diese im Vergleich zu Placebo nicht von Startlemagnituden negativer Bilder unterschieden, d.h. zu einer ähnlichen Startlepotenzierung bei beiden Bildkategorien führten.

Eine dysfunktionale Inhibition der Startlerekation, welche Defizite in der frühen Informationsverarbeitung widerspiegelt und somit die Unfähigkeit, irrelevante Informationen zu unterdrücken, wurde in der vorliegenden Studie insbesondere von weiblichen *ADORA2A* 1976TT Risikogenotypträgern als Reaktion auf Koffein gezeigt.

Die vorliegenden Ergebnisse könnten somit zur Entwicklung eines mehrstufigen pathogenetischen Modells für Angststörungen mit besonderem Fokus auf dem adenosinergen System beitragen. In zukünftigen Studien wird es gelten, die aktuellen Befunde in unabhängigen Stichproben zu replizieren und ggf. um weitere relevante genetische Marker zu erweitern. So erscheint zur Präzisierung der Funktionsweise des adenosinergen Systems z.B. der Einbezug dopaminergere Varianten vielversprechend, nachdem diese nicht nur indirekt die Koffeinwirkung beeinflussen, sondern auch eine Verbindung zur Herzaktivität, einem Kernsymptom von Panikattacken, darstellen. Weiterhin ist ein Transfer des aktuell verwandten Paradigmas in bildgebende wie z.B. funktionell magnetresonanztomographische Untersuchungen denkbar, um zugrundeliegende neurale Netzwerkfunktionen zu beleuchten. In Synopse dieses vielschichtigen

Risikofaktormodells könnten in Zukunft die frühzeitige Identifikation von Personen mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung von Angsterkrankungen und damit die Optimierung von sowohl primär- als auch sekundärpräventiven Maßnahmen bei Angsterkrankungen gelingen.

Literaturverzeichnis

- Aasen, I., Kolli, L. und Kumari, V., 2005. Sex effects in prepulse inhibition and facilitation of the acoustic startle response: implications for pharmacological and treatment studies. *J Psychopharmacol* 19, 39-45.
- Albani, C., Blaser, G., Geyer, M., Schmutzer, G., Brahler, E., Bailer, H. und Grulke, N., 2005. [The German short version of "Profile of Mood States" (POMS): psychometric evaluation in a representative sample]. *Psychother. Psychosom. Med. Psychol.* 55, 324-330.
- Alsene, K., Deckert, J., Sand, P. und de Wit, H., 2003. Association between A2a receptor gene polymorphisms and caffeine-induced anxiety. *Neuropsychopharmacology* 28, 1694-1702.
- Amaral, D. G., Price, J. L., Pitkanen, A. und S.T., C., Eds., 1992, Anatomical organization of the primate amygdaloid complex, *The amygdala: neurobiological aspects of emotion, memory, and mental dysfunction.* New York, Wiley-Liss.
- Amrhein, C., Pauli, P., Dengler, W. und Wiedemann, G., 2005. Covariation bias and its physiological correlates in panic disorder patients. *J. Anxiety Disord.* 19, 177-191.
- Anderson, E. R. und Hope, D. A., 2009. The relationship among social phobia, objective and perceived physiological reactivity, and anxiety sensitivity in an adolescent population. *J. Anxiety Disord.* 23, 18-26.
- Andrews, S. E., Blumenthal, T. D. und Flaten, M. A., 1998. Effects of caffeine and caffeine-associated stimuli on the human startle eyeblink reflex. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 59, 39-44.
- Anokhin, A. P., Golosheykin, S. und Heath, A. C., 2007. Genetic and environmental influences on emotion-modulated startle reflex: a twin study. *Psychophysiology* 44, 106-112.
- Anthony, B. J. und Graham, F. K., 1985. Blink reflex modification by selective attention: evidence for the modulation of 'automatic' processing. *Biol. Psychol.* 21, 43-59.
- APA, 1980. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders.*, American Psychiatric Press, Washington DC.
- APA, 1994. American Psychiatric Association. *DSM-IV - Diagnostic and Statistical Manual for Mental Disorders.*, American Psychiatric Press, Washington DC.
- Armbruster, D., Mueller, A., Strobel, A., Kirschbaum, C., Lesch, K. P. und Brocke, B., 2010. Influence of functional tryptophan hydroxylase 2 gene variation and sex on the startle response in children, young adults, and older adults. *Biol. Psychol.* 83, 214-221.
- Asmundson, G. J. und Norton, G. R., 1995. Anxiety sensitivity in patients with physically unexplained chronic back pain: a preliminary report. *Behav. Res. Ther.* 33, 771-777.
- Bandelow, B., Sojka, F., Broocks, A., Hajak, G., Bleich, S. und Ruther, E., 2006. Panic disorder during pregnancy and postpartum period. *Eur. Psychiatry* 21, 495-500.
- Bandelow, B., Spath, C., Tichauer, G. A., Broocks, A., Hajak, G. und Ruther, E., 2002. Early traumatic life events, parental attitudes, family history, and birth risk factors in patients with panic disorder. *Compr. Psychiatry* 43, 269-278.
- Barsky, A. J., Cleary, P. D., Sarnie, M. K. und Ruskin, J. N., 1994. Panic disorder, palpitations, and the awareness of cardiac activity. *J. Nerv. Ment. Dis.* 182, 63-71.
- Battaglia, M., Bertella, S., Bajo, S., Binaghi, F. und Bellodi, L., 1998. Anticipation of age at onset in panic disorder. *Am. J. Psychiatry* 155, 590-595.
- Battaglia, M., Bertella, S., Politi, E., Bernardeschi, L., Perna, G., Gabriele, A. und Bellodi, L., 1995. Age at onset of panic disorder: influence of familial liability to the disease and of childhood separation anxiety disorder. *Am. J. Psychiatry* 152, 1362-1364.
- Beck, J. G., Shipherd, J. C. und Read, J., 1999. Response patterns to repeated CO2 inhalation in individuals with high anxiety sensitivity. *Behav. Res. Ther.* 37, 1073-1089.
- Beck, J. G. und Wolf, M. S., 2001. Response to repeated CO2 in individuals with elevated anxiety sensitivity: replication with 20% CO2. *J. Behav. Ther. Exp. Psychiatry* 32, 1-16.
- Bernat, E., Patrick, C. J., Benning, S. D. und Tellegen, A., 2006. Effects of picture content and intensity on affective physiological response. *Psychophysiology* 43, 93-103.
- Biehl, B., Dangel, S. und Reiser, A., 1986, Profile of Mood States., in: CIPS (Eds.), *Internationale Skalen für Psychiatrie.* Beltz, Weinberg, pp.

- Bigger, J. T., Jr., Fleiss, J. L., Steinman, R. C., Rolnitzky, L. M., Schneider, W. J. und Stein, P. K., 1995. RR variability in healthy, middle-aged persons compared with patients with chronic coronary heart disease or recent acute myocardial infarction. *Circulation* 91, 1936-1943.
- Blais, M. A., Otto, M. W., Zucker, B. G., McNally, R. J., Schmidt, N. B., Fava, M. und Pollack, M. H., 2001. The anxiety sensitivity index: item analysis and suggestions for refinement. *J. Pers. Assess.* 77, 272-294.
- Blumenthal, T. D., 1996. Inhibition of the human startle response is affected by both prepulse intensity and eliciting stimulus intensity. *Biol. Psychol.* 44, 85-104.
- Blumenthal, T. D., Cuthbert, B. N., Fillion, D. L., Hackley, S., Lipp, O. V. und van Boxtel, A., 2005. Committee report: Guidelines for human startle eyeblink electromyographic studies. *Psychophysiology* 42, 1-15.
- Bolton, S. und Null, G., 1981. Caffeine Psychological Effects, Use and Abuse. *Journal of Orthomolecular Psychiatry* 10, 202-211.
- Botella, P. und Parra, A., 2003. Coffee increases state anxiety in males but not in females. *Hum. Psychopharmacol.* 18, 141-143.
- Boulenger, J. P., Uhde, T. W., Wolff, E. A., 3rd und Post, R. M., 1984. Increased sensitivity to caffeine in patients with panic disorders. Preliminary evidence. *Arch. Gen. Psychiatry* 41, 1067-1071.
- Bouton, M. E., Mineka, S. und Barlow, D. H., 2001. A modern learning theory perspective on the etiology of panic disorder. *Psychol. Rev.* 108, 4-32.
- Bowers, D., Miller, K., Mikos, A., Kirsch-Darrow, L., Springer, U., Fernandez, H., Foote, K. und Okun, M., 2006. Startling facts about emotion in Parkinson's disease: blunted reactivity to aversive stimuli. *Brain* 129, 3356-3365.
- Bradley, M. M., Codispoti, M. und Lang, P. J., 2006. A multi-process account of startle modulation during affective perception. *Psychophysiology* 43, 486-497.
- Bradley, M. M., Codispoti, M., Sabatinelli, D. und Lang, P. J., 2001. Emotion and motivation II: sex differences in picture processing. *Emotion* 1, 300-319.
- Bradley, M. M. und Cuthbert, B. N., Eds., 1999, *Affect and the Startle Reflex, Startle Modification*. Cambridge, Cambridge University Press.
- Bradley, M. M., Lang, P. J. und Cuthbert, B. N., 1993. Emotion, novelty, and the startle reflex: habituation in humans. *Behav. Neurosci.* 107, 970-980.
- Braff, D., Stone, C., Callaway, E., Geyer, M., Glick, I. und Bali, L., 1978. Prestimulus effects on human startle reflex in normals and schizophrenics. *Psychophysiology* 15, 339-343.
- Braff, D. L., Geyer, M. A., Light, G. A., Sprock, J., Perry, W., Cadenhead, K. S. und Swerdlow, N. R., 2001a. Impact of prepulse characteristics on the detection of sensorimotor gating deficits in schizophrenia. *Schizophr. Res.* 49, 171-178.
- Braff, D. L., Geyer, M. A. und Swerdlow, N. R., 2001b. Human studies of prepulse inhibition of startle: normal subjects, patient groups, and pharmacological studies. *Psychopharmacology (Berl.)* 156, 234-258.
- Braff, D. L., Grillon, C. und Geyer, M. A., 1992. Gating and habituation of the startle reflex in schizophrenic patients. *Arch. Gen. Psychiatry* 49, 206-215.
- Brice, C. F. und Smith, A. P., 2002. Effects of caffeine on mood and performance: a study of realistic consumption. *Psychopharmacology (Berl.)* 164, 188-192.
- Bruce, M., Scott, N., Lader, M. und Marks, V., 1986. The psychopharmacological and electrophysiological effects of single doses of caffeine in healthy human subjects. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 22, 81-87.
- Callaway, E. und Naghdi, S., 1982. An information processing model for schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry* 39, 339-347.
- Campeau, S. und Davis, M., 1995. Prepulse inhibition of the acoustic startle reflex using visual and auditory prepulses: disruption by apomorphine. *Psychopharmacology (Berl.)* 117, 267-274.
- Canals, M., Marcellino, D., Fanelli, F., Ciruela, F., de Benedetti, P., Goldberg, S. R., Neve, K., Fuxe, K., Agnati, L. F., Woods, A. S., Ferre, S., Lluís, C., Bouvier, M. und Franco, R., 2003. Adenosine A2A-dopamine D2 receptor-receptor heteromerization: qualitative and quantitative assessment by fluorescence and bioluminescence energy transfer. *J. Biol. Chem.* 278, 46741-46749.
- Carlson, S. R., Katsanis, J., Iacono, W. G. und McGue, M., 1997. Emotional modulation of the startle reflex in twins: preliminary findings. *Biol. Psychol.* 46, 235-246.
- Carter, C. S., Maddock, R. J. und Magliozzi, J., 1992. Patterns of abnormal processing of emotional information in panic disorder and major depression. *Psychopathology* 25, 65-70.
- Chambless, D. L., Beck, A. T., Gracely, E. J. und Grisham, J. R., 2000. Relationship of cognitions to fear of somatic symptoms: a test of the cognitive theory of panic. *Depress. Anxiety* 11, 1-9.

- Charney, D. S. und Heninger, G. R., 1985. Noradrenergic function and the mechanism of action of antianxiety treatment. I. The effect of long-term alprazolam treatment. *Arch. Gen. Psychiatry* 42, 458-467.
- Charney, D. S., Heninger, G. R. und Jatlow, P. I., 1985. Increased anxiogenic effects of caffeine in panic disorders. *Arch. Gen. Psychiatry* 42, 233-243.
- Childs, E. und de Wit, H., 2008. Enhanced mood and psychomotor performance by a caffeine-containing energy capsule in fatigued individuals. *Exp. Clin. Psychopharmacol.* 16, 13-21.
- Childs, E., Hohoff, C., Deckert, J., Xu, K., Badner, J. und de Wit, H., 2008. Association between ADORA2A and DRD2 polymorphisms and caffeine-induced anxiety. *Neuropsychopharmacology* 33, 2791-2800.
- Clark, D. M., 1986. A cognitive approach to panic. *Behav. Res. Ther.* 24, 461-470.
- Clark, D. M., Salkovskis, P. M., Ost, L. G., Breitholtz, E., Koehler, K. A., Westling, B. E., Jeavons, A. und Gelder, M., 1997. Misinterpretation of body sensations in panic disorder. *J. Consult. Clin. Psychol.* 65, 203-213.
- Cohen, H., Benjamin, J., Geva, A. B., Matar, M. A., Kaplan, Z. und Kotler, M., 2000. Autonomic dysregulation in panic disorder and in post-traumatic stress disorder: application of power spectrum analysis of heart rate variability at rest and in response to recollection of trauma or panic attacks. *Psychiatry Res.* 96, 1-13.
- Cohen, J., 1988. *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences*, Lawrence Erlbaum Associates, Hillsdale.
- Conzelmann, A., Pauli, P., Mucha, R. F., Jacob, C. P., Gerdes, A. B., Romanos, J., Bahne, C. G., Heine, M., Boreatti-Hummer, A., Alpers, G. W., Fallgatter, A. J., Warnke, A., Lesch, K. P. und Weyers, P., 2010. Early attentional deficits in an attention-to-prepulse paradigm in ADHD adults. *J. Abnorm. Psychol.* 119, 594-603.
- Cook, E. W., 3rd, Davis, T. L., Hawk, L. W., Spence, E. L. und Gautier, C. H., 1992. Fearfulness and startle potentiation during aversive visual stimuli. *Psychophysiology* 29, 633-645.
- Cornelis, M. C., El-Sohemy, A. und Campos, H., 2007. Genetic polymorphism of the adenosine A2A receptor is associated with habitual caffeine consumption. *Am. J. Clin. Nutr.* 86, 240-244.
- Cornelis, M. C., El-Sohemy, A., Kabagambe, E. K. und Campos, H., 2006. Coffee, CYP1A2 genotype, and risk of myocardial infarction. *JAMA* 295, 1135-1141.
- Crowe, R. R., Goedken, R., Samuelson, S., Wilson, R., Nelson, J. und Noyes, R., Jr., 2001. Genomewide survey of panic disorder. *Am. J. Med. Genet.* 105, 105-109.
- Crowe, R. R., Noyes, R., Pauls, D. L. und Slymen, D., 1983. A family study of panic disorder. *Arch. Gen. Psychiatry* 40, 1065-1069.
- Cuthbert, B. N., Bradley, M. M. und Lang, P. J., 1996. Probing picture perception: activation and emotion. *Psychophysiology* 33, 103-111.
- Davidson, R. J., 2000. Affective style, psychopathology, and resilience: brain mechanisms and plasticity. *Am. Psychol.* 55, 1196-1214.
- Davis, M., 1989. Neural systems involved in fear-potentiated startle. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 563, 165-183.
- Davis, M., 1990. Animal models of anxiety based on classical conditioning: the conditioned emotional response (CER) and the fear-potentiated startle effect. *Pharmacol. Ther.* 47, 147-165.
- De Berardis, D., Campanella, D., Gambi, F., La Rovere, R., Sepede, G., Core, L., Canfora, G., Santilli, E., Valchera, A., Mancini, E., Salerno, R. M., Moschetta, F. S. und Ferro, F. M., 2007. Alexithymia, fear of bodily sensations, and somatosensory amplification in young outpatients with panic disorder. *Psychosomatics* 48, 239-246.
- de la Mora, M. P., Gallegos-Cari, A., Arizmendi-Garcia, Y., Marcellino, D. und Fuxe, K., 2010. Role of dopamine receptor mechanisms in the amygdaloid modulation of fear and anxiety: Structural and functional analysis. *Prog. Neurobiol.* 90, 198-216.
- Deci, P. A., Lydiard, R. B., Santos, A. B. und Arana, G. W., 1992. Oral contraceptives and panic disorder. *J. Clin. Psychiatry* 53, 163-165.
- Deckert, J., 1998. The adenosine A(2A) receptor knockout mouse: a model for anxiety? *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 1, 187-190.
- Deckert, J., Catalano, M., Syagailo, Y. V., Bosi, M., Okladnova, O., Di Bella, D., Nothen, M. M., Maffei, P., Franke, P., Fritze, J., Maier, W., Propping, P., Beckmann, H., Bellodi, L. und Lesch, K. P., 1999. Excess of high activity monoamine oxidase A gene promoter alleles in female patients with panic disorder. *Hum. Mol. Genet.* 8, 621-624.
- Deckert, J., Nothen, M. M., Franke, P., Delmo, C., Fritze, J., Knapp, M., Maier, W., Beckmann, H. und Propping, P., 1998. Systematic mutation screening and association study of the A1 and A2a adenosine

- receptor genes in panic disorder suggest a contribution of the A2a gene to the development of disease. *Mol. Psychiatry* 3, 81-85.
- Delgado, M. R., Li, J., Schiller, D. und Phelps, E. A., 2008. The role of the striatum in aversive learning and aversive prediction errors. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.* 363, 3787-3800.
- Della Casa, V., Hofer, I., Weiner, I. und Feldon, J., 1998. The effects of smoking on acoustic prepulse inhibition in healthy men and women. *Psychopharmacology (Berl.)* 137, 362-368.
- Dilling, H., Mombour, W. und Schmidt, M. H., 2006. Internationale Klassifikation psychischer Störungen. ICD-10 Kapitel V (F). Diagnostische Kriterien für Forschung und Praxis, Huber, Bern.
- Dilling, H., Mombour, W. und Schmidt, M. H., 2008. Internationale Klassifikation psychischer Störungen. ICD-10 Kapitel V(F). Klinisch-diagnostische Leitlinien. , Huber, Bern.
- Domschke, K., Braun, M., Ohrmann, P., Suslow, T., Kugel, H., Bauer, J., Hohoff, C., Kersting, A., Engelien, A., Arolt, V., Heindel, W. und Deckert, J., 2006. Association of the functional -1019C/G 5-HT1A polymorphism with prefrontal cortex and amygdala activation measured with 3 T fMRI in panic disorder. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 9, 349-355.
- Domschke, K., Deckert, J., O'Donovan M, C. und Glatt, S. J., 2007. Meta-analysis of COMT val158met in panic disorder: ethnic heterogeneity and gender specificity. *Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet.* 144B, 667-673.
- Domschke, K., Freitag, C. M., Kuhlenbaumer, G., Schirmacher, A., Sand, P., Nyhuis, P., Jacob, C., Fritze, J., Franke, P., Rietschel, M., Garritsen, H. S., Fimmers, R., Nothen, M. M., Lesch, K. P., Stogbauer, F. und Deckert, J., 2004. Association of the functional V158M catechol-O-methyl-transferase polymorphism with panic disorder in women. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 7, 183-188.
- Domschke, K.*, **Gajewska, A.***, Winter, B., Herrmann, M. J., Warrings, B., Muhlberger, A., Wosnitzer, K., Glotzbach, E., Conzelmann, A., Dlugos, A., Fobker, M., Jacob, C., Arolt, V., Reif, A., Pauli, P., Zwanzger, P. und Deckert, J., 2012. ADORA2A Gene variation, caffeine, and emotional processing: a multi-level interaction on startle reflex. *Neuropsychopharmacology* 37, 759-769. ***geteilte Erstautorenschaft**
- Domschke, K., Ohrmann, P., Braun, M., Suslow, T., Bauer, J., Hohoff, C., Kersting, A., Engelien, A., Arolt, V., Heindel, W., Deckert, J. und Kugel, H., 2008. Influence of the catechol-O-methyltransferase val158met genotype on amygdala and prefrontal cortex emotional processing in panic disorder. *Psychiatry Res.* 163, 13-20.
- Domschke, K., Reif, A., Weber, H., Richter, J., Hohoff, C., Ohrmann, P., Pedersen, A., Bauer, J., Suslow, T., Kugel, H., Heindel, W., Baumann, C., Klauke, B., Jacob, C., Maier, W., Fritze, J., Bandelow, B., Krakowitzky, P., Rothermundt, M., Erhardt, A., Binder, E. B., Holsboer, F., Gerlach, A. L., Kircher, T., Lang, T., Alpers, G. W., Strohle, A., Fehm, L., Gloster, A. T., Wittchen, H. U., Arolt, V., Pauli, P., Hamm, A. und Deckert, J., 2011. Neuropeptide S receptor gene -- converging evidence for a role in panic disorder. *Mol. Psychiatry* 16, 938-948.
- Donnell, C. D. und McNally, R. J., 1989. Anxiety sensitivity and history of panic as predictors of response to hyperventilation. *Behav. Res. Ther.* 27, 325-332.
- Duan, J., Wainwright, M. S., Comeron, J. M., Saitou, N., Sanders, A. R., Gelernter, J. und Gejman, P. V., 2003. Synonymous mutations in the human dopamine receptor D2 (DRD2) affect mRNA stability and synthesis of the receptor. *Hum. Mol. Genet.* 12, 205-216.
- Duley, A. R., Hillman, C. H., Coombes, S. und Janelle, C. M., 2007. Sensorimotor gating and anxiety: prepulse inhibition following acute exercise. *Int. J. Psychophysiol.* 64, 157-164.
- Duncan, G. H., Bushnell, M. C. und Lavigne, G. J., 1989. Comparison of verbal and visual analogue scales for measuring the intensity and unpleasantness of experimental pain. *Pain* 37, 295-303.
- Eaton, W. W., Kessler, R. C., Wittchen, H. U. und Magee, W. J., 1994. Panic and panic disorder in the United States. *Am. J. Psychiatry* 151, 413-420.
- Ehlers, A., 1995. A 1-year prospective study of panic attacks: clinical course and factors associated with maintenance. *J. Abnorm. Psychol.* 104, 164-172.
- Ehrlichman, H., Brown, S., Zhu, J. und Warrenburg, S., 1995. Startle reflex modulation during exposure to pleasant and unpleasant odors. *Psychophysiology* 32, 150-154.
- Eisler, R. M., Skidmore, J. R. und Ward, C. H., 1988. Masculine gender-role stress: predictor of anger, anxiety, and health-risk behaviors. *J. Pers. Assess.* 52, 133-141.
- Evans, S. M. und Griffiths, R. R., 1991. Dose-related caffeine discrimination in normal volunteers: individual differences in subjective effects and self-reported cues. *Behav. Pharmacol.* 2, 345-356.
- Feifel, D., Minassian, A. und Perry, W., 2009. Prepulse inhibition of startle in adults with ADHD. *J. Psychiatr. Res.* 43, 484-489.

- Ferre, S., Ciruela, F., Canals, M., Marcellino, D., Burgueno, J., Casado, V., Hillion, J., Torvinen, M., Fanelli, F., Benedetti Pd, P., Goldberg, S. R., Bouvier, M., Fuxe, K., Agnati, L. F., Lluís, C., Franco, R. und Woods, A., 2004. Adenosine A2A-dopamine D2 receptor-receptor heteromers. Targets for neuropsychiatric disorders. *Parkinsonism Relat. Disord.* 10, 265-271.
- Filion, D. L., Dawson, M. E. und Schell, A. M., 1993. Modification of the acoustic startle-reflex eyeblink: a tool for investigating early and late attentional processes. *Biol. Psychol.* 35, 185-200.
- Flaten, M. A. und Elden, A., 1999. Caffeine and prepulse inhibition of the acoustic startle reflex. *Psychopharmacology (Berl.)* 147, 322-330.
- Fleet, R. P., Dupuis, G., Marchand, A., Burelle, D., Arsenaault, A. und Beitman, B. D., 1996. Panic disorder in emergency department chest pain patients: prevalence, comorbidity, suicidal ideation, and physician recognition. *Am. J. Med.* 101, 371-380.
- Flynn, D., van Schaik, P. und van Wersch, A., 2004. A comparison of multi-item Likert and Visual Analogue Scales for the assessment of transactionally defined coping function. *European Journal of Psychological Assessment* 20, 49-58.
- Frost, B. G., Neill, R. A. und Fenelon, B., 1988. The determinants of the non-motoric CNV in a complex, variable foreperiod, information processing paradigm. *Biol. Psychol.* 27, 1-21.
- Fuxe, K., Agnati, L. F., Jacobsen, K., Hillion, J., Canals, M., Torvinen, M., Tinner-Staines, B., Staines, W., Rosin, D., Terasmaa, A., Popoli, P., Leo, G., Vergoni, V., Lluís, C., Ciruela, F., Franco, R. und Ferre, S., 2003. Receptor heteromerization in adenosine A2A receptor signaling: relevance for striatal function and Parkinson's disease. *Neurology* 61, S19-23.
- Fuxe, K., Ferre, S., Canals, M., Torvinen, M., Terasmaa, A., Marcellino, D., Goldberg, S. R., Staines, W., Jacobsen, K. X., Lluís, C., Woods, A. S., Agnati, L. F. und Franco, R., 2005. Adenosine A2A and dopamine D2 heteromeric receptor complexes and their function. *J. Mol. Neurosci.* 26, 209-220.
- Fuxe, K., Ferre, S., Genedani, S., Franco, R. und Agnati, L. F., 2007. Adenosine receptor-dopamine receptor interactions in the basal ganglia and their relevance for brain function. *Physiol. Behav.* 92, 210-217.
- Fyer, A. J., Hamilton, S. P., Durner, M., Haghighi, F., Heiman, G. A., Costa, R., Evgrafov, O., Adams, P., de Leon, A. B., Taveras, N., Klein, D. F., Hodge, S. E., Weissman, M. M. und Knowles, J. A., 2006. A third-pass genome scan in panic disorder: evidence for multiple susceptibility loci. *Biol. Psychiatry* 60, 388-401.
- Gajewska, A.**, Blumenthal, T. D., Winter, B., Herrmann, M. J., Conzelmann, A., Muhlberger, A., Warrings, B., Jacob, C., Arolt, V., Reif, A., Zwanzger, P., Pauli, P., Deckert, J. und Domschke, K., 2012. Effects of ADORA2A gene variation and caffeine on prepulse inhibition: A multi-level risk model of anxiety. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.*
- Galderisi, S., Mancuso, F., Mucci, A., Garramone, S., Zamboli, R. und Maj, M., 2008. Alexithymia and cognitive dysfunctions in patients with panic disorder. *Psychother. Psychosom.* 77, 182-188.
- Gater, R., Tansella, M., Korten, A., Tiemens, B. G., Mavreas, V. G. und Olatawura, M. O., 1998. Sex differences in the prevalence and detection of depressive and anxiety disorders in general health care settings: report from the World Health Organization Collaborative Study on Psychological Problems in General Health Care. *Arch. Gen. Psychiatry* 55, 405-413.
- Gelernter, J., Bonvicini, K., Page, G., Woods, S. W., Goddard, A. W., Kruger, S., Pauls, D. L. und Goodson, S., 2001. Linkage genome scan for loci predisposing to panic disorder or agoraphobia. *Am. J. Med. Genet.* 105, 548-557.
- Geyer, M. A., Flicker, C. E. und Lee, E. H., 1982. Effects of tactile startle on serotonin content of midbrain raphe neurons in rats. *Behav. Brain Res.* 4, 369-376.
- Giakoumaki, S. G., Roussos, P. und Bitsios, P., 2008. Improvement of prepulse inhibition and executive function by the COMT inhibitor tolcapone depends on COMT Val158Met polymorphism. *Neuropsychopharmacology* 33, 3058-3068.
- Gift, A. G., 1989. Visual analogue scales: measurement of subjective phenomena. *Nurs. Res.* 38, 286-288.
- Goldstein, R. B., Wickramaratne, P. J., Horwath, E. und Weissman, M. M., 1997. Familial aggregation and phenomenology of 'early'-onset (at or before age 20 years) panic disorder. *Arch. Gen. Psychiatry* 54, 271-278.
- Gorman, J. M., Kent, J. M., Sullivan, G. M. und Coplan, J. D., 2000. Neuroanatomical hypothesis of panic disorder, revised. *Am. J. Psychiatry* 157, 493-505.
- Gottesman, II und Gould, T. D., 2003. The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions. *Am. J. Psychiatry* 160, 636-645.
- Graham, F. K., 1975. Presidential Address, 1974. The more or less startling effects of weak prestimulation. *Psychophysiology* 12, 238-248.

- Grant, B. F., Stinson, F. S., Dawson, D. A., Chou, S. P., Dufour, M. C., Compton, W., Pickering, R. P. und Kaplan, K., 2004. Prevalence and co-occurrence of substance use disorders and independent mood and anxiety disorders: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *Arch. Gen. Psychiatry* 61, 807-816.
- Greden, J. F., 1974. Anxiety or caffeinism: a diagnostic dilemma. *Am. J. Psychiatry* 131, 1089-1092.
- Gregor, K. L. und Zvolensky, M. J., 2008. Anxiety sensitivity and perceived control over anxiety-related events: evaluating the singular and interactive effects in the prediction of anxious and fearful responding to bodily sensations. *Behav. Res. Ther.* 46, 1017-1025.
- Griffiths, R. R. und Woodson, P. P., 1988. Reinforcing effects of caffeine in humans. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 246, 21-29.
- Grillon, C., Ameli, R., Charney, D. S., Krystal, J. und Braff, D., 1992. Startle gating deficits occur across prepulse intensities in schizophrenic patients. *Biol. Psychiatry* 32, 939-943.
- Grillon, C. und Baas, J., 2003. A review of the modulation of the startle reflex by affective states and its application in psychiatry. *Clin. Neurophysiol.* 114, 1557-1579.
- Grillon, C., Dierker, L. und Merikangas, K. R., 1997. Startle modulation in children at risk for anxiety disorders and/or alcoholism. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* 36, 925-932.
- Grillon, C., Dierker, L. und Merikangas, K. R., 1998. Fear-potentiated startle in adolescent offspring of parents with anxiety disorders. *Biol. Psychiatry* 44, 990-997.
- Grillon, C., Merikangas, K. R., Dierker, L., Snidman, N., Arriaga, R. I., Kagan, J., Donzella, B., Dikel, T. und Nelson, C., 1999. Startle potentiation by threat of aversive stimuli and darkness in adolescents: a multi-site study. *Int. J. Psychophysiol.* 32, 63-73.
- Guyatt, G. H., Townsend, M., Berman, L. B. und Keller, J. L., 1987. A comparison of Likert and visual analogue scales for measuring change in function. *J. Chronic Dis.* 40, 1129-1133.
- Hamilton, S. P., Fyer, A. J., Durner, M., Heiman, G. A., Baisre de Leon, A., Hodge, S. E., Knowles, J. A. und Weissman, M. M., 2003. Further genetic evidence for a panic disorder syndrome mapping to chromosome 13q. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 100, 2550-2555.
- Hamilton, S. P., Slager, S. L., De Leon, A. B., Heiman, G. A., Klein, D. F., Hodge, S. E., Weissman, M. M., Fyer, A. J. und Knowles, J. A., 2004. Evidence for genetic linkage between a polymorphism in the adenosine 2A receptor and panic disorder. *Neuropsychopharmacology* 29, 558-565.
- Hamilton, S. P., Slager, S. L., Heiman, G. A., Deng, Z., Haghighi, F., Klein, D. F., Hodge, S. E., Weissman, M. M., Fyer, A. J. und Knowles, J. A., 2002. Evidence for a susceptibility locus for panic disorder near the catechol-O-methyltransferase gene on chromosome 22. *Biol. Psychiatry* 51, 591-601.
- Han, X. M., Ou-Yang, D. S., Lu, P. X., Jiang, C. H., Shu, Y., Chen, X. P., Tan, Z. R. und Zhou, H. H., 2001. Plasma caffeine metabolite ratio (17X/137X) in vivo associated with G-2964A and C734A polymorphisms of human CYP1A2. *Pharmacogenetics* 11, 429-435.
- Hart, P., Farrell, G. C., Cooksley, W. G. und Powell, L. W., 1976. Enhanced drug metabolism in cigarette smokers. *Br. Med. J.* 2, 147-149.
- Hawk, L. W., Jr. und Kowmas, A. D., 2003. Affective modulation and prepulse inhibition of startle among undergraduates high and low in behavioral inhibition and approach. *Psychophysiology* 40, 131-138.
- Hayes, M. H. S. und Paterson, D. G., 1921. Experimental development of the graphic rating method. *Psychol. Bull.* 18, 98-99.
- Hayward, C., Killen, J. D., Kraemer, H. C. und Taylor, C. B., 2000. Predictors of panic attacks in adolescents. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* 39, 207-214.
- Heishman, S. J. und Henningfield, J. E., 1992. Stimulus functions of caffeine in humans: relation to dependence potential. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 16, 273-287.
- Hettema, J. M., Neale, M. C. und Kendler, K. S., 2001. A review and meta-analysis of the genetic epidemiology of anxiety disorders. *Am. J. Psychiatry* 158, 1568-1578.
- Hoffman, H. S. und Ison, J. R., 1980. Reflex modification in the domain of startle: I. Some empirical findings and their implications for how the nervous system processes sensory input. *Psychol. Rev.* 87, 175-189.
- Hohoff, C., Domschke, K., Schwarte, K., Spellmeyer, G., Vogeled, C., Hetzel, G., Deckert, J. und Gerlach, A. L., 2009. Sympathetic activity relates to adenosine A(2A) receptor gene variation in blood-injury phobia. *J. Neural Transm.* 116, 659-662.
- Hohoff, C., McDonald, J. M., Baune, B. T., Cook, E. H., Deckert, J. und de Wit, H., 2005. Interindividual variation in anxiety response to amphetamine: possible role for adenosine A2A receptor gene variants. *Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet.* 139B, 42-44.

- Hohoff, C., Mullings, E. L., Heatherley, S. V., Freitag, C. M., Neumann, L. C., Domschke, K., Krakowitzky, P., Rothermundt, M., Keck, M. E., Erhardt, A., Unschuld, P. G., Jacob, C., Fritze, J., Bandelow, B., Maier, W., Holsboer, F., Rogers, P. J. und Deckert, J., 2010. Adenosine A(2A) receptor gene: evidence for association of risk variants with panic disorder and anxious personality. *J. Psychiatr. Res.* 44, 930-937.
- Horenstein, M. und Segui, J., 1997. Chronometrics of attentional processes in anxiety disorders. *Psychopathology* 30, 25-35.
- Ison, J. R. und Hoffman, H. S., 1983. Reflex modification in the domain of startle: II. The anomalous history of a robust and ubiquitous phenomenon. *Psychol. Bull.* 94, 3-17.
- Jaeschke, R., Singer, J. und Guyatt, G. H., 1990. A comparison of seven-point and visual analogue scales. Data from a randomized trial. *Control. Clin. Trials* 11, 43-51.
- Jang, K. L., Stein, M. B., Taylor, S. und Livesley, W. J., 1999. Gender differences in the etiology of anxiety sensitivity: a twin study. *J. Gend. Specif. Med.* 2, 39-44.
- Jansen, D. M. und Frijda, N. H., 1994. Modulation of the acoustic startle response by film-induced fear and sexual arousal. *Psychophysiology* 31, 565-571.
- John, B. und Lewis, K. R., 1966. Chromosome variability and geographic distribution in insects. *Science* 152, 711-721.
- Joyce, C. R., Zutshi, D. W., Hrubes, V. und Mason, R. M., 1975. Comparison of fixed interval and visual analogue scales for rating chronic pain. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 8, 415-420.
- Kaabi, B., Gelernter, J., Woods, S. W., Goddard, A., Page, G. P. und Elston, R. C., 2006. Genome scan for loci predisposing to anxiety disorders using a novel multivariate approach: strong evidence for a chromosome 4 risk locus. *Am. J. Hum. Genet.* 78, 543-553.
- Katerndahl, D. A. und Realini, J. P., 1993. Lifetime prevalence of panic states. *Am. J. Psychiatry* 150, 246-249.
- Keller, M. B., Yonkers, K. A., Warshaw, M. G., Pratt, L. A., Gollan, J. K., Massion, A. O., White, K., Swartz, A. R., Reich, J. und Lavori, P. W., 1994. Remission and relapse in subjects with panic disorder and panic with agoraphobia: a prospective short-interval naturalistic follow-up. *J. Nerv. Ment. Dis.* 182, 290-296.
- Kendler, K. S., Neale, M. C., Kessler, R. C., Heath, A. C. und Eaves, L. J., 1993. Panic disorder in women: a population-based twin study. *Psychol. Med.* 23, 397-406.
- Kennedy, J. L., Bradwejn, J., Koszycki, D., King, N., Crowe, R., Vincent, J. und Fourie, O., 1999. Investigation of cholecystokinin system genes in panic disorder. *Mol. Psychiatry* 4, 284-285.
- Keogh, E., Dillon, C., Georgiou, G. und Hunt, C., 2001. Selective attentional biases for physical threat in physical anxiety sensitivity. *J. Anxiety Disord.* 15, 299-315.
- Kessler, R. C., Chiu, W. T., Demler, O., Merikangas, K. R. und Walters, E. E., 2005. Prevalence, severity, and comorbidity of 12-month DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch. Gen. Psychiatry* 62, 617-627.
- Kessler, R. C., Chiu, W. T., Jin, R., Ruscio, A. M., Shear, K. und Walters, E. E., 2006. The epidemiology of panic attacks, panic disorder, and agoraphobia in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch. Gen. Psychiatry* 63, 415-424.
- Klauke, B., Deckert, J., Reif, A., Pauli, P. und Domschke, K., 2010. Life events in panic disorder-an update on "candidate stressors". *Depress. Anxiety* 27, 716-730.
- Klein, D. F., 1993. Panic disorder with agoraphobia. *Br. J. Psychiatry* 163, 835-837.
- Klein, E., Cnaani, E., Harel, T., Braun, S. und Ben-Haim, S. A., 1995a. Altered heart rate variability in panic disorder patients. *Biol. Psychiatry* 37, 18-24.
- Klein, E., Cnaani, E., Harel, T., Braun, S. und Ben-Haim, S. A., 1995b. Altered heart rate variability in panic disorder patients. *Biol. Psychiatry* 37, 18-24.
- Klerman, G. L., Weissman, M. M., Ouellette, R., Johnson, J. und Greenwald, S., 1991. Panic attacks in the community. Social morbidity and health care utilization. *JAMA* 265, 742-746.
- Knowles, J. A., Fyer, A. J., Vieland, V. J., Weissman, M. M., Hodge, S. E., Heiman, G. A., Haghghi, F., de Jesus, G. M., Rassnick, H., Preud'homme-Rivelli, X., Austin, T., Cunjak, J., Mick, S., Fine, L. D., Woodley, K. A., Das, K., Maier, W., Adams, P. B., Freimer, N. B., Klein, D. F. und Gilliam, T. C., 1998. Results of a genome-wide genetic screen for panic disorder. *Am. J. Med. Genet.* 81, 139-147.
- Koch, M., 1999. The neurobiology of startle. *Prog. Neurobiol.* 59, 107-128.
- Koch, M., Schmid, A. und Schnitzler, H. U., 1996. Pleasure-attenuation of startle is disrupted by lesions of the nucleus accumbens. *Neuroreport* 7, 1442-1446.
- Konorski, J., 1948. *Conditioned reflexes and neuron organization*, Cambridge University Press, Cambridge, England.

- Kuhn, S., Schubert, F. und Gallinat, J., 2011. Structural correlates of trait anxiety: reduced thickness in medial orbitofrontal cortex accompanied by volume increase in nucleus accumbens. *J. Affect. Disord.* 134, 315-319.
- Kumari, V., Aasen, I. und Sharma, T., 2004. Sex differences in prepulse inhibition deficits in chronic schizophrenia. *Schizophr. Res.* 69, 219-235.
- Kumari, V. und Gray, J. A., 1999. Smoking withdrawal, nicotine dependence and prepulse inhibition of the acoustic startle reflex. *Psychopharmacology (Berl.)* 141, 11-15.
- Kumari, V., Konstantinou, J., Papadopoulos, A., Aasen, I., Poon, L., Halari, R. und Cleare, A. J., 2010. Evidence for a role of progesterone in menstrual cycle-related variability in prepulse inhibition in healthy young women. *Neuropsychopharmacology* 35, 929-937.
- Kumari, V., Soni, W., Mathew, V. M. und Sharma, T., 2000. Prepulse inhibition of the startle response in men with schizophrenia: effects of age of onset of illness, symptoms, and medication. *Arch. Gen. Psychiatry* 57, 609-614.
- Lam, P., Hong, C. J. und Tsai, S. J., 2005. Association study of A2a adenosine receptor genetic polymorphism in panic disorder. *Neurosci. Lett.* 378, 98-101.
- Landis, H. und Hunt, W. A., 1939. *The Startle Pattern*, Ferrar, New York.
- Lane, J. D. und Manus, D. C., 1989. Persistent cardiovascular effects with repeated caffeine administration. *Psychosom. Med.* 51, 373-380.
- Lang, P. J., 1980, Behavioral treatment and bio-behavioral assessment: computer applications., in: Sidowski, J. B., Johnson, J. H. und Williams, T. A. (Eds.), *Technology in mental health care delivery systems*. Ablex, Norwood, New York, pp. 119-1137.
- Lang, P. J., Bradley, M. M. und Cuthbert, B. N., 1990. Emotion, attention, and the startle reflex. *Psychol. Rev.* 97, 377-395.
- Lang, P. J., Bradley, M. M. und Cuthbert, B. N., 1992. A motivational analysis of emotion: reflex-cortex connections. *Psychol. Sci.* 3, 44-49.
- Lang, P. J., Bradley, M. M. und Cuthbert, B. N. (2005). *International affective picture system (IAPS): Affective ratings of pictures and instruction manual. . Technical Report A-6.*. Gainesville, University of Florida.
- Lang, P. J., Davis, M. und Ohman, A., 2000. Fear and anxiety: animal models and human cognitive psychophysiology. *J. Affect. Disord.* 61, 137-159.
- Larson, C. L., Ruffalo, D., Nietert, J. Y. und Davidson, R. J., 2000. Temporal stability of the emotion-modulated startle response. *Psychophysiology* 37, 92-101.
- Larson, C. L., Ruffalo, D., Nietert, J. Y. und Davidson, R. J., 2005. Stability of emotion-modulated startle during short and long picture presentation. *Psychophysiology* 42, 604-610.
- Le Melleo, J. M. und Baker, G., 2004. Role of progesterone and other neuroactive steroids in anxiety disorders. *Expert Rev. Neurother.* 4, 851-860.
- Ledent, C., Vaugeois, J. M., Schiffmann, S. N., Pedrazzini, T., El Yacoubi, M., Vanderhaeghen, J. J., Costentin, J., Heath, J. K., Vassart, G. und Parmentier, M., 1997. Aggressiveness, hypoalgesia and high blood pressure in mice lacking the adenosine A2a receptor. *Nature* 388, 674-678.
- LeDoux, J. E., 1996. *The emotional brain: the mysterious underpinnings of emotional life*, Simon & Schuster, New York.
- Lee, Y., Lopez, D. E., Meloni, E. G. und Davis, M., 1996. A primary acoustic startle pathway: obligatory role of cochlear root neurons and the nucleus reticularis pontis caudalis. *J. Neurosci.* 16, 3775-3789.
- Liao, D., Barnes, R. W., Chambless, L. E., Simpson, R. J., Jr., Sorlie, P. und Heiss, G., 1995. Age, race, and sex differences in autonomic cardiac function measured by spectral analysis of heart rate variability--the ARIC study. *Atherosclerosis Risk in Communities. Am. J. Cardiol.* 76, 906-912.
- Lieberman, H. R., Wurtman, R. J., Emde, G. G., Roberts, C. und Coviella, I. L., 1987. The effects of low doses of caffeine on human performance and mood. *Psychopharmacology (Berl.)* 92, 308-312.
- Lienart, G. A. und Huber, H. P., 1966. Differential effects of coffee on speed and power tests. *Journal of Psychology: Interdisciplinary and Applied* 63, 269-274.
- Lim, S. L. und Kim, J. H., 2005. Cognitive processing of emotional information in depression, panic, and somatoform disorder. *J. Abnorm. Psychol.* 114, 50-61.
- Loke, W. H., Hinrichs, J. V. und Ghoneim, M. M., 1985. Caffeine and diazepam: separate and combined effects on mood, memory, and psychomotor performance. *Psychopharmacology (Berl.)* 87, 344-350.
- Ludewig, S., Geyer, M. A., Ramseier, M., Vollenweider, F. X., Rechsteiner, E. und Cattapan-Ludewig, K., 2005. Information-processing deficits and cognitive dysfunction in panic disorder. *J. Psychiatry Neurosci.* 30, 37-43.

- Ludewig, S., Ludewig, K., Geyer, M. A., Hell, D. und Vollenweider, F. X., 2002. Prepulse inhibition deficits in patients with panic disorder. *Depress. Anxiety* 15, 55-60.
- Lundh, L. G., Wikstrom, J., Westerlund, J. und Ost, L. G., 1999. Preattentive bias for emotional information in panic disorder with agoraphobia. *J. Abnorm. Psychol.* 108, 222-232.
- Maddock, R. J., Buonocore, M. H., Kile, S. J. und Garrett, A. S., 2003. Brain regions showing increased activation by threat-related words in panic disorder. *Neuroreport* 14, 325-328.
- Maier, W., Lichtermann, D., Minges, J., Oehrlin, A. und Franke, P., 1993. A controlled family study in panic disorder. *J. Psychiatr. Res.* 27 Suppl 1, 79-87.
- Margraf, J., Taylor, B., Ehlers, A., Roth, W. T. und Agras, W. S., 1987. Panic attacks in the natural environment. *J. Nerv. Ment. Dis.* 175, 558-565.
- Mattay, V. S., Goldberg, T. E., Fera, F., Hariri, A. R., Tessitore, A., Egan, M. F., Kolachana, B., Callicott, J. H. und Weinberger, D. R., 2003. Catechol O-methyltransferase val158-met genotype and individual variation in the brain response to amphetamine. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 100, 6186-6191.
- McClure, S. M., York, M. K. und Montague, P. R., 2004. The neural substrates of reward processing in humans: the modern role of fMRI. *Neuroscientist* 10, 260-268.
- McCraty, R., Atkinson, M., Tomasi, D. und Stuppy, W. P., 2001a. Analysis of twenty-four hour heart rate variability in patients with panic disorder. *Biol. Psychol.* 56, 131-150.
- McCraty, R., Atkinson, M., Tomasi, D. und Stuppy, W. P., 2001b. Analysis of twenty-four hour heart rate variability in patients with panic disorder. *Biol. Psychol.* 56, 131-150.
- McNair, D., Lorr, M. und Droppleman, L., 1992. Profile of mood states manual (rev.), Educational and Industrial Testing Service, San Diego.
- McNally, R. J., 2002. Anxiety sensitivity and panic disorder. *Biol. Psychiatry* 52, 938-946.
- McNally, R. J., Amir, N., Louro, C. E., Lukach, B. M., Riemann, B. C. und Calamari, J. E., 1994. Cognitive processing of idiographic emotional information in panic disorder. *Behav. Res. Ther.* 32, 119-122.
- McNally, R. J. und Foa, E. B., 1987. Cognition and agoraphobia: Bias in the interpretation of threat. *Cognitive Therapy and Research* 11, 567-581.
- McNally, R. J., Foa, E. B. und Donnell, C. D., 1989. Memory bias for anxiety information in patients with panic disorder. *Cognition & Emotion* 3, 27-44.
- McNally, R. J., Hornig, C. D., Hoffman, E. C. und Han, E. M., 1999. Anxiety sensitivity and cognitive biases for threat. *Behav. Ther.* 30, 51-61.
- McNally, R. J., Riemann, B. C. und Kim, E., 1990. Selective processing of threat cues in panic disorder. *Behav. Res. Ther.* 28, 407-412.
- McNally, R. J., Riemann, B. C., Louro, C. E., Lukach, B. M. und Kim, E., 1992. Cognitive processing of emotional information in panic disorder. *Behav. Res. Ther.* 30, 143-149.
- McTeague, L. M., Lang, P. J., Laplante, M. C. und Bradley, M. M., 2011. Aversive imagery in panic disorder: agoraphobia severity, comorbidity, and defensive physiology. *Biol. Psychiatry* 70, 415-424.
- Melzig, C. A., Weiike, A. I., Hamm, A. O. und Thayer, J. F., 2009. Individual differences in fear-potentiated startle as a function of resting heart rate variability: implications for panic disorder. *Int. J. Psychophysiol.* 71, 109-117.
- Meyer, F. P., Canzler, E., Giers, H. und Walther, H., 1991. [Time course of inhibition of caffeine elimination in response to the oral depot contraceptive agent Deposiston. Hormonal contraceptives and caffeine elimination]. *Zentralbl. Gynakol.* 113, 297-302.
- Middeldorp, C. M., Hottenga, J. J., Slagboom, P. E., Sullivan, P. F., de Geus, E. J., Posthuma, D., Willemsen, G. und Boomsma, D. I., 2008. Linkage on chromosome 14 in a genome-wide linkage study of a broad anxiety phenotype. *Mol. Psychiatry* 13, 84-89.
- Mikalsen, A., Bertelsen, B. und Flaten, M. A., 2001. Effects of caffeine, caffeine-associated stimuli, and caffeine-related information on physiological and psychological arousal. *Psychopharmacology (Berl.)* 157, 373-380.
- Miller, S. A., Dykes, D. D. und Polesky, H. F., 1988. A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. *Nucleic Acids Res.* 16, 1215.
- Mobbs, C., 2005. Caffeine and the adenosine receptor: Genetics trumps pharmacology in understanding pharmacology. *Cellscience* 2, 1-6.
- Mück-Weymann, M., 2002, Die Herzratenvariabilität als globaler Adaptivitätsfaktor in psycho-neuro-kardialen Funktionskreisen. , in: Mattke, D. (Eds.), Vom Allgemeinen zum Besonderen: Störungsspezifische Konzepte und Behandlung in der Psychosomatik. Verlag für Akademische Schriften, Frankfurt/Main, pp.

- Muhlberger, A., Wiedemann, G., Herrmann, M. J. und Pauli, P., 2006. Phylo- and ontogenetic fears and the expectation of danger: differences between spider- and flight-phobic subjects in cognitive and physiological responses to disorder-specific stimuli. *J. Abnorm. Psychol.* 115, 580-589.
- Muhlberger, A., Wieser, M. J. und Pauli, P., 2008. Darkness-enhanced startle responses in ecologically valid environments: a virtual tunnel driving experiment. *Biol. Psychol.* 77, 47-52.
- Nillni, Y. I., Berenz, E. C., Rohan, K. J. und Zvolensky, M. J., 2012. Sex differences in panic-relevant responding to a 10% carbon dioxide-enriched air biological challenge. *J. Anxiety Disord.* 26, 165-172.
- Nillni, Y. I., Toufexis, D. J. und Rohan, K. J., 2011a. Anxiety sensitivity, the menstrual cycle, and panic disorder: a putative neuroendocrine and psychological interaction. *Clin. Psychol. Rev.* 31, 1183-1191.
- Nillni, Y. I., Toufexis, D. J. und Rohan, K. J., 2011b. Anxiety sensitivity, the menstrual cycle, and panic disorder: a putative neuroendocrine and psychological interaction. *Clinical psychology review* 31, 1183-1191.
- Norton, P. J., Zvolensky, M. J., Bonn-Miller, M. O., Cox, B. J. und Norton, G. R., 2008. Use of the Panic Attack Questionnaire-IV to assess non-clinical panic attacks and limited symptom panic attacks in student and community samples. *J. Anxiety Disord.* 22, 1159-1171.
- Noschang, C. G., Pettenuzzo, L. F., von Pozzer Toigo, E., Andreazza, A. C., Krolow, R., Fachin, A., Avila, M. C., Arcego, D., Crema, L. M., Diehl, L. A., Goncalvez, C. A., Vendite, D. und Dalmaz, C., 2009. Sex-specific differences on caffeine consumption and chronic stress-induced anxiety-like behavior and DNA breaks in the hippocampus. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 94, 63-69.
- Olatunji, B. O., Deacon, B. J., Abramowitz, J. S. und Valentiner, D. P., 2007. Body vigilance in nonclinical and anxiety disorder samples: structure, correlates, and prediction of health concerns. *Behav. Ther.* 38, 392-401.
- Olatunji, B. O., Wolitzky-Taylor, K. B., Babson, K. A. und Feldner, M. T., 2009. Anxiety sensitivity and CO2 challenge anxiety during recovery: differential correspondence of arousal and perceived control. *J. Anxiety Disord.* 23, 420-428.
- Ortweiler, W., Simon, H. U., Splinter, F. K., Peiker, G., Siegert, C. und Traeger, A., 1985. [Determination of caffeine and metamizole elimination in pregnancy and after delivery as an in vivo method for characterization of various cytochrome p-450 dependent biotransformation reactions]. *Biomed. Biochim. Acta* 44, 1189-1199.
- Patrick, C. J., Cuthbert, B. N. und Lang, P. J., 1994. Emotion in the criminal psychopath: fear image processing. *J. Abnorm. Psychol.* 103, 523-534.
- Pauli, P., Amrhein, C., Muhlberger, A., Dengler, W. und Wiedemann, G., 2005. Electrocortical evidence for an early abnormal processing of panic-related words in panic disorder patients. *Int. J. Psychophysiol.* 57, 33-41.
- Pauli, P., Conzelmann, A., Mucha, R. F., Weyers, P., Baehne, C. G., Fallgatter, A. J., Jacob, C. P. und Lesch, K. P., 2010. Affect-modulated startle reflex and dopamine D4 receptor gene variation. *Psychophysiology* 47, 25-33.
- Pauli, P., Montoya, P. und Martz, G. E., 1996. Covariation bias in panic-prone individuals. *J. Abnorm. Psychol.* 105, 658-662.
- Penetar, D., McCann, U., Thorne, D., Kamimori, G., Galinski, C., Sing, H., Thomas, M. und Belenky, G., 1993. Caffeine reversal of sleep deprivation effects on alertness and mood. *Psychopharmacology (Berl.)* 112, 359-365.
- Perkonig, A. und Wittchen, H.-U., Eds., 1995, *Epidemiologie von Angststörungen, Angst- und Panikerkrankungen*. Jena, Gustav Fischer Verlag.
- Perna, G., Caldirola, D., Arancio, C. und Bellodi, L., 1997. Panic attacks: a twin study. *Psychiatry Res.* 66, 69-71.
- Perna, G., Romano, P., Caldirola, D., Cucchi, M. und Bellodi, L., 2003. Anxiety sensitivity and 35% CO2 reactivity in patients with panic disorder. *J. Psychosom. Res.* 54, 573-577.
- Peterson, R. A. und Reiss, S., 1992. *Anxiety Sensitivity Index Manual*, Interantational Diagnostic Systems, Worthington, OH.
- Petzold, L. (2001). *Reallexikon der Germanischen Altertumskunde (RGA)*. 19. Berlin/New York, Walter de Gruyter. 2: 175-176.
- Phan, K. L., Wager, T., Taylor, S. F. und Liberzon, I., 2002. Functional neuroanatomy of emotion: a meta-analysis of emotion activation studies in PET and fMRI. *Neuroimage* 16, 331-348.
- Pickney, L. A., 1976. Inhibition of the startle reflex in the rat by prior tactile stimulation. *Anim. Learn. Behav.* 4, 467-472.

- Pillay, S. S., Gruber, S. A., Rogowska, J., Simpson, N. und Yurgelun-Todd, D. A., 2006. fMRI of fearful facial affect recognition in panic disorder: the cingulate gyrus-amygdala connection. *J. Affect. Disord.* 94, 173-181.
- Pollock, R. A., Carter, A. S., Amir, N. und Marks, L. E., 2006. Anxiety sensitivity and auditory perception of heartbeat. *Behav. Res. Ther.* 44, 1739-1756.
- Postma, P., Kumari, V., Sharma, T., Hines, M. und Gray, J. A., 2001. Startle response during smoking and 24 h after withdrawal predicts successful smoking cessation. *Psychopharmacology (Berl.)* 156, 360-367.
- Powell, K. R., Koppelman, L. F. und Holtzman, S. G., 1999. Differential involvement of dopamine in mediating the discriminative stimulus effects of low and high doses of caffeine in rats. *Behav. Pharmacol.* 10, 707-716.
- Ramaekers, D., Ector, H., Aubert, A. E., Rubens, A. und Van de Werf, F., 1998. Heart rate variability and heart rate in healthy volunteers. Is the female autonomic nervous system cardioprotective? *Eur. Heart J.* 19, 1334-1341.
- Ramsawh, H. J., Raffa, S. D., Edelen, M. O., Rende, R. und Keller, M. B., 2009. Anxiety in middle adulthood: effects of age and time on the 14-year course of panic disorder, social phobia and generalized anxiety disorder. *Psychol. Med.* 39, 615-624.
- Rand, J., Hoover, A., Fishel, S., Moss, J., Pappas, J. und Muth, E., 2007. Real-time correction of heart interbeat intervals. *IEEE Trans. Biomed. Eng.* 54, 946-950.
- Reinecker, H., Ed., 2003, *Lehrbuch der Klinischen Psychologie und Psychotherapie. Modelle psychischer Störungen* Göttingen, Hogrefe.
- Reiss, S. und Bootzin, R. R., Eds., 1985, *Theoretical Issues in Behavior Therapy, Expectancy model of fear.* Orlando, Academic Press.
- Reiss, S., Peterson, R. A., Gursky, D. M. und McNally, R. J., 1986. Anxiety sensitivity, anxiety frequency and the prediction of fearfulness. *Behav. Res. Ther.* 24, 1-8.
- Renda, G., Zimarino, M., Antonucci, I., Tatasciore, A., Ruggieri, B., Bucciarelli, T., Prontera, T., Stuppia, L. und De Caterina, R., 2012. Genetic determinants of blood pressure responses to caffeine drinking. *Am. J. Clin. Nutr.* 95, 241-248.
- Rogers, P. J. und Dernoncourt, C., 1997. Regular caffeine consumption: a balance of adverse and beneficial effects for mood and psychomotor performance. *Pharmacology, Biochemistry and Behaviour* 59, 1039-1045.
- Rogers, P. J., Hohoff, C., Heatherley, S. V., Mullings, E. L., Maxfield, P. J., Evershed, R. P., Deckert, J. und Nutt, D. J., 2010. Association of the anxiogenic and alerting effects of caffeine with ADORA2A and ADORA1 polymorphisms and habitual level of caffeine consumption. *Neuropsychopharmacology* 35, 1973-1983.
- Rosen, J. B. und Donley, M. P., 2006. Animal studies of amygdala function in fear and uncertainty: relevance to human research. *Biol. Psychol.* 73, 49-60.
- Rosen, J. B., Hitchcock, J. M., Sananes, C. B., Miserendino, M. J. und Davis, M., 1991. A direct projection from the central nucleus of the amygdala to the acoustic startle pathway: anterograde and retrograde tracing studies. *Behav. Neurosci.* 105, 817-825.
- Ruiz-Padial, E., Sollers, J. J., 3rd, Vila, J. und Thayer, J. F., 2003. The rhythm of the heart in the blink of an eye: emotion-modulated startle magnitude covaries with heart rate variability. *Psychophysiology* 40, 306-313.
- Ruiz-Padial, E., Vila, J. und Thayer, J. F., 2011. The effect of conscious and non-conscious presentation of biologically relevant emotion pictures on emotion modulated startle and phasic heart rate. *Int. J. Psychophysiol.* 79, 341-346.
- Russell, J. A., 1980. A circumplex model of affect. *J. Pers. Soc. Psychol.* 39, 1161-1178.
- Sachse, C., Brockmoller, J., Bauer, S. und Roots, I., 1999. Functional significance of a C->A polymorphism in intron 1 of the cytochrome P450 CYP1A2 gene tested with caffeine. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 47, 445-449.
- Saß, H., Wittchen, H. und Zaudig, M., 2003. *Diagnostische Kriterien (DSM-IV-TR)*, Hogrefe, Göttingen.
- Schicatano, E. J. und Blumenthal, T. D., 1994. Caffeine Delays Habituation of the Human Acoustic Startle Reflex. *Psychobiology* 22, 117-122.
- Schicatano, E. J. und Blumenthal, T. D., 1995. The effects of different doses of caffeine on habituation of the human acoustic startle reflex. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 52, 231-236.
- Schmidt, N. B., Lerew, D. R. und Jackson, R. J., 1997. The role of anxiety sensitivity in the pathogenesis of panic: prospective evaluation of spontaneous panic attacks during acute stress. *J. Abnorm. Psychol.* 106, 355-364.

- Schmidt, N. B. und Zvolensky, M. J., 2007. Anxiety sensitivity and CO₂ challenge reactivity as unique and interactive prospective predictors of anxiety pathology. *Depress. Anxiety* 24, 527-536.
- Schmidt, N. B., Zvolensky, M. J. und Maner, J. K., 2006. Anxiety sensitivity: prospective prediction of panic attacks and Axis I pathology. *J. Psychiatr. Res.* 40, 691-699.
- Scott, P. J. und Huskisson, E. C., 1977. Measurement of functional capacity with visual analogue scales. *Rheumatol. Rehabil.* 16, 257-259.
- Shear, M. K., 1997. Anxiety disorders in women: gender-related modulation of neurobiology and behavior. *Semin. Reprod. Endocrinol.* 15, 69-76.
- Sheehan, D. V., Lecrubier, Y., Sheehan, K. H., Amorim, P., Janavs, J., Weiller, E., Hergueta, T., Baker, R. und Dunbar, G. C., 1998. The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *J. Clin. Psychiatry* 59 Suppl 20, 22-33;quiz 34-57.
- Shioiri, T., Kojima, M., Hosoki, T., Kitamura, H., Tanaka, A., Bando, T. und Someya, T., 2004. Momentary changes in the cardiovascular autonomic system during mental loading in patients with panic disorder: a new physiological index "rho(max)". *J. Affect. Disord.* 82, 395-401.
- Shipherd, J. C., Beck, J. G. und Ohtake, P. J., 2001. Relationships between the anxiety sensitivity index, the suffocation fear scale, and responses to CO₂ inhalation. *J. Anxiety Disord.* 15, 247-258.
- Skre, I., Onstad, S., Torgersen, S., Lygren, S. und Kringlen, E., 1993. A twin study of DSM-III-R anxiety disorders. *Acta Psychiatr. Scand.* 88, 85-92.
- Sloan, E. P., Natarajan, M., Baker, B., Dorian, P., Mironov, D., Barr, A., Newman, D. M. und Shapiro, C. M., 1999. Nocturnal and daytime panic attacks--comparison of sleep architecture, heart rate variability, and response to sodium lactate challenge. *Biol. Psychiatry* 45, 1313-1320.
- Smith, A., 2002. Effects of caffeine on human behavior. *Food Chem. Toxicol.* 40, 1243-1255.
- Smoller, J. W., Acierno, J. S., Jr., Rosenbaum, J. F., Biederman, J., Pollack, M. H., Meminger, S., Pava, J. A., Chadwick, L. H., White, C., Bulzacchelli, M. und Slaugenhaupt, S. A., 2001. Targeted genome screen of panic disorder and anxiety disorder proneness using homology to murine QTL regions. *Am. J. Med. Genet.* 105, 195-206.
- Springer, U. S., Rosas, A., McGetrick, J. und Bowers, D., 2007. Differences in startle reactivity during the perception of angry and fearful faces. *Emotion* 7, 516-525.
- Stewart, S. H., Conrod, P. J., Gignac, M. L. und Pihl, R. O., 1998. Selective processing biases in anxiety-sensitive men and women. *Cognition & Emotion* 12, 105-133.
- Stewart, S. H., Taylor, S. und Baker, J. M., 1997. Gender differences in dimensions of anxiety sensitivity. *J. Anxiety Disord.* 11, 179-200.
- Sturges, L. V. und Goetsch, V. L., 1996. Psychophysiological reactivity and heartbeat awareness in anxiety sensitivity. *J. Anxiety Disord.* 10, 283-294.
- Swerdlow, N. R., Auerbach, P., Monroe, S. M., Hartston, H., Geyer, M. A. und Braff, D. L., 1993. Men are more inhibited than women by weak prepulses. *Biol. Psychiatry* 34, 253-260.
- Swerdlow, N. R., Braff, D. L. und Geyer, M. A., 1999. Cross-species studies of sensorimotor gating of the startle reflex. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 877, 202-216.
- Swerdlow, N. R., Eastvold, A., Gerbranda, T., Uyan, K. M., Hartman, P., Doan, Q. und Auerbach, P., 2000. Effects of caffeine on sensorimotor gating of the startle reflex in normal control subjects: impact of caffeine intake and withdrawal. *Psychopharmacology (Berl.)* 151, 368-378.
- Swerdlow, N. R., Geyer, M. A. und Braff, D. L., 2001. Neural circuit regulation of prepulse inhibition of startle in the rat: current knowledge and future challenges. *Psychopharmacology (Berl.)* 156, 194-215.
- Tharion, W. J., Kobrick, J. L., Lieberman, H. R. und Fine, B. J., 1993. Effects of caffeine and diphenhydramine on auditory evoked cortical potentials. *Percept. Mot. Skills* 76, 707-715.
- Thorgeirsson, T. E., Oskarsson, H., Desnica, N., Kostic, J. P., Stefansson, J. G., Kolbeinsson, H., Lindal, E., Gagunashvili, N., Frigge, M. L., Kong, A., Stefansson, K. und Gulcher, J. R., 2003. Anxiety with panic disorder linked to chromosome 9q in Iceland. *Am. J. Hum. Genet.* 72, 1221-1230.
- Torgersen, S., 1983. Genetic factors in anxiety disorders. *Arch. Gen. Psychiatry* 40, 1085-1089.
- Torvinen, M., Kozell, L. B., Neve, K. A., Agnati, L. F. und Fuxe, K., 2004. Biochemical identification of the dopamine D₂ receptor domains interacting with the adenosine A_{2A} receptor. *J. Mol. Neurosci.* 24, 173-180.
- Toufexis, D. J., Myers, K. M. und Davis, M., 2006. The effect of gonadal hormones and gender on anxiety and emotional learning. *Horm. Behav.* 50, 539-549.
- Tsuang, M. T. und Faraone, S. V., 2000. The future of psychiatric genetics. *Curr. Psychiatry Rep.* 2, 133-136.

- Ushiroyama, T., Okamoto, Y., Toyoda, K. und Sugimoto, O., 1992. A case of panic disorder induced by oral contraceptive. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 71, 78-80.
- van den Heuvel, O. A., Veltman, D. J., Groenewegen, H. J., Witter, M. P., Merkelbach, J., Cath, D. C., van Balkom, A. J., van Oppen, P. und van Dyck, R., 2005. Disorder-specific neuroanatomical correlates of attentional bias in obsessive-compulsive disorder, panic disorder, and hypochondriasis. *Arch. Gen. Psychiatry* 62, 922-933.
- Van West, D. und Claes, S., 2004. The genetics of panic disorder: state of the art. *Acta Neuropsychiatrica* 16, 68 - 78.
- Vieland, V. J., Goodman, D. W., Chapman, T. und Fyer, A. J., 1996. New segregation analysis of panic disorder. *Am. J. Med. Genet.* 67, 147-153.
- Vrana, S. R., Spence, E. L. und Lang, P. J., 1988. The startle probe response: a new measure of emotion? *J. Abnorm. Psychol.* 97, 487-491.
- Ward, H. W., Pollare, T. und Geyer, M. A., 1981. Effects of caffeine on tactile startle in rats. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 15, 875-877.
- Weike, A. I., Bauer, U. und Hamm, A. O., 2000. Effective neuroleptic medication removes prepulse inhibition deficits in schizophrenia patients. *Biol. Psychiatry* 47, 61-70.
- Weissman, M. M., 1993. Family genetic studies of panic disorder. *J. Psychiatr. Res.* 27 Suppl 1, 69-78.
- Weissman, M. M., Bland, R. C., Canino, G. J., Faravelli, C., Greenwald, S., Hwu, H. G., Joyce, P. R., Karam, E. G., Lee, C. K., Lellouch, J., Lepine, J. P., Newman, S. C., Oakley-Browne, M. A., Rubio-Stipec, M., Wells, J. E., Wickramaratne, P. J., Wittchen, H. U. und Yeh, E. K., 1997. The cross-national epidemiology of panic disorder. *Arch. Gen. Psychiatry* 54, 305-309.
- Weissman, M. M., Fyer, A. J., Haghghi, F., Heiman, G., Deng, Z., Hen, R., Hodge, S. E. und Knowles, J. A., 2000. Potential panic disorder syndrome: clinical and genetic linkage evidence. *Am. J. Med. Genet.* 96, 24-35.
- Wiedemann, G., Pauli, P. und Dengler, W., 2001. A priori expectancy bias in patients with panic disorder. *J. Anxiety Disord.* 15, 401-412.
- Wiedemann, G., Pauli, P., Dengler, W., Lutzenberger, W., Birbaumer, N. und Buchkremer, G., 1999. Frontal brain asymmetry as a biological substrate of emotions in patients with panic disorders. *Arch. Gen. Psychiatry* 56, 78-84.
- Windmann, S., Sakhavat, Z. und Kutas, M., 2002. Electrophysiological evidence reveals affective evaluation deficits early in stimulus processing in patients with panic disorder. *J. Abnorm. Psychol.* 111, 357-369.
- Wittchen, H. U., Jacobi, F., Rehm, J., Gustavsson, A., Svensson, M., Jonsson, B., Olesen, J., Allgulander, C., Alonso, J., Faravelli, C., Fratiglioni, L., Jennum, P., Lieb, R., Maercker, A., van Os, J., Preisig, M., Salvador-Carulla, L., Simon, R. und Steinhausen, H. C., 2011. The size and burden of mental disorders and other disorders of the brain in Europe 2010. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 21, 655-679.
- Wittchen, H. U., Reed, V. und Kessler, R. C., 1998. The relationship of agoraphobia and panic in a community sample of adolescents and young adults. *Arch. Gen. Psychiatry* 55, 1017-1024.
- Woo, J. M., Yoon, K. S. und Yu, B. H., 2002. Catechol O-methyltransferase genetic polymorphism in panic disorder. *Am. J. Psychiatry* 159, 1785-1787.
- Yeh, T. L., Yang, Y. K., Chiu, N. T., Yao, W. J., Yeh, S. J., Wu, J. S., Chuang, J. I. und Chang, S. H., 2006. Correlation between striatal dopamine D2/D3 receptor binding and cardiovascular activity in healthy subjects. *Am. J. Hypertens.* 19, 964-969.
- Yeragani, V. K., Berger, R., Pohl, R., Srinivasan, K., Balon, R., Ramesh, C., Weinberg, P. und Berchou, R., 1992. Effects of yohimbine on heart rate variability in panic disorder patients and normal controls: a study of power spectral analysis of heart rate. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 20, 609-618.
- Yeragani, V. K., Tancer, M. und Uhde, T., 2003. Heart rate and QT interval variability: abnormal alpha-2 adrenergic function in patients with panic disorder. *Psychiatry Res.* 121, 185-196.
- Yonkers, K. A., Bruce, S. E., Dyck, I. R. und Keller, M. B., 2003. Chronicity, relapse, and illness--course of panic disorder, social phobia, and generalized anxiety disorder: findings in men and women from 8 years of follow-up. *Depress. Anxiety* 17, 173-179.
- Yoon, K. L. und Zinbarg, R. E., 2007. Threat is in the eye of the beholder: social anxiety and the interpretation of ambiguous facial expressions. *Behav. Res. Ther.* 45, 839-847.
- Zinbarg, R. E., Barlow, D. H. und Brown, T. A., 1997. Hierarchical structure and general factor saturation of the anxiety sensitivity index: Evidence and implications. *Psychol. Assess.* 9, 277-284.

Tabelle 3: 1. Vorstudie: Bewertung des Panikbildersets

Bild	Kontrollen (N = 48)		Panikpatienten (N = 13)		Gesamtstichprobe (N = 61)	
	Valenz MW (SD)	Arousal MW (SD)	Valenz MW (SD)	Arousal MW (SD)	Valenz MW (SD)	Arousal MW (SD)
1	3,98 (1,38)	3,94 (2,31)	3,69 (1,38)	4,00 (1,63)	3,92 (1,37)	3,95 (2,17)
2	2,50 (1,47)	6,19 (2,13)	2,00 (1,73)	6,69 (2,25)	2,39 (1,53)**	6,30 (2,15)**
3	2,85 (1,46)	5,96 (2,19)	2,38 (1,56)	6,15 (2,54)	2,75 (1,48)	6,00 (2,25)
4	4,08 (1,44)	3,79 (2,12)	3,31 (1,70)	4,31 (3,07)	3,92 (1,52)	3,90 (2,34)
5	4,73 (1,58)	3,10 (1,75)	3,69 (1,89)	3,62 (2,93)	4,51 (1,69)	3,21 (2,04)
6	4,23 (1,65)	3,71 (1,96)	3,58 (1,24)	4,42 (1,56)	4,10 (1,59)	3,85 (1,89)
7	3,63 (1,45)	4,60 (1,96)	3,77 (0,83)	3,54 (1,61)	3,66 (1,34)	4,37 (1,93)
8	5,13 (1,47)	3,27 (1,90)	4,54 (0,88)	2,77 (1,74)	5,00 (1,38)	3,16 (1,86)
9	4,42 (1,11)	3,79 (1,85)	3,92 (1,55)	3,38 (1,66)	4,31 (1,22)	3,70 (1,81)
10	3,44 (1,58)	4,06 (1,89)	2,69 (1,38)	4,46 (2,40)	3,28 (1,56)	4,15 (2,00)
11	3,46 (1,62)	5,06 (2,00)	2,85 (1,82)	5,38 (2,02)	3,33 (1,67)**	5,13 (2,00)**
12	3,27 (1,11)	5,31 (1,99)	3,62 (1,04)	4,62 (1,56)	3,34 (1,09)	5,16 (1,92)
13	4,69 (1,45)	3,71 (2,14)	4,69 (1,32)	3,46 (1,85)	4,69 (1,41)	3,66 (2,07)
14	2,13 (1,27)	7,17 (2,00)	2,62 (1,76)	6,69 (2,87)	2,23 (1,38)	7,07 (2,20)
15	2,17 (1,23)	6,71 (1,86)	2,31 (2,06)	6,69 (2,21)	2,20 (1,42)	6,70 (1,92)
16	2,19 (1,28)	6,42 (2,22)	2,54 (2,03)	6,46 (2,18)	2,26 (1,46)	6,43 (2,19)
17	2,25 (1,34)	6,74 (1,86)	2,00 (1,58)	6,92 (2,10)	2,20 (1,39)**	6,78 (1,90)**
18	4,50 (1,38)	3,56 (2,03)	4,31 (0,85)	2,08 (1,66)	4,46 (1,29)	3,25 (2,04)
19	4,38 (1,41)	3,74 (2,07)	3,62 (1,45)	2,69 (2,06)	4,21 (1,44)	3,52 (2,10)
20	3,77 (1,69)	4,63 (2,22)	2,69 (1,75)	5,69 (2,87)	3,54 (1,75)	4,85 (2,39)
21	3,67 (1,45)	4,73 (2,20)	3,69 (1,38)	5,38 (2,10)	3,67 (1,42)	4,87 (2,18)
22	3,34 (1,49)	4,21 (1,84)	3,08 (1,61)	4,31 (2,75)	3,28 (1,51)**	4,23 (2,04)**
23	3,44 (1,07)	4,19 (1,97)	3,31 (1,70)	4,08 (2,43)	3,41 (1,22)	4,16 (2,06)
24	2,77 (1,32)	5,98 (2,26)	2,38 (1,50)	6,69 (1,93)	2,69 (1,36)**	6,13 (2,20)*
25	3,79 (1,75)	5,35 (2,24)	2,69 (1,70)	5,15 (2,27)	3,56 (1,78)	5,31 (2,23)
26	3,85 (1,74)	4,62 (2,34)	3,31 (1,89)	4,77 (2,35)	3,74 (1,77)	4,65 (2,32)
27	3,46 (1,47)	4,69 (2,22)	2,77 (2,05)	5,69 (2,14)	3,31 (1,62)	4,90 (2,23)
28	3,54 (1,41)	4,57 (1,99)	3,00 (1,35)	4,85 (1,86)	3,43 (1,41)	4,63 (1,95)
29	3,50 (1,35)	4,60 (1,89)	3,15 (1,07)	5,23 (1,09)	3,43 (1,30)	4,74 (1,76)
30	3,52 (1,62)	5,19 (1,99)	2,54 (1,39)	6,46 (2,37)	3,31 (1,62)	5,46 (2,12)
31	2,75 (1,12)	5,38 (2,03)	2,54 (1,39)	6,23 (1,42)	2,70 (1,17)*	5,57 (1,93)**
32	3,31 (1,50)	5,33 (1,93)	3,31 (1,75)	5,23 (1,59)	3,31 (1,54)	5,31 (1,85)
33	3,10 (1,22)	5,42 (1,97)	2,77 (1,88)	6,23 (2,01)	3,03 (1,38)	5,59 (1,99)
34	2,85 (1,20)	5,81 (2,04)	3,15 (1,28)	4,38 (1,94)	2,92 (1,22)	5,51 (2,09)
35	2,81 (1,28)	5,88 (2,30)	2,85 (1,68)	5,77 (2,24)	2,82 (1,36)	5,85 (2,27)
36	3,13 (1,08)	5,27 (1,62)	3,00 (1,83)	5,54 (1,90)	3,10 (1,26)	5,33 (1,67)
37	4,29 (1,37)	3,83 (2,02)	4,25 (0,75)	3,25 (1,48)	4,28 (1,26)	3,72 (1,93)
38	4,23 (1,77)	4,15 (1,86)	3,46 (2,03)	4,92 (2,84)	4,07 (1,83)	4,31 (2,10)
39	3,46 (1,07)	4,64 (1,70)	2,92 (1,50)	4,85 (2,15)	3,34 (1,18)	4,68 (1,79)

40	3,08 (1,41)	5,44 (2,02)	2,46 (1,51)	6,15 (2,08)	2,95 (1,44)***	5,59 (2,04)**
41	3,27 (1,81)	5,10 (2,21)	2,92 (1,50)	5,85 (1,77)	3,20 (1,74)**	5,26 (2,14)**
42	2,88 (1,20)	5,58 (1,80)	3,08 (1,85)	6,23 (2,45)	2,92 (1,35)	5,72 (1,95)
43	2,58 (0,94)	5,83 (1,94)	2,54 (1,81)	6,85 (1,91)	2,57 (1,16)	6,05 (1,96)
44	3,48 (1,80)	5,35 (1,88)	3,08 (2,02)	6,69 (2,63)	3,39 (1,84)	5,64 (2,11)
45	2,83 (1,31)	5,52 (2,04)	3,00 (1,35)	5,54 (2,47)	2,87 (1,31)	5,52 (2,12)
46	2,54 (1,30)	6,29 (1,89)	2,15 (1,86)	7,15 (1,86)	2,46 (1,43)**	6,48 (1,90)**
47	2,73 (1,23)	5,69 (2,16)	2,23 (1,83)	7,23 (1,69)	2,62 (1,38)**	6,02 (2,15)**
48	3,29 (0,99)	4,98 (1,95)	3,08 (1,61)	5,08 (2,22)	3,25 (1,14)	5,00 (1,99)
49	3,35 (1,26)	5,00 (1,85)	2,77 (1,79)	6,38 (1,85)	3,23 (1,40)	5,30 (1,92)
50	3,04 (1,18)	5,02 (1,99)	2,58 (1,83)	6,42 (1,56)	2,95 (1,33)	5,30 (1,99)
51	3,98 (1,21)	3,56 (1,61)	4,08 (1,66)	3,38 (2,26)	4,00 (1,30)	3,52 (1,75)
52	3,73 (1,66)	4,46 (2,50)	2,75 (1,66)	4,83 (2,44)	3,53 (1,69)***	4,53 (2,47)**
53	3,31 (1,24)	4,60 (1,95)	2,54 (1,05)	4,31 (2,10)	3,15 (1,24)	4,53 (1,97)
54	3,67 (1,33)	4,58 (1,90)	3,25 (1,36)	3,92 (2,68)	3,58 (1,33)	4,45 (2,07)
55	3,56 (1,61)	4,48 (2,01)	2,67 (0,78)	3,75 (1,82)	3,38 (1,52)	4,33 (1,98)
56	4,13 (1,57)	4,31 (2,13)	3,69 (1,03)	3,69 (1,93)	4,03 (1,47)	4,18 (2,09)
57	4,60 (1,55)	3,79 (1,89)	4,62 (1,89)	4,08 (1,98)	4,61 (1,62)	3,85 (1,90)
58	3,35 (1,45)	4,63 (2,39)	2,85 (1,46)	5,77 (2,55)	3,25 (1,46)**	4,87 (2,45)**
59	3,83 (1,15)	3,92 (1,75)	3,58 (0,51)	3,83 (1,80)	3,78 (1,06)	3,90 (1,74)
60	3,71 (1,52)	4,52 (2,03)	3,46 (0,97)	3,77 (2,17)	3,66 (1,41)	4,36 (2,07)
61	3,71 (1,13)	4,40 (1,75)	3,75 (1,66)	3,83 (3,10)	3,72 (1,24)	4,29 (2,08)
62	4,15 (1,34)	3,81 (2,05)	3,00 (1,35)	4,33 (2,84)	3,92 (1,41)	3,92 (2,21)
63	3,69 (1,29)	4,51 (1,85)	3,08 (1,93)	4,67 (2,46)	3,57 (1,44)	4,54 (1,97)
64	3,44 (1,22)	4,65 (2,12)	3,17 (1,40)	3,17 (1,75)	3,38 (1,25)	4,35 (2,12)
65	3,65 (1,44)	4,19 (2,04)	3,62 (1,12)	4,15 (1,14)	3,64 (1,37)	4,18 (1,88)
66	3,04 (1,20)	5,48 (1,80)	2,85 (1,91)	5,62 (2,36)	3,00 (1,37)	5,51 (1,91)
67	3,79 (1,46)	3,94 (2,11)	3,15 (1,14)	2,85 (1,28)	3,65 (1,41)	3,70 (2,00)
68	3,35 (1,51)	4,52 (2,08)	3,31 (1,38)	4,85 (2,03)	3,34 (1,47)	4,59 (2,06)
69	3,50 (1,46)	4,48 (1,89)	3,46 (1,33)	3,62 (2,81)	3,49 (1,42)	4,30 (2,12)
70	3,38 (1,54)	4,94 (2,46)	2,54 (1,71)	5,15 (2,19)	3,20 (1,60)**	4,98 (2,39)*
71	3,48 (1,60)	4,90 (2,36)	3,77 (1,24)	3,54 (1,61)	3,54 (1,52)	4,61 (2,28)
72	3,33 (1,63)	4,77 (2,26)	4,08 (1,80)	4,23 (2,55)	3,49 (1,68)	4,66 (2,32)
73	3,92 (1,43)	4,08 (1,99)	3,31 (1,55)	3,15 (1,46)	3,79 (1,46)	3,89 (1,92)
74	4,08 (1,54)	3,85 (2,21)	3,92 (0,90)	3,33 (2,35)	4,05 (1,43)	3,75 (2,23)
75	3,94 (1,54)	3,83 (2,10)	4,38 (1,12)	2,08 (1,66)	4,03 (1,46)	3,46 (2,13)
76	4,06 (1,46)	3,73 (2,08)	3,54 (1,13)	3,31 (1,80)	3,95 (1,41)	3,64 (2,02)
77	4,56 (1,82)	3,58 (2,08)	4,69 (0,48)	2,00 (1,22)	4,59 (1,63)	3,25 (2,03)
78	4,42 (1,64)	3,81 (2,11)	4,33 (1,30)	2,58 (1,83)	4,40 (1,56)	3,57 (2,10)
79	2,72 (1,51)	6,27 (1,98)	2,38 (1,80)	6,54 (1,66)	2,65 (1,57)**	6,33 (1,90)***
80	2,54 (1,61)	6,29 (2,25)	2,23 (1,01)	6,38 (2,18)	2,48 (1,50)**	6,31 (2,22)**
81	3,00 (1,46)	5,63 (2,12)	2,62 (1,89)	6,00 (2,00)	2,92 (1,55)***	5,70 (2,08)**
82	2,90 (1,56)	6,27 (2,19)	2,31 (1,65)	6,77 (2,09)	2,77 (1,59)***	6,38 (2,16)***
83	2,94 (1,69)	6,27 (2,18)	2,38 (1,85)	6,23 (2,39)	2,82 (1,73)***	6,26 (2,21)**
84	2,42 (1,51)	6,75 (2,22)	2,62 (2,14)	6,00 (2,31)	2,46 (1,65)*	6,59 (2,24)**

85	2,77 (1,32)	5,56 (2,05)	2,92 (1,66)	5,62 (2,72)	2,80 (1,39)	5,57 (2,19)
86	2,83 (1,81)	6,43 (2,23)	2,23 (1,54)	6,46 (2,54)	2,70 (1,76)	6,43 (2,28)
87	2,65 (1,49)	6,38 (2,03)	2,38 (1,66)	6,08 (2,22)	2,59 (1,52)**	6,31 (2,05)**
88	2,67 (1,79)	6,50 (2,24)	2,08 (1,66)	6,38 (2,06)	2,54 (1,77)**	6,48 (2,19)**
89	2,35 (1,42)	6,38 (2,44)	2,69 (1,97)	6,46 (2,11)	2,42 (1,54)	6,39 (2,35)
90	2,31 (1,39)	6,89 (2,15)	2,31 (1,75)	6,54 (2,40)	2,31 (1,46)**	6,82 (2,19)*
91	2,49 (1,59)	6,62 (2,32)	2,46 (1,98)	6,54 (2,37)	2,48 (1,66)**	6,60 (2,31)**
92	3,67 (1,42)	4,50 (2,30)	3,31 (1,80)	3,54 (2,15)	3,59 (1,50)	4,30 (2,28)
93	3,71 (1,54)	4,15 (2,18)	3,38 (1,50)	3,62 (1,98)	3,64 (1,53)	4,03 (2,14)
94	3,79 (1,86)	4,42 (2,17)	3,77 (1,74)	4,08 (2,29)	3,79 (1,82)	4,34 (2,18)
95	3,33 (1,59)	5,21 (2,07)	2,85 (1,46)	5,00 (3,34)	3,23 (1,56)	5,16 (2,37)
96	2,94 (1,24)	5,54 (2,35)	2,38 (1,45)	4,62 (2,47)	2,82 (1,30)	5,34 (2,39)
97	2,92 (1,70)	5,42 (2,21)	3,00 (1,68)	5,54 (2,37)	2,93 (1,68)	5,44 (2,23)
98	3,08 (1,18)	5,69 (2,07)	2,77 (0,93)	5,54 (1,76)	3,02 (1,13)	5,66 (2,00)
99	2,96 (1,37)	5,85 (2,26)	3,23 (1,59)	4,38 (1,61)	3,02 (1,41)	5,54 (2,21)
100	7,60 (1,18)	3,25 (2,41)	7,15 (1,57)	1,77 (1,24)	7,51 (1,27)	2,93 (2,29)
101	7,54 (1,07)	3,23 (1,95)	7,85 (0,90)	2,46 (1,71)	7,61 (1,04)	3,07 (1,91)
102	6,67 (1,65)	3,81 (2,30)	8,46 (0,97)	3,15 (3,13)	7,05 (1,70)	3,67 (2,49)
103	4,94 (1,39)	2,23 (1,78)	5,33 (0,65)	3,00 (3,28)	5,02 (1,28)	2,38 (2,15)
104	4,75 (1,08)	2,48 (1,70)	5,00 (0,82)	2,08 (1,26)	4,80 (1,03)	2,39 (1,62)
105	4,54 (1,54)	3,33 (2,09)	4,17 (0,83)	3,08 (1,16)	4,47 (1,43)	3,28 (1,93)
106	4,54 (1,61)	3,21 (2,35)	3,62 (0,65)	3,46 (0,88)	4,34 (1,50)	3,27 (2,11)
107	3,67 (1,55)	5,00 (2,28)	2,85 (1,46)	3,69 (1,75)	3,49 (1,56)***	4,72 (2,23)*
108	5,02 (1,45)	2,38 (1,88)	4,46 (1,13)	1,62 (1,45)	4,90 (1,40)	2,21 (1,81)
109	5,54 (1,68)	2,98 (2,06)	5,69 (1,38)	2,08 (1,32)	5,57 (1,61)	2,79 (1,95)
110	4,92 (1,30)	2,65 (2,09)	5,00 (1,63)	2,77 (1,88)	4,93 (1,36)	2,67 (2,03)
111	4,92 (1,50)	3,40 (2,23)	5,23 (1,54)	3,23 (1,88)	4,98 (1,50)	3,36 (2,15)
112	5,31 (1,32)	2,21 (1,32)	5,00 (0,71)	2,08 (1,80)	5,25 (1,22)	2,18 (1,42)
113	5,10 (1,52)	2,23 (1,46)	5,62 (1,61)	1,62 (1,26)	5,21 (1,54)	2,10 (1,43)
114	5,29 (1,07)	1,98 (1,42)	5,23 (0,60)	1,54 (0,78)	5,28 (0,99)	1,89 (1,32)
115	5,17 (1,37)	2,00 (1,41)	4,69 (1,65)	2,00 (1,78)	5,07 (1,44)	2,00 (1,48)
116	4,90 (1,63)	2,13 (2,01)	5,38 (0,77)	1,77 (1,54)	5,00 (1,49)	2,05 (1,90)
117	5,15 (1,30)	2,10 (1,75)	5,31 (1,44)	2,15 (1,57)	5,18 (1,32)	2,11 (1,70)
118	4,29 (1,49)	2,81 (1,97)	4,15 (2,12)	4,31 (3,57)	4,26 (1,62)	3,13 (2,45)
119	4,35 (1,52)	3,06 (2,23)	5,15 (1,41)	2,85 (2,03)	4,52 (1,52)	3,02 (2,17)
120	5,02 (1,69)	2,77 (2,14)	4,92 (0,95)	2,00 (1,47)	5,00 (1,56)	2,61 (2,03)
121	5,15 (1,56)	2,79 (2,10)	5,15 (0,99)	1,77 (1,24)	5,15 (1,45)	2,57 (1,99)
122	4,73 (1,70)	3,28 (2,28)	4,23 (0,83)	2,77 (1,42)	4,62 (1,56)	3,17 (2,12)
123	3,96 (1,71)	3,63 (2,64)	3,77 (2,42)	5,08 (3,01)	3,92 (1,86)	3,93 (2,76)
124	4,19 (1,89)	3,79 (2,68)	3,50 (2,47)	5,67 (2,87)	4,05 (2,01)	4,17 (2,80)
125	5,25 (1,16)	1,96 (1,35)	5,15 (1,52)	2,23 (1,88)	5,23 (1,23)	2,02 (1,47)
126	5,46 (1,37)	2,19 (1,51)	5,42 (1,88)	2,08 (1,38)	5,45 (1,47)	2,17 (1,48)
127	5,52 (1,50)	2,50 (1,77)	5,23 (0,83)	1,54 (1,05)	5,46 (1,39)	2,30 (1,69)
128	6,85 (1,90)	2,71 (1,84)	7,00 (1,78)	3,54 (2,30)	6,89 (1,86)	2,89 (1,96)
129	7,02 (1,48)	2,92 (1,94)	7,08 (2,06)	2,92 (2,36)	7,03 (1,60)	2,92 (2,02)

130	5,31 (1,43)	2,56 (1,67)	5,08 (1,04)	1,38 (0,77)	5,26 (1,35)	2,31 (1,60)
131	5,50 (1,61)	2,67 (1,88)	5,54 (1,56)	1,31 (0,48)	5,51 (1,59)	2,38 (1,77)
132	5,56 (1,99)	4,02 (2,37)	5,31 (1,89)	4,00 (2,68)	5,51 (1,95)	4,02 (2,41)
133	5,75 (2,22)	3,58 (2,26)	5,58 (1,16)	3,08 (2,19)	5,72 (2,04)	3,48 (2,24)
134	6,73 (1,75)	3,73 (2,40)	7,15 (2,03)	3,23 (2,13)	6,82 (1,80)	3,62 (2,34)
135	6,88 (1,41)	2,98 (1,95)	6,75 (1,66)	2,42 (1,73)	6,85 (1,45)	2,87 (1,91)
136	6,94 (1,52)	2,90 (2,04)	7,08 (1,80)	2,31 (1,55)	6,97 (1,57)	2,77 (1,95)
137	6,29 (1,65)	1,90 (1,48)	5,38 (1,33)	1,46 (0,88)	6,10 (1,62)	1,80 (1,38)
138	6,44 (1,38)	2,21 (1,56)	5,31 (1,03)	2,00 (1,87)	6,20 (1,39)	2,16 (1,61)
139	6,13 (1,33)	1,79 (1,15)	5,62 (1,66)	1,54 (0,97)	6,02 (1,41)	1,74 (1,11)
140	6,31 (1,52)	2,81 (1,93)	6,92 (1,75)	1,38 (0,65)	6,44 (1,58)	2,51 (1,83)
141	6,71 (1,79)	3,83 (2,38)	6,85 (2,15)	2,69 (1,38)	6,74 (1,85)	3,59 (2,25)
142	5,96 (1,69)	2,75 (1,87)	6,31 (1,25)	2,54 (1,66)	6,03 (1,60)	2,70 (1,82)
143	6,81 (1,47)	3,06 (2,12)	6,92 (1,55)	2,38 (1,56)	6,84 (1,47)	2,92 (2,02)
144	6,73 (1,28)	2,63 (1,73)	5,85 (1,82)	1,92 (1,32)	6,54 (1,44)	2,48 (1,67)
145	6,88 (1,50)	2,58 (1,78)	7,00 (1,76)	1,67 (1,15)	6,90 (1,54)	2,40 (1,71)
146	5,43 (1,61)	2,58 (1,53)	4,54 (1,13)	2,00 (1,87)	5,23 (1,56)	2,46 (1,61)
147	5,60 (1,41)	2,02 (1,33)	5,42 (1,88)	1,67 (1,23)	5,57 (1,50)	1,95 (1,31)
148	5,69 (1,93)	3,63 (2,33)	5,83 (1,75)	3,08 (2,43)	5,72 (1,88)	3,52 (2,34)
149	6,98 (1,30)	2,92 (1,78)	6,08 (1,73)	2,25 (1,42)	6,80 (1,42)	2,78 (1,73)
150	7,25 (1,16)	2,35 (1,55)	6,23 (1,83)	1,92 (1,93)	7,03 (1,38)	2,26 (1,63)
151	7,60 (1,14)	2,81 (1,83)	6,31 (1,49)	2,31 (1,55)	7,33 (1,33)	2,70 (1,77)
152	7,56 (1,40)	3,06 (2,07)	6,15 (1,68)	2,46 (1,13)	7,26 (1,56)	2,93 (1,91)
153	7,25 (1,14)	3,48 (2,19)	7,38 (1,56)	2,69 (2,39)	7,28 (1,23)	3,31 (2,24)
154	6,83 (1,97)	4,33 (2,41)	6,08 (2,25)	4,23 (2,31)	6,67 (2,04)	4,31 (2,37)
155	7,35 (1,56)	5,17 (2,47)	5,69 (2,81)	5,38 (2,57)	7,00 (1,99)	5,21 (2,47)
156	7,56 (1,34)	3,85 (2,43)	6,69 (2,02)	3,77 (1,74)	7,38 (1,53)	3,84 (2,29)
157	5,31 (1,32)	2,77 (1,89)	4,92 (1,38)	2,54 (2,37)	5,23 (1,33)	2,72 (1,98)
158	5,65 (1,51)	3,40 (2,27)	5,15 (2,19)	3,69 (2,63)	5,54 (1,67)	3,46 (2,33)
159	5,71 (1,87)	3,42 (2,28)	4,62 (1,61)	3,23 (2,24)	5,48 (1,86)	3,38 (2,25)
160	6,46 (1,88)	4,35 (2,51)	6,77 (2,09)	4,23 (2,35)	6,52 (1,91)	4,33 (2,46)
161	6,94 (1,64)	3,79 (2,16)	6,00 (2,16)	4,31 (2,39)	6,74 (1,79)	3,90 (2,20)
162	7,19 (1,32)	3,69 (2,41)	7,62 (1,80)	3,69 (2,81)	7,28 (1,43)	3,69 (2,47)
163	6,10 (1,67)	2,77 (1,95)	6,08 (1,55)	2,85 (1,91)	6,10 (1,63)	2,79 (1,92)
164	6,13 (1,48)	3,15 (2,12)	6,75 (1,48)	2,33 (1,78)	6,25 (1,49)	2,98 (2,07)
165	6,25 (1,47)	3,58 (1,92)	5,38 (1,39)	2,69 (1,25)	6,07 (1,48)	3,39 (1,83)
166	4,92 (1,37)	3,00 (1,86)	4,38 (1,12)	2,77 (1,42)	4,80 (1,33)	2,95 (1,76)
167	5,33 (1,48)	3,08 (2,13)	5,00 (1,15)	3,00 (1,73)	5,26 (1,41)	3,07 (2,04)
168	5,21 (2,03)	3,08 (2,21)	5,15 (1,86)	2,46 (1,61)	5,20 (1,98)	2,95 (2,10)
169	5,29 (1,30)	2,13 (1,39)	4,77 (1,01)	1,92 (1,75)	5,18 (1,26)	2,08 (1,46)
170	4,96 (1,37)	2,35 (1,84)	5,15 (1,21)	1,85 (2,03)	5,00 (1,33)	2,25 (1,88)
171	6,60 (1,70)	3,65 (2,52)	6,54 (2,11)	3,15 (2,27)	6,59 (1,77)	3,54 (2,46)
172	6,29 (1,79)	3,90 (2,53)	6,54 (2,30)	4,77 (2,35)	6,34 (1,89)	4,08 (2,50)
173	7,42 (1,29)	3,46 (2,29)	7,23 (1,59)	2,46 (1,85)	7,38 (1,34)	3,25 (2,23)
174	5,73 (1,35)	2,00 (1,50)	5,46 (1,13)	1,31 (0,63)	5,67 (1,30)	1,85 (1,39)

175	7,21 (1,40)	2,50 (1,79)	7,08 (1,71)	1,77 (1,01)	7,18 (1,45)	2,34 (1,67)
176	5,44 (1,64)	3,06 (2,15)	4,50 (1,88)	4,33 (2,71)	5,25 (1,71)	3,32 (2,30)
177	6,13 (1,44)	1,92 (1,23)	5,00 (0,60)	1,42 (0,67)	5,90 (1,39)	1,82 (1,16)
178	5,25 (1,54)	2,71 (1,82)	5,31 (1,32)	1,54 (1,33)	5,26 (1,48)	2,46 (1,78)
179	4,98 (1,66)	2,81 (2,17)	5,00 (1,73)	2,31 (2,02)	4,98 (1,66)	2,70 (2,13)
180	6,98 (1,39)	3,02 (1,88)	6,62 (1,45)	2,08 (1,32)	6,90 (1,40)	2,82 (1,81)
181	6,69 (1,50)	2,88 (1,75)	6,38 (1,45)	2,00 (1,68)	6,62 (1,49)	2,69 (1,76)
182	4,63 (1,50)	3,58 (2,34)	4,85 (2,34)	3,85 (2,54)	4,67 (1,69)	3,64 (2,37)
183	6,35 (1,36)	3,52 (2,23)	5,38 (1,89)	3,00 (2,04)	6,15 (1,53)	3,41 (2,19)
184	6,00 (1,83)	4,92 (2,42)	4,62 (2,40)	5,08 (2,63)	5,70 (2,03)	4,95 (2,45)
Gesamt	4,55 (1,47)	4,07 (2,03)	4,28 (1,53)	3,90 (1,96)	4,49 (1,50)	4.03 (2,03)

* signifikante Korrelationen zwischen ASI und Valenz- bzw. Arousalbewertung mit einem α - Niveau < .05

** signifikante Korrelationen zwischen ASI und Valenz- bzw. Arousalbewertung mit einem α - Niveau < .01

*** signifikante Korrelationen zwischen ASI und Valenz- bzw. Arousalbewertung mit einem α - Niveau < .001

Tabelle 4: IAPS-Normwerte für Valenz und Arousal (Lang et al., 2005)

	IAPS-Nummer	Valenz MW (SD)	Arousal MW (SD)
negativ	3000	1,45 (1,20)	7,26 (2,10)
	3053	1,31 (0,97)	6,91 (2,57)
	3170	1,46 (1,01)	7,21 (1,99)
	3102	1,40 (1,14)	6,58 (2,69)
	9410	1,51 (1,15)	7,07 (2,06)
	3080	1,48 (0,95)	7,22 (1,97)
	6313	1,98 (1,38)	6,94 (2,23)
	3120	1,56 (1,09)	6,84 (2,36)
	3130	1,58 (1,24)	6,97 (2,07)
	3071	1,88 (1,39)	6,86 (2,05)
	3100	1,60 (1,07)	6,49 (2,23)
	3010	1,71 (1,19)	7,16 (2,24)
	3060	1,79 (1,56)	7,12 (2,09)
	3064	1,45 (0,97)	6,41 (2,62)
	3140	1,83 (1,17)	6,36 (1,97)
	3110	1,79 (1,30)	6,70 (2,16)
	3150	2,26 (1,57)	6,50 (2,20)
	9300	2,26 (1,76)	6,00 (2,41)
	2800	1,78 (1,14)	5,49 (2,11)
	3030	1,91 (1,56)	6,76 (2,10)
6540	2,19 (1,56)	6,83 (2,14)	
9252	1,98 (1,59)	6,64 (2,33)	
9250	2,57 (1,39)	6,60 (1,87)	
9040	1,67 (1,07)	5,82 (2,15)	
neutral	2200	4,79 (1,38)	3,18 (2,17)
	2880	5,18 (1,44)	2,96 (1,94)
	5510	5,15 (1,43)	2,82 (2,18)
	5531	5,15 (1,45)	3,69 (2,11)
	7002	4,97 (0,97)	3,16 (2,00)
	7004	5,04 (0,60)	2,00 (1,66)
	7006	4,88 (0,99)	2,33 (1,67)
	7009	4,93 (1,00)	3,01 (1,97)
	7010	4,94 (1,07)	1,76 (1,48)
	7025	4,63 (1,17)	2,71 (2,20)
	7034	4,95 (0,87)	3,06 (1,95)
	7050	4,93 (0,81)	2,75 (1,80)

7080	5,27 (1,09)	2,32 (1,81)
7090	5,19 (1,46)	2,61 (2,03)
7100	5,24 (1,20)	2,89 (1,70)
7130	4,77 (1,03)	3,35 (1,90)
7175	4,87 (1,00)	1,72 (1,26)
7185	4,97 (0,87)	2,64 (2,04)
7217	4,82 (0,99)	2,43 (1,64)
7224	4,45 (1,36)	2,81 (1,94)
7950	4,94 (1,21)	2,28 (1,81)
2215	4,63 (1,24)	3,38 (2,00)
5535	4,81 (1,52)	4,11 (2,31)
7031	4,52 (1,11)	2,03 (1,51)
positiv		
1710	8,34 (1,12)	5,41 (2,34)
2091	7,68 (1,43)	4,51 (2,28)
2160	7,58 (1,69)	5,16 (2,18)
2216	7,57 (1,31)	5,83 (2,20)
2340	8,03 (1,26)	4,90 (2,20)
2345	7,41 (1,72)	5,42 (2,47)
4608	7,07 (1,66)	6,47 (1,96)
4626	7,60 (1,66)	5,78 (2,42)
4641	7,20 (1,59)	5,43 (2,10)
8120	7,09 (1,36)	4,85 (2,13)
5623	7,19 (1,44)	5,67 (2,32)
5831	7,63 (1,15)	4,43 (2,49)
5833	8,22 (1,08)	5,71 (2,66)
8041	6,65 (1,67)	5,49 (2,29)
8370	7,77 (1,29)	6,73 (2,24)
8200	7,54 (1,37)	6,35 (1,98)
8210	7,53 (1,31)	5,94 (2,07)
8461	7,22 (1,53)	4,69 (2,20)
8496	7,58 (1,63)	5,79 (2,26)
5814	7,15 (1,54)	4,82 (2,40)
4220m	8,02 (1,93)	7,17 (2,69)
4290m	7,61 (2,56)	7,20 (2,63)
4607m	7,03 (1,84)	6,34 (2,16)
4680m	7,25 (1,83)	6,02 (2,27)
4550w	4,95 (2,31)	5,00 (2,66)
4658w	6,62 (1,89)	6,47 (2,14)
4687w	6,87 (1,51)	6,51 (2,10)
5631w	7,29 (1,34)	3,86 (2,64)

Tabelle 5: 2. Vorstudie: Valenz- und Arousalbewertung panikspezifischer Bilder

Panikspezifische Bilder	Valenz	Arousal
	MW (SD)	MW (SD)
1	3,25 (1,65)	6,25 (2,42)
2	2,88 (1,60)	5,29 (1,68)
3	3,42 (0,97)	4,00 (1,35)
4	3,42 (0,93)	4,63 (1,56)
5	3,54 (0,98)	4,42 (1,28)
6	3,58 (0,97)	4,22 (1,45)
7	3,25 (0,90)	4,58 (1,67)
8	3,83 (1,24)	4,33 (1,31)
9	3,54 (1,02)	4,75 (1,42)
10	3,54 (0,88)	4,25 (1,42)
11	3,42 (1,02)	4,58 (1,21)
12	3,54 (1,10)	4,25 (1,60)
13	3,83 (0,82)	4,08 (1,64)
14	3,67 (0,82)	3,88 (1,48)
15	3,79 (1,06)	4,88 (1,54)
16	3,58 (1,06)	4,29 (1,88)
17	3,54 (0,83)	4,50 (1,64)
18	3,71 (1,12)	5,00 (1,62)
19	3,50 (0,93)	4,33 (1,61)
20	3,42 (0,97)	5,00 (1,41)
21	3,42 (1,02)	4,25 (1,65)
22	3,29 (1,00)	4,50 (1,56)
23	3,04 (1,00)	5,08 (1,21)
24	3,33 (1,09)	4,88 (1,36)
Gesamt	3,47 (0,46)	4,59 (0,71)

Anhang I: Einverständniserklärung der Probanden

Universitätsklinikum Würzburg

Klinik und Poliklinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie
Leitung: Prof. Dr. med. Jürgen Deckert



Klinik und Poliklinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie
Füchlsleinstraße 15 97080 Würzburg

Ansprechpartner:

Prof. Dr. med. J. Deckert: beyer_v@klinik.uni-wuerzburg.de
Priv.-Doz. Dr. med. B. Jabs: burkhard.jabs@uni-wuerzburg.de

Telefon: (0931) 201 – 77 010
Telefax: (0931) 201 – 77 020

Probandenname: _____

Geburtsdatum: _____

Angst und emotionale Wahrnehmung – Modulierung durch das adenosinerge System

Sehr geehrte(r) Proband(in),

wie wir bereits mit Ihnen besprochen haben, möchten wir Sie bitten, an einer wissenschaftlichen Studie zur Untersuchung der Entstehung von Angst teilzunehmen. Die Gründe für die Entstehung von Angst sind noch nicht vollständig verstanden. Wir möchten deshalb eine klinische Studie durchführen, in der untersucht werden soll, ob bestimmte Gene mit der Entstehung von Angst in Zusammenhang gebracht werden können, ob Koffeinkonsum, der das sogenannte adenosinerge System beeinflusst, hierbei eine Rolle spielt und inwieweit visuelle Eindrücke von Angst-relevanten Situationen die Entstehung von Angst beeinflussen können.

In der Studie möchten wir Ihnen daher eine koffeinhaltige Kapsel oder eine wirkstofffreie Kapsel (Placebo) verabreichen, wobei weder Sie noch die Untersucher zum Zeitpunkt der Untersuchung wissen werden, ob Sie den Wirkstoff oder eine Placebo-Tablette erhalten. Nach etwa einer Stunde Wartezeit möchten wir den Koffeinspiegel im Speichel bestimmen, was lediglich einer kleinen Menge an Speichels bedarf, und Ihnen schließlich eine Serie von Bildern emotionalen Inhalts abwechselnd mit neutralen Bildern zeigen. Zwischenzeitlich bzw. parallel

Klinik und Poliklinik für
Psychiatrie, Psychosomatik
und Psychotherapie
Füchlsleinstr. 15
97080 Würzburg

Tel.: (09 31) 201 – 0
Fax: (09 31) 201 – 7 70 20
beyer_v@klinik.uni-wuerzburg.de
www.uni-wuerzburg.de/nervenklinik

Direktion:

Prof. Dr. med. Jürgen Deckert

Sekretariat:

Tel.: (0931) 201-7 70 10
Fax: (0931) 201-7 70 20
beyer_v@klinik.uni-wuerzburg.de

Ltd. Oberärzte:

Prof. Dr. A. J. Fallgatter
Geschäftsführ. Ltd. Oberarzt
Tel.: (0931) 201 7 71 00
Fallgatter_A@klinik.uni-wuerzburg.de
Prof. Dr. K.- P. Lesch
Tel.: (0931) 201-7 76 00
kplesch@mail.uni-wuerzburg.de
Prof. Dr. G. Stöber
Tel.: (0931) 201-7 63 70
stoerber_g@klinik.uni-wuerzburg.de

Anmeldung (Pforte):

Tel.: (0931) 201-7 60 00
Fax: (0931) 201-7 75 50

Anmeldung (Poliklinik):

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

Pflegedienstleiterin:

Frau Christiane Arnold
Tel.: (0931) 201-7 81 30
arnold_c@klinik.uni-wuerzburg.de

Funktionsbereiche:

**Klinische Neurochemie mit
therapeut. Drugmonitoring**
Prof. Dr. P. Riederer
Tel.: (0931) 201-7 72 00
peter.niederer@mail.uni-wuerzburg.de

Psychophysiologie u.

**funktionelle Bildgebung
Klinische Suchtmedizin**
Klinische Gerontopsychiatrie
Prof. Dr. A. Fallgatter
Tel.: (0931) 201-7 71 00
Fallgatter_A@klinik.uni-wuerzburg.de

Klinische Psychobiologie

Prof. Dr. K.- P. Lesch
Tel.: (0931) 201-7 76 00
kplesch@mail.uni-wuerzburg.de

Klinische Psychologie

Prof. Dr. A. Schmidke
Tel.: (0931) 201-7 66 70
clips-psychiatry@mail.uni-wuerzburg.de

Neurobiologisches Labor

Prof. Dr. P. Riederer
Tel.: (0931) 201-7 72 10
peter.niederer@mail.uni-wuerzburg.de



Die Klinik ist vom Hauptbahnhof mit der Straßenbahn, Linie 1 und 5 (Richtung Grombühl), Haltestelle Wagnerplatz, 7 min Fußweg, Brücknerstr. bergauf, Schießstr. links zu erreichen

wird jeweils Ihr Anspannungs-/Angstniveau unter Verwendung von Fragebögen sowie der Ableitung von Hautleitfähigkeit, Elektrokardiogramm (EKG) und der Muskeltätigkeit Ihres Augenschließmuskels gemessen.

Insgesamt sollen 120 Probanden untersucht werden. Jeder Proband wird eine Aufwandsentschädigung von jeweils €100 erhalten.

Die Gabe von Koffein:

Koffein bzw. das wirkstofffreie Präparat werden Ihnen in Form einer Kapsel verabreicht, deren Größe der einer handelsüblichen Kapsel, z.B. einer Vitaminkapsel entspricht. Die Menge an verabreichtem Koffein würde etwa der in 1-2 Tassen Kaffee enthaltenen Menge entsprechen, womit keinerlei gesundheitliches Risiko verbunden ist. Für die Dauer von einer Woche vor der Untersuchung sollten Sie von Koffein- oder Teekonsum absehen. Weiterhin werden Sie gebeten, für den Zeitraum von 24 Stunden vor der Untersuchung nicht zu rauchen, keinen Alkohol zu trinken und keine bedarfsweise Medikation einzunehmen.

Die Präsentation emotionaler Bilder:

Die Präsentation emotionaler Bilder ist in drei Blöcke von je etwa 2 Minuten unterteilt, die von kurzen Pausen von etwa 30 Sekunden unterbrochen werden. Sie werden gebeten werden, diese Bilder ohne weitere Aufgaben einfach zu betrachten. Die Bilder sind zum einen emotional neutralen Inhalts wie zum Beispiel Bilder einer Tasse oder eines Schrankes und zum anderen emotional positiven (lachende Kinder, Liebespaar) bzw. negativen Inhalts wie Szenen einer Notaufnahme, eines lebensbedrohlichen Unfalls, einer Wiederbelebung oder einer Bedrohung durch angreifende Tiere oder Menschen.

Die elektrophysiologische Untersuchung:

Über auf die Haut aufgeklebte Elektroden werden während der Untersuchung ihre Hautleitfähigkeit und ihre Herzrate (Elektrokardiogramm; EKG) aufgezeichnet. Zusätzlich werden Sie während der Präsentation der oben beschriebenen emotionalen Bilder über einen Kopfhörer Töne hören, und die Muskeltätigkeit Ihres Augenschließmuskels (Lidschlagreflex) wird über auf die Haut neben Ihrem Auge aufgeklebte Elektroden registriert. Diese Messungen sind vollkommen nicht-invasiv und werden von Ihnen als nicht störend empfunden werden.

Wir möchten Sie explizit darauf hinweisen, dass Sie die Teilnahme an dieser Studie ohne Angabe von Gründen und ohne jegliche Nachteile für Sie ablehnen oder unterbrechen und während der Bildpräsentation einfach die Augen schlie-



ßen können. Wenn Sie uns mitteilen, dass Sie den Versuch abbrechen möchten, werden wir die Bildpräsentation sofort unterbrechen. Bitte teilen Sie uns auch mit, wenn Sie auf Koffein mit Angstanfällen reagieren, oder, wenn Sie die bildliche Darstellung von Gewalt oder ähnlich emotional belastenden Inhalten in den Medien explizit meiden. In diesem Fall raten wir Ihnen von der Teilnahme an dieser Studie ab.

Bitte beachten Sie:

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

EINVERSTÄNDNISERKLÄRUNG

Name der Probandin / des Probanden _____

Ich bin über die geplante Untersuchung mit Gabe von Koffein und der Präsentation emotional belastender Bilder eingehend und ausreichend unterrichtet worden. Ich konnte Fragen stellen, die Informationen habe ich inhaltlich verstanden. Ich habe keine weiteren Fragen, fühle mich ausreichend informiert und willige hiermit nach ausreichender Bedenkzeit in die Untersuchung ein. Mir ist bekannt, dass ich meine Einwilligung jederzeit ohne Angaben von Gründen 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 widerrufen.

Würzburg, _____

Ort, Datum

Unterschrift der Probandin/des Probanden

Würzburg, _____

Ort, Datum

Unterschrift des Klinikmitarbeiters

Anhang II: Miniaturansicht verwendeter panikspezifischer Bilder



1



2



3



4



5



6



7



8



9



10



11



12



13



14



15



16



17



18



19



20



21



22



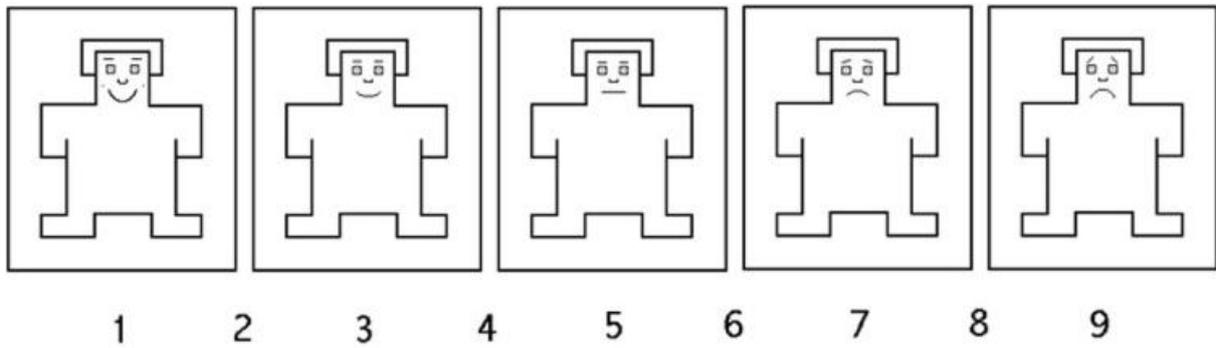
23



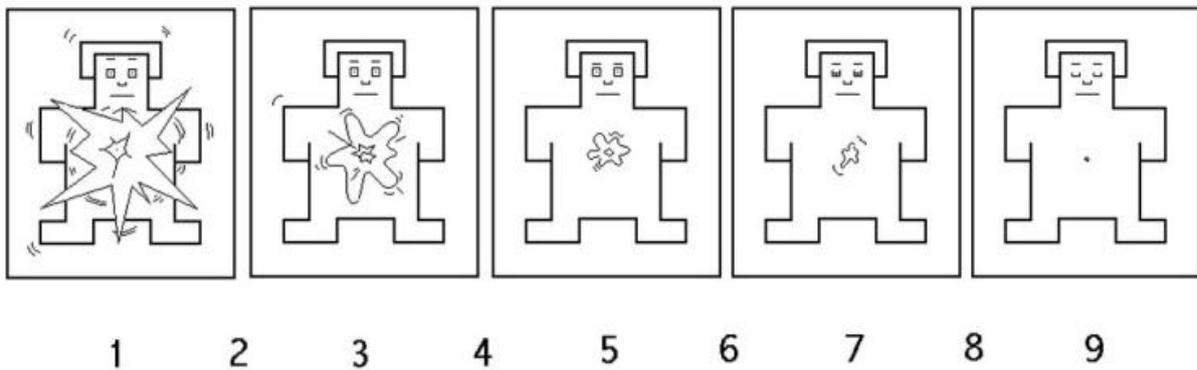
24

Anhang III: Self-Assessment Manikin (SAM) Skalen zur Valenz- und Arousalbewertung

Valenzbewertung: 1= positiv; 9= negativ



Arousalbewertung: 1= aufgeregt; 9= ruhig



Für die spätere statistische Berechnung der Mittelwerte wurden die Skalen jeweils invertiert, d.h. 1 = negativ bzw. ruhig und 9 = positiv bzw. aufgeregt, was auch mit den IAPS-Kennwerten übereinstimmt (Lang, 1980).

Anhang IV: Curriculum Vitae

Diplom-Psychologin Agnieszka Gajewska

Curriculum Vitae

Publikationen

Gajewska, A., Blumenthal, T. D., Winter, B., Herrmann, M. J., Conzelmann, A., et al. (2013). "Effects of ADORA2A gene variation and caffeine on prepulse inhibition: A multi-level risk model of anxiety." Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry **40**: 115-21.

Domschke, K.*, **Gajewska, A.***, Winter, B., Herrmann, M. J., Warrings, B., et al. (2012). "ADORA2A Gene variation, caffeine, and emotional processing: a multi-level interaction on startle reflex." Neuropsychopharmacology **37**(3): 759-69.

Klauke, B., Winter, B., **Gajewska, A.**, Zwanzger, P., Reif, A. et al. (2012). „Affect-modulated startle: interactive influence of catechol-O-methyltransferase Val158Met genotype and childhood trauma.“ PLoS One **7**(6) [PMID:22745815].

Domschke, K., Klauke, B., Winter, B., **Gajewska, A.**, Herrmann, M. J., et al. (2012). "Modification of caffeine effects on the affect-modulated startle by neuropeptide S receptor gene variation." Psychopharmacology **222**(3): 533-41.

Jacob, C., Domschke, K., **Gajewska, A.**, Warrings, B. and Deckert, J. (2010). "Genetics of panic disorder: focus on association studies and therapeutic perspectives." Expert Review of Neurotherapeutics **10**(8): 1273-84.

Gajewska, A., Deckert, J. (2010). Auswege aus der Angst. Ärztliche Praxis Neurologie Psychiatrie; **5**: 20-23.

* geteilte Erstautorenschaft

Preise

Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN) – Posterpreis 2011 zum Thema „Einfluss von ADORA2A Genotyp und Koffein auf die emotionale Reizverarbeitung – ein mehrstufiges Modell der Entstehung von Angst“

Würzburg, den 15.01.2013

Dr.A. Gajewska

Affidavit

I hereby confirm that my thesis entitled "Influence of ADORA2A receptor gene polymorphism and caffeine on emotional and early information processing - A multi-level model for the pathogenesis of panic disorder" is the result of my own work. I did not receive any help or support from commercial consultants. All sources and / or materials applied are listed and specified in the thesis.

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

Würzburg, 15.01.2013
Place, Date

Signature

Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich an Eides statt, die Dissertation "Einfluss von ADORA2A Rezeptorgen Polymorphismus und Koffein auf emotionale und frühe Informationsverarbeitungsprozesse - Ein mehrstufiges Modell für die Pathogenese der Panikstörung" eigenständig, d.h. insbesondere selbständig und ohne Hilfe eines kommerziellen Promotionsberaters, angefertigt und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

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

Würzburg, 15.01.2013
Ort, Datum

Unterschrift