

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

Direktor: Professor Dr. med. Jürgen Deckert

**FURCHT UND ANGST BEIM MENSCHEN. DIE RELEVANZ
VON RISIKO GENOTYPEN FÜR ANGSTERKRANKUNGEN
AUF DIE ANTIZIPATIONSANGST**

Inauguraldissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der

Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von

Stephanie Frey

aus Tuttlingen

Würzburg, 31.10.2022

Referentenblatt

Referent: Prof. Dr. Martin Herrmann

Korreferent bzw. Korreferentin: Univ.-Prof. Dr. Martin Faßnacht-Capeller

Dekan: Prof. Dr. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 31.10.2022

Die Promovendin ist Ärztin

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Theoretische Hintergründe	2
1.1.1	Physiologische Angst	2
1.1.2	Pathologische Angst	4
1.1.3	Furcht, Angst und die Rolle der Vorhersehbarkeit	6
1.1.4	Antizipatorische Angst	9
1.2	Erfassung von Angst	12
1.2.1	Die Modulation des Startle-Reflexes	12
1.2.2	Elektrodermale Aktivität (EDA)	16
1.3	Modulation der Angstreaktion durch die Genetik	21
1.3.1	Genpolymorphismus CRHR1 (rs17689918)	21
1.3.2	Genpolymorphismus GLRB (rs7688285)	24
1.4	Hypothesen für diese Arbeit	27
2	Methoden und Materialien	27
2.1	Ethikvotum	27
2.2	Stichprobe	27
2.2.1	Soziodemographische Daten der Stichprobe	28
2.2.2	Soziodemographische Daten der <i>CRHR1</i> -Gruppen	29
2.2.3	Soziodemographische Daten der <i>GLRB</i> -Gruppen	30
2.3	Fragebögen	30
2.3.1	EHI: The Endinburgh Handedness Inventory	31
2.3.2	PSWQ: The Penn State Worry Questionnaire	31
2.3.3	STAI X1: State-Trait Anxiety Inventory X1	32
2.3.4	ADS-K: Allgemeine Depressionsskala Kurzversion	33
2.3.5	PANAS: Positive and Negative Affect Schedule	33
2.3.6	Fragebogendaten der Stichprobe	34
2.4	Apparatur, Software und Zubehör	35
2.5	Versuchsdesign	35
2.6	Versuchsablauf	37
2.6.1	Vorbereitung	37
2.6.2	Instruktion	40
2.6.3	Durchführung des Versuchs	41

2.6.4	Rating und Aufwandsentschädigung.....	41
2.7	Methodik der Auswertung	42
2.7.1	Aufbereitung der Startle- und EDA-Daten.....	42
2.7.2	Statistische Datenanalyse	43
3	Ergebnisse	44
3.1	Auswertung des Paradigmas.....	44
3.1.1	Startle und EDA	44
3.1.2	Auswertung der Ratings	48
3.2	Einfluss der Gene auf die jeweilige Startle- bzw. EDA-Antwort.....	50
3.2.1	Modulation durch <i>CRHR1</i> (rs17689918).....	50
3.2.1.1	Modulation der Startle Amplitude durch den <i>CRHR1</i> Polymorphismus (rs17689918).....	50
3.2.1.2	Modulation von EDA durch den <i>CRHR1</i> Polymorphismus (rs17689918).....	54
3.2.1.3	Modulation des subjektiven Ratings durch den <i>CRHR1</i> Polymorphismus (rs17689918).....	55
3.2.1.4	Auswertung der Fragebögen für die <i>CHRH1</i> -Gruppen	56
3.2.2	Modulation durch <i>GLRB</i> (rs7688285).....	56
3.2.2.1	Modulation von Startle durch <i>GLRB</i> (rs7688285)	56
3.2.2.2	Modulation von EDA durch <i>GLRB</i> (rs7688285).....	59
3.2.2.3	Modulation des subjektiven Ratings durch <i>GLRB</i> (rs7688285).....	61
3.2.2.4	Auswertung der Fragebögen für die <i>GLRB</i> -Gruppen.....	64
4	Diskussion	65
4.1	Konnte das Paradigma antizipatorische Angst erzeugen?.....	65
4.1.1	Interpretation der Startle- und EDA-Daten	66
4.1.2	Interpretation des Ratings.....	69
4.2	Modulation durch <i>CRHR1</i> (rs17689918)	69
4.3	Modulation durch <i>GLRB</i> (rs7688285).....	72
4.4	Limitationen, Bedeutung der Studie und Ausblick	74
5	Zusammenfassung.....	77
6	Literaturverzeichnis.....	78

APPENDIX

I Abkürzungsverzeichnis

II Abbildungsverzeichnis

III Tabellenverzeichnis

IV Danksagung

1 Einleitung

Angststörungen sind mit einer weltweiten Jahresprävalenz von 11,6 % weit verbreitet (Baxter, Scott, Vos, & Whiteford, 2013) und bezeichnen in Deutschland mit 15,4 % Jahresprävalenz die häufigsten psychischen Störungen (Jacobi et al., 2014, 2016), abgesehen vom Nikotinabusus. Durch die eingeschränkte Lebensqualität im sozialen, emotionalen, mentalen und physischen Bereich (Comer et al., 2011) haben die an Angststörungen Erkrankten einen hohen Leidensdruck, der zu einer längerfristigen Beeinträchtigung in diesen Bereichen führt (Hendriks et al., 2016).

Neben diesen für die Betroffenen persönlich belastenden Auswirkungen kommt es durch die hohe Präsenz dieser Erkrankungen in der Gesellschaft außerdem zu hohen Kosten für die entsprechenden Finanzträger (Laynard, Clark, Knapp, & Mayraz, 2007).

Daher sind Angststörungen und deren Behandlung sowohl von hohem gesellschaftlichem als auch wissenschaftlichem Interesse.

Entsprechend des multifaktoriellen Entstehungsmodells von Angst und deren krankhaften Störungen, bei denen man eine Interaktion psychologischer, neurobiologischer und auch genetischer Faktoren als ursächlich ansieht (Bandelow, Lichte, Rudolf, Wiltink, & Beutel, 2014; Barlow, 2000), gibt es auch in der Behandlung von Angststörungen verschiedene Ansatzpunkte. Empfohlen wird sowohl der Einsatz von Pharmakotherapie wie auch Psychotherapie, einzeln oder in Kombination. Bei der Psychotherapie ist die kognitive Verhaltenstherapie am wirksamsten (Bandelow et al., 2014), die auf dem Prinzip beruht, dass Kognitionen sich auf Emotionen und Verhaltensweisen auswirken (Hofmann, Asmundson, & Beck, 2013). Auch wenn sowohl die kognitive Verhaltenstherapie als auch die Pharmakotherapie eine gute Wirksamkeit zeigen (Bandelow et al., 2015; Carpenter et al., 2018; Hofmann & Smits, 2008), liegt die Ansprechrage auf die Erstbehandlung nur zwischen 45 und 65 % (Bandelow et al., 2014).

Genauere Kenntnisse über die Physiologie und Pathophysiologie der Angst können neue Wege in der Therapie von Angsterkrankungen eröffnen. Daher soll sich diese Arbeit aus den oben genannten Faktoren mit der Genetik von Angst beschäftigen. Sie soll einen Beitrag dazu leisten, die Physiologie der Angst besser zu verstehen, um darauf aufbauend auch neue Erkenntnisse in der Pathophysiologie gewinnen zu können. Zukünftig könnten

die durch die Genetik kodierte Komponenten der Angst Angriffspunkte für neue, gezieltere Diagnostik und Medikation bieten.

Jedem von uns ist „Angst“ ein Begriff, jeder kennt sie. Die verschiedenen und überlappenden Dimensionen von Angst machen sie jedoch sehr komplex. Daher soll diese Arbeit mit Begriffsklärungen und theoretischen Hintergründen zu Angst beginnen, bevor sie unsere Untersuchungen vorstellt, die dazu gehörenden Ergebnisse präsentiert und schließlich diskutiert.

1.1 Theoretische Hintergründe

1.1.1 Physiologische Angst

„Angst ist für das Überleben unverzichtbar.“

(Arendt, 1906-1975)

In den letzten Jahrzehnten gab es zahlreiche Studien, die sich mit der Entwicklung, Intensität, Art und Dynamik von Angst beschäftigt haben. Neben Studien am Erwachsenen sind vor allem auch die an Kindern interessant gewesen, um gerade die Entwicklung der Angst besser verstehen zu können.

Gullone (Gullone, 2000) umreißt in ihrem Review ein Jahrhundert der Angstforschung und zeigt, dass Furcht sowohl in Prävalenz und Intensität mit zunehmendem Alter abzunehmen scheint und spezifische Ängste sich im Laufe eines Lebens ändern. Während zunächst überwiegend plötzliche, konkrete Stimuli furchteinflößend sind, kommt es mit den zunehmenden kognitiven Fähigkeiten der Person vermehrt zu abstrakteren, allgemeineren Ängsten und zur Fähigkeit, Vertrautes von Fremdem zu unterscheiden (Gullone, 2000). Von der Erforschung dieser natürlichen Dynamik der Angst erhofft man sich, physiologische von pathologischen Mustern unterscheiden zu können (Gullone, 1996).

Aus Gullones Ausführungen kann man bereits vage ableiten, dass sowohl Evolution als auch Kognition bei der Angstentstehung eine Rolle spielen müssten.

Tatsächlich sind am Angstgeschehen drei Ebenen beteiligt: die physiologische, die motorisch/verhaltensmäßige und die subjektiv/kognitive Ebene. Diese können jeweils in unterschiedlichem Ausmaß aktiv sein und bestehen wiederum aus verschiedenen Komponenten (Krohne, 1996). Diese beschreiben körperliche Veränderungen bei der Angstreaktion und das, was wir selbst bei der Angstempfindung wahrnehmen: Beispielsweise das vermehrte Schwitzen, die schnellere Herzfrequenz, größere Muskelanspannung, Vermeidungsverhalten, Besorgnis oder auch Wahrnehmung der autonomen Erregung, um nur jeweils zwei Komponenten zu jeder Ebene zu nennen (Krohne, 1996).

Auch wenn dieses Angstgefühl an sich nicht angenehm ist, ist die Furcht selbst zunächst nicht krankhaft – ganz im Gegenteil. Sie gehört zu den Primäraffekten, die kulturübergreifend anhand des Gesichtsausdrucks einer Person erkannt werden können (Ekman, Sorenson, & Friesen, 1969). Sie ist also etwas zutiefst im Menschen verwurzelt mit kommunikativer und existenzieller evolutionärer Bedeutung: Furcht ist ein vielschichtiger biopsychosozialer und überlebenswichtiger Komplex. Sie mobilisiert in uns physische und kognitive Fähigkeiten, um schnell auf eine Gefahr hin zu reagieren. Diese „fight or flight“ Reaktion kann sogar über unsere normalen Kräfte hinaus gehen (Barlow, 2000).

Cannon (Cannon, 1929) hat bereits vor ungefähr 90 Jahren die körperlichen Veränderungen bei Furcht, Zorn, Hunger und Schmerz untersucht, da diese Erfahrungen das Verhalten von Mensch und Tier bestimmen und fügt somit die Affekte „Zorn“ und „Furcht“ den überlebenswichtigen Schutzmechanismen „Hunger“ und „Schmerz“ hinzu. Er ist zu dem Schluss gekommen, dass die untersuchten körperlichen Veränderungen der schnellen – beinahe reflexartigen – Bereitstellung von Energiereserven und somit dem Wohl und dem Schutz des Individuums dienen, das so innerhalb kürzester Zeit für die Flucht oder den Kampf gerüstet ist (Cannon, 1929).

Angst gehört also zu den Schutzmechanismen, die evolutionär gesehen das Überleben des Individuums und somit einer ganzen Art sicherstellen sollen (Gullone, 1996). Dennoch

ist sie für viele Menschen Ursache für einen hohen Leidensdruck. Wie kommt es dazu?
Mit diesem Thema soll sich nun das nächste Teilkapitel befassen.

1.1.2 Pathologische Angst

*„Wer daher gelernt hat, auf die rechte Weise Angst zu haben,
der hat das Höchste gelernt.“*

(Kierkegaard, 1844)

Das Wort „Angst“ stammt von dem althochdeutschen Wort „angust“ ab, was so viel wie „Enge“ bedeutet (Dudenredaktion, 2018). Dies bezeichnet neben der körperlichen Symptomatik bereits eines der Hauptmerkmale, die pathologische Angst ausmachen: Durch die Angsterkrankung sind die Patienten nicht mehr in der Lage, ihren alltäglichen Dingen nachzugehen, bzw. diese sind sehr erschwert (Gullone, 2000; Rosen & Schulkin, 1998). Die Angst hindert sie daran, ein normales Leben zu führen, wodurch eine Enge für die Patienten entsteht. Besonders eindrücklich kann das bei einer schwer ausgeprägten Agoraphobie sein, bei der es möglich ist, dass die Patienten durch Vermeidungsverhalten ihre Wohnung nicht mehr verlassen (Graubner, 2017).

In der ICD – 10 Klassifikation (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems; 10. Version) der Weltgesundheitsorganisation sind die verschiedenen Angststörungen definiert, was uns die Unterscheidung zwischen pathologischer und physiologischer Angst erleichtern und eine Zuordnung der Pathologien ermöglichen soll.

Wenn wir die ICD – 10 Klassifikationen der Angststörungen betrachten, fällt auf, dass diesen Störungen gemeinsam ist, dass die eintretenden Angstreaktionen „ohne auf eine bestimmte Umgebungssituation bezogen“ (Graubner, 2017) auftreten, bzw. durch „ungefährliche Situationen hervorgerufen“ (Graubner, 2017) werden. Daraus geht hervor, dass Angst eben dann pathologisch ist, wenn sie von einer realen Gefahr abgekoppelt oder unverhältnismäßig stark auftritt und somit ihren ursprünglichen Schutzmechanismus verfehlt. Das Angstgefühl und die Manifestationen der Angst in eben diesen Situationen

stellen die Hauptsymptome der an Angststörungen Erkrankten dar, ein Leidensdruck für die Betroffenen. Es bedeutet für sie, entsprechende Situationen oder Gegebenheiten mit Furcht oder Angst zu ertragen und/oder diese Situationen zu vermeiden (Graubner, 2017). Natürlich findet man entsprechende Ergebnisse auch in der Literatur der letzten Jahre: Pathologische Angst wird als übertriebene Angst beschrieben (Rosen & Schulkin, 1998), deren Charakteristikum eine gewisse Hypervigilanz ist und daher mit erhöhtem Arousal einhergeht (Barlow, 2000). Außerdem haben Patienten in ihrer Wahrnehmung eine Selektivität gegenüber negativen oder angsteinflößenden Stimuli (Mathews & MacLeod, 1994), was auf eine negative Verschiebung der Bewertung von ungefährlichen Triggern hindeuten könnte.

Wie oben schon beschrieben, lassen sich Emotionen und somit auch Angst auf drei Ebenen beschreiben, die physiologische, die motorisch/verhaltensmäßige und die subjektiv/kognitive Ebene. Auch bei der Untersuchung pathologischer Angst gibt es Forschungsansätze auf allen drei Ebenen. Hierbei wird unter der physiologischen Ebene sowohl das autonome als auch das zentrale Nervensystem subsummiert. Hierbei zeigt sich zum Beispiel, dass das erhöhte Arousal des autonomen Nervensystems je nach Angsterkrankung eine unterschiedliche Rolle spielt (Blechert, Michael, Grossman, Lajtman, & Wilhelm, 2007; Cuthbert et al., 2003; Pohjavaara, Telaranta, & Vaisanen, 2003; Thayer, Friedman, & Borkovec, 1996; Villacres, Hollifield, Katon, Wilkinson, & Veith, 1987). Für den Bereich des zentralen Nervensystems zeigen Studien aus der Hirnforschung die zentrale Rolle der Amygdala (z.B. (Davis & Shi, 1999; Davis, Walker, & Lee, 1997a, 1997b; Rosen & Schulkin, 1998) und viele weitere).

Ein methodischer Ansatz zum Verständnis der Emotion Furcht und der pathologischen Angst ist hierbei die klassische Konditionierung, weshalb an dieser Stelle kurz darauf eingegangen werden soll. Sie beruht auf der Entdeckung Pavlovs, welcher bei der Untersuchung der Speicheldrüsen von Hunden feststellte, dass deren Speichelfluss schon beginnt, wenn die Hunde das Futter noch gar nicht sehen oder riechen konnten, sondern nur den Assistenten bei der Vorbereitung desselbigen hören konnten (Pavlov, Gantt, & Fol'bert, 1928). Daraus hat man schließlich abgeleitet, dass man einen zunächst neutralen Reiz, den unkonditionierten Stimulus mit einem positiven oder negativen Stimulus paaren

kann, und somit der zuvor neutrale Reiz zum konditionierten Stimulus wird, der nun eine konditionierte Reaktion auslöst.

Seligman (Seligman, 1971) hat in seinem Artikel „Phobias and Preparedness“ in diesem Zusammenhang eine Hypothese aufgestellt, die Grundlage für weitere Forschungen in diesem Bereich sein sollten: Er stellte die Hypothese auf, dass die Entstehung von Phobien nicht ausreichend durch klassische Konditionierung erklärt werden könne und postulierte, dass ein Organismus evolutionär bedingt manche Stimuli im Sinne der klassischen Konditionierung schneller als Gefahrenstimulus annimmt und andere eben nicht (Seligman, 1971). Auch, wenn seine Annahmen nur bedingt richtig waren (McNally, 2016), führten sie doch zu einer weitergehenden klärenden Forschung in dem Bereich (Menzies & Clarke, 1995; Ohman, Erixon, & Lofberg, 1975; Ohman & Mineka, 2001; Rachman, 1977).

Die offensichtlich evolutionäre Bedeutung der Angst lenkt das Augenmerk bei der Suche nach pathologischen Veränderungen auch auf die Genetik, worauf in Kapitel 1.3 kurz eingegangen werden soll.

Diese Ausführungen sowie die Komorbidität mit anderen affektiven Störungen, bei denen der Verdacht besteht, dass diese neben unterschiedlichen Grundzügen wie „fear“ und „anxious misery“ noch einen weiteren gemeinsamen übergeordneten Faktor haben (Krueger, 1999; Vollebergh et al., 2001; Woody & Teachman, 2000) zeigen, in wie vielen Bereichen und Ebenen des Menschen Angst und deren physiologische sowie pathologische Entstehung eine Rolle spielen. Dies macht die Erforschung dieses Themas einerseits nicht einfach, andererseits aber auch besonders spannend.

1.1.3 Furcht, Angst und die Rolle der Vorhersehbarkeit

Auch wenn in den deutschen Begrifflichkeiten die Worte „Furcht“ und „Angst“ häufig synonym verwendet werden, unterscheidet man in der Forschung beides voneinander: Furcht, in der englischen Literatur „phasic fear“ genannt, beschreibt eine Reaktion auf eine konkrete, *vorhersehbare*, unmittelbare Gefahr. Sie stellt sich schnell ein,

verschwindet aber auch schnell wieder, sobald die Gefahr vorüber ist. „Sustained fear“, also Angst oder Ängstlichkeit, hingegen wird durch allgemeinere, *weniger vorhersehbare* oder entferntere Gefahren ausgelöst. Infolgedessen hält dieser Zustand auch länger an (Davis, Walker, Miles, & Grillon, 2010).

Die Unterscheidung in die beiden Angstformen Furcht und Angst ist aus verschiedenen Gründen sinnvoll:

Zum einen ermöglicht sie die Zuteilung verschiedener Erkrankungen zu dem jeweiligen Phänomen. Beispielsweise konnte man zeigen, dass Patienten mit Panikstörung oder Posttraumatischer Belastungsstörung eine größere Reaktivität auf unvorhersehbare Reize zeigten, wohingegen dies bei Patienten mit generalisierter Angststörung nicht der Fall gewesen ist (Grillon et al., 2008; Grillon et al., 2009).

Außerdem hat man herausgefunden, dass Frauen stärker auf unvorhersehbare Reize reagieren als Männer (Grillon, 2008) und Frauen wiederum mehr als doppelt so häufig an Panikstörungen leiden als Männer (Jacobi et al., 2016).

Des Weiteren scheint Angst eher auf die gängige Pharmakotherapie von Angsterkrankungen anzusprechen als Furcht (Blanchard, Yudko, Rodgers, & Blanchard, 1993).

Diese Erkenntnisse lassen vermuten, dass auch ätiologisch von Furcht und Angst unterschiedliche neurobiologische Abläufe zu Grunde liegen müssen.

Auf der neuronalen Ebene zeigen sich zunächst, dass sowohl für Furcht als auch Angst zwei Gehirnregionen von besonderer Wichtigkeit sind: Die Amygdala und der bed nucleus of stria terminalis (BNST), die beide in den Hypothalamus und in den Hirnstamm projizieren und somit die verschiedenen Angstreaktionen in Vorbereitung auf das Verteidigungs- oder Fluchtverhalten autonom, somatisch und kognitiv steuern (Davis & Whalen, 2001; Dong, Petrovich, & Swanson, 2001; Ledoux, Iwata, Cicchetti, & Reis, 1988; Schwaber, Kapp, Higgins, & Rapp, 1982).

In Tierstudien hat sich gezeigt, dass das zentrale Kerngebiet der Amygdala (CeA) besonders bei der Verarbeitung kurzer, konkreter Stimuli involviert ist, wohingegen der BNST stärker bei länger andauernden, nicht konkreten Gefahren aktiviert zu sein scheint. Hierbei wurde entweder das CeA oder der BNST physiologisch deaktiviert und

anschließend die Schreckreaktion (Startle-Reaktionen; siehe Kapitel 1.2.1) von Nagetieren auf konkrete oder weniger konkrete Gefahren-Stimuli untersucht; auch Stimulationsversuche der entsprechenden Gehirnareale konnten diese Ergebnisse bestätigen (Duvarci, Bauer, & Pare, 2009; Lungwitz et al., 2012; Sullivan et al., 2004; Walker & Davis, 1997b).

Davis und Kollegen (Davis et al., 2010) haben in ihrem Review 2010 die Befunde aus den Tierstudien zusammengefasst und eine Theorie der „extended Amygdala“ aufgestellt, die vereinfacht Folgendes besagt: Sowohl für „phasic fear“ als auch für „sustained fear“ wird das basolaterale Kerngebiet der Amygdala aktiviert. Wenn es zur Furchtreaktion im Sinne von „phasic fear“ kommt, aktiviert dieses den medialen Anteil des CeA. Wenn es zur „sustained fear“ kommt, aktiviert es den lateralen Anteil des CeA, welches in den BNST projiziert und dort das Corticotropin-Releasing-Hormon (CRH) freisetzt, was zu einer länger andauernden Angst führt (Davis et al., 2010).

Neuere Studien auch am Menschen belegen die unterschiedlichen Rollen von Amygdala und BNST bei „phasic“ und „sustained fear“. So wurde unter anderem eine neuronale Grundlage für sustained fear bei Nagetieren im lateralen BNST gefunden (Daldrup, Lesting, Meuth, Seidenbecher, & Pape, 2016) und mittels funktioneller Bildgebung konnte beim Menschen die Theorie bekräftigt werden, dass bei der Angstreaktion im Sinne von „phasic fear“ die Amygdala und im Sinne von „sustained fear“ der BNST beteiligt ist (Herrmann et al., 2016).

Bei diesen Studien spielt die Vorhersehbarkeit der Gefahr eine große Rolle, da sie als Mittel genutzt wird, um die beiden Angstreaktionen getrennt voneinander hervorzurufen.

Um experimentell die Vorhersehbarkeit zu manipulieren, wurde in der Literatur das NPU Paradigma eingeführt (Schmitz & Grillon, 2012).

In diesem Paradigma gibt es drei Bedingungen: neutral, vorhersehbar aversiv und unvorhersehbar aversiv (in englischer Sprache: neutral – predictable – unpredictable, daher NPU). Jeder Bedingung wird hierbei eine geometrische Figur zugeordnet, wobei diese zu Beginn jeder Bedingung steht. Der Versuchsperson wird vor Beginn des Versuches die Bedeutung der jeweiligen Figur mitgeteilt. Beispielsweise kündigt ein

grüner Kreis eine neutrale Bedingung an, in der kein aversiver Stimulus appliziert wird, ein rotes Quadrat kündigt an, dass der aversive Stimulus nur während der Präsentation des Quadrates erfolgt, wohingegen in der durch ein blaues Dreieck angekündigten Bedingung der aversive Stimulus jederzeit erfolgen kann. (Schmitz & Grillon, 2012).

Dieses Design hat sich bereits in verschiedenen Studien bewährt und war Vorbild für ähnliche Versuchsdesigns in abgeänderter Form (Nelson & Shankman, 2011; Schmitz & Grillon, 2012).

Ein Vorteil bei Versuchen am Menschen ist, dass durch dessen kognitive Fähigkeiten Angst schon durch verbale Instruktion hervorgerufen werden kann (Grillon, Baas, Lissek, Smith, & Milstein, 2004). Hierdurch können möglicherweise bestehende Unterschiede im assoziativen Lernen ausgeglichen und eine bessere Vergleichbarkeit der Versuchspersonen hergestellt werden (Davis et al., 2010).

In dem in dieser Arbeit verwendeten Studiendesign werden ebenfalls die verschiedenen Bedingungen hergestellt. Dahingehend ähnelt es dem von Schmitz und Grillon. Allerdings wurde es für diese Arbeit in einigen Aspekten an die hier zu untersuchende Fragestellung angepasst.

Zum einen werden statt einem elektrischen Schmerzreiz aversive Töne präsentiert (Grillon et al., 2008; Grillon et al., 2009). Die Töne wurden in Kombination mit Bildern, aus dem International Affective Picture System (P. Lang, Bradley, MM, & Cuthbert, BN, 1997) präsentiert.

Zum anderen wurden die Hinweise auf die Bedingungen verändert, nicht zuletzt, da für diese Studie vor allem die Antizipationsphase auf die aversiven Reize von Interesse war.

1.1.4 Antizipatorische Angst

„Was Macht hat, mich zu verletzen, ist nicht halb so stark, wie mein Gefühl, verletzt werden zu können.“

(Shakespeare, 1564-1616)

Was Shakespeare hier schon früh beschreibt, ist ein Merkmal der Angst beim Menschen: Durch seine kognitiven Fähigkeiten ist es ihm möglich, auch ohne Konditionierung oder

Erfahrung Angst zu empfinden, nur durch die Erwartung, dass eine Gefahr oder ein negativer Stimulus auftreten kann (Olsson, Nearing, & Phelps, 2007).

Diese Erwartungsangst kann durch verbale Information (Rachman, 1977) oder durch Beobachtung erzeugt werden (Olsson et al., 2007).

So konnte beispielsweise in funktioneller Bildgebung gezeigt werden, dass bei Personen während eines Versuchsdurchlaufs, der einer klassischen Konditionierung entsprach, die gleichen Hirnareale wie beim Konditionieren von Furcht aktiv sind, jedoch ohne, dass diese während des Versuchsdurchlaufs einen negativen Stimulus erfahren hatten, sondern lediglich im Vorfeld einen ähnlichen Versuchsablauf mit Applikation eines elektrischen Schmerzreizes beobachtet hatten (Olsson et al., 2007).

Gleichermaßen war es durch ausschließlich verbale Information, einen elektrischen Schmerzreiz appliziert zu bekommen, möglich, eine anhand der Herzfrequenz bestimmte Angstreaktion auszulösen, auch wenn der tatsächliche Schmerzreiz ausblieb (Deane, 1961).

In Startle-Untersuchungen, einer validen Messtechnik für Angst (siehe Kapitel 1.2.1), konnte, ebenfalls durch mündliche Instruktion in der Erwartungsphase auf einen elektrischen Schmerzreiz, Angst bei den Versuchsteilnehmenden festgestellt werden (Grillon, Ameli, Woods, Merikangas, & Davis, 1991). Diese antizipatorische Angst korreliert zeitlich mit dem erwarteten Schmerzreiz. Das bedeutet, sie ist kurz vor Applikation des Schmerzreizes am größten und fällt danach schnell ab (Grillon, Ameli, Merikangas, Woods, & Davis, 1993).

Für die Forschung ist antizipatorische Angst vor allem aus zwei Gründen interessant: Erstens ist sie in Versuchsdesigns von methodischem Interesse. Gerade bei Paradigmen mit verbaler Instruktion macht man sich diese zu nutzen, da sie eng mit diesem Phänomen verbunden ist. Der zweite Grund ist, dass sie bei Angststörungen von großer Bedeutung ist.

Beispielsweise waren Patienten mit Spinnenphobie nicht nur subjektiv bei der Erwartung eines zeitlich unvorhersehbaren Spinnenbildes ängstlicher als die gesunde Kontrollgruppe, sondern sie zeigten in der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT) auch eine erhöhte Aktivität des anterioren cingulären Kortex, der Inselrinde, des Thalamus und des BNST (Straube, Mentzel, & Miltner, 2007).

In der Antizipationsphase auf das Halten einer Rede von Patienten, die unter einer sozialen Phobie litten, konnte man unter eher vorhersehbaren Bedingungen im fMRT eine verstärkte Aktivität der Inselrinde sehen. Im Gegensatz zur Kontrollgruppe zeigten die Patienten außerdem eine verstärkte Aktivierung der Amygdala zu Beginn der Antizipationsphase sowie eine Deaktivierung des ventralen Striatums (Boehme et al., 2014).

Auch die bereits erwähnte Zuordnung von Panikstörung, Posttraumatischer Belastungsstörung und generalisierter Angststörung zu „phasic“ oder „sustained fear“ aufgrund der Angstreaktion auf unvorhersehbare und vorhersehbare aversive Reize beruhte auf erhöhten Startle-Reaktionen in der Antizipationsphase auf die aversiven Stimuli (Grillon et al., 2008; Grillon et al., 2009). Hierbei scheint gerade bei der Panikstörung die Antizipationsangst von ätiologischer Relevanz zu sein. Die erhöhte Reaktivität auf unvorhersehbare aversive Stimuli in der Antizipationsphase könnte zum einen ein Vulnerabilitätsfaktor sein, der die Entstehung der Störung begünstigt, indem der Patient schon auf geringe Gefahren mit einer heftigen Angstreaktion reagiert. Zum anderen könnte die antizipatorische Angst jedoch auch durch das unvorhersehbare Auftreten der Panikattacken erlernt sein und trägt somit – durch antizipatorische Angst vor der nächsten Panikattacke – zur Aufrechterhaltung der Erkrankung bei (Grillon et al., 2008).

Sowohl die Vorhersehbarkeit als auch die antizipatorische Angst sind also methodisch und klinisch von großer Bedeutung. Daher wurde im Paradigma dieser Arbeit beides berücksichtigt: Nach dem Hinweis, ob ein aversiver oder neutraler Stimulus folgt, wurde eine Antizipationsphase unterschiedlicher Länge eingebaut, in welcher gleichzeitig durch farbliche Codierung die Vorhersehbarkeit der Bedingung der Versuchsperson mitgeteilt wird (siehe Kapitel 2.5).

1.2 Erfassung von Angst

Zur Erfassung der Furcht und der Angstreaktion ist es sinnvoll, diese auf mehreren der oben genannten drei Ebenen zu erfassen. Hierzu können subjektive Maße, verhaltensmäßig-expressive Reaktionen und physiologische Prozesse erhoben werden. Subjektive Maße sind beispielsweise Fragebögen, wie sie auch in der vorliegenden Arbeit zum Einsatz gekommen sind (siehe Kapitel 2.3). Ein Beispiel für eine verhaltensmäßig-expressive Reaktion wäre die Mimik. Physiologische Prozesse wären beispielsweise die Aktivität des zentralen Nervensystems (ZNS), des autonomen Nervensystems, die Herzfrequenz oder die Bestimmung neuroendokriner Parameter (Krohne, 1996).

In dieser Studie werden neben der subjektiven Erfassung durch Fragebögen zwei weitere Messmethoden verwendet: Die Startle-Messung soll die Valenz erfassen, die Messung der elektrodermalen Aktivität (EDA) das Arousal der Versuchspersonen.

1.2.1 Die Modulation des Startle-Reflexes

Die Startle-Reaktion ist jedem von uns bekannt, wenngleich nicht unbedingt unter diesem Namen. Das aus dem Englischen stammende Verb „to startle“ bedeutet so viel wie „erschrecken“. Tatsächlich ist die Startle-Reaktion nichts Anderes als das „Zusammenzucken“, wenn man sich beispielsweise aufgrund eines lauten Geräusches erschrickt. Diese Reaktion ist speziessübergreifend zu finden (Koch, 1999; P. J. Lang & McTeague, 2009) und soll das Individuum auf eine schnelle Reaktion im Hinblick auf eine mögliche Gefahr vorbereiten, beispielsweise auf Flucht oder Verteidigung (Pilz & Schnitzler, 1996; Yeomans, Li, Scott, & Frankland, 2002). Die rasche Reaktionsbereitschaft nach einem Schreckreiz, der eine Startle-Reaktion auslöst, geschieht durch eine Verkürzung der Reaktionszeit um mehr als 70 Millisekunden unmittelbar nach dem schreckauslösenden Reiz (Valls-Sole, Rothwell, Goulart, Cossu, & Munoz, 1999).

Die Startle-Reaktion ist ein Reflex, oder besser gesagt ein Reflexmuster, bestehend aus mehreren Komponenten, die Landis und Hunt (Landis & Hunt, 1936) am Menschen mit hochauflösender Kamera genauer untersuchten: Die Hauptkomponenten sind das

Schließen der Augen, eine Vorwärtsbewegung des Kopfes, Veränderung der Mimik, das Heben und die Vorwärtsbewegung der Schultern, Abduktion der Oberarme, Flexion der Ellenbogen, Pronation der Unterarme, das Schließen der Hände zur Faust, Vorwärtsbewegung des Rumpfes, Kontraktion des Abdomens und Beugen der Knie. Diese Komponenten müssen nicht zwangsläufig alle auftreten und treten auch nicht alle zur gleichen Zeit auf. Die komplette Reaktion ist nach einer halben Sekunde abgeschlossen. Die Komponente, die ubiquitär vorkommt und immer als erstes und auch bei einer geringen Intensität des schreckauslösenden Reizes auftritt, ist der Lidschluss (Landis & Hunt, 1936).

Bei ihren Untersuchungen des Startle-Reflexes konnten Landis und Hunt schon 1936 eine Habituation dieses Reflexmusters feststellen, wobei die Komponente des Lidschlusses jedoch in jeder Situation vorhanden war. Diese Habituation gilt es auch in den wissenschaftlichen Startle-Messungen zu berücksichtigen, da sie zwar keine Auswirkung auf die Präsenz des Lidschlusses hat, wohl aber auf dessen Intensität (Landis & Hunt, 1936; P. J. Lang, Bradley, & Cuthbert, 1990).

Da der Lidschluss mit einem Auftreten von 20 bis 50 Millisekunden nach dem Stimulus die erste, schnellste und zuverlässigste Komponente des Reflexes ist, kommt diesem ein besonderes Interesse zu. Er kann – durch einen leichteren Stimulus ausgelöst – isoliert, ohne die anderen Reflexkomponenten, auftreten (P. J. Lang et al., 1990). So hat man in den ersten Startle-Untersuchungen das Reflexmuster mittels eines Pistolenschusses ausgelöst (Landis & Hunt, 1936), für die Lidschlusskomponente des Reflexes ist jedoch weißes Rauschen ausreichend, in der Regel in einer Lautstärke von 95 dB. Zur Erfassung und Beurteilung der Intensität des Lidschlags hat sich die Elektromyographie (EMG) des Musculus orbicularis oculi bewährt, die bereits schwächste Kontraktionen des Muskels aufnehmen kann. Neben der akustischen Provokation des Startle-Reflexes durch weißes Rauschen könnte man ihn auch visuell, mechanisch, elektrisch oder magnetisch auslösen (Blumenthal et al., 2005; Yeomans et al., 2002).

Die Tatsache, dass der akustische Startle-Reflex mit sehr kurzer Latenzzeit auftritt, legt die Vermutung nahe, dass diesem eine recht einfache neuronale Verschaltung zu Grunde liegen muss. Diese Annahme hatte auch die Forschungsgruppe um Davis und Lee (Davis,

Gendelman, Tischler, & Gendelman, 1982; Lee, Lopez, Meloni, & Davis, 1996), die mittels Läsionen und Stimulationen bestimmter Nervenbahnen in Nagetieren schließlich den Startle-Reflex auf folgende neuronale Grundlage zurückführen konnten: Nervenbahnen der Radix cochlearis des Nervus vestibulocochlearis projizieren in den ventrolateralen Teil des nucleus reticularis pontis caudalis schließlich auf spinale Motoneurone, welche der Muskelinnervation dienen (Davis et al., 1982; Lee et al., 1996).

Die Idee, den Startle-Reflex als Messmethode für Angst zu verwenden, beruht zum einen auf der Theorie, dass unkonditionierte Reize biphasisch organisiert sind. Das bedeutet, sie dienen entweder der Erhaltung oder dem Schutz des Individuums und somit einer ganzen Spezies. Der Reiz muss also entweder attraktiv oder aversiv sein. Attraktive Stimuli sollen das Individuum zu einem die Art erhaltenden Verhalten ermutigen, aversive Stimuli wiederum sollen zur Vermeidung potentieller Gefahren führen (Srebro, 2013). Die gleiche Organisation nahmen Lang und Kollegen (P. J. Lang et al., 1990) für Emotionen an. Emotionen beeinflussen unser Verhalten entweder zur Annäherung jemandem oder etwas gegenüber oder aber zur Vermeidung, Flucht oder Verteidigung. Die Theorie ist nun folgende: Fällt ein reflexauslösender Stimulus in die zu ihm passende emotionale Lage eines Lebewesens, ist der resultierende Reflex stärker. Ist die emotionale Lage dem Stimulus in seiner Valenz entgegengesetzt, fällt der Reflex schwächer aus. Da der Startle-Reflex ein Schreck-Reflex ist, der die Alarmierung des Individuums auf eine mögliche Gefahr hin bewirkt, bedeutet das, dass bei einem negativen Affekt wie Angst die Startle-Reaktion stärker ausfällt (P. J. Lang et al., 1990).

Tatsächlich konnte gezeigt werden, dass bei der Präsentation angenehmer, neutraler und unangenehmer Bilder die Startle-Amplitude in dieser Reihenfolge aufsteigend ist, und zwar unabhängig vom Arousal, welches die Bilder hervorrufen (Amrhein, Muhlberger, Pauli, & Wiedemann, 2004; Vrana, Spence, & Lang, 1988).

Zum anderen hat man beobachtet, dass ängstliche Patienten auf laute Geräusche mit einer stärkeren Startle-Reaktion reagieren. Die Forschergruppe um Brown (Brown, Kalish, & Farber, 1951) kam schon früh auf die Idee, Mäuse einer Furchtkonditionierung zu unterziehen und dabei die Startle-Reaktion zu messen. Tatsächlich zeigten die

konditionierten Mäuse eine stärkere Startle-Reaktion auf den konditionierten Stimulus als die Kontrollgruppe, die nicht konditioniert waren (Brown et al., 1951).

In den folgenden Jahren konnte dieses Prinzip auch am Menschen gezeigt werden (Ross, 1961; Spence & Runquist, 1958) und wird „fear potentiated startle“ genannt (Grillon et al., 1991).

Diese Beobachtungen lassen vermuten, dass es neuronale Verschaltungen von der Amygdala zu am akustischen Startle-Reflex beteiligten Neuronen geben muss. Tatsächlich konnte man in Versuchen mit Nagetieren Rückschlüsse ziehen, dass es vom CeA efferente Neurone zum Nucleus reticularis pontis gibt (Hitchcock & Davis, 1991; Koch & Ebert, 1993; Rosen, Hitchcock, Sananes, Miserendino, & Davis, 1991).

Die Gegebenheit, dass die Startle-Reaktion ein Reflex ist, bedeutet, dass er weder unterdrückt noch erfolgreich simuliert werden kann (Ekman, Friesen, & Simons, 1985). Da er außerdem durch Angst moduliert wird und speziesübergreifend vorkommt, wurde der Startle-Reflex über die Jahre schließlich zur objektiven, zwischen den Spezies übertragbaren Messmethode für Angst und deren Störungen (Blumenthal et al., 2005).

So erfolgte die bereits erwähnte Zuordnung von Panikstörung und Posttraumatischer Belastungsstörung zu „sustained fear“ aufgrund erhöhter Startle-Amplituden in der Antizipationsphase (Grillon et al., 2008; Grillon et al., 2009). Patienten mit sozialer Phobie zeigten im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe erhöhte Startle-Amplituden, sobald sie eine Rede halten sollten und die Aufmerksamkeit der Zuhörer ihnen zugewandt wurde (Cornwell, Heller, Biggs, Pine, & Grillon, 2011).

Es wird sogar erwogen, dass die Startle-Messung in der Diagnostik und in den Therapieentscheidungen von Angststörungen zukünftig an Bedeutung gewinnen könnte, da sie in Zusammenhang mit der Bedingung der Vorhersehbarkeit psychische Erkrankungen zuverlässig zwischen ihren Ursprüngen „fear“ und „distress/misery“ (übersetzt etwa „Angst“ und „negativem Affekt“) unterscheiden kann (Gorka, Lieberman, Shankman, & Phan, 2017).

Startle-Amplituden sind jedoch nicht nur bei Konditionierung und krankhaften Störungen erhöht, sondern auch bei Paradigmen mit verbaler Instruktion (Grillon et al., 1991; Grillon et al., 2004). Somit ist die Startle-EMG ebenfalls zur Erfassung antizipatorischer Angst geeignet (Grillon et al., 1993).

Neben der Konditionierung einer Furchtreaktion oder dem Ankündigen eines aversiven Stimulus kann auch der Kontext die Startle-Amplitude modulieren.

Bei Nagetieren, die sich normalerweise im Dunkeln aufhalten oder nachts aktiv sind, zeigt sich somit eine erhöhte Startle-Amplitude, wenn sie Licht ausgesetzt sind (Walker & Davis, 1997a). Beim Menschen provozieren im Dunkeln applizierte Stimuli eine Erhöhung der Startle-Amplitude (Grillon, Pellowski, Merikangas, & Davis, 1997).

Eine weitere Modulation der Startle-Amplitude ist durch das CRH möglich. Die Injektion von CRH in das Gehirn von Ratten bewirkt eine Erhöhung der Startle-Amplitude (Swerdlow, Geyer, Vale, & Koob, 1986), was für die Bedeutung des CRH für die Angstreaktion spricht.

Zur Vereinheitlichung der Aufnahme und Auswerteprozeduren, um so eine möglichst hohe Vergleichbarkeit zwischen Studien zu schaffen und die Messgenauigkeit verlässlicher zu machen, wurden Empfehlungen hierzu publiziert (Blumenthal et al., 2005; Lieberman et al., 2017), die in der vorliegenden Arbeit berücksichtigt wurden. Die Messung des Startle-Lidschlusses hat sich also bereits weitläufig bewährt, sodass diese Methode zur Erfassung der Antizipationsangst auch in dieser Arbeit benutzt wurde, ergänzt durch die Messung der EDA.

1.2.2 Elektrodermale Aktivität (EDA)

Da sowohl physische Furcht als auch andauernde Angst mit einem erhöhten Arousal einhergehen, ist es wichtig, das Arousal der jeweiligen Person zu messen, um hierbei Rückschlüsse auf die physiologische Komponente der zugrundeliegenden Angstreaktion ziehen zu können. Eine Möglichkeit hierzu bietet uns die Erfassung der EDA.

Es handelt sich hierbei um ein komplexes Phänomen, bei welchem sowohl das zentrale als auch das periphere Nervensystem und die Barriereeigenschaften der Haut mitwirken.

Die Geschichte der elektrodermalen Aktivität ist bereits über 150 Jahre alt. Unwissentlich hatte DuBois-Reymond das Phänomen der elektrodermalen Aktivität bereits 1849 in einer Messung erfasst, in der er durch ein galvanisches Experiment einen Strom zwischen zweierlei Extremitäten messen konnte. Er ging jedoch damals von einem durch Muskelkraft erzeugten Strom aus ((Veraguth, 1909), zitiert nach (Boucsein, 2012)). Hermann und Luchsinger konnten dann 1878 in Tierversuchen an Fröschen und Katzen zum ersten Mal einen Zusammenhang zwischen nervaler Reizung, Schweißsekretion und einem „Sekretionsstrom“ oder auch „Hautstrom“ feststellen (Hermann, 1878). Interessanterweise hatten sie bereits damals in den Vorversuchen die Schweißsekretion der Katzen als deren Angstschweiß interpretiert.

Durch diese Arbeiten war schließlich klar, dass die Schweißdrüsen eine entscheidende Rolle bezüglich der Hautleitfähigkeit innehaben müssen.

Tatsächlich ist das Stratum corneum der Haut im trockenen Zustand ein nur schlechter Stromleiter. Mit zunehmender Hydratation jedoch bessert sich diese Eigenschaft der Haut zunehmend, für welche neben der äußerlichen Luftfeuchtigkeit in erster Linie die Aktivität der Schweißdrüsen verantwortlich ist (Boucsein et al., 2012).

Nachdem nun die Haut als fähiger Leiter von Strom identifiziert war, geht quasi die Grundlage unserer jetzigen Methode, von der Hautleitfähigkeit auf die emotionale Lage bzw. das Arousal des Individuums zu schließen, primär auf die Arbeiten von Féré und Tarchanoff zurück, welche die Zunahme des Stromes bzw. die Verringerung des Hautwiderstandes auf diverse äußere Reize zurückführen konnten (Féré, 1988). Tarchanoff konnte hierbei sogar bereits beweisen, dass die Erinnerung von „Furcht, Schrecken oder Freude Erweckendes, überhaupt jede Art starker Affekte“ (Tarchanoff, 1890) mit einer erhöhten EDA einhergeht.

Das erhöhte emotionale Arousal des Individuums bei Angst und dessen physiologisches Erscheinungsbild (erhöhte Herzfrequenz, vermehrtes Schwitzen usw.) wird auf die vermehrte Aktivität des Sympathikus, des aktivierenden Teiles unseres autonomen

Nervensystems zurückgeführt. Von diesem werden ekkrine Schweißdrüsen innerviert, wodurch die Hautleitfähigkeit wie oben beschrieben gesteigert wird (Shields, Macdowell, Fairchild, & Campbell, 1987), wobei parasymphatische Einflüsse hierbei so gering sind, dass man über diese hinwegsehen kann (Illigens & Gibbons, 2009).

Was Tarchanoff also bereits ohne gezielte Erfassung der Sympathikusaktivität beobachten konnte, wurde in späteren Studien schließlich bestätigt: Zur Aktivierung des Sympathikus reichen beim Menschen mentale und emotionale Reize aus. In Abhängigkeit zur Thermoregulation durch die Schweißdrüsen kann die EDA diese Aktivität zuverlässig abbilden (Shields et al., 1987; Wallin, 1981). Prinzipiell sind alle ekkrinen Schweißdrüsen, da sie sympathisch innerviert sind, auch durch emotionales Arousal aktiviert. Auf den Hand- und Fußinnenflächen ist deren Dichte jedoch besonders hoch (Shields et al., 1987), was nicht nur die typischen Schweißhände bei Erregung jeglicher Art erklärt, sondern was auch der Grund ist, warum die Handinnenflächen besonders zur Erfassung der EDA geeignet sind (Dawson, Schell, & Fillion, 2000).

Es folgten etliche weitere Studien, um auch den übergeordneten neuronalen Ursachen und Einflüssen der EDA auf den Grund zu gehen. Wolfram Boucsein hat sich ausführlich mit der Studienlage zu EDA beschäftigt und bereits 1992 ein 3-Quellen-Modell zur übergeordneten Modulation von EDA postuliert, welches 1998 zumindest für die kortikalen Anteile von Frederikson bestätigt werden konnte (Fredrikson et al., 1998).

So konnte Boucsein (Boucsein, 2012) erneut folgendes Modell für die zentralnervösen Einflüsse zu EDA annehmen:

An der zentralnervösen Modulation von EDA sind drei Pfade beteiligt, zwei davon sind der *Formatio reticularis* übergeordnet, einer findet auf retikulärer Ebene statt:

Die Modulation von EDA durch Angst sowie die Aufgabe des Schweißes zur Thermoregulation legt die Beteiligung des limbischen Systems nahe. Boucsein bestätigt, dass von der Amygdala, also der emotionalen Ebene, erregende Neurone und vom Hypothalamus, der eher der Thermoregulation dient, hemmende Neurone in die *Formatio reticularis* projizieren. Diese Regulation findet auf ipsilateraler Ebene statt (Boucsein, 2012).

Der zweite der Formatio reticularis übergeordnete Pfad entspringt prämotorischen kortikalen Anteilen und den Basalganglien. Im Gegensatz zur Modulation des limbischen Systems kommen diese Einflüsse von der kontralateralen Seite. Die Frage nach dem Bestehen der Lateralität ist noch nicht eindeutig geklärt, da diese auf retikulärer Ebene bei Katzen zu verschwinden scheint, was beim Menschen jedoch bisher noch fraglich ist (Boucsein, 2012).

Der dritte Pfad schließlich befindet sich innerhalb der Formatio reticularis selbst, die sowohl hemmende als auch erregende Anteile innehat. Hemmend wäre der ventromediale Teil der Formatio, erregende Anteile befinden sich lateral des Mittelhirns sowie in Teilen des Diencephalons. Schließlich entspringen der Formatio Neurone, die schlussendlich die Schweißdrüsen und die motorischen Neurone innervieren. Dieser Zusammenhang würde die bei einem bestehenden Arousal vermehrte Anspannung erklären (Boucsein, 2012).

So komplex die physiologischen Zusammenhänge von EDA sind, so ist die Umsetzung der Messung jedoch denkbar einfach, was sie schließlich zur breit genutzten Methode in der Forschung der Psychophysiologie macht (Dawson et al., 2000).

Prinzipiell gibt es zwei Möglichkeiten, die EDA zu erfassen, welche beide bereits von oben genannten Fréré und Tarchanoff umgesetzt wurden: Fréré stellte in seinen Arbeiten fest, dass bei bestimmten Stimuli ein von außen angelegter Strom besser über die Haut abgeleitet wird (Fréré, 1988), wohingegen Tarchanoff die Potenzialänderung der Haut selbst, ohne einen von außen angelegten Strom misst (Tarchanoff, 1890). Diese zwei Messprinzipien werden heute noch verwendet und werden bei Anlage von einem äußeren Strom entsprechend exosomatisch, ohne äußeren Strom endosomatisch genannt (Dawson et al., 2000), wobei die exosomatische Messmethode die häufiger verwendete ist (Boucsein et al., 2012; Dawson et al., 2000) und sie daher auch in dieser Studie angewandt wird. Hierzu wird in der Regel eine Spannung von 0,5 Volt über je eine hypothenar und thenar angebrachte Elektrode angelegt und die entsprechenden Veränderungen aufgezeichnet (Boucsein et al., 2012).

Schließlich gibt es noch zwei Möglichkeiten, auf welche man je nach Studie das Augenmerk vermehrt legen möchte: „Skin Conductance Level“, die tonische Veränderung der EDA oder „Skin Conductance Response“, die direkte Reaktion der EDA auf einen Stimulus (Boucsein et al., 2012).

Durch die historischen Erkenntnisse und das zunehmende physiologische Verständnis der EDA wurde diese wie schon erwähnt nun breit in der Forschung für Psychophysiologie verwendet.

So fand man heraus, dass ängstliche Personen eine prinzipiell erhöhte EDA zeigten (Raskin, 1975), wohingegen Personen, die an einer Depression leiden, auffällig niedrige Werte aufweisen (Williams, Iacono, & Remick, 1985).

Man hat im Verlauf dann versucht herauszufinden, ob sich die einzelnen Angststörungen hinsichtlich der Hautleitfähigkeit unterscheiden, bzw. ob EDA diese unterscheiden kann. Tatsächlich scheint diese Methode zumindest in der Lage zu sein, Angsterkrankungen mit Panikattacken wie Panikstörung oder Agoraphobie von der generalisierten Angststörung zu unterscheiden, wobei hier jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen Panikstörung und Agoraphobie und generalisierter Angststörung und der Kontrollgruppe nachzuweisen war. Hierbei zeigten die Angsterkrankungen mit Panikattacken eine erhöhte EDA im Vergleich zu den anderen Gruppen (Birket-Smith, Hasle, & Jensen, 1993).

Man konnte außerdem zeigen, dass bei Personen mit Posttraumatischer Belastungsstörung EDA auf harmlose Reize langsamer habituiert als bei einer gesunden Kontrollgruppe. Möglicherweise lässt dies Schlüsse auf das Bestehen einer Posttraumatischen Belastungsstörung zu: Bereits harmlose Ereignisse führen bei Erkrankten zu anhaltend erhöhter sympathischen Erregung (Rothbaum, Kozak, Foa, & Whitaker, 2001).

Trotz der gängigen Verwendung von EDA in der Angstforschung hat diese einen entscheidenden Nachteil: Sie kann nur die Erregung eines Individuums erfassen, jedoch nicht die Valenz. Das bedeutet, auch wenn die Person positiv erregt ist, zeigt diese eine erhöhte Hautleitfähigkeit. Startle hingegen bildet die Valenz mit ab (Amrhein et al., 2004; Cuthbert, Schupp, Bradley, Birbaumer, & Lang, 2000).

Aufgrund dieser Fehleranfälligkeit der EDA liegt die Priorität dieser Arbeit jedoch bei der Startle-Messung, welche die Angst unabhängig vom Arousal erfassen kann (Cuthbert et al., 2000), die Messung der EDA soll diese lediglich ergänzen.

1.3 Modulation der Angstreaktion durch die Genetik

1.3.1 Genpolymorphismus CRHR1 (rs17689918)

In Kapitel 1.1.3 wurden kurz die neuronalen Grundlagen von „phasic“ und „sustained fear“ dargelegt. Hierbei fand das CRH bereits eine Erwähnung als wichtiger Faktor zur Entstehung der „sustained fear“ Reaktion. So überrascht es nicht, dass wie in Kapitel 1.2.1 erwähnt, die Injektion dieses Hormons bei Nagetieren eine erhöhte Startle-Amplitude herbei führt im Sinne einer verstärkten Angstreaktion (Swerdlow et al., 1986). Dies konnten weitere Studien unterstützen, die – ebenfalls bei Nagetieren – nach der Injektion eines CRH-ähnlichen Moleküls in das basolaterale Kerngebiet der Amygdala und den BNST ein für Nagetiere typisch ängstliches Verhalten (Lee, Fitz, Johnson, & Shekhar, 2008) sowie eine erhöhte Herzfrequenz ebenfalls im Sinne einer Angstreaktion feststellen konnten (Nijsen, Croiset, Diamant, De Wied, & Wiegant, 2001).

Diese Erkenntnisse sind im Einklang mit der physiologischen Aufgabe des CRHs, da es ein bedeutender Mediator der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse ist, welche bei Stress aktiviert wird. Das CRH bildet den Beginn der Reaktionskaskade und wird bei Stress aus dem Hypothalamus in den Hypophysenvorderlappen ausgeschüttet. Dieses bewirkt schließlich dort die Freisetzung des Adrenocortikotropen Hormons (ACTH), welches schlussendlich dann in der Zona fasciculata der Nebennierenrinde die Produktion und Ausschüttung von Glucocorticoiden bewirkt. Letztere hemmen wiederum im Sinne eines negativen Feedbacks die CRH-Ausschüttung und führen zur peripher physiologischen Stressreaktion (Bamberger, Schulte, & Chrousos, 1996; Smith & Vale, 2006).

Das Hormon kann jedoch nur seine Wirkung entfalten, wenn es einen passenden Rezeptor dazu gibt. So hat man sich in der Forschung auch diese angesehen und im Hinblick auf

die Angstforschung festgestellt, dass CRH-Rezeptoren (CRHR) tatsächlich in vermehrter Dichte im BNST (Lee & Davis, 1997) und im limbischen System des Großhirns vorkommen (Van Pett et al., 2000).

Hierbei lassen sich die CRHR in zwei Subtypen – CRHR1 und CRHR2 – unterteilen. Entsprechend des unterschiedlichen anatomischen Vorkommens der Rezeptoren sind erstere eher im limbischen System des Großhirns, zweitere eher im BNST lokalisiert (Van Pett et al., 2000).

Aus der Physiologie und der anatomischen Lage der Rezeptoren lässt sich bereits ableiten, dass beide Subtypen eine entscheidende Rolle in der Angstreaktion spielen müssen. Da in dieser Arbeit die Genetik des CRHR1 untersucht wurde, wird nun näher auf Erkenntnisse dieses Rezeptors in Bezug auf die Angstreaktion eingegangen:

Eine Blockierung der CRHR1 führte zu einer Inhibition des Startle-Reflexes bei einer „sustained fear“ Reaktion, was somit für eine verminderte Angstreaktion spricht (Walker, Miles, & Davis, 2009). Außerdem fand man in Studien an Nagetieren heraus, dass CRHR1-knockout Mäuse sowohl erniedrigte ACTH-als auch Cortisol Level aufwiesen. Passend dazu konnte man in ihrem Verhalten eine größere Expositionsbereitschaft und Bewegungsfreudigkeit im Sinne eines verminderten Angstverhaltens beobachten (Timpl et al., 1998). Das verminderte Angstverhalten in CRHR1-knockout Mäusen konnte auch in späteren Studien repliziert (Wang et al., 2012) und ergänzt werden. So wurden z.B. gezielt nur die CRHR1 des Großhirns und des limbischen Systems ausgeschaltet, mit Erhalt der normalen Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse. Hier konnte man zeigen, dass die limbischen Rezeptoren allein, unabhängig von der regulatorischen Achse, eine Modulation des Angstverhaltens inne haben (Muller et al., 2003).

Wie oben bereits erläutert, spielt diese Achse auch eine wesentliche Rolle in der menschlichen Stressreaktion. Entsprechend konnte man dem CRHR1 eine mediatorische Rolle in der Stressverarbeitung zuweisen (Wang et al., 2011).

Die Wirkung des Rezeptors scheint jedoch nicht allein auf die jeweilige Angstreaktion beschränkt zu sein. Vielmehr haben die Rezeptoren auch eine entscheidende Funktion in der Festigung des Angstgedächtnisses (Thoeringer et al., 2012).

Da nun also der CRHR1 zweifelsohne eine entscheidende Rolle in der Entstehung der Angstreaktion spielt, kann man zur weiteren Ursachenforschung nun noch eine Ebene tiefer gehen und die Genetik des CRHR1 untersuchen. Genau das haben Weber und Kollegen (Weber et al., 2016) in ihrer Studie umgesetzt. Grundlage hierfür ist die Tatsache, dass das menschliche Genom diploid ist und hier für die Genexpression wiederum verschiedene Allele vorliegen, welche sich wiederum durch ihre Einzelnukleotid-Polymorphismen unterscheiden können (englisch Single-Nucleotide-Polymorphisms = SNPs).

Die Studiengruppe um Weber (Weber et al., 2016) hat nun eine Assoziation verschiedener SNPs des CRHR1 mit an Panikstörung erkrankten Patienten gesucht und weiter untersucht.

Für den Polymorphismus rs17689918 des CRHR1 konnten in der Arbeit gleich mehrere Aspekte herausgefunden werden:

1. Im Vergleich von Patienten und Patientinnen mit Panikstörung zu einer gesunden Kontrollgruppe kam das – eigentlich seltenere – Allel A bei Erkrankten signifikant häufiger vor.
2. Signifikante Allel- und Genotyp-spezifische Unterschiede konnten im Großhirn und in der Amygdala gefunden werden. Hier sorgte das Risikoallel für eine verminderte Expression von CRHR1.
3. In fMRT-Untersuchungen von an Panikstörung Erkrankten konnte in den frontalen Cortices bei einer differentiellen Konditionierung eine geringere Aktivität für die Risikogruppe nachgewiesen werden, wohingegen – nur bei Frauen – die Aktivität der Amygdala während der „Sicherheitsphase“ erhöht war. Die Autoren schließen hieraus für die Tragenden eines Risikoallels eine anormale Angstkonditionierung und Sicherheitssignal-Verarbeitung.
4. Im Behavioral Avoidance Test, einem Verfahren zur Untersuchung des Vermeidungsverhaltens, zeigten unter den Patienten und Patientinnen Tragende des Risikoallels ein vermindertes Fluchtverhalten. Dies war wiederum nur für den Anteil der weiblichen Teilnehmer signifikant und ging außerdem mit einem verminderten Anstieg der Herzfrequenz einher (Weber et al., 2016).

Aus diesen Beobachtungen schlossen die Autoren, dass das Risikoallel A bei Frauen zu einer erhöhten Angstbereitschaft im Sinne einer „sustained fear“ Reaktion führt und dass rs17689918 somit prädisponierend für die Entstehung einer Panikstörung sein kann (Weber et al., 2016).

Da in der Stichprobe von Weber und Kollegen eine gesunde Kontrollgruppe mit an Panikstörung Erkrankten verglichen wurde, stellt sich nun für die physiologische Angstreaktion die Frage, ob sich die erhobenen Ergebnisse mit ausschließlich gesunden Personen replizieren und mittels Startle und/oder EDA erfassen lassen.

1.3.2 Genpolymorphismus GLRB (rs7688285)

Der zweite Genpolymorphismus, der in dieser Arbeit genauer betrachtet wird, betrifft den Glycin-Rezeptor (GLR).

Dieser ist wie auch der γ -Aminobuttersäure-Rezeptor A und der nikotinische Acetylcholinrezeptor ein Liganden-gesteuerter Ionenkanal. Im Falle des Glycins bindet dieses an den Rezeptor, wodurch sich der Ionenkanal für die passive Diffusion von Chlorid durch die Zellmembran öffnet. Da das Gleichgewichtspotenzial von Chlorid meist negativer als das Ruhepotenzial der Zelle ist, führt dies in aller Regel zur Hyperpolarisation der Zelle. Der GLR ist daher im Allgemeinen für seine inhibitorische Wirkung im ZNS, vor allem in den Nervenzellen von Rückenmark und Hirnstamm, bekannt (Lynch, 2004).

Wie auch der bereits genannte γ -Aminobuttersäure-Rezeptor A und nikotinische Acetylcholinrezeptor ist der GLR pentamerisch aufgebaut (Langosch, Thomas, & Betz, 1988). Er hat also fünf Untereinheiten, bestehend aus zwei α - und drei β -Untereinheiten (Schaefer, Langhofer, Kluck, & Villmann, 2013). Hierbei lassen sich die α -Untereinheiten wiederum in 4 Varianten einteilen, wohingegen von der β -Untereinheit bisher nur eine identifiziert werden konnte (Lynch, 2004).

Bei Nagetieren stellte man nun fest, dass sich im Laufe der Entwicklung die Zusammensetzung der Untereinheiten ändert. In noch unreifem Gewebe scheinen die $\alpha 2$ Untereinheiten vorzuherrschen, im Gewebe der ausgewachsenen Tiere die $\alpha 1\beta$

Untereinheiten (Aroeira, Ribeiro, Sebastiao, & Valente, 2011; Becker, Hoch, & Betz, 1988; Lynch, 2004), was für eine Entwicklung der Funktion von einer langsamen, tonischen Aktivierung zur schnellen phasischen Aktivierung spricht. Die β -Untereinheit selbst scheint eine entscheidende Funktion in der Verankerung des Kanals und somit der synaptischen Lokalisation innezuhaben (Aroeira et al., 2011). Auch im menschlichen postnatalen und erwachsenen ZNS ist die $2\alpha 1-3\beta$ -Formation die dominierende (Chung et al., 2013).

Die entsprechenden Untereinheiten werden durch die Gene *GLRA1(-4)* oder *GLRB* codiert (Milani et al., 1998).

Finden nun in diesen Genen Mutationen statt, kann das zu einer Fehlfunktion des Rezeptors führen, indem er seine hemmende Wirkung zu verlieren scheint. Die daraus entstehende Erkrankung ist selten und wird Hyperekplexie genannt. Sie ist bereits im Neugeborenenalter durch eine muskuläre Hypertonie und einen übermäßigen Startle-Reflex auf auditive, visuelle oder taktile Stimuli gekennzeichnet. Auch wenn die meisten Mutationen im *GLRA*-Gen liegen, so ist doch das *GLRB*-Gen das dritthäufigste, das bei dieser Erkrankung mutiert ist (Chung et al., 2013; James et al., 2013).

Was letzteres nun auch für die Angstforschung interessant macht, ist dessen Lokalisation auf Chromosom 4q31.3, da genau diese Lokalisation als prädisponierend für die Entwicklung von Angsterkrankungen identifiziert werden konnte (Kaabi et al., 2006; Milani et al., 1998).

Es erfolgte eine genomweite Assoziationsstudie (Deckert et al., 2017), in welcher man untersucht hat, inwiefern Agoraphobie und Panikstörungen mit *GLRB* assoziiert sind. Auch wenn diese noch keinen kausalen Zusammenhang herstellen kann, kann sie doch ein Hinweis auf eine möglich bestehende Kausalität sein. Man hat also herausgefunden, dass verschiedene SNPs in *GLRB* tatsächlich vermehrt mit Agoraphobie und Panikstörung assoziiert sind. Das gilt auch für das Risikoallel A für die in dieser Arbeit untersuchte rs7688285 Variante. Außerdem scheint hier die Risikovariante für eine vermehrte Expression von *GLRB* zu sorgen (Deckert et al., 2017). Dies ist eine besondere Erkenntnis, da eine Auswirkung eines SNPs auf die Expression eines Gens nun im Gegensatz zur genomweiten Assoziationsstudie allein Rückschlüsse auf einen kausalen

Zusammenhang zulässt und außerdem in einer weiteren Studie bestätigt werden konnte (Wu et al., 2017).

In einem nächsten Schritt hat nun die gleiche Forschungsgruppe um Deckert die Auswirkung der Risikoallele sämtlicher assoziierter SNPs in gesunden Personen auf die Habituation des Startles getestet, welche bei Risikoallel-Tragenden beeinträchtigt ist. Generell kann man sagen, dass hierbei sowohl in gesunden als auch in an Panikstörung und Agoraphobie erkrankten Personen höhere Startle-Antworten zu verzeichnen waren. Ebenso verhält es sich mit der Aktivierung von der bei der Angstreaktion involvierten Hirnregionen Amygdala, Thalamus, Putamen und Pallidum (Deckert et al., 2017).

Die Assoziation von *GLRB* und Agoraphobie/Panikstörung konnte in einer weiteren Studie repliziert werden, auch wenn die Interaktion zwischen Genetik und Diagnose recht komplex zu sein scheint. Es konnte gezeigt werden, dass A-Allel Tragende – von oben genannten Deckert und Kollegen bereits als Risikoallel identifiziert – eine erhöhte autonome Angstreaktion und eine gestörte Angstverarbeitung zeigten (Ridderbusch et al., 2019).

In der gleichen Studie hat man interessanterweise auch die Interaktion von *GLRB* rs7688285 und kognitiver Verhaltenstherapie untersucht und keinen Hinweis darauf gefunden, dass die Allel Variationen Einfluss auf den Erfolg der Therapie ausüben. Die Autoren schlossen hieraus, dass die allelische Varianten von *GLRB* rs7688285 zwar eine Rolle in der Entstehung einer Angststörung spielen, jedoch keinen Einfluss auf die Behandlung mittels kognitiver Verhaltenstherapie ausüben (Ridderbusch et al., 2019).

Die Arbeitsgruppe um Lueken ist in ihrer Studie noch einen Schritt weiter gegangen und hat sich – da Angst ja auf Flucht oder Kampf rüsten soll – die Auswirkung dieses SNPs auf das zerebrale Verteidigungsmuster angeschaut und tatsächlich haben Tragende des Risikoallels eine stärkere Aktivierung der entsprechenden Hirnregionen gezeigt (Lueken et al., 2017).

Die eben genannten Studien weisen also eine starke Evidenz dafür auf, dass *GLRB* rs7688285 in der Entstehung von Angststörungen von Bedeutung sind.

Insgesamt ist die Datenlage jedoch noch eher spärlich und es sind weitere Arbeiten erforderlich, um diese Erkenntnisse zu erhärten oder zu erweitern.

1.4 Hypothesen für diese Arbeit

Aus den genannten Ausführungen ergeben sich nun für diese Arbeit folgende Hypothesen.

Hypothese: CRHR1 rs17689918

Gesunde Personen, welche die Risikovariante des Genpolymorphismus (AA oder AG) tragen, zeigen eine erhöhte „sustained fear“ Reaktion, d.h. die Startle-Amplituden und EDA-Ableitungen sind in der unvorhersehbaren aversiven Bedingung bei ihnen größer als in der Kontrollgruppe.

Hypothese: GLRB rs7688285

Gesunde Personen, welche die Risikovariante des Genpolymorphismus (AA oder AG) tragen, zeigen eine erhöhte „sustained fear“ Reaktion, d.h. die Startle-Amplituden und EDA-Ableitungen sind bei ihnen in der unvorhersehbaren aversiven Bedingung größer als in der Kontrollgruppe.

2 Methoden und Materialien

2.1 Ethikvotum

Die Studie wurde durch die zuständige Ethikkommission geprüft und bewilligt und entspricht in ihrer Durchführung der Deklaration von Helsinki (Version von 2013). Antragsnummer und Bestätigung: AZ-82/12. Die Probanden wurden über die Studie schriftlich und mündlich informiert und willigten schriftlich ein.

2.2 Stichprobe

Die vorliegende Arbeit ist Teil des Sonderforschungsbereichs Transregio 58, Teilprojekt C06 und Z2, in dessen Rahmen die Stichprobe rekrutiert wurde. Die Teilnehmenden wurden im Labor der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie, Psychosomatik und

Psychotherapie über das zentrale Projekt Z2 nach standardisierten Protokollen genotypisiert (BDNF, NPSR1, 5HTT/LPR, CRHR1, 5HTR1, HCRTR2, CB1, ASIC1, COMT, FKBP5 und GLRB). Daher wird an anderer Stelle diese Methodik ausführlich dargestellt sowie die Hintergründe zu den jeweiligen genetischen Polymorphismen aufgezeigt (für BDNF, NPSR1 und ASIC1 z.B. (Domschke et al., 2011; Hunnerkopf & Thome, 2007; Muhlberger et al., 2014)).

Die Einschlusskriterien beinhalteten, dass das Alter zwischen 18 und 60 Jahren liegen musste. Weitere Einschlusskriterien waren: Rechtshändigkeit, mitteleuropäische Herkunft und das Vorliegen einer schriftlichen, informierten Einverständniserklärung. Zu den Ausschlusskriterien gehörten Schwangerschaft und Stillzeit, behandlungsbedürftige psychische oder neurologische Erkrankungen, aktuelle psychische Probleme, Einnahme von Psychopharmaka, körperliche Erkrankungen, Epilepsie, starke Platzangst und ein Hörsturz in der Vergangenheit oder Tinnitus.

Für diese Arbeit wurden 85 Personen gemessen, 15 davon wurden aufgrund technischer Probleme von der Auswertung exkludiert, weitere sechs zeigten eine ungenügende Datenqualität (zu viele Nullantworten, Definition siehe Kapitel 2.7) und wurden ebenfalls aus der Wertung ausgeschlossen, sodass am Ende die Stichprobe aus 64 auswertbaren Versuchspersonen bestand.

2.2.1 Soziodemographische Daten der Stichprobe

Die Stichprobe bestand aus 64 Versuchspersonen im Alter von 19 bis 50 Jahren mit einem Mittelwert von 27,86 (SD=6,18) Jahren. Auf die Geschlechter verteilt gingen 27 (42,2%) Männer und 37 (57,8%) Frauen in die Auswertung ein.

Die meisten Versuchsteilnehmenden waren mit 38 Personen (59,4%) Studierende, 13 (20,3%) waren voll beschäftigt, 5 (7,8%) teilzeitbeschäftigt, 4 (6,3%) in Ausbildung und 2 (3,1%) ohne Arbeit.

Von den insgesamt 64 Versuchspersonen gaben 62 auswertbare Angaben zur Händigkeit an. 4 (6,3%) waren linkshändig, 58 (90,6%) rechtshändig und 2 (3,1%) mit fehlender Angabe.

Da die Priorität dieser Arbeit bei der Startle-Messung lag, welche bei beidseitiger aurikulärer Stimulation – wie in diesem Fall – keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Lateralität zeigt (Blumenthal et al., 2005) und auch bei der Erfassung der EDA fraglich ist, inwiefern die Lateralität tatsächlich am Ende eine Rolle spielt (Boucsein, 2012), wurden in dieser Arbeit zugunsten der Fallzahl auch die vier Linkshänder und die zwei Personen mit fehlender Angabe inkludiert.

2.2.2 Soziodemographische Daten der *CRHRI*-Gruppen

Hier konnte die gesamte Stichprobe von 64 Personen ausgewertet werden. Davon trugen 24 (37,5%) die Risikoallele AA und AG, im Nachfolgenden als Risikogruppe zusammengefasst. 40 (62,5%) davon trugen das Allel GG, im weiteren Verlauf als Kontrollgruppe bezeichnet.

Die nun folgenden Prozentangaben der Risikogruppe bzw. Kontrollgruppe beziehen sich auf den Anteil der jeweiligen Gruppe.

Die Geschlechterverteilung über die Genotyp-Gruppen (AA/AG: 11 (45,8%) m, 13 (54,2%) w; GG: 16 (40%) m, 24 (60%) w) war nach dem Chi-Quadrat-Test $X^2=0,21$; $p=0,65$ nicht signifikant unterschiedlich.

63 (98,4%) Testpersonen machten Angaben zum Schulabschluss, auch diese Verteilung (AA/AG: 1 (4,2%) Volks-Hauptschule, 1 (4,2%) mittlere Reife, 5 (20,8%) Fachhochschulreife, 17 (70,8%) Hochschulreife; GG: 0 (0%) Volks-/Hauptschule, 4 (10%) mittlere Reife, 2 (5%) Fachhochschule, 33 (82,5%) Hochschulreife, 1 (2,5%) keine Angabe) war nach dem Chi-Quadrat-Test $X^2=5,97$; $p=0,11$ nicht signifikant.

Der T-Test bei unabhängigen Stichproben zeigte, dass sich die Gruppen auch im Alter nicht signifikant unterschieden (AA/AG: $M=28,42$; $SD=7,47$; GG: $M=27,53$; $SD=5,34$; $t[1,62]=0,56$; $p=0,58$). Die beiden Gruppen sind in ihrer soziodemographischen Verteilung also gleich.

2.2.3 Soziodemographische Daten der *GLRB*-Gruppen

Da zu einer Person aus der zugelassenen Stichprobe keine Daten zum Genotypstatus des *GLRB* vorlagen, besteht hier die auswertbare Stichprobe aus 63 Versuchspersonen. Davon trugen 46 (73%) die Risiko-Allele AA und AG, im Folgenden als Risikogruppe bezeichnet, 17 (27%) von ihnen trugen das Allel GG, im weiteren Verlauf auch Kontrollgruppe genannt.

Die Geschlechterverteilung über die Genotyp-Gruppen (AA/AG: 18m (39,1%), 28w (60,9%); GG: 8m (47,1%), 9w (52,9%)) waren nach dem Chi-Quadrat-Test $X^2=0,32$; $p=0,57$ nicht signifikant unterschiedlich.

62 (98,4%) Personen machten Angaben zum Schulabschluss, auch diese Verteilung (AA/AG: 4 (8,7%) mittlere Reife, 4 (8,7%) Fachhochschulreife, 37 (80,4%) Hochschulreife, 1 (2,2%) keine Angabe; GG: 1 (5,9%) mittlere Reife, 3 (17,6%) Fachhochschule, 13 (76,4%) Hochschulreife) war nach dem Chi-Quadrat-Test $X^2=1,03$; $p=0,60$ nicht signifikant.

Der T-Test bei unabhängigen Stichproben zeigte, dass sich die Gruppen auch im Alter nicht signifikant unterschieden (AA/AG: $M=27,44$; $SD=5,41$; GG: $M=27,71$; $SD=6,08$; $t[1,61]=-0,17$; $p=0,87$).

Auch hier sind die beiden Gruppen in ihrer soziodemographischen Verteilung gleich.

2.3 Fragebögen

Im Rahmen der Studie wurden von den Versuchsteilnehmenden neben den Fragebögen zur Erfassung soziodemographischer Daten und der Ein- bzw. Ausschlusskriterien (inklusive EHI-Fragebogen) vier weitere Fragebögen ausgefüllt: PSQW und ADS-K, unmittelbar vor der Messung wurde die aktuelle Stimmung durch STAI X1 und PANAS erfasst.

2.3.1 EHI: The Edinburgh Handedness Inventory

Für die Startle-Messungen mit binaurikularer Startle-Präsentation spielt die Händigkeit eine nur untergeordnete Rolle (Blumenthal et al., 2005; Kofler, Muller, Rinnerthaler-Weichbold, & Valls-Sole, 2008). Da die Versuchspersonen jedoch für die gesamte Studie aus einem Probandenpool entspringen und Rechtshändigkeit in vielen Studien zu den Einschlusskriterien gehört, schloss auch diese Arbeit zur besseren Vergleichbarkeit mit anderen Studien überwiegend Rechtshändige in die Untersuchungen ein. Zur Erfassung der Rechtshändigkeit als Einschlusskriterium wurde im Rahmen der Studie die Händigkeit mittels des Edinburgh Handedness Inventory (Oldfield, 1971) erfasst. Auf dem Fragebogen sind 10 Tätigkeiten angegeben wie beispielsweise „Schreiben“, „Malen“ oder „Werfen“. Zu jeder Tätigkeit soll man angeben, welche Hand man bei der jeweiligen Tätigkeit präferiert. Ist es ein einfacher Vorzug einer Seite, ist diese mit „+“ zu kennzeichnen. Führt man eine Tätigkeit ausschließlich mit einer Seite aus, füllt man das entsprechend mit „++“ aus. Ergibt sich keine Präferenz ist auf beiden Seiten ein „+“ anzugeben. Man soll Angaben nur auslassen, wenn man bei entsprechender Tätigkeit keinerlei Erfahrung hat. Die Auswertung erfolgt nun durch Addition der Pluszeichen der jeweiligen Seite und nachfolgender Formel:

$H = (\sum \text{ rechte Seite} - \sum \text{ linke Seite}) \times 100 / (\sum \text{ rechte Seite} + \sum \text{ linke Seite})$. Negative Ergebnisse sprechen für Linkshändigkeit, positive Ergebnisse für Rechtshändigkeit (Oldfield, 1971).

2.3.2 PSWQ: The Penn State Worry Questionnaire

Der aus ursprünglich 161 Items bestehende und schließlich auf 16 Items optimierte PSWQ (Meyer, Miller, Metzger, & Borkovec, 1990), ist ein Messinstrument mit hoher Validität für die Erfassung der Besorgnis. Die Testperson sollte die jeweiligen Aussagen auf einer Skala von eins bis fünf bewerten, wobei eins für „nur wenig typisch für mich“ und fünf für „äußerst typisch für mich“ angegeben werden sollte. Bei der Bildung der Aussagen wurde darauf geachtet, dass nicht nur Negativaussagen wie „Ich mache mir die ganze Zeit über Sorgen“ zu bewerten sind, sondern es wurden auch fünf Positivaussagen eingestreut, um Routineantworten bei der Bearbeitung des Fragebogens zu vermeiden.

Die erreichbaren Scores reichen von 16 bis 80 Punkten, wobei zu beachten ist, dass die Positivaussagen umgekehrt zu den Negativaussagen bewertet werden müssen (Meyer et al., 1990). Während Behar und Kollegen zunächst einen Cutoff-Wert von 62 zur Erfassung einer generalisierten Angststörung vorschlugen (Behar, Alcaine, Zuellig, & Borkovec, 2003), zeigte eine neuere Studie einen Cutoff-Wert von 66 als repräsentativ (Schulte-van Maaren et al., 2013).

2.3.3 STAI X1: State-Trait Anxiety Inventory X1

Das State-Trait Angstinventar besteht aus zwei Fragebögen, welche die habituelle – „Trait“ – und die momentane – „State“ – Angst einer Person erfassen sollen. Das Inventar beruht auf der englischen Erstfassung von Spielberger 1970 und wurde 1981 von Laux und Kollegen in eine deutsche Form überführt (Laux, 1981; Spielberger C.D., 1970). Es wird international häufig zur Erfassung habitueller und situationsbezogener Angst verwendet (Bados, Gomez-Benito, & Balaguer, 2010; Bieling, Antony, & Swinson, 1998). Jeder der beiden Fragebögen besteht aus 20 Items. Für den State- bzw. X1-Fragebogen - welcher in dieser Arbeit verwendet wurde – gilt hierbei, dass jeweils 10 Items Positivaussagen wie „Ich bin ruhig“ und 10 Items Negativaussagen wie „Ich fühle mich angespannt“ sind. Jeder Aussage soll die Versuchsperson zuordnen, inwieweit die jeweilige Aussage seinen momentanen Gefühlszustand beschreibt. Hierbei hat sie die Möglichkeit zwischen „überhaupt nicht“, „ein wenig“, „ziemlich“ und „sehr“ zu wählen, wobei der jeweiligen Antwortmöglichkeit von „überhaupt nicht“ bis „sehr“ ein Zahlenwert von eins bis vier zugeordnet wird.

Der Trait- bzw. X2-Fragebogen ist ähnlich konzipiert, die befragte Person soll hier jedoch ihr Befinden im Allgemeinen beschreiben. Es gibt hierbei 7 Positivaussagen wie „Ich bin vergnügt“ und 13 Negativaussagen wie „Ich neige dazu, alles schwer zu nehmen“. Die Versuchsperson hat hierbei die Möglichkeit zwischen „fast nie“, „manchmal“, „oft“ und „fast immer“ zu wählen, wobei die jeweilige Antwortmöglichkeit wieder einem Zahlenwert von eins bis vier zugeordnet wird. Zur Auswertung des Fragebogens werden die Zahlenwerte aufaddiert. Dabei ist zu beachten, dass die Positivantworten im Zahlenwert umgekehrt zu den Negativantworten bewertet werden müssen. Hierbei ergeben sich also mögliche Scores von 20 bis 80 pro Fragebogen. Je höher der Score,

umso ängstlicher ist die Person. Zu der X2 Form des Fragebogens muss man anmerken, dass dieser nicht ausschließlich habituelle Angst erfasst, sondern eher negativen Affekt im Allgemeinen (Bados et al., 2010; Bieling et al., 1998).

2.3.4 ADS-K: Allgemeine Depressionsskala Kurzversion

Die allgemeine Depressionsskala beruht auf der Center for Epidemiological Studies-Depression Scale von Radloff (Radloff, 1977) und wurde 1988 ins Deutsche übertragen (Hautzinger, 1988). Die eigentliche Fassung besteht aus 20 Items, die dazu dienen sollen, depressive Symptome zuverlässig zu erfassen. Die hier verwendete Kurzfassung enthält 15 Items, von denen die Teilnehmenden angeben sollen, ob bzw. wie häufig die jeweilige Aussage in der letzten Woche zutreffend war. Hierbei gibt es vier Antwortmöglichkeiten: „selten oder überhaupt nicht“ (weniger als einen Tag), „manchmal“ (ein bis zwei Tage lang), „öfters“ (drei bis vier Tage lang) oder „meistens, die ganze Zeit“ (fünf bis sieben Tage lang). Der jeweiligen Antwortmöglichkeit wird ein Wert zugeteilt, wobei „selten“ mit null bewertet wird, „meistens“ dementsprechend mit drei Punkten. Bei der Auswertung ist zu beachten, dass zwei Items positiv formuliert sind, wie z.B. „Während der letzten Woche war ich fröhlich gestimmt“ und somit vor der Addition des Gesamtscores umgerechnet werden müssen. Die Werte werden schließlich aufaddiert. Ab einem Cutoff-Wert von 18 kann man von einer depressiven Störung ausgehen (Lehr, Hillert, Schmitz, & Sosnowsky, 2008).

2.3.5 PANAS: Positive and Negative Affect Schedule

Der Positive and Negative Affect Schedule dient, wie der Name schon sagt, der Erfassung von positiven und negativen Affekten. Bereits bevor der uns heute bekannte PANAS publiziert war, gab es verschiedene Fragebögen, die versuchten, positive und negative Affekte zu erfassen. Allerdings waren diese sehr unzuverlässig, sodass Watson und Kollegen daran arbeiteten, einen zuverlässigeren Fragebogen zu konstruieren, welcher schließlich 1988 veröffentlicht wurde (Watson, Clark, & Tellegen, 1988) und an welchem sich die deutsche Fassung orientiert (Krohne, Egloff, Kohlmann, & Tausch, 1996).

Wie auch den STAI gibt es den PANAS in einer State- und einer Trait-Version. In dieser Studie wurde ersterer verwendet. Demnach sollten die Testpersonen angeben, wie sie sich im Moment fühlen. Auf dem Fragebogen sind unsortiert jeweils zehn positive und negative Affekte aufgelistet wie beispielsweise „aktiv“ und „bekümmert“. Zu jedem Affekt soll die Person nun angeben, ob dieser „ganz wenig oder gar nicht“, „ein bisschen“, „einigermaßen“, „erheblich“ oder „äußerst“ zutrifft. Jeder dieser Antwortmöglichkeiten wird ein Zahlenwert von eins bis fünf zugeordnet, beginnend mit „eins“ für „ganz wenig oder gar nicht“. Die Items, die für den positiven Affekt stehen, werden getrennt von denen ausgewertet, die für negativen Affekt stehen. Die jeweiligen Werte werden schließlich aufaddiert, so wie es in dieser Arbeit umgesetzt wurde. Alternativ kann man jeweils für die positiven und negativen Affekte noch Mittelwerte bilden. Für beide Möglichkeiten gilt: Je größer die Werte, umso größer das Ausmaß des jeweiligen Affekts (Breyer & Bluemke, 2016).

2.3.6 Fragebogendaten der Stichprobe

Tabelle 1 stellt die Mittelwerte der Stichprobe zu den jeweiligen Fragebögen dar. Insgesamt sind die Mittelwerte im Allgemeinen vergleichbar mit anderen Studien gesunder Probanden (vgl. z.B. (Krohne et al., 1996; Lehr et al., 2008; Muhlberger et al., 2014; Schulte-van Maaren et al., 2013)). Nicht korrekt oder nicht komplett ausgefüllte Fragebögen wurden technisch aus der Auswertung ausgeschlossen, daher variiert in dieser Darstellung die Anzahl.

Tabelle 1 Mittelwerte (M) und Standardabweichungen (SD) der einzelnen Fragebögen unserer Stichprobe.

Fragebogen	Anzahl	M	SD
PSWQ	63	39,48	9,59
STAI state	64	31,61	4,94
PANAS positiv	61	30,33	5,69
negativ	60	11,00	2,04
ADS-K	62	6,89	5,19

2.4 Apparatur, Software und Zubehör

Die Generierung des Startle-Stimulus, welcher aus einem 50 ms langem und 95dB lautem weißem Rauschen bestand, und die Präsentation des Paradigmas erfolgten über einen Fujitsu-Siemens ESPRIMO P720 PC. Die Präsentation wurde durch Presentation® Neurobehavioral Systems über einen 18 Zoll Bildschirm (NEC MultiSync 90F) in der Versuchskabine wiedergegeben. Um die schriftlichen Instruktionen ohne Zeitdruck lesen zu können, konnte die Versuchsperson selbst mit einer Tastatur (Fujitsu-Siemens KBPC SX) steuern, wann die nächste Anweisung erscheinen sollte. Außerdem wurde sie zur Eingabe des späteren Ratings benötigt.

Zur Präsentation der entsprechenden Töne zu den Bildern und der Startle-Stimuli dienten EARTONE® Kopfhörer (3A Insert Earphone, EAR® Auditory Systems).

Die Ableitung der Aktivität des Musculus orbicularis oculi und der Hautleitfähigkeit geschah über Ag/AgCl-Elektroden mit 5 mm Innen- und 10 mm Gesamtdurchmesser (Blumenthal et al., 2005; Boucsein et al., 2012) angeschlossen an einen 72-Kanal Verstärker (Brainvision QuickAmp-72, Brain Products GmbH München). Zur Aufzeichnung der Muskelaktivität und der Hautleitfähigkeit dienten als Software Brainvision Recorder sowie als PC ein Fujitsu-Siemens ESPRIMO P592.

2.5 Versuchsdesign

Wie im klassischen NPU-Threat-Test gibt es in dem Versuchsdesign der Studie (siehe Abbildung 1) die Bedingungen aversiv und neutral, die mit den Bedingungen vorhersehbar oder unvorhersehbar kombiniert werden. Lediglich die Umsetzung bezüglich der Hinweise und die neutralen und aversiven Stimuli unterscheiden sich sowie die Tatsache, dass auch der neutralen Bedingungen der Hinweis „vorhersehbar“ bzw. „unvorhersehbar“ vorgeschaltet ist.

Als erstes wurde der Versuchsperson durch die Buchstaben „A“ oder „B“ signalisiert, ob die nun folgende Bild-Ton-Kombination aversiv oder neutral ist. Die Buchstaben wurden jeweils für zwei Sekunden eingeblendet. Danach zeigte eine blaue oder orangene Uhr an, ob der erwartete Reiz vorhersehbar oder unvorhersehbar ist. Mit Einblenden der Uhr

begann die Antizipationszeit, die drei, zehn, 16 oder 20 Sekunden lang sein konnte. Hierbei war für jede der vier Bedingungen jeweils eine Antizipationsphase drei, zehn und 20 Sekunden lang, die restlichen sieben Antizipationsphasen dauerten 16 Sekunden. Danach wurde für vier Sekunden die Bild-Ton-Kombination eingeblendet, auf die dann schließlich ein inter-trial-interval (ITI) von 15 Sekunden folgte, woraufhin wiederum der nächste Buchstabe folgte (siehe Abbildung 1).

In diesem Versuch dienen als aversive und neutrale Stimuli Bild-Ton-Kombinationen. Die Bilder stammen aus dem International Affective Picture, die verwendeten Töne stammen von freesound.org. Der Versuchsperson wurden während des Versuches je 20 aversive und 20 neutrale Bild-Ton-Kombinationen präsentiert.

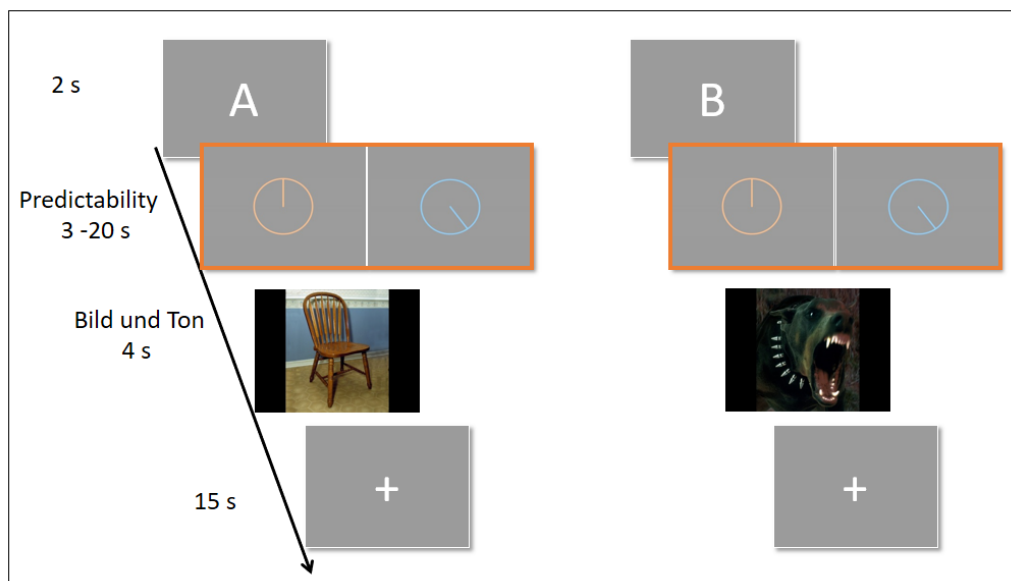


Abbildung 1 Ablauf des Versuches, hier beispielhaft für Version 4: A=neutral, B= aversiv, orangene Uhr=vorhersehbar, blaue Uhr=unvorhersehbar.

Es ergaben sich also insgesamt vier Bedingungen:

1. vorhersehbar aversiv,
2. unvorhersehbar aversiv,
3. vorhersehbar neutral,
4. unvorhersehbar neutral,

wobei jede dieser Bedingungen aus zehn Bild-Ton-Kombinationen bestand.

Die Startle-Stimuli wurden ausschließlich in den Antizipationsphasen eingespielt, sechs Mal in jeder Bedingung, also 24 Mal im gesamten Versuchsdurchlauf. Der Zeitpunkt der Startle-Präsentation lag hierbei in einem Zeitfenster zwischen vier und 13 Sekunden nach Beginn der Antizipationsphase.

Die Abfolge der Bedingungen und Antizipationszeiten wurden randomisiert und vier unterschiedliche Reihenfolgen generiert (siehe Tabelle 2).

Die Versuchsperson wurde jeweils vor Beginn des Versuches über die Bedeutung der jeweiligen Hinweise informiert.

Tabelle 2 Hinweise in den verschiedenen Versionen und ihre Bedeutung.

Version	A	B	Blaue Uhr	Orangene Uhr
1	aversiv	neutral	vorhersehbar	unvorhersehbar
2	aversiv	neutral	unvorhersehbar	vorhersehbar
3	neutral	aversiv	vorhersehbar	unvorhersehbar
4	neutral	aversiv	unvorhersehbar	vorhersehbar

2.6 Versuchsablauf

Der Versuch fand in der Klinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie des Universitätsklinikums Würzburg im Labor für Psychophysiologie und funktionelle Bildgebung statt.

2.6.1 Vorbereitung

Vor Beginn des Versuchs wurde der Versuchsperson eine schriftliche Probandeninformation gereicht, welche sie sich zusätzlich zur mündlichen Aufklärung durchlesen sollte. Wenn dazu keine Fragen mehr bestanden und nach wie vor das Einverständnis mit der Teilnahme an unserer Studie gegeben war, erteilte die

teilnehmende Person eine schriftliche Einwilligungserklärung zu Durchführung des Versuchs.

Anschließend wurde die Versuchsperson gebeten, sich mit lauwarmem Wasser und ohne Seife die Hände zu waschen und zu trocknen, dies sollte für eine optimale Hydratation der Hände und somit zur bestmöglichen Ableitung der EDA dienen (Boucsein et al., 2012). Danach wurde sie gebeten, in der schallgedämpften Versuchskabine Platz zu nehmen (siehe Abbildung 2).

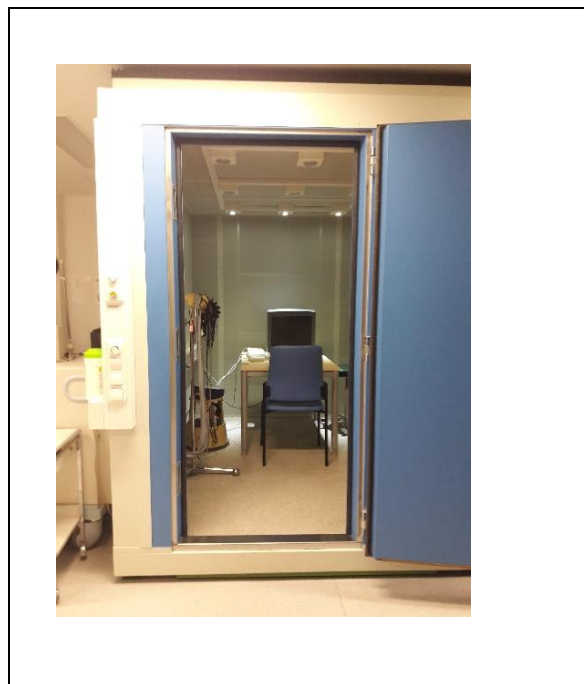


Abbildung 2 Versuchskabine: In dieser schallgedämpften Versuchskabine nahmen die Teilnehmenden Platz. Während des Versuchs wurde die Türe geschlossen und das Licht gelöscht.

Um die Impedanz zwischen Elektrodengel und Hautoberfläche bei der EMG des Musculus orbicularis oculi möglichst gering zu halten, erfolgte zunächst mittels einem auf einen Holzspatel (ASID BONZ GmbH) aufgetragenem Peeling Gel (Nuprep Skin Prep Gel, Weaver and Company) das gewissenhafte Peeling der Haut unter dem linken Auge und hinter dem linken Ohr im Bereich des Mastoids, wo die Elektroden angebracht werden sollten. Anschließend wurde das Peeling Gel mit einer Kompresse (Cutisoft Cotton Mullkompressen) sorgfältig abgewischt. Zusätzlich wurden die Versuchspersonen

bereits bei Terminabsprache darauf aufmerksam gemacht, am Versuchstag möglichst kein Make-Up oder fetthaltige Cremes an den entsprechenden Stellen aufzutragen.

Nach dem Auftragen von Elektrodengel (Electrode Cream, GE Medical Systems Information Technologies GmbH) auf die jeweiligen Elektroden wurden diese mittels doppelseitigen Kleberingen (T-06 Kleberinge, 13mmx5mm) unter dem linken Auge auf der Haut über dem Musculus orbicularis oculi angebracht. Hierbei wurde die erste Elektrode unterhalb des linken unteren Augenlides in Position der Pupille bei Geradeausblick angebracht, die zweite in ca. ein bis zwei Zentimeter Abstand – jeweils von der Mitte der Elektrode gemessen – lateral davon. Das entspricht in etwa einem Elektrodenabstand von fünf mm. Dies konnte jedoch aufgrund anatomischer Verschiedenheiten etwas variieren. Wichtig war hierbei die korrekte Platzierung über dem Musculus orbicularis oculi, ohne dabei den natürlichen Lidschluss der Versuchsperson zu beeinträchtigen oder ein Blinzeln zu provozieren. Wenn die Testperson eine Sehhilfe benötigte, sollte diese nach dem Anbringen der Elektroden wieder bequem sitzen, ohne dass Sehhilfe und Elektroden sich gegenseitig stören. Die Erdungselektrode wurde entsprechend hinter dem linken Ohr über dem Mastoid platziert (siehe Abbildung 3a und b). Das Vorgehen entspricht somit den von Blumenthal und Kollegen vorgeschlagenen Guidelines (Blumenthal et al., 2005).

Zur Messung der Hautleitfähigkeit wurden zusätzlich noch Ag/AgCl Elektroden auf der linken Handinnenfläche über Thenar und Hypothenar angebracht (siehe Abbildung 3c). Hierbei wurde ebenfalls Elektrodengel (TD-246 Isotonic Electrolyte Paste, EASYCAP GmbH) und doppelseitige Kleberinge verwendet (EKG-Kleberinge Hellige, 20mmx8mm) (Boucein et al., 2012). Zusätzlich wurden die Elektroden mittels Pflastertape auf der Haut befestigt. Damit weder auf den am Kopf noch auf der Hand angebrachten Elektroden ein für die Versuchsperson störender Zug herrschte, wurden die Kabel derselbigen spannungsfrei ebenfalls mit einem Pflastertape am Oberteil der Person befestigt.

Die Präsentation der Töne und Startle-Stimuli während der Versuchspräsentation erfolgte über EARTONE® Kopfhörer (3A Insert Earphone, EAR® Auditory Systems). Hierbei bekamen Frauen kleinere Ohrstöpsel mit einem Durchmesser von zehn mm, Männer

welche mit einem 13 mm Durchmesser (Eartips, Natus Neurology Incorporated). Die Kabel der Kopfhörer wurden mit Clips an der Kleidung der Versuchsperson befestigt.

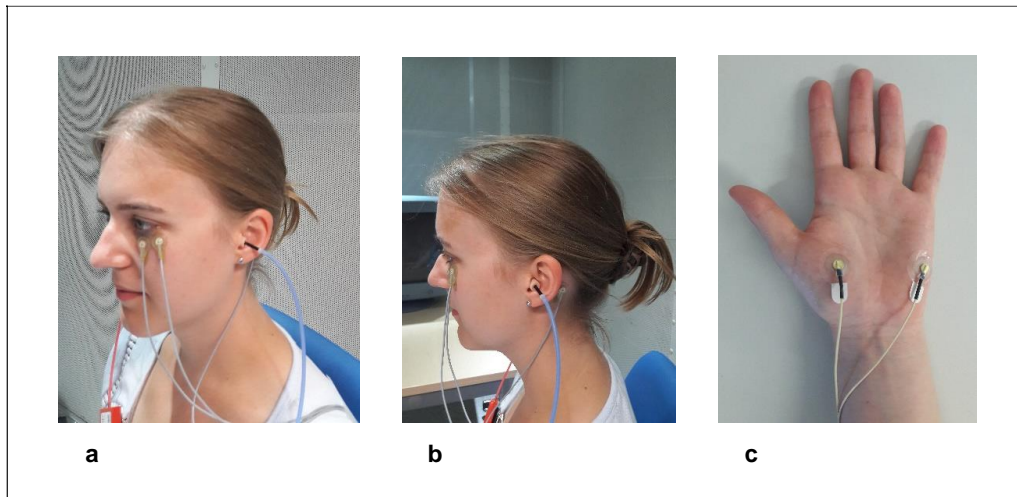


Abbildung 3 Zur Elektromyographie des Musculus orbicularis oculi wurden zwei Elektroden auf der Haut über dem Muskel angebracht (a). Die Elektrode über dem Mastoid diente als isolated ground (b). Die Ohrstöpsel dienten zur Präsentation der Startle-Stimuli und der Töne, die zu den Bildern abgespielt wurden (a+b). Zur Messung der Hautleitfähigkeit wurde auf der linken Hand je eine Elektrode über dem Thenar und dem Hypothenar angebracht (c). Eigene Abbildung. Die dargestellte Person ist die Autorin.

2.6.2 Instruktion

Vor der schriftlichen Instruktion über den Bildschirm wurde die Versuchsperson über den Ablauf des Versuchs mündlich informiert. Sie wurde gebeten, während der ganzen Untersuchung möglichst ruhig und entspannt zu sitzen, die Zähne nicht zusammen zu beißen, keinen Kaugummi zu kauen, möglichst wenig zu blinzeln und die Augen während des Versuches geradeaus gerichtet zu lassen und wenig zu bewegen. Die linke Hand sollte ruhig mit nach oben gerichteter Handfläche auf dem Tisch liegen, um Artefakte zu vermeiden (Blumenthal et al., 2005; Boucsein et al., 2012).

Sie wurde darüber aufgeklärt, dass für die Dauer des Versuchs das Licht in der Kabine ausgeschaltet und die Tür geschlossen würde, welche allerdings zu jedem Zeitpunkt von innen wie von außen offenbar ist. Außerdem wurde ihr erklärt, dass sie trotz schallgedämpfter Kabine jederzeit über eine Gegensprechanlage nach außen hörbar sei und so Kontakt zur Versuchsleiterin aufnehmen könne.

Zuletzt wurde nun zum Test, ob die Elektroden optimal sitzen, die Versuchsperson gebeten, ruhig geradeaus zu schauen. War hierbei das Rauschen der ableitenden Elektroden des Musculus orbicularis oculi zu stark, wurden die Elektroden neu platziert. Zum Test der EDA wurden die Versuchsteilnehmenden gebeten, kurz einzuatmen, da dies bereits in der Ableitung der EDA sichtbar ist und somit eine einfache Möglichkeit zur Kontrolle der Ableitung bietet (Lader & Montagu, 1962). War keine Veränderung der Hautleitfähigkeit sichtbar, wurden auch diese Elektroden korrigiert.

Im Rahmen der Studie wurde noch ein zweites Paradigma gemessen, das aber an anderer Stelle dargestellt wird. Im Rahmen dieses Versuches wurden vorab sechs Startle-Stimuli gesetzt, um zu vermeiden, dass eine stärkere Ableitung nur auf die Unbekanntheit des Reizes zurückzuführen ist und um die rasche Habituation des Startle-Reflexes aufzufangen, sodass diese nicht in die Versuchsphase fällt und die Ergebnisse somit möglicherweise verfälscht (Schmitz & Grillon, 2012).

Nach der mündlichen Instruktion erfolgte diese schriftlich über den Präsentationsbildschirm.

2.6.3 Durchführung des Versuchs

Nachdem die Testperson die letzte Instruktion gelesen hatte, begann der eigentliche Versuchsdurchlauf. Die Versuchsdauer betrug 1420 Sekunden, also ca. 24 Minuten. Während des Versuchs wurden die Startle- und EDA-Ableitungen beobachtet für den Fall, dass es Störungen gäbe wie beispielsweise zu viel Eigenbewegung der Versuchsperson. Über eine Gegensprechanlage konnte dann, falls nötig, Kontakt aufgenommen und dementsprechende Anweisungen gegeben werden. Außerdem konnte über die Gegensprechanlage sowie durch ein Fenster in der Versuchskabine das Wohlbefinden der Versuchsperson im Auge behalten werden.

2.6.4 Rating und Aufwandsentschädigung

Nach dem Versuch schloss sich ein Rating für die gesehenen Bild-Ton-Kombinationen in Valenz, Erregung und Angst an. Dafür sahen die Versuchspersonen jede der

Kombinationen noch einmal. Nach jeder Kombination wurde mittels SAM (Bradley und Lang 1994) diese auf den Dimensionen Valenz, Erregung und Angst auf einer Skala von eins bis neun bewertet. Hier konnte man mittels Pfeiltasten der Tastatur den gewünschten Wert eingeben.

An dieser Stelle sei darauf hingewiesen, dass aufgrund technischer Probleme beim Abspeichern der Ratings die Daten von sechs Personen leider verloren gegangen sind. Somit konnten für die gesamte Stichprobe und die *CRHR1*-Gruppe jeweils die Daten von 58 Teilnehmenden ausgewertet werden. Da die *GLRB*-Gruppe eine Versuchsperson weniger hatte (siehe Kapitel 2.1.3), gingen hier 57 Ratings in die Auswertung mit ein. Nach dem Rating erhielt jede Versuchsperson 16 Euro Aufwandsentschädigung.

2.7 Methodik der Auswertung

2.7.1 Aufbereitung der Startle- und EDA-Daten

Die Bearbeitung der Startle-Daten erfolgte mit dem Programm Brain Vision Analyzer (Version 2.1, Brain Products GmbH, München). Die Rohdaten wurden mit einem Low Cutoff Filter von 28 Hz (Zeitkonstante 0,005684105 s), einem High Cutoff Filter von 499 Hz und einem Notch Filter von 50 Hz gefiltert.

Als Startle-Reaktion wurde die Differenz zwischen Baseline und Peak der Ableitung 50 ms vor und 20 bis 200 ms nach dem Startle-Reiz gewertet. Spontane Lidschlüsse bzw. Abweichungen der Baseline während der Zeit von 50 ms vor und 20 ms nach Startle-Reiz wurden als Artefakte definiert, manuell detektiert und gingen nicht in die Auswertung ein. Ebenso ausgeschlossen von der Auswertung waren Teilnehmende, die zu viele Nullantworten hatten: Ein Peak von kleiner als 5 μV wurde als Null-Reaktion bewertet, für alle Bedingungen und jede Person wurde nun der Mittelwert und die Standardabweichung der Anzahl der Nullantworten berechnet. Alle Personen, die mehr als zwei Standardabweichungen vom Mittelwert entfernt lagen, gingen nicht in die Auswertung mit ein.

Da die absolute Magnitude des Blinzeln individuell unterschiedlich ist, wurden diese für unseren Versuch standardisiert, als Normwertskala wurde hierbei die T-Norm verwendet mit einem Mittelwert von 50 und einer Standardabweichung von 10.

Die Aufbereitung der EDA-Daten erfolgte mit Ledalab (Version 3.4.9, Institut für Psychologie University of Graz, Austria; Institut für Psychologie Christian-Albrechts-Universität zu Kiel, Germany). Die Hautleitfähigkeit wurde mit einer Aufnahme­frequenz von 1000 Hz gemessen. Als Low Cutoff Filter wurde eine Frequenz von 1 Hz gewählt. Die Aufnahme­frequenz wurde um den Faktor 100, was 10 Hz entsprach, herunter getaktet und die Daten schließlich mittels eines Gauß'schen Fensters geglättet. Schließlich wurde die Continuous Decomposition Analysis durch Ledalab durchgeführt. Als relevantes Zeitfenster für die Erfassung der Hautleitfähigkeit wurde die Erhöhung ebendieser bis 4,5 Sekunden nach dem jeweiligen Stimulus festgesetzt, wie im Online Handbuch von Ledalab empfohlen. Dem zu Grunde liegt die Tatsache, dass eine Veränderung der Hautleitfähigkeit mit einer Latenz von ca. 1 bis 4 Sekunden nach dem auslösenden Stimulus zu verzeichnen ist (Boucsein et al., 2012).

2.7.2 Statistische Datenanalyse

Die Auswertung und Darstellung der Ergebnisse erfolgte durch Excel 2016 (Microsoft Corporation, One Microsoft Way, Redmond, USA) und SPSS (IBM SPSS Statistics 24, IBM Deutschland GmbH, Ehningen).

Zunächst wurden zur Untersuchung des Paradigmas Varianzanalysen (ANOVA) mit Messwiederholung durchgeführt. Als Innersubjektfaktoren wurden „Vorhersehbarkeit“ und „Emotion“ festgelegt. Anschließend wurden Varianzanalysen mit Messwiederholung und dem Zwischenfaktor „Genpolymorphismus“ gerechnet. Hierbei entsprachen die Innersubjekt- und Zwischenfaktoren den unabhängigen Variablen. Abhängige Variablen waren jeweils die Startle- und EDA-Antwort sowie das subjektive Rating. Bei signifikanten Ergebnissen erfolgten auf die jeweilige Varianzanalyse Post-hoc-Tests. Dies waren T-Tests sowohl mit unabhängigen als auch mit gepaarten Stichproben.

Für alle Analysen ohne Interaktion wurden für die Mittelwertbeschreibung die geschätzten Randmittel verwendet.

Das α -Signifikanzniveau wurde auf 0,05 festgelegt. Für die visuelle Darstellung wurden Ergebnisse mit $p \leq 0,01$ als sehr signifikant, $p \leq 0,001$ als hochsignifikant und $0,05 < p \leq 0,1$ als tendenziell bewertet.

Sowohl die Aufbereitung der Startle- und EDA-Daten als auch die statistische Datenanalyse erfolgte durch die Promovendin selbst unter engmaschiger Anleitung und Kontrolle ihres Betreuers, Prof. Dr. Martin Herrmann.

3 Ergebnisse

3.1 Auswertung des Paradigmas

Vor Testung der Forschungshypothesen wurde überprüft, ob das Paradigma die erwarteten Effekte in den abhängigen Variablen erzeugt. Diese Auswertung wird im Folgenden zunächst dargestellt.

3.1.1 Startle und EDA

Die Auswertung der normierten **Startle-Amplituden** in der Antizipationsphase ergab eine sehr signifikante Interaktion Emotion* Vorhersehbarkeit ($F[1,63]=8.80$; $p = 0,004$). Die Haupteffekte Emotion ($F[1,63]=1,33$; n.s.) und Vorhersehbarkeit ($F[1,63]=0,03$; n.s.) waren beide nicht signifikant. Folgende Abbildung 4 zeigt die Mittelwerte und Standardabweichungen der normierten Startle-Amplituden der vier Bedingungen. Die anschließend durchgeführten Pos-Hoc Tests ergaben, dass die Antwort in der unvorhersehbaren neutralen Bedingung signifikant größer war als in der unvorhersehbaren aversiven Bedingung ($t[1,63]=-2,69$; $p=0,009$) und als in der vorhersehbaren neutralen Bedingung ($t[1,63]=-2,27$, $p=0,027$).

In den aversiven Bedingungen war die Antwort auf vorhersehbaren Bedingungen tendenziell größer als auf unvorhersehbare Bedingungen ($t[1,63]=1,98$; $p=0,053$; Mittelwerte siehe Tabelle 3 und Abbildung 4).

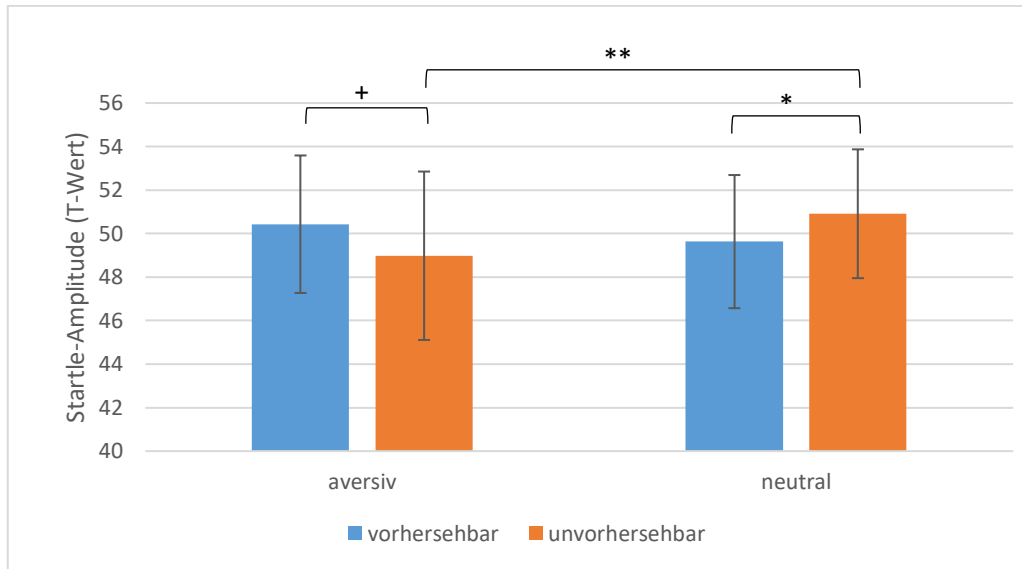


Abbildung 4 Mittelwerte und Standardabweichungen der normierten Startle-Amplituden des Paradigmas; + $0,05 < p \leq 0,1$; * $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,01$.

Der Post-hoc-Test zeigte außerdem, dass für die aversive Bedingung die Differenz zwischen vorhersehbarem und unvorhersehbarem Reiz signifikant größer war als für die neutrale Bedingung ($t[1,63]=2,97$, $p=0,004$). Für die vorhersehbare Bedingung war die Differenz zwischen aversiven und neutralen Reizen ebenfalls signifikant größer als unter unvorhersehbaren Bedingungen ($t[1,63]=2,97$; $p=0,004$; siehe Tabelle 3).

Tabelle 3 Mittelwerte und Standardabweichungen der normierten Startle-Amplituden des Paradigmas der einzelnen Bedingungen sowie der berechneten Differenzen.

	vorhersehbar		unvorhersehbar		Δ Vorhersehbarkeit	
	M	SD	M	SD	M	SD
aversiv	50,43	3,16	48,98	3,87	1,45	5,87
neutral	49,63	3,06	50,91	2,96	1,28	4,51
Δ Emotion	0,80	5,01	-1,93	5,76	-	-

Δ Emotion = aversiv-neutral; Δ Vorhersehbarkeit = vorhersehbar-unvorhersehbar.

Die Erfassung der **EDA** wurde zu drei Zeitpunkten ausgewertet: Beim Einblenden des Cues (= Buchstabe A oder B), in der Antizipationszeit (= Uhr) und zur Stimuluspräsentation (= negative oder neutrale Bild-/Tonkombination).

Die Auswertung der EDA Daten zur Präsentation des **Cues** war für die Interaktion Emotion*Vorhersehbarkeit nicht signifikant ($F[1,63]=0,076$; n.s.), ebenso war der Haupteffekt Vorhersehbarkeit nicht signifikant ($F[1,63]=1,545$; n.s.). Signifikanz zeigte sich jedoch für den Haupteffekt Emotion, wobei die Antwort auf die Cues, die auf eine aversive Bild-Ton-Kombination hindeuteten, signifikant größer waren ($M=0,21$; $SD=0,02$) als die, die auf eine neutrale Bild-Ton-Kombination hinwiesen ($M=0,18$; $SD=0,02$); $F[1,63]=8,259$; $p = 0,006$; Mittelwerte und Standardabweichung werden in Tabelle 4 dargestellt).

Die Auswertung der EDA in der **Antizipationszeit**, also beim Einblenden der **Uhr** und Einspielen des Startle-Stimulus, ergab eine hochsignifikante Interaktion Emotion*Vorhersehbarkeit ($F[1,63]=17,24$; $p<0,0001$). Der Haupteffekt Vorhersehbarkeit war ebenfalls hochsignifikant ($F[1,63]=25,05$; $p<0,0001$), wohingegen der Haupteffekt Emotion nicht signifikant war ($F[1,63]=0,04$; n.s.; siehe Tabelle 4 für die Mittelwerte und Standardabweichungen).

Tabelle 4 Mittelwerte und Standardabweichungen der EDA-Daten des Paradigmas jeweils zum Zeitpunkt der Cue- und Uhrpräsentation. Letztere entspricht der Antizipationszeit.

Präsentation		vorhersehbar		unvorhersehbar	
		M	SD	M	SD
Cue	aversiv	0,20	0,16	0,22	0,16
	neutral	0,17	0,13	0,18	0,16
Uhr	aversiv	0,65	0,45	0,49	0,33
	neutral	0,59	0,41	0,60	0,43

Der Post-hoc-Test für die Antizipationszeit zeigte, dass die Differenz zwischen vorhersehbarem und unvorhersehbarem Reiz für die aversive Bedingung ($M=0,16$; $SD=0,25$) signifikant größer ist als für die neutrale Bedingung ($M=0,01$; $SD=0,13$; $t[1,63]=4,15$; $p<0,0001$). Die Differenz zwischen aversiven und neutralen Reizen war unter vorhersehbaren Bedingungen ($M=0,06$; $SD=0,24$) ebenfalls signifikant größer als unter unvorhersehbaren Bedingungen ($M=-0,11$; $SD=0,26$; $t[1,63]=4,15$, $p<0,0001$; siehe Abbildung 5).

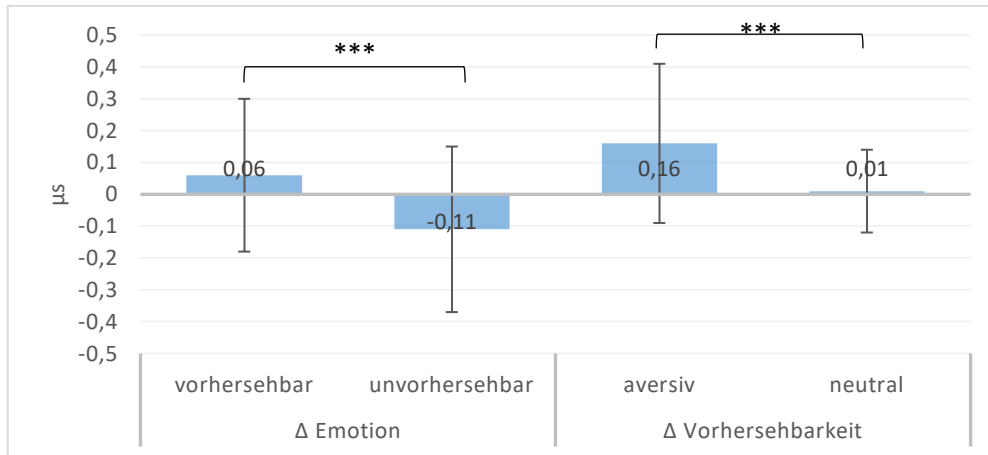


Abbildung 5 Differenzen der EDA-Mittelwerte und der Standardabweichungen des Paradigmas in μs (Mikrosiemens) in der Antizipationszeit; Δ Emotion = aversiv- neutral; Δ Vorhersehbarkeit = vorhersehbar-unvorhersehbar; *** $p \leq 0,001$.

Die Antwort der unvorhersehbaren aversiven Bedingung war signifikant kleiner als die der unvorhersehbaren neutralen Bedingung ($t[1,63]=-0,17$; $p=0,001$).

Unter aversiven Bedingungen war die Antwort auf vorhersehbare Reize signifikant größer als auf unvorhersehbare Reize ($t[1,63]=5,07$; $p<0,0001$; siehe Tabelle 4).

Unter vorhersehbaren Bedingungen war die aversive Antwort tendenziell größer als die neutrale Antwort ($t[1,63]=1,97$; $p=0,054$). In den neutralen Bedingungen war der Unterschied zwischen vorhersehbaren und unvorhersehbaren Reizen nicht signifikant ($t[1,63]=-0,57$; siehe Tabelle 4 und Abbildung 6).

Bei der Präsentation des **Bildes** zeigte sich eine signifikant höhere Antwort auf aversive ($M=0,39$; $SD=0,28$) Bild-Ton-Kombinationen als auf neutrale Bild-Ton-Kombinationen ($M=0,23$; $SD=0,18$; $t[1,63]=7,26$; $p<0,0001$; siehe Abbildung 6).

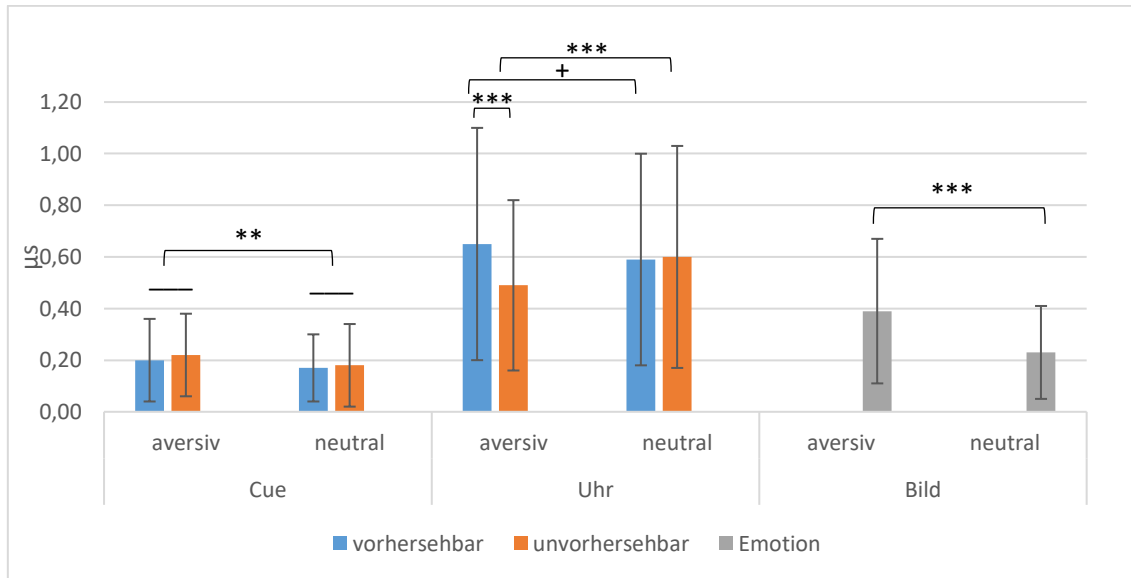


Abbildung 6 Mittelwerte und Standardabweichungen der EDA Daten des Paradigmas jeweils zum Zeitpunkt der Cue-, Uhr- und Bild-/Tonpräsentationen; + $0,05 < p \leq 0,1$ ** $p \leq 0,01$; *** $p \leq 0,001$.

3.1.2 Auswertung der Ratings

Für die **Valenzratings** zeigte sich ein signifikanter Effekt für Vorhersehbarkeit ($F[1,57]=26,96$; $p<0,0001$) sowie für den Haupteffekt Emotion ($F[1,57]=87,13$ $p<0,0001$). Die Interaktion Emotion*Vorhersehbarkeit war dagegen nicht signifikant ($F[1,57]=0,11$; n.s.).

Hierbei war die Antwort unter vorhersehbarer Bedingung signifikant kleiner als unter unvorhersehbarer Bedingung. Für den Haupteffekt Emotion wurden die aversiven Bedingungen signifikant negativer bewertet als die neutralen Bedingungen (siehe Tabelle 5 und Abbildung 7).

In der Auswertung des **Arousal**s war der Haupteffekt Vorhersehbarkeit ebenfalls signifikant ($F[1,57]=25,01$; $p<0,0001$), ebenso wie der Haupteffekt Emotion ($F[1,57]=101,49$; $p<0,0001$). Hierbei wurde die vorhersehbare Bedingung als geringer in der Erregung bewertet als die unvorhersehbare Bedingung und die negative Bedingung höher als die neutrale Bedingung (siehe Tabelle 5 und Abbildung 7). Die Interaktion Emotion*Vorhersehbarkeit war hingegen nicht signifikant ($F[1,57]=0,03$; n.s.).

Tabelle 5 Mittelwerte und Standardabweichungen der Ratings in der Auswertung des Paradigmas; *geschätzte Randmittel.

		vorhersehbar		unvorhersehbar		Emotion*	
		M	SD	M	SD	M	SD
Valenz	aversiv	5,50	1,42	6,10	1,21	5,80	0,16
	neutral	3,36	1,52	4,03	1,52	3,70	0,18
	Vorhersehbarkeit*	4,43	0,14	5,07	0,13		
Arousal	aversiv	4,22	1,96	4,88	2,08	4,55	0,26
	neutral	1,86	1,44	2,55	1,67	2,21	0,18
	Vorhersehbarkeit*	3,04	0,19	3,72	0,21		
Angst	aversiv	3,22	1,83	3,79	2,01	3,51	0,24
	neutral	1,33	1,02	1,47	1,00	1,40	0,12
	Vorhersehbarkeit*	2,28	0,15	2,63	0,16		

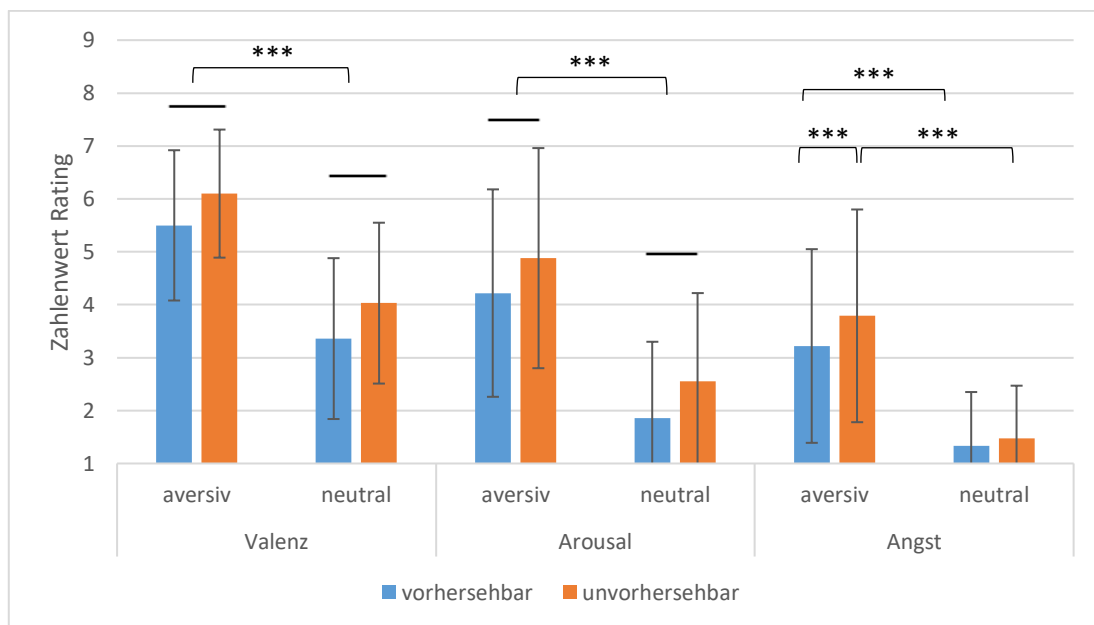


Abbildung 7 Mittelwerte und Standardabweichungen der Ratings in der Auswertung des Paradigmas; *** $p \leq 0,001$. Valenz: von 1 = positiv bis 9 = negativ; Arousal: von 1 = ruhig bis 9 = sehr aufgeregt; Angst: von 1 = keine Angst bis 9 = große Angst.

Die Beurteilung der **Angst** war für den Haupteffekt Vorhersehbarkeit signifikant ($F[1,57]=13,77$; $p<0,0001$), ebenso für den Effekt Emotion ($F[1,57]=77,81$; $p<0,0001$). Hierbei wurden unvorhersehbare Stimuli stärker angsterregend empfunden, ebenso verhielt es sich mit den aversiven Stimuli (siehe Tabelle 5 und Abbildung 7).

Die Interaktion Emotion*Vorhersehbarkeit war ebenfalls signifikant ($F[1,57]=10,55$; $p=0,002$). Der Post-hoc-Test zeigte, dass die Differenz zwischen unvorhersehbarer und vorhersehbarer Bedingung unter aversiven Bedingungen ($M=0,57$; $SD=0,99$) signifikant größer ist als die unter neutralen Bedingungen ($M=0,14$; $SD=0,76$; $t[1,57]=3,25$; $p=0,002$). Die Differenz zwischen aversiven und neutralen Reizen unter unvorhersehbaren Bedingungen ($M=2,33$; $SD=1,94$) war ebenfalls signifikant größer als unter vorhersehbaren Bedingungen ($M=1,99$; $SD=1,84$; $t[1,57]=3,25$; $p=0,002$).

Die Angst wurde in der aversiven vorhersehbaren Bedingung signifikant kleiner bewertet als in der aversiv unvorhersehbaren Bedingung ($t[1,57]=-4,34$; $p<0,0001$). Unter vorhersehbaren Bedingungen wurde die Angst unter aversiven Bedingungen signifikant größer angegeben als unter neutralen Bedingungen ($t[1,57]=7,84$; $p<0,0001$). Ebenso wurden unter unvorhersehbaren Bedingungen die aversiven Reize signifikant größer in der Angst eingeschätzt als die neutralen Reize ($t=9,13$; $p<0,0001$; siehe Tabelle 5 und Abbildung 7).

3.2 Einfluss der Gene auf die jeweilige Startle- bzw. EDA-Antwort

3.2.1 Modulation durch *CRHR1* (rs17689918)

3.2.1.1 *Modulation der Startle Amplitude durch den CRHR1 Polymorphismus (rs17689918)*

Die Varianzanalyse zeigte eine signifikante Interaktion Emotion*Gen ($F[1,62]=4,42$; $p=0,04$). Ebenso war die Interaktion Vorhersehbarkeit*Emotion ($F[1,62]=9,18$; $p=0,004$) signifikant. Die Haupteffekte Vorhersehbarkeit ($F[1,62]=0,19$; n.s.) und Emotion ($F[1,62]=2,79$; n.s.), der Haupteffekt Gen ($F[1,62]=0,50$; n.s.) sowie die Interaktionen Vorhersehbarkeit*Gen ($F[1,62]=1,09$; n.s.) und Vorhersehbarkeit*Emotion*Gen ($F[1,62]=0,46$; n.s.) waren jeweils nicht signifikant.

Zu den Post-hoc-Tests und Mittelwerten bezüglich der Effekte und Interaktionen ohne Genbeteiligung sei hier auf Punkt 3.1.1. der Arbeit verwiesen, da es sich hierbei um dieselbe Stichprobe handelt und die Werte sich somit entsprechen.

Da die Vorhersehbarkeit keine signifikante Interaktion mit dem Genpolymorphismus *CRHRI* zeigte, wurden für den Post-hoc-Test die Mittelwerte aus vorhersehbarer und unvorhersehbarer Bedingung jeweils für die aversive und für die neutrale Bedingung gebildet.

Hierbei zeigte sich, dass die Kontrollgruppe (GG Allel Gruppe) unter aversiven Bedingungen signifikant stärker reagierte als die Risikogruppe (AA und AG Allel Gruppe) ($t[1,62]=-2,17$; $p=0,034$). Umgekehrt reagierte in der neutralen Situation die Risikogruppe (AA und AG Allel Gruppe) signifikant stärker ($t[1,62]=2,03$; $p=0,047$; siehe Tabelle 6 und Abbildung 8a).

Tabelle 6 Mittelwerte und Standardabweichungen der normierten Startle-Amplituden in den aversiven und neutralen Bedingungen (gemittelt über die beiden Bedingungen der Vorhersagbarkeit) in den *CRHRI*-Gruppen sowie der Differenzen zwischen aversivem und neutralem Reiz.

	Gruppe	M	SD
aversiv	AA und AG	49,04	1,56
	GG	50,10	2,08
neutral	AA und AG	50,91	1,58
	GG	49,89	2,13
Differenz			
aversiv-	AA und AG	-1,87	3,12
neutral	GG	0,21	4,21

Außerdem zeigte der Test, dass die Differenz zwischen aversiven und neutralen Reizen in der Risikogruppe signifikant kleiner ist als in der Kontrollgruppe ($t[1,62]=-2,10$; $p=0,040$). Hierbei fällt auf, dass die Differenz in der Risikogruppe sogar negativ ist (siehe Tabelle 6 und Abbildung 8b).

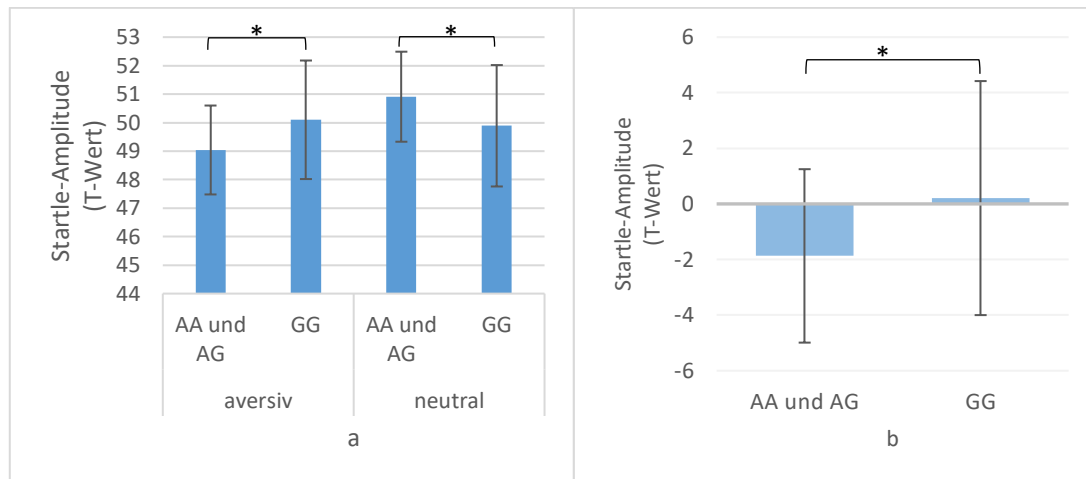


Abbildung 8 Mittelwerte und Standardabweichungen der normierten Startle-Amplituden in aversiven und neutralen Bedingungen (gemittelt über die die beiden Bedingungen der Vorhersehbarkeit) in den *CRHR1*-Gruppen (a) sowie der Differenzen zwischen aversivem und neutralem Reiz (b); * $p \leq 0,05$. AA und AG = Risikogruppe; GG = Kontrollgruppe

Wie bereits an früherer Stelle erläutert, konnten Weber und Kollegen (Weber et al., 2016) zeigen, dass die Effekte durch *CRHR1* bei Frauen stark, bei Männern jedoch kaum nachweisbar waren (siehe Kapitel 1.3.1). Daher wurde noch eine weitere Varianzanalyse getrennt nach Geschlechtern durchgeführt. Die Gruppen beinhalteten nach Geschlechtern getrennt 37 Frauen und 27 Männer. Von den Männern bildeten 11 (40,7%) die Risikogruppe (AA und AG), 16 (59,3%) waren in der Kontrollgruppe (GG).

Von den 37 Frauen trugen 13 (35,1%) das Risikoallel A und bildeten somit die Risikogruppe (AA und AG), 24 (64,9%) Frauen bildeten die Kontrollgruppe (GG).

Hierbei zeigten sich für die Männer auch in dieser Studie keine signifikanten Interaktionen oder Effekte.

Bei den Frauen waren die Interaktionen Emotion*Gen ($F[1,35]=80,60$; $p=0,031$) sowie Emotion*Vorhersehbarkeit($F[1,35]=108,91$; $p=0,005$) jedoch signifikant. Die Dreifachinteraktion Emotion*Vorhersehbarkeit*Gen zeigte hier eine Tendenz ($F[1,35]=42,80$; $p=0,068$).

Zur Analyse im Post-hoc-Test der Interaktion Emotion*Gen wurden wieder die Mittelwerte zwischen der vorhersehbaren und der unvorhersehbaren Bedingungen jeweils getrennt für die aversive und neutralen Bedingungen berechnet. Hierbei war die Differenz zwischen der aversiven und neutralen Antwort signifikant kleiner in der Gruppe, die das Risikoallel trugen, als in der Kontrollgruppe ($t[1,35]=-2,25$; $p=0,031$). Diese Differenz ist ebenfalls wie in der vorherigen Analyse negativ. Des Weiteren zeigte sich, dass die Probandinnen, die das Risikogen nicht trugen, unter aversiven Bedingungen signifikant

stärker reagierten als die Risikoträgerinnen ($t[1,35]=-2,29$; $p=0,028$). Umgekehrt reagierten in der neutralen Situation die Risikoträgerinnen signifikant stärker ($t[1,35]=2,21$; $p=0,034$; siehe Tabelle 7 und Abbildung 9).

Tabelle 7 Mittelwerte und Standardabweichungen der normierten Startle-Amplituden der Frauen in aversiven und neutralen Bedingungen (gemittelt über die beiden Bedingungen der Vorhersehbarkeit) in den *CRHRI*-Gruppen sowie der Differenzen zwischen aversivem und neutralem Reiz.

	Gruppe	M	SD
aversiv	AA und AG	49,00	1,90
	GG	50,56	2,01
neutral	AA und AG	51,02	1,90
	GG	49,49	2,07
Differenz			
aversiv- neutral	AA und AG	-2,02	3,80
	GG	1,07	4,08

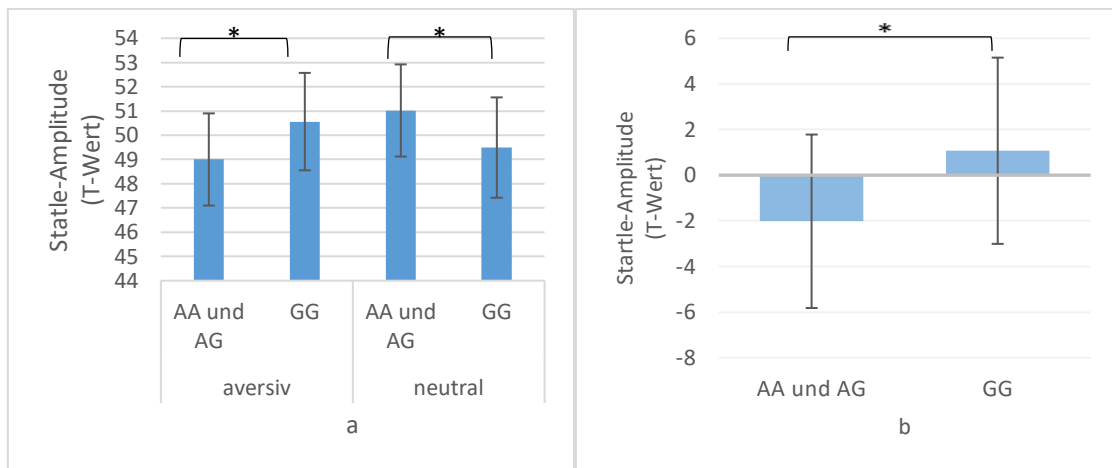


Abbildung 9 Mittelwerte und Standardabweichungen der normierten Startle-Amplituden der Frauen in den aversiven und neutralen Bedingungen (gemittelt über die beiden Bedingungen der Vorhersehbarkeit) in den *CRHRI*-Gruppen (a) sowie der Differenzen zwischen aversivem und neutralem Reiz (b); $*p \leq 0,05$; AA und AG = Risikogruppe; GG = Kontrollgruppe.

Der Post-hoc-Test für die Interaktion *Emotion***Vorhersehbarkeit* zeigte, dass für die aversive Bedingung die Differenz zwischen vorhersehbarem und unvorhersehbarem Reiz signifikant größer ist als für die neutrale Bedingung ($t[1,36]=2,48$; $p=0,018$). Die Differenz unter vorhersehbaren Bedingungen zwischen aversiven und neutralen Reizen war signifikant größer als unter unvorhersehbaren Bedingungen ($t[1,36]=2,48$; $p=0,018$).

In den Einzelvergleichen zeigten sich keine signifikanten Effekte, lediglich die vorhersehbar aversive Bedingung wurde tendenziell stärker beantwortet als die vorhersehbar neutrale Bedingung ($t[1,36]=1,72$; $p=0,095$) und die vorhersehbar aversive Bedingung tendenziell stärker als die unvorhersehbar aversive Bedingung ($t[1,36]=1,91$; $p=0,064$; siehe Tabelle 8). Die Dynamik der Werte stimmt somit mit derer unseres Paradigmas überein (vgl. Abbildung 4 und Abbildung 13 im Anhang).

Tabelle 8 Mittelwerte und Standardabweichungen der normierten Startle-Amplituden der Frauen in den verschiedenen Bedingungen in den *CRHR1*-Gruppen.

	vorhersehbar		unvorhersehbar		Δ Vorhersehbarkeit	
	M	SD	M	SD	M	SD
aversiv	50,86	3,03	49,16	3,75	1,69	5,39
neutral	49,41	3,17	50,64	3,16	-1,23	4,69
Δ Emotion	1,45	5,13	-1,48	5,90	-	-

Δ Emotion = aversiv-neutral; Δ Vorhersehbarkeit = vorhersehbar-unvorhersehbar.

3.2.1.2 Modulation von EDA durch den *CRHR1* Polymorphismus (*rs17689918*)

Die Varianzanalyse der EDA zum Zeitpunkt der **Cue**-Präsentation zeigte einen signifikanten Haupteffekt Emotion ($F[1,62]=7,78$; $p=0,007$).

Die weiteren Haupteffekte Vorhersehbarkeit ($F[1,62]=1,62$; n.s.) und Gen ($F[1,62]=0,55$; n.s.) sowie die Interaktionen Vorhersehbarkeit*Gen ($F[1,62]=0,09$; n.s.), Emotion*Gen ($F[1,62]=0,01$; n.s.), Vorhersehbarkeit*Emotion ($F[1,62]=0,45$; n.s.) und Vorhersehbarkeit*Emotion* Gen ($F[1,62]=2,57$; n.s.) waren jeweils nicht signifikant.

Die Varianzanalyse in der Antizipationszeit, also zur **Uhr**-Präsentation ergab ein hochsignifikantes Ergebnis für den Haupteffekt Vorhersehbarkeit ($F[1,62]=22,10$; $p<0,0001$) sowie für die Interaktion Vorhersehbarkeit*Emotion ($F[1,62]=13,99$; $p<0,0001$). Die Haupteffekte Emotion ($F[1,62]=1,00$; n.s.) und Gen ($F[1,62]=0,14$; n.s.) sowie die Interaktionen Vorhersehbarkeit*Gen ($F[1,62]=0,21$; n.s.), Emotion*Gen ($F[1,62]=0,01$; n.s.) und Vorhersehbarkeit*Emotion*Gen ($F[1,62]=1,36$; n.s.) waren jeweils nicht signifikant.

Zum Zeitpunkt der **Bild**-Präsentation zeigte die Varianzanalyse ein hochsignifikantes Ergebnis für den Haupteffekt Emotion ($F[1,62]=50,86$; $p<0,0001$). Der Haupteffekt Gen ($F[1,62]=0,01$; n.s.) sowie die Interaktion Emotion*Gen ($F[1,62]=0,30$; n.s.) waren jeweils nicht signifikant.

Bezüglich der Mittelwerte und Post-hoc-Tests der Varianzanalysen in diesem Abschnitt sei hier auf Kapitel 3.1.1 der Arbeit verwiesen, da es sich um dieselbe Stichprobe handelt und die ermittelten Daten sich somit entsprechen.

3.2.1.3 *Modulation des subjektiven Ratings durch den CRHR1 Polymorphismus (rs17689918)*

Die Varianzanalyse zeigte bei der Bewertung der **Valenz**, dass die Haupteffekte Vorhersehbarkeit ($F[1,56]=26,22$; $p<0,0001$) und Emotion ($F[1,56]=82,98$; $p<0,001$) jeweils hochsignifikant waren. Der Haupteffekt Gen ($F[1,56]=0,39$; n.s.) sowie die Interaktionen Vorhersehbarkeit*Gen ($F[1,56]=0,14$; n.s.), Emotion*Gen ($F[1,56]=0,06$; n.s.), Vorhersehbarkeit*Emotion ($F[1,56]=0,32$; n.s.) und die Dreifachinteraktion Vorhersehbarkeit*Emotion*Gen ($F[1,56]=1,23$; n.s.) waren jeweils nicht signifikant.

Zur Bewertung des **Arousal**s zeigte die Varianzanalyse hochsignifikante Ergebnisse für die Haupteffekte Vorhersehbarkeit ($F[1,56]=22,61$; $p<0,0001$) und Emotion ($F[1,56]=98,12$; $p<0,0001$). Der Haupteffekt Gen ($F[1,56]=0,21$; n.s.) sowie die Interaktionen Vorhersehbarkeit*Gen ($F[1,56]=0,26$; n.s.), Emotion*Gen ($F[1,56]=0,29$; n.s.), Vorhersehbarkeit*Emotion ($F[1,56]=0,002$; n.s.) sowie die Dreifachinteraktion Vorhersehbarkeit*Emotion*Gen ($F[1,56]=0,99$; n.s.) waren jeweils nicht signifikant.

Bei der Einschätzung der **Angst** zeigte die Varianzanalyse, dass die Haupteffekte Emotion ($F[1,56]=71,17$; $p<0,0001$) und Vorhersehbarkeit ($F[1,56]=12,87$; $p=0,001$) wie auch die Interaktion Vorhersehbarkeit*Emotion ($F[1,56]=9,32$; $p=0,003$) hochsignifikant waren. Der Haupteffekt Gen zeigte eine Tendenz ($F[1,56]=3,57$; $p=0,064$), wobei die Risikogruppe dazu neigte, die Angst geringer einzuschätzen. Die Interaktionen Vorhersehbarkeit*Gen ($F[1,56]=0,002$; n.s.), Emotion*Gen ($F[1,56]=0,57$; n.s.) sowie die Dreifachinteraktion Vorhersehbarkeit*Emotion*Gen ($F[1,56]=0,26$; n.s.) waren jeweils nicht signifikant. Bezüglich der Mittelwerte und Post-hoc-Tests der

Varianzanalysen sei an dieser Stelle auf Kapitel 3.1.2. der Arbeit verwiesen, da es sich hier um dieselbe Stichprobe handelt und die ermittelten Daten sich somit entsprechen.

3.2.1.4 Auswertung der Fragebögen für die CHRHI-Gruppen

Bei der Auswertung der Fragebögen zeigten sich signifikante Ergebnisse für den STAI X1 sowie für die ADS-K. Die Risikogruppe (AA und AG) gab bei der „State“ Version des STAI signifikant niedrigere Werte als die Kontrollgruppe an ($t[1,62]=-2,72$; $p=0,008$). Für die ADS-K gab die Risikogruppe ebenfalls signifikant geringere Werte an ($t[1,60]=-2,48$; $p=0,016$; Mittelwerte siehe Tabelle 9).

Tabelle 9 Mittelwerte und Standardabweichungen der ausgewerteten Fragebögen für die CHRHI-Gruppen.

Fragebogen	Gruppe	Anzahl	M	SD	
STAI state	AA und AG	24	29,54	4,20	
	GG	40	32,85	4,98	
PANAS positiv	AA und AG	22	30,86	4,81	
	GG	39	30,03	6,17	
	negativ	AA und AG	21	10,38	0,92
		GG	39	11,33	2,39
PSWQ	AA und AG	24	38,13	8,01	
	GG	39	40,31	10,46	
ADS-K	AA und AG	24	4,92	3,44	
	GG	38	8,13	5,73	

3.2.2 Modulation durch *GLRB* (rs7688285)

3.2.2.1 Modulation von Startle durch *GLRB* (rs7688285)

Die Haupteffekte Vorhersehbarkeit ($F[1,61]=0,074$; n.s.) und Emotion ($F[1,61]=0,052$; n.s.) sowie Gen ($F[1,61]=0,001$; n.s.) waren nicht signifikant. Die Interaktion Vorhersehbarkeit*Emotion ($F[1,61]=5,98$; $p=0,017$) war hingegen signifikant.

Da die Anzahl an Teilnehmenden in der *GLRB*-Gruppe um eine Person geringer war als bei der Prüfung des Paradigmas, ergaben die weiteren Post-hoc-Tests gering andere

Ergebnisse der Mittelwerte als im Abschnitt 3.1.1 dieser Arbeit. Die Dynamik zeigte sich jedoch gleich (siehe Abbildung 14 im Anhang):

Der Post-hoc-Test zeigte, dass für die aversive Bedingung die Differenz zwischen vorhersehbar und unvorhersehbar Reiz signifikant größer war als für die neutrale Bedingung ($t[1,62]=2,96$, $p=0,004$). Die Differenz für die vorhersehbare Bedingung zwischen aversiven und neutralen Reizen war ebenfalls signifikant größer als unter unvorhersehbaren Bedingungen ($t[1,62]=2,96$; $p=0,004$). Die Antwort in der unvorhersehbaren neutralen Bedingung war signifikant größer als in der unvorhersehbaren aversiven Bedingung ($t[1,62]=-2,59$; $p=0,012$). In den neutralen Bedingungen war die Antwort unter vorhersehbaren Bedingungen signifikant kleiner als unter unvorhersehbaren Bedingungen ($t[1,62]=-2,31$; $p=0,024$). Die Antwort der vorhersehbar aversiven Bedingung war nicht signifikant größer als die der vorhersehbar neutralen Bedingung ($t[1,62]=1,37$; n.s.). Die Antwort in der vorhersehbaren aversiven Bedingung war tendenziell größer als die in der unvorhersehbar aversiven Bedingung ($t[1,62]=1,93$; $p=0,058$; Mittelwerte siehe Tabelle 10).

Tabelle 10 Mittelwerte und Standardabweichungen der normierten Startle-Amplituden in den verschiedenen Bedingungen in der *GLRB*-Stichprobe sowie der berechneten Differenzen.

	vorhersehbar		unvorhersehbar		Δ Vorhersehbarkeit	
	M	SD	M	SD	M	SD
aversiv	50,45	3,18	49,01	3,89	1,44	5,92
neutral	49,58	3,06	50,90	2,98	1,32	4,53
Δ Emotion	0,87	5,02	-1,90	5,79	-	-

Δ Emotion = aversiv-neutral; Δ Vorhersehbarkeit = vorhersehbar-unvorhersehbar.

Die Varianzanalyse für die Interaktion Emotion*Gen zeigte eine Tendenz ($F[1,61]=3,62$; $p=0,062$). Die Interaktion Vorhersehbarkeit*Gen ($F[1,61]=0,71$; n.s.) sowie die Interaktion Vorhersehbarkeit*Emotion*Gen ($F[1,61]=1,22$; n.s.) waren beide nicht signifikant.

Da die Vorhersehbarkeit weder eine signifikante noch eine tendenzielle Interaktion mit dem Gen zeigte, wurden für den Post-hoc-Test die Mittelwerte aus vorhersehbarer und unvorhersehbarer Bedingung jeweils für die aversive und für die neutrale Bedingung gebildet.

Der Post-hoc-Test zeigte, dass die Differenz zwischen der aversiven und neutralen Bedingung in der Risikogruppe (AA und AG Allel Gruppe) tendenziell kleiner als die Differenz der Kontrollgruppe (GG Allel Gruppe) ist ($t[1,61]=-1,9$; $p=0,062$). Wie im vorherigen Fall war auch hier die Differenz negativ.

In der aversiven Bedingung zeigte die Risikogruppe tendenziell niedrigere Antworten als die Kontrollgruppe ($t[1,61]=-1,91$; $p=0,061$). In der neutralen Bedingung zeigte die Risikogruppe tendenziell höhere Antworten als die Kontrollgruppe ($t[1,61]=1,89$; $p=0,064$; siehe Tabelle 11 und Abbildung 10).

Tabelle 11 Mittelwerte und Standardabweichungen der normierten Startle-Amplituden in den aversiven und neutralen Bedingungen (gemittelt über die beiden Bedingungen der Vorhersehbarkeit) in den *GLRB*-Gruppen sowie der Differenzen zwischen aversivem und neutralem Reiz.

	Gruppe	M	SD
aversiv	AA und AG	49,45	1,74
	GG	50,49	2,37
neutral	AA und AG	50,53	1,76
	GG	49,48	2,42
Differenz			
aversiv-	AA und AG	-1,08	3,49
neutral	GG	1,01	4,78

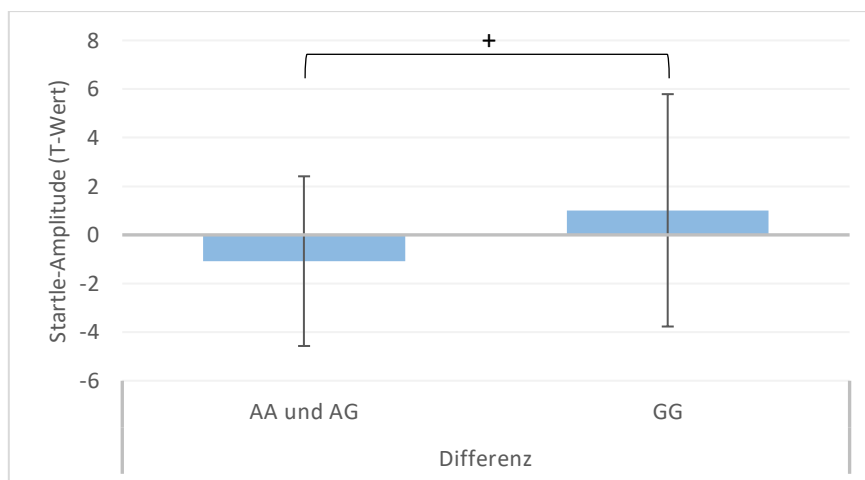


Abbildung 10 Mittelwerte und Standardabweichungen der Differenzen zwischen aversivem und neutralem Reiz (gemittelt über die beiden Bedingungen der Vorhersehbarkeit) der normierten Startle-Amplituden in den *GLRB*-Gruppen; $+ 0,05 < p \leq 0,1$.

3.2.2.2 Modulation von EDA durch GLRB (rs7688285)

Die Auswertung der EDA Daten zum Zeitpunkt der **Cue**-Präsentation zeigte, dass die Haupteffekte Vorhersehbarkeit ($F[1,61]=1,35$; n.s.) sowie Gen ($F[1,61]=0,28$; n.s.) beide nicht signifikant waren. Ebenso war die Interaktion Vorhersehbarkeit*Emotion nicht signifikant ($F[1,61]=0,11$; n.s.). Der Haupteffekt Emotion war hingegen signifikant ($F[1,61]=13,75$; $p<0,0001$). Hierbei war die Antwort auf aversive Reize ($M=0,21$; $SD=0,02$) höher als auf neutrale ($M=0,17$; $SD=0,02$).

Die Varianzanalyse zeigte, dass für EDA zum Zeitpunkt des Cues die Interaktion Emotion*Gen signifikant war ($F[1,61]=5,00$; $p=0,029$). Die Interaktionen Vorhersehbarkeit*Gen ($F[1,61]=0,004$; n.s.) und Vorhersehbarkeit*Emotion*Gen ($F[1,61]=1,2$; n.s.) waren beide nicht signifikant.

Da die Vorhersehbarkeit keine signifikante Interaktion zeigte, wurden für den Post-hoc-Test die Mittelwerte aus vorhersehbarer und unvorhersehbarer Bedingung jeweils für die aversive und für die neutrale Bedingung gebildet.

Der Post-hoc-Test zeigte, dass die Differenz zwischen der aversiven und der neutralen Bedingung in der Risikogruppe (AA und AG Allel Gruppe) signifikant kleiner ist als in der Kontrollgruppe (GG Allel Gruppe) ($t[1,61]= -2,24$; $p=0,029$; siehe Tabelle 12 und Abbildung 11). Die Einzelvergleiche konnten keine signifikanten oder tendenziellen Ergebnisse erbringen (Mittelwerte siehe Tabelle 12 und Abbildung 11).

Tabelle 12 EDA zur Präsentation des Cues: Mittelwerte in aversiven und neutralen Bedingungen in den *GLRB*-Gruppen sowie der Differenzen zwischen aversivem und neutralem Reiz.

	Gruppe	M	SD
aversiv	AA und AG	0,21	0,15
	GG	0,22	0,13
neutral	AA und AG	0,19	0,14
	GG	0,14	0,09
Differenz	AA und AG	0,02	0,08
	GG	0,07	0,08

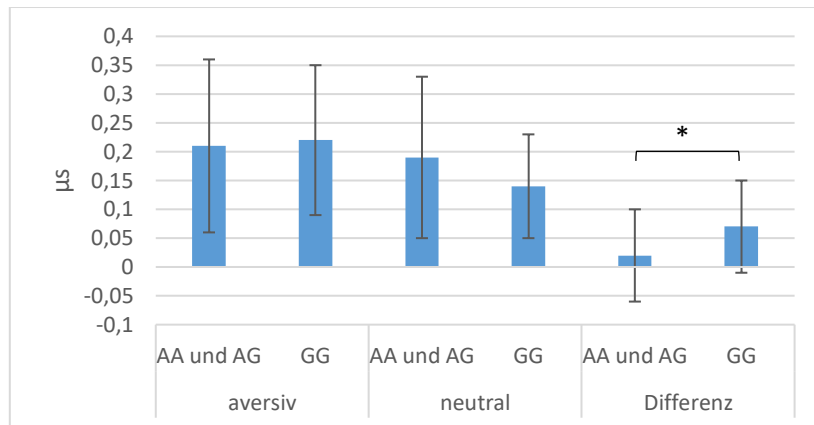


Abbildung 11 EDA zur Präsentation des Cues: Mittelwerte und Standardabweichungen in aversiven und neutralen Bedingungen in den *GLRB*-Gruppen sowie der Differenzen zwischen aversivem und neutralem Reiz; * $p \leq 0,05$.

Die Auswertung der EDA in der **Antizipationszeit** zeigte, dass der Haupteffekt Vorhersehbarkeit signifikant war ($F[1,61]=17,78$; $p<0,0001$). Dabei war die Antwort auf vorhersehbare Stimuli ($M=0,61$; $SD=0,06$) höher als auf unvorhersehbare ($M=0,54$; $SD=0,05$). Die Haupteffekte Emotion ($F[1,61]=0,28$; n.s.) und Gen ($F[1,61]=0,18$; n.s.) waren beide nicht signifikant. Die Interaktion Vorhersehbarkeit*Emotion war hochsignifikant ($F[1,61]=13,97$; $p<0,0001$). Die Interaktionen Vorhersehbarkeit*Gen ($F[1,61]=0,10$; n.s.), Emotion*Gen ($F[1,61]=0,73$; n.s.) und Vorhersehbarkeit*Emotion*Gen ($F[1,61]=0,002$; n.s.) waren jeweils nicht signifikant.

Der Post-hoc-Test zeigte, dass die Differenz zwischen vorhersehbarem und unvorhersehbarem Reiz für die aversive Bedingung ($M=0,16$; $SD=0,25$) signifikant größer ist als für die neutrale Bedingung ($M=-0,01$; $SD=0,13$; $t[1,62]=4,22$; $p<0,0001$). Die Differenz zwischen aversiven und neutralen Reizen unter vorhersehbaren Bedingungen ($M=0,06$; $SD=0,24$) ist signifikant größer als unter unvorhersehbaren Bedingungen ($M=-0,11$; $SD=0,26$; $t[1,62]=4,22$, $p<0,0001$).

Die Antwort der unvorhersehbaren aversiven Bedingung war signifikant kleiner als die der unvorhersehbaren neutralen Bedingung ($t[1,62]=-3,40$; $p=0,001$). Unter aversiven Bedingungen war die Antwort auf vorhersehbare Reize signifikant größer als auf unvorhersehbare Reize ($t[1,63]=5,09$; $p<0,0001$). Unter vorhersehbaren Bedingungen war die aversive Antwort signifikant größer als die neutrale Antwort ($t[1,62]=2,01$;

p=0,048). In den neutralen Bedingungen war der Unterschied zwischen vorhersehbaren und unvorhersehbaren Reizen nicht signifikant ($t[1,62]=-0,68$; n.s.; siehe Tabelle 13). Somit entspricht die Dynamik der Werte derer unseres Gesamtteilnehmerkollektivs (siehe Abbildung 15 im Anhang).

Auch bei der Auswertung der EDA zum Zeitpunkt der **Bild-Ton**-Präsentation war die Interaktion Emotion*Gen ($F[1,61]=0,02$; n.s.) nicht signifikant. Ebenso war der Haupteffekt Gen nicht signifikant ($F[1,61]=0,001$; n.s.) Der Haupteffekt Emotion war jedoch signifikant ($F[1,61]=42,01$; $p<0,0001$). Wie bei den Ergebnissen zur Prüfung unseres Paradigmas im Gesamtteilnehmerkollektiv war die Antwort auf aversive Reize höher ($M=0,40$; $SD=0,04$) als auf neutrale Reize ($M=0,24$; $SD=0,03$; siehe Abbildung 15 im Anhang).

Tabelle 13 Mittelwerte und Standardabweichungen der EDA-Daten jeweils zum Zeitpunkt der Cue- und Uhrpräsentation. Letztere entspricht der Antizipationszeit.

Präsentation		vorhersehbar		unvorhersehbar	
		M	SD	M	SD
Cue	aversiv	0,20	0,16	0,22	0,16
	neutral	0,17	0,13	0,18	0,16
Uhr	aversiv	0,66	0,45	0,50	0,33
	neutral	0,60	0,41	0,61	0,43

3.2.2.3 *Modulation des subjektiven Ratings durch GLRB (rs7688285)*

In der Bewertung der **Valenz** zeigten sich die Interaktionen Vorhersehbarkeit*Gen ($F[1,55]=0,15$; n.s.), Emotion*Gen ($F[1,55]=0,41$; n.s.), Vorhersehbarkeit*Emotion ($F[1,55]=1,02$; n.s.) und Vorhersehbarkeit*Emotion*Gen ($F[1,55]=0,09$; n.s.) alle nicht signifikant.

Die Haupteffekte Vorhersehbarkeit ($F[1,55]=17,57$; $p<0,0001$) und Emotion ($F[1,55]=68,83$; $p<0,0001$) waren hochsignifikant, der Haupteffekt Gen war nicht signifikant ($F[1,55]=0,50$; n.s.). Hierbei wurden die vorhersehbaren Bedingungen

niedriger bewertet als die unvorhersehbaren und die negativen Bedingungen höher als die positiven (siehe Tabelle 14.).

In der Bewertung des **Arousals** waren die Interaktionen Vorhersehbarkeit*Gen ($F[1,55]=2,40$; n.s.) Emotion*Gen ($F[1,55]=1,47$; n.s.), Vorhersehbarkeit*Emotion ($F[1,55]=1,08$; n.s.) und Vorhersehbarkeit*Emotion*Gen ($F[1,55]=2,42$; n.s.) jeweils nicht signifikant. Der Haupteffekt Gen war ebenfalls nicht signifikant ($F[1,55]=0,00$; n.s.). Die Haupteffekte Vorhersehbarkeit ($F[1,55]=27,14$; $p<0,0001$) und Emotion ($F[1,55]=87,07$; $p<0,0001$) waren jedoch signifikant. Hierbei wurden die vorhersehbaren Reize niedriger bewertet als die unvorhersehbaren Reize. Die aversiven Reize wurden höher bewertet als die neutralen (siehe Tabelle 14).

In der Bewertung der **Angst** waren die Haupteffekte Vorhersehbarkeit ($F[1,55]=7,82$; $p=0,007$) und Emotion ($F[1,55]=82,70$; $p<0,0001$) sowie die Interaktionen Emotion*Gen ($F[1,55]=6,09$; $p=0,017$) und Vorhersehbarkeit*Emotion ($F[1,55]=8,40$; $p=0,005$) signifikant. Der Haupteffekt Gen ($F[1,55]=0,71$; n.s.) sowie die Interaktionen Vorhersehbarkeit*Gen und Vorhersehbarkeit*Emotion*Gen ($F[1,55]=0,02$; n.s.) waren nicht signifikant.

Der Post-hoc-Test zeigte, dass die Differenz zwischen vorhersehbarer und unvorhersehbarer Bedingung unter aversiven Bedingungen ($M=-0,56$; $SD=1,0$) signifikant kleiner ist als die unter neutralen Bedingungen ($M=-0,12$; $SD=0,76$; $t[1,57]=-3,25$; $p=0,002$). Die Differenz zwischen aversiven und neutralen Reizen unter vorhersehbaren Bedingungen ($M=1,90$; $SD=1,84$) war ebenfalls signifikant kleiner als unter unvorhersehbaren Bedingungen ($M=2,30$; $SD=1,95$; $t[1,57]=-3,25$; $p=0,002$).

Die Angst wurde in der aversiven vorhersehbaren Bedingung signifikant kleiner bewertet als in der aversiv unvorhersehbaren Bedingung ($t[1,55]=-4,24$; $p<0,0001$). Unter vorhersehbaren Bedingungen wurde die Angst bei unter aversiven Bedingungen signifikant größer angegeben als unter neutralen Bedingungen ($t[1,55]=7,65$; $p<0,0001$). Ebenso wurde unter unvorhersehbaren Bedingungen die aversiven Reize signifikant größer in der Angst eingeschätzt als die neutralen Reize ($t[1,55]=8,92$; $p<0,0001$; siehe Tabelle 14).

Tabelle 14 Mittelwerte (M) und Standardabweichungen (SD) des Ratings in den verschiedenen Bedingungen in den *GLRB*-Gruppen; *geschätzte Randmittel.

		vorhersehbar		unvorhersehbar		Emotion*	
		M	SD	M	SD	M	SD
Valenz	aversiv	5,56	1,35	6,09	1,21	5,82	0,18
	neutral	3,39	1,52	4,09	1,48	3,65	0,21
	Vorhersehbarkeit*	4,44	0,16	5,03	0,15		
Arousal	aversiv	4,19	1,96	4,84	2,08	4,60	0,30
	neutral	1,86	1,46	2,58	1,67	2,15	0,21
	Vorhersehbarkeit*	2,98	0,22	3,77	0,24		
Angst	aversiv	3,19	1,83	3,75	2,00	3,70	0,27
	neutral	1,33	1,02	1,47	1,00	1,31	0,14
	Vorhersehbarkeit*	2,35	0,18	2,66	0,19		

Für den Post-hoc-Test der Interaktion Emotion*Gen wurden wieder die Mittelwerte der vorhersehbaren und unvorhersehbaren Bedingungen jeweils in aversiver und neutraler Situation gebildet. Er zeigte, dass die Differenz zwischen der aversiven und neutralen Bedingung in der Risikogruppe signifikant kleiner ist, als in der Kontrollgruppe ($t[1,55]=-2,47$; $p=0,017$; siehe Tabelle 15 und Abbildung 12).

In der aversiven Bedingung gab die Risikogruppe eine tendenziell geringer ausgeprägte Angst als die Kontrollgruppe ($t[1,55]=-1,72$; $p=0,091$) an. Unter neutralen Bedingungen hingegen zeigte sich weder eine Signifikanz noch eine Tendenz. Die Risikogruppe gab hier eine größere Angst an als die Kontrollgruppe ($t[1,55]=1,26$; n.s., siehe Tabelle 15 und Abbildung 12).

Tabelle 15 Rating Angst: Mittelwerte und Standardabweichungen in aversiven und neutralen Bedingungen in den *GLRB*-Gruppen sowie der Differenzen zwischen aversivem und neutralem Reiz.

		Gruppe	M	SD
aversiv	AA und AG		3,23	1,73
	GG		4,17	2,07
neutral	AA und AG		1,49	1,07
	GG		1,13	0,30
Differenz	AA und AG		1,74	1,62
	GG		3,03	2,07

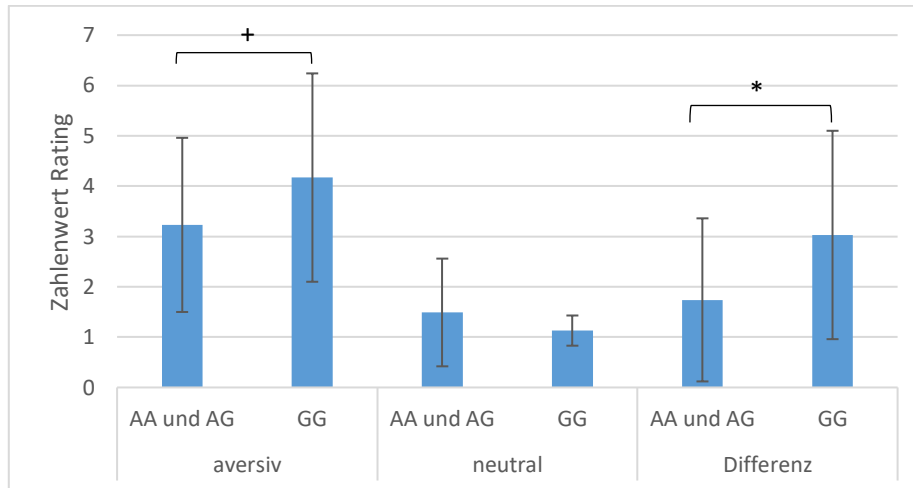


Abbildung 12 Rating Angst: Mittelwerte und Standardabweichungen in aversiven und neutralen Bedingungen in den *GLRB*-Gruppen sowie der Differenzen zwischen aversivem und neutralem Reiz im Vergleich; + $0,05 < p \leq 0,1$ * $p \leq 0,05$.

3.2.2.4 Auswertung der Fragebögen für die *GLRB*-Gruppen

Die Auswertung der Fragebögen ergab keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen (Mittelwerte siehe Tabelle 16).

Tabelle 16 Mittelwerte und Standardabweichungen der ausgewerteten Fragebögen für die *GLRB*-Gruppen.

Fragebogen	Gruppen	Anzahl	M	SD
STAI state	AA und AG	46	31,37	4,87
	GG	17	32,47	5,27
PANAS	positiv AA und AG	43	30,33	5,81
	positiv GG	17	30,65	5,54
	negativ AA und AG	42	11,07	2,31
	negativ GG	17	10,88	1,27
PSWQ	AA und AG	45	39,20	9,65
	GG	17	40,29	9,97
ADS-K	AA und AG	45	6,87	5,07
	GG	16	6,94	5,81

4 Diskussion

Die vorliegende Arbeit sollte weitere Einblicke in die physiologischen Grundlagen von Furcht und Angst geben. Unter den vielen Ebenen, die bei der Ätiologie von Angsterkrankungen eine Rolle spielen, wurde hier die genetische Ausprägung gewählt. Da Arbeiten der letzten Jahre starke Evidenz dafür liefern, dass die Allelvariationen von *CRHR1* (rs17689918) und *GLRB* (rs7688285) hierbei eine entscheidende Rolle einnehmen könnten (Deckert et al., 2017; Weber et al., 2016), wurden diese beiden auch in dieser Arbeit bei einer ausschließlich gesunden Stichprobe genauer betrachtet. Da die Antizipationsphase beim Menschen hierbei eine zentrale Rolle einnimmt, wurde ein neues Paradigma in Anlehnung an den klassischen NPU-Threat-Test (Schmitz & Grillon, 2012) eigens dafür entwickelt. In Startle- und EDA-Messungen sowie in der subjektiven Einschätzung wollte diese Arbeit also herausfinden, ob sie die bisherigen Ergebnisse der Literatur stützen und erweitern kann.

4.1 Konnte das Paradigma antizipatorische Angst erzeugen?

Wie bereits erwähnt, ähnelt das Paradigma dem klassischen NPU-Threat-Test von Schmitz und Grillon (Schmitz & Grillon, 2012). In diesem wird jedoch als negativer Stimulus eine elektrische Stimulation empfohlen, ein aversiver und unangenehmer Stimulus für die Versuchspersonen. Außerdem konnte, wie ebenfalls bereits zuvor erläutert, in vorangegangenen Arbeiten diese Methode keine bzw. kaum signifikante Ergebnisse bei Patienten mit Panikstörung und Posttraumatischer Belastungsstörung im Vergleich mit den jeweiligen gesunden Kontrollgruppen zeigen (Grillon, Ameli, Goddard, Woods, & Davis, 1994; Grillon, Morgan, Davis, & Southwick, 1998). Aversive Töne hingegen, teilweise in Kombination mit Bild, waren hier in der Lage, signifikante Unterschiede auszulösen (Grillon et al., 2008; Grillon et al., 2009). In dieser Arbeit wurden jedoch sehr viel feinere Unterschiede erwartet, da die Stichprobe aus ausschließlich gesunden Personen bestand.

Ziel dieser Arbeit war zunächst, ein geeignetes Paradigma zur Auslösung antizipatorischer Angst mittels Bild-/Tonkombinationen zu untersuchen, um im zweiten Schritt den möglichen Einfluss der Allelvariationen der untersuchten Gene aufzudecken.

Außerdem wurde in dieser Arbeit ebenfalls die kognitive Fähigkeit des Menschen genutzt, indem als Signal für die Vorhersehbarkeit eine Uhr eingeblendet wurde. Da insbesondere die Antizipationsphase von Interesse war, besteht indes eine Bedingung mehr als beim klassischen NPU-Threat-Test. Schließlich wird auch unter neutralen Bedingungen unter „vorhersehbar“ und „unvorhersehbar“ unterschieden. Dies war auch aus Gründen der Auswertung notwendig, da im klassischen NPU-Threat-Test der „fear-potentiated Startle“ im Sinne der „phasic fear“ als Erhöhung der Startle Antwort während des Cues definiert ist, wohingegen „sustained fear“ durch eine erhöhte Startle Antwort in Abwesenheit des Cues im Vergleich zur neutralen Bedingung gekennzeichnet ist (Schmitz & Grillon, 2012). Aufgrund des Designs des neuen Paradigmas müssen wir uns etwas von diesen Definitionen lösen, da die Uhr dauerhaft eingeblendet ist und betrachten die aversiven Bedingungen in Zusammenhang mit der Vorhersehbarkeit im Vergleich zur jeweiligen neutralen Bedingung.

4.1.1 Interpretation der Startle- und EDA-Daten

Die Interaktion von Emotion und Vorhersehbarkeit zeigte in dieser Arbeit signifikante Ergebnisse. Da man unter aversiven Bedingungen eine Tendenz sah, dass die Startle-Antworten unter vorhersehbaren Voraussetzungen höher ausfielen als unter unvorhersehbaren Bedingungen, lässt dies die Folgerung zu, dass in der Antizipationsphase die vorhersehbare Bedingung unter aversiven Bedingungen von größerer Bedeutung ist als die unvorhersehbare Bedingung. Dies deckt sich soweit mit der Erwartung des klassischen NPU-Threat-Test (Schmitz & Grillon, 2012).

In dieser Arbeit zeigten die Versuchspersonen keine signifikanten Unterschiede zwischen den vorhersehbaren aversiven Reizen und den vorhersehbaren neutralen Reizen, im Widerspruch zur Literatur (Schmitz & Grillon, 2012).

Ebenso im Widerspruch zur Literatur bezüglich des NPU-Threat-Tests, stehen die Ergebnisse dieser Arbeit unter unvorhersehbaren Bedingungen (Schmitz & Grillon, 2012).

Dies könnte daher rühren, dass die in der Studie verwendeten aversiven Stimuli nicht intensiv genug waren. Zwar werden sowohl Bilder als auch Töne als geeignet zur Angstinduktion beschrieben (Amrhein et al., 2004; P. J. Lang, Davis, & Ohman, 2000), dennoch könnte der Stimulus zu schwach sein, um signifikante *antizipatorische* Angst auszulösen. Da während der Stimuluspräsentation kein Startle erhoben wurde, können wir aus diesem keine Rückschlüsse ziehen, ob die Bild-Ton-Kombinationen selbst signifikant angsteinflößend waren, die ergänzenden EDA-Daten bringen hier jedoch weitere Aufschlüsse.

Bei deren Auswertung konnte zum Zeitpunkt des Cues (= Buchstabe „A“ oder „B“) und zum Zeitpunkt der Bild/ Ton-Kombination ein signifikanter Effekt nachgewiesen werden: Die Antwort auf negative Stimuli zeigte sich signifikant stärker als auf neutrale Stimuli. Erfreulich ist, dass dies im Paradigma nicht nur – aber auch – zum Zeitpunkt des negativen Stimulus, sondern eben schon zum Zeitpunkt der Cue-Präsentation der Fall ist. Das bedeutet zum einen, es ist davon auszugehen, dass die Bild-Ton-Kombinationen, also unser negativer Stimulus, Angst induzieren konnten. Zum anderen bedeutet das aber auch, dass hier antizipatorische Angst induziert und auch erfasst werden konnte.

Insgesamt ist also davon auszugehen, dass das Paradigma in der Lage war, antizipatorische Angst zu erzeugen, die Messmethode mittels Startle jedoch zu wenig sensitiv für unseren negativen Stimulus war. In fMRT-Messungen zum Beispiel erwiesen sich aversive Töne als ausreichend zur Induktion antizipatorischer Angst (Herrmann et al., 2016).

Was in dem Paradigma dieser Arbeit neu ist, ist die Tatsache, dass auch unter neutralen Bedingungen zwischen vorhersehbaren und unvorhersehbaren Bedingungen unterschieden wird. Hierbei zeigten die vorhersehbaren neutralen Bedingungen signifikant niedrigere Antworten als die unvorhersehbaren Bedingungen der gleichen Valenz. Womöglich spiegelt sich hier die Tatsache wider, dass Menschen generell vorhersehbare Bedingungen bevorzugen (Grillon et al., 2004) und ist ein Hinweis darauf, dass die Vorhersehbarkeit unter neutralen Bedingungen durchaus auch eine Rolle spielt. Aus diesem Grund und weil pathologische Angst sich nicht unbedingt in einer verstärkten Angstreaktion unter Gefahr, sondern unter verstärkten Angstreaktionen eben ohne Gefahr

äußern kann (Graubner, 2017), könnte es in Zukunft weiterhin von methodischem Interesse sein, die Vorhersehbarkeit mit der neutralen Bedingung zu koppeln.

Zur Ergänzung der Startle-Messungen wurde wie bereits erwähnt zusätzlich die Hautleitfähigkeit erfasst, welche wertvolle zusätzliche Information liefert.

Hier decken sich die weiteren Ergebnisse mit denen der Startle-Messungen:

In der Antizipationsphase zeigte sich, dass die Vorhersehbarkeit unter aversiven Bedingungen die wichtigere Rolle spielt. Die vorhersehbare aversive Bedingung hat hier die größten Antworten im Vergleich hervorgerufen.

Interessant ist dabei, dass auch hier unter unvorhersehbaren Bedingungen die neutrale Situation eine signifikant größere Antwort hervorruft, als wie zunächst erwartet die aversive Bedingung.

Eine technische Erklärung wäre, dass in dieser Arbeit vor allem die Skin Conductance Response, also die unmittelbare Antwort nach dem Reiz von Interesse war. Vielleicht wäre unter der unvorhersehbaren Bedingung das Skin Conductance Level, also die tonische Veränderung der Hautleitfähigkeit, von größerem Interesse gewesen. Angenommen, dieses wäre erwartungsgemäß unter der unvorhersehbaren aversiven Bedingung erhöht gewesen, ist die Differenz zwischen tonischer Hautleitfähigkeit und aktueller EDA-Antwort niedriger als unter neutralen Bedingungen, wo das tonische Level der Hautleitfähigkeit niedriger liegen würde: Die Haut ist bereits feucht durch den Schweiß des ersten Reizes oder die Schweißdrüse entleert sich nur langsam (Boucsein et al., 2012).

Auch hier scheint also die Messmethode zu wenig sensitiv für den gewählten negativen Stimulus gewesen zu sein, im Gegensatz zu den fMRT-Messungen (Herrmann et al., 2016). Entscheidend für diese Arbeit war jedoch, ob beide Messmethoden in der Lage sind, Unterschiede in den Allelvariationen aufzudecken. Hierfür haben sich erfreulicherweise beide Messmethoden als geeignet erwiesen.

4.1.2 Interpretation des Ratings

Im subjektiven Rating wurden bezüglich der *Valenz* erwartungsgemäß die neutralen und die vorhersehbaren Stimuli insgesamt als angenehmer, die negativen und die unvorhersehbaren Stimuli als unangenehmer bewertet.

In der Bewertung des *Arousal*s verhielt es sich gleich: Die vorhersehbare Bedingung war subjektiv mit geringerer Erregung verbunden im Vergleich zur unvorhersehbaren Bedingung, ebenso verhielt es sich mit der neutralen Bedingung im Vergleich zur aversiven Bedingung.

In der *Angst* wurden ebenfalls erwartungsgemäß die negativen Stimuli stärker als die positiven bewertet, außerdem wurden die unvorhersehbaren Bedingungen ebenso als angsteinflößender empfunden.

4.2 Modulation durch *CRHRI* (rs17689918)

Auf die Rolle des *CRHRI* in der Angstreaktion wurde in Kapitel 1.3.1 näher eingegangen. Das Ziel dieser Arbeit war im Hinblick darauf in erster Linie, ob die von Weber und Kollegen (Weber et al., 2016) gefundenen Ergebnisse in ausschließlich klinisch gesunden Versuchspersonen repliziert werden können und somit die Rolle des *CRHRI* bzw. dessen SNPs in der Entstehung der physiologischen Angstreaktion erhärtet werden kann. Für die weitere Forschung ist dies zum besseren Verständnis zwischen pathologischer und physiologischer Angstreaktionen unerlässlich.

Bei den Startle-Untersuchungen konnte tatsächlich für die Interaktion zwischen Emotion und Gen ein signifikanter Effekt festgestellt werden. Hierbei ist aufgefallen, dass die Differenz von aversiven mit neutralen Reizen in der Gruppe der Risikoträger sogar negativ ist. In der praktischen Schlussfolgerung bedeutet dies, dass bei diesen Personen die Startle-Antwort in der neutralen Bedingung nicht habituiert, sondern sogar potenziert wird. Hieraus wiederum lässt sich folgern, dass die Risikogruppe nicht so gut wie die Kontrollgruppe zwischen realer Gefahr und neutralem Stimulus unterscheiden kann. Das Entscheidende hier ist also nicht, dass die Risikogruppe prinzipiell ängstlicher auf Gefahren reagiert, sondern dass die Unterscheidung zwischen Gefahr und Nicht-Gefahr

in dem Sinne verschoben ist, dass in ungefährlichen Situationen eine erhöhte Angst zu erfassen ist. Dies deckt sich mit den Ergebnissen von Weber und Kollegen, in deren Studie Personen mit mindestens einem Risikoallel in der „Sicherheitsphase“ eine erhöhte Aktivität der Amygdala, also eine physiologische Angstreaktion zeigten (Weber et al., 2016).

Für die Entstehung und Entwicklung pathologischer Angst ist zum einen interessant, dass für diese Arbeit ausschließlich gesunde Versuchspersonen inkludiert wurden und zum anderen, dass die erhobenen Erkenntnisse dieser Arbeit in Einklang mit der ICD10-Klassifikation für pathologische Angst sind. Diese wird dort nämlich so definiert, dass sie unter anderem durch „ungefährliche Situationen hervorgerufen“ (Graubner, 2017) wird.

Da nun Weber und Kollegen nachweisen konnten, dass ihre Ergebnisse ausschließlich für die Frauen der Studie gelten, wurden auch für diese Arbeit weitere Rechnungen durchgeführt, welche zu dem gleichen Schluss kamen: Bei den Männern der Stichprobe konnte keinerlei Signifikanz erreicht werden, wohl aber bei den Frauen. So sind auch die signifikanten Ergebnisse der gesamten Stichprobe auf die weiblichen Versuchspersonen mit Risikoallel zurückzuführen. Auch hierin decken sich also die Ergebnisse dieser Arbeit mit den Ergebnissen von Weber und Kollegen (Weber et al., 2016).

Letztere zogen aus ihren Beobachtungen den Schluss, dass die Frauen, die das Risikoallel tragen, zu einer höheren Angstbereitschaft im Sinne einer „sustained fear“ Reaktion neigen. Diese kann man durch den zeitlichen Verlauf oder durch die „Vorhersehbarkeit“ erzeugen (Davis et al., 2010). Zuvor konnte bereits eine erhöhte Reaktion auf unvorhersehbare Reize bei Frauen im Vergleich zu Männern gezeigt werden (Grillon, 2008). Im Paradigma dieser Arbeit sollte ebenfalls durch die Vorhersehbarkeit, bzw. im Sinne der „sustained fear“ die fehlende Vorhersehbarkeit diese Form der Ängstlichkeit erzeugt werden. Leider war die Interaktion zwischen Genausprägung und Vorhersehbarkeit weder signifikant noch tendenziell. Allerdings muss man hier beachten, dass das Paradigma wohl generell nicht in der Lage war, in der Startle-Untersuchung messbare „sustained fear“ zu erzeugen, sondern nur im subjektiven Rating die

unvorhersehbar aversiven Reize als sehr angsteinflößend bewertet wurden. Daher sind hier sicher noch weiterführende Studien von Nöten, um mehr Klarheit zu gewinnen.

Doch auch wenn die Vorhersehbarkeit nicht die erhoffte Rolle in dieser Arbeit innehat, stehen die gewonnenen Erkenntnisse bezüglich des Einflusses der *CRHR 1*-Ausprägung im Einklang mit denen von Weber und Kollegen. In Hinblick auf deren Studie und da Frauen außerdem mehr als doppelt so häufig an Panikstörungen erkranken als Männer (Jacobi et al., 2016) lässt sich auch mit den Ergebnissen dieser Arbeit – mit gesunden Versuchspersonen – vereinbaren, dass die Risikovariante bei Frauen prädisponierend für die Entstehung von Panikstörung sein könnte (Weber et al., 2016).

Für die EDA Analysen konnten bezüglich der Geninteraktion des *CRHR1*-SNPs keine signifikanten Ergebnisse erzielt werden, im Gegensatz zu den *GLRB*-Gruppen.

Ein vorläufiger Erklärungsansatz könnte sein, dass Risikoalleltragende eine verminderte *CRHR1*-Expression aufweisen (Weber et al., 2016). In Nagetieren konnte nun wiederum nachgewiesen werden, dass *CRHR1*-knockout Mäuse erniedrigte ACTH- und Cortisol Level aufwiesen (Timpl et al., 1998; Wang et al., 2012). Gehen wir nun von einer ähnlichen Physiologie im Menschen aus, könnten auch hier erniedrigte Cortisol Level vorliegen. Da Cortisol das Stresshormon des Körpers ist (Bamberger et al., 1996; Smith & Vale, 2006), könnte ein erniedrigtes Level also zu einer Verminderung des Arousal in der Angstreaktion und konsequent zur fehlenden Erfassung in der EDA-Messung führen. Dies ist jedoch vorerst eine vorsichtige Hypothese und bräuchte weitere zukünftige Studien, in denen man die Cortisol- und ACTH-Level der verschiedenen Risikogruppen erfasst sowie das Hauptaugenmerk der Studie auf Valenz versus Arousal in Zusammenhang mit den Risikoausprägungen legt.

Auch im subjektiven Rating konnten keine signifikanten Ergebnisse erzielt werden, lediglich der Haupteffekt Gen zeigte eine Tendenz. Hier neigte die Kontrollgruppe dazu, passend zu den restlichen Ergebnissen, die Angst geringer einzuschätzen. Im Behavioral Avoidance Test von Weber und Kollegen zeigten diese ein vermindertes Angstverhalten (Weber et al., 2016). Somit sind auch hier die Ergebnisse in Einklang und sprechen für

ein gestörtes Angstverhalten und -empfinden in der – in unserem Fall gesunden – Risikogruppe.

Ursprünglich waren die in dieser Studie eingesetzten Fragebögen vor allem im Hinblick auf die Ein- und Ausschlusskriterien interessant, da hier eine ausschließlich gesunde Stichprobe erwünscht war. Vor eben genanntem Hintergrund erschien es jedoch interessant, ob auch hier die Risikogruppe sich in der Einschätzung von der Kontrollgruppe unterscheiden würde. Daher wurde hier eine erneute Varianzanalyse durchgeführt, die signifikante Ergebnisse für den STAI X1-Fragebogen sowie für die ADS-K ergab. Hierbei wurden im „State“-Fragebogen, also der aktuellen Verfassung, von der Risikogruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant niedrigere Werte vergeben. Auch hier decken sich folglich die Erkenntnisse sowohl mit unseren Startle-Messungen als auch mit denen von Weber und Kollegen (Weber et al., 2016). Die Risikogruppe gab außerdem in der ADS-K signifikant niedrigere Werte an als die Kontrollgruppe. Dies könnte ein weiterer Hinweis auf eine Assoziation von *CRHR1* rs17689918 mit affektiven Störungen sein und wäre Anhaltspunkt für weitere Studien.

4.3 Modulation durch *GLRB* (rs7688285)

In Kapitel 1.3.2 wurde bereits die Rolle dieses SNPs nach jetzigem Wissensstand in Hinblick auf Angststörungen erläutert. Insgesamt ist hier jedoch die Datenlage noch recht spärlich, sodass diese Arbeit die bisherigen Erkenntnisse noch erweitern oder erhärten soll. Deckert und Kollegen (Deckert et al., 2017) gelang nicht nur der Nachweis einer Assoziation von *GLRB* rs7688285 mit Agoraphobie und Panikstörungen, sondern auch der Beweis eines kausalen Zusammenhangs. Bereits in der Arbeit dieser Gruppe wurde mit Startle-Messungen die Habituation des Startles in an Angststörungen erkrankten und in gesunden Personen untersucht, wobei zwischen den Risikoallel-Tragenden und denen, die das Risikoallel nicht tragen, unterschieden wurde. In beiden Fällen konnten bei den Personen mit dem Risikoallel erhöhte Startle-Amplituden im Sinne einer gestörten Habituation verzeichnet werden (Deckert et al., 2017).

Da im Paradigma dieser Arbeit die Vorhersehbarkeit eine entscheidende Rolle einnehmen sollte, bestand die Hoffnung, den Zustand der „sustained fear“ Reaktion durch eine erhöhte Startle-Reaktion in der unvorhersehbar aversiven Bedingung zu messen. In Hinblick auf die Assoziation mit Panikstörung und in Hinblick auf die Studie von Deckert und Kollegen, würde dies für die Allelvariationen in diesem Fall bedeuten, dass hierbei die Risikogruppe in der unvorhersehbaren aversiven Bedingung mit stärkeren Startle-Amplituden antworten müsste als die Kontrollgruppe (Deckert et al., 2017).

Die Startle-Messungen konnten hier allerdings keine Signifikanz erreichen. Eine Tendenz zeigte sich jedoch für die Interaktion von Gen und Emotion. Hierbei fiel die Differenz zwischen aversiver und neutraler Bedingung bei der Risikogruppe tendenziell geringer aus als in der Kontrollgruppe. Wie im vorherigen Fall war auch hier die Differenz negativ. In Einklang mit der Arbeitsgruppe um Deckert konnte hier also eine gestörte Habituation, ja sogar eine Potenzierung des Startle-Reflexes gezeigt werden (Deckert et al., 2017). Dies bedeutet im Umkehrschluss, dass auch hier die Risikogruppe auf die eigentlich ungefährlichen Reize ängstlicher antwortet und wie im Fall der *CRHRI*-Risikogruppe nicht so gut zwischen Gefahrensituation und neutraler Situation unterscheiden kann.

In eben genannter Arbeitsgruppe konnte das in einem „contextual fear“ Paradigma sehr schön verdeutlicht werden, wo die Risikoallel-Tragenden signifikant höhere Startle-Amplituden im ungefährlichen Kontext aufwiesen im Vergleich zu den Personen, die das Risikoallel nicht trugen (Deckert et al., 2017).

Anders als bei den EDA-Ergebnissen bezüglich der *CRHRI*-Allelvariationen konnten die Erkenntnisse der jetzigen Startle-Messungen durch die EDA-Ableitungen bestätigt werden, die ein signifikantes Ergebnis für die Interaktion von Gen und Emotion erbrachten. Denn im Gegensatz zu der Risikogruppe der *CRHRI*-Gruppen konnte für das A-Allel bei den *GLRB*-Gruppen bereits eine erhöhte vegetative Angstreaktion nachgewiesen werden (Ridderbusch et al., 2019). Insofern ist es erfreulich, dass sich dies in der Erfassung des Arousal durch die EDA in dieser Arbeit mit signifikanten Ergebnissen widerspiegelt. Auch hier war die Differenz zwischen aversiven und neutralen Werten zum Zeitpunkt der Cue-Präsentation bei der Risikogruppe signifikant kleiner. Ein negativer Wert konnte hier zwar nicht erreicht werden, dennoch passt diese Erkenntnis zu den Startle-Messungen und der These der gestörten Startle-Habituation in der Risikogruppe.

Auch in der subjektiven Bewertung der Angst zeigte die Risikogruppe eine signifikant niedrigere Differenz zwischen den aversiven und neutralen Werten sowie eine tendenziell geringere Angst in Gefahrensituationen.

Wie bei den *CRHRI*-Allelvariationen war auch hier die Auswertung der Fragebögen von Interesse. Hier zeigten sich jedoch keinerlei signifikanten Ergebnisse. Vielleicht kann man hieraus den vorsichtigen Schluss ziehen, dass die Risikogruppe des *CRHRI*-Kollektivs ein höheres klinisches Risiko als die des *GLRB*-Kollektivs haben; dies ist ein Ansatzpunkt in Ausblick für weitere Forschungen.

4.4 Limitationen, Bedeutung der Studie und Ausblick

Zu den Limitationen dieser Studie sind einige methodische Einschränkungen zu nennen. Bei der Erfassung der Händigkeit wurden zwei Personen mit fehlender Angabe und vier linkshändige zu Gunsten der Fallzahl miteingeschlossen, da weder bei den Startle- noch bei den EDA-Messungen hierdurch mit einer Verzerrung der Daten zu rechnen ist (Blumenthal et al., 2005; Boucsein, 2012).

Als weitere Einschränkung ist zu nennen, dass aufgrund technischer Schwierigkeiten die Ratingdaten von sechs Teilnehmenden verloren gegangen sind.

Des Weiteren ist die Anzahl der Versuchspersonen mit 64 insgesamt begrenzt, insbesondere in der Hinsicht, dass diese jeweils in Risikogruppen nochmals eingeteilt wurden. Insgesamt jedoch entsprechen die Ergebnisse dieser Arbeit den Erwartungen aus vorhergehenden Studien, sodass man bei einer größeren Anzahl an Teilnehmenden darauf hoffen darf, diese Ergebnisse zu stützen und womöglich weitere signifikante Ergebnisse zu erzielen, wo diese Arbeit das Signifikanzniveau leider nicht erreicht hat.

Die vermutlich größte Limitation dieser Studie besteht wohl darin, dass der negative Stimulus wahrscheinlich zu schwach war, um antizipatorische Angst – insbesondere unter unvorhersehbaren Bedingungen – in Startle und EDA erfassen zu können. Da bereits in Studien zuvor der aversive Stimulus mittels elektrischem Schmerzreiz nicht geeignet war, signifikante Unterschiede zwischen an Angststörung erkrankten und gesunden Kontrollgruppen zu verzeichnen (Grillon et al., 1994; Grillon et al., 1998), erscheint es

zwar zweifelhaft, dass dieser geeignet gewesen wäre, die feineren Unterschiede zwischen Allelvariationen in gesunden Personen zu entlarven, man hätte jedoch in diesem Studiendesign vielleicht auf bereits besser erprobte Stimuli zurückgreifen können. So wurden schon in mehreren Studien weißes Rauschen, 2kHz-Töne, eine Sirene und ein Frauenschrei in Kombination mit einem Bild verwendet (Grillon, 2008; Grillon et al., 2009; Lissek et al., 2005). Nichtsdestotrotz ist es dem Studiendesign geglückt, die erhofften Auswirkungen der SNPs aufzudecken.

Rückblickend – auch in Hinblick auf die Studienlage (Schmitz & Grillon, 2012) – wäre es möglicherweise hilfreich gewesen, Startle-Stimuli im ITI zu setzen, um einen Vergleich zur Antizipationsphase und der Definition von „sustained fear“ im klassischen NPU-Threat-Test zu haben (vgl. (Nelson & Shankman, 2011)).

In Hinblick auf die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit, erscheint es dennoch sinnvoll, an einem Paradigma festzuhalten, das auch in der neutralen Bedingung in der Vorhersehbarkeit unterscheidet.

Insgesamt konnte diese Studie die Ergebnisse von Weber und Kollegen (Weber et al., 2016) unterstützen und erweitern. Dies geschieht zum einen durch die Bestätigung der Ergebnisse durch eine andere Messung – die Startle-Messung – und zum anderen dadurch, dass sich die Stichprobe aus ausschließlich gesunden Versuchspersonen zusammensetzt. Während Weber und Kollegen in Risikoallel-Tragenden eine verminderte CRHR1-Expression und dazu passend ein vermindertes Fluchtverhalten und eine erhöhte Aktivität der Amygdala in der „Sicherheitsphase“ zeigen konnten (Weber et al., 2016), ergaben die Ergebnisse dieser Arbeit dem entsprechend ebenfalls eine erhöhte Ängstlichkeit in neutralen Situationen und deuten auf eine gestörte Bewertung der Gefahren- bzw. Sicherheitssituation hin. Ebenso in Einklang mit oben genannter Studie ist, dass dies nur für die Frauen der Stichprobe gilt.

Gleichsam sind die dargelegten Ergebnisse bzgl. der *GLRB* Allelvariationen in Einklang mit der Studie von Deckert und Kollegen (Deckert et al., 2017), wobei hier ebenfalls eine Potenzierung des Startles unter neutralen Bedingungen festgestellt werden konnte. Diese Arbeit konnte daher mit der gleichen Methode die Ergebnisse stützen, auch wenn diese keine Signifikanz, sondern nur eine Tendenz erreichen konnten. Signifikanz erreichte

jedoch die EDA-Messung, die ebenfalls in der Risikogruppe unter neutralen Bedingungen im Vergleich zur Kontrollgruppe erhöht war.

Insgesamt konnte diese Arbeit also einen wichtigen Beitrag zur Bestätigung bestehender Studien sowie weitere Erkenntnisse und Anhaltspunkte für zukünftige Studien geben. Beides ist, um zunächst die Physiologie, daraus die Pathophysiologie und schlussendlich das klinische Bild bei Angst und Angsterkrankungen besser zu verstehen, unerlässlich und unbedingte Grundlage für weiterführende Studien und Angriffspunkte im Bereich der therapeutischen Möglichkeiten.

Es wäre gut, die hiesigen Erkenntnisse mit einer größeren Anzahl an Versuchspersonen zu verifizieren. Außerdem sind während der Auswertung kollaterale Auffälligkeiten aufgetreten, die es womöglich wert sind, weiter in Studien zu verfolgen: Da die Risikogruppe der *CRHRI*-Gruppe signifikant niedrigere Werte in der ADS-K angab, könnte man hier weiter auf die Rolle der Genpolymorphismen in affektiven Störungen schauen. Des Weiteren könnte es in zukünftigen Studien von Interesse sein, in den *CRHRI*-Gruppen Valenz und Arousal genauer zu untersuchen unter Berücksichtigung der ACTH- und Cortisol-Level beim Menschen.

Während die Risikovarianten der *CRHRI*-Gruppen Auswirkungen auf die Auswertung des STAI X1 Fragebogen und der ADS-K hatten, ließ sich dies nicht für die *GLRB*-Gruppen beschreiben. Hier könnte man weiter forschen, ob dies bereits Schlüsse auf die klinische Bedeutung der beiden Gene zulässt.

5 Zusammenfassung

Angststörungen gehören zu den häufigsten psychischen Erkrankungen weltweit. Daher ist es wissenschaftlich von hohem Interesse, die Physiologie und Pathologie von Angst besser zu verstehen.

Da Arbeiten der letzten Jahre starke Evidenz dafür liefern, dass die Allelvariationen von *CRHR1* rs17689918 (Weber et al., 2016) und *GLRB* rs7688285 (Deckert et al., 2017) hierbei eine entscheidende Rolle einnehmen könnten, insgesamt die Datenlage dazu jedoch eher spärlich ist, hat sich diese Arbeit mit den Einzelnukleotid-Polymorphismen (SNPs) dieser beiden Gene beschäftigt. In einer doppelblind kontrolliert-randomisierten Studie wurden gesunde Teilnehmende jeweils in Risikogruppen entsprechend ihrer Allelausprägung eingeteilt. Sie durchliefen ein neues Paradigma, angelehnt an den NPU-Threat-Test. Dabei wurden ihnen aversive und neutrale Bild-Ton-Kombinationen vorgespielt. In der Antizipationsphase der vorhersehbaren oder unvorhersehbaren Bedingung wurde schließlich ihre Angstreaktion durch Startle-Messungen und Erfassung der Hautleitfähigkeit (EDA) aufgezeichnet. Ergänzt wurden diese objektiven Messmethoden durch die subjektive Einschätzung der Versuchspersonen von Angst, Erregung und Valenz.

Diese Studie konnte bzgl. der *CRHR1*-Variationen zeigen, dass die Risikogruppe (Tragende des Allels A) nicht so gut zwischen realer Gefahr und Sicherheit unterscheiden kann. Diese Erkenntnis gilt wie bei Weber und Kollegen nur für die Frauen der Stichprobe. Ähnliches gilt für die *GLRB*-Varianten: Auch hier kommt es zu einer verstärkten physiologischen Angstreaktion in ungefährlichen Situationen in dem Sinne, dass die Risikogruppe (ebenfalls Tragende des A-Allels) zwischen realer Gefahr und Sicherheit nicht wie die Kontrollgruppe unterscheiden kann.

Die vorliegenden Ergebnisse sind im Einklang mit vorausgehenden Studien und konnten diese weiter ergänzen. Insgesamt konnten sie so weiter Klarheit in die Rolle der SNPs von *CRHR1* rs17689918 und *GLRB* rs7688285 in der Physiologie von Angst schaffen. Das bietet Raum für weiterführende Studien, denn ein diesbezüglich besseres Verständnis kann neue Wege für andere, bisher unbekannte Therapieansätze eröffnen und somit die Diagnostik und Behandlung von Angsterkrankungen verbessern.

6 Literaturverzeichnis

- Amrhein, C., Muhlberger, A., Pauli, P., & Wiedemann, G. (2004). Modulation of event-related brain potentials during affective picture processing: a complement to startle reflex and skin conductance response? *Int J Psychophysiol*, *54*(3), 231-240. doi:10.1016/j.ijpsycho.2004.05.009
- Arendt, H. (1906-1975, 20.03.2021). Retrieved from <https://www.zitate.eu/autor/hannah-arendt-zitate/168390>
- Aroeira, R. I., Ribeiro, J. A., Sebastiao, A. M., & Valente, C. A. (2011). Age-related changes of glycine receptor at the rat hippocampus: from the embryo to the adult. *J Neurochem*, *118*(3), 339-353. doi:10.1111/j.1471-4159.2011.07197.x
- Bados, A., Gomez-Benito, J., & Balaguer, G. (2010). The state-trait anxiety inventory, trait version: does it really measure anxiety? *J Pers Assess*, *92*(6), 560-567. doi:10.1080/00223891.2010.513295
- Bamberger, C. M., Schulte, H. M., & Chrousos, G. P. (1996). Molecular determinants of glucocorticoid receptor function and tissue sensitivity to glucocorticoids. *Endocr Rev*, *17*(3), 245-261. doi:10.1210/edrv-17-3-245
- Bandelow, B., Lichte, T., Rudolf, S., Wiltink, J., & Beutel, M. E. (2014). The diagnosis of and treatment recommendations for anxiety disorders. *Dtsch Arztebl Int*, *111*(27-28), 473-480. doi:10.3238/arztebl.2014.0473
- Bandelow, B., Reitt, M., Rover, C., Michaelis, S., Gorlich, Y., & Wedekind, D. (2015). Efficacy of treatments for anxiety disorders: a meta-analysis. *Int Clin Psychopharmacol*, *30*(4), 183-192. doi:10.1097/YIC.0000000000000078
- Barlow, D. H. (2000). Unraveling the mysteries of anxiety and its disorders from the perspective of emotion theory. *Am Psychol*, *55*(11), 1247-1263.
- Baxter, A. J., Scott, K. M., Vos, T., & Whiteford, H. A. (2013). Global prevalence of anxiety disorders: a systematic review and meta-regression. *Psychol Med*, *43*(5), 897-910. doi:10.1017/S003329171200147X
- Becker, C. M., Hoch, W., & Betz, H. (1988). Glycine receptor heterogeneity in rat spinal cord during postnatal development. *EMBO J*, *7*(12), 3717-3726.
- Behar, E., Alcaine, O., Zuellig, A. R., & Borkovec, T. D. (2003). Screening for generalized anxiety disorder using the Penn State Worry Questionnaire: a receiver operating characteristic analysis. *J Behav Ther Exp Psychiatry*, *34*(1), 25-43.
- Bieling, P. J., Antony, M. M., & Swinson, R. P. (1998). The State-Trait Anxiety Inventory, Trait version: structure and content re-examined. *Behav Res Ther*, *36*(7-8), 777-788.
- Birket-Smith, M., Hasle, N., & Jensen, H. H. (1993). Electrodermal activity in anxiety disorders. *Acta Psychiatr Scand*, *88*(5), 350-355. doi:10.1111/j.1600-0447.1993.tb03471.x
- Blanchard, R. J., Yudko, E. B., Rodgers, R. J., & Blanchard, D. C. (1993). Defense system psychopharmacology: an ethological approach to the pharmacology of fear and anxiety. *Behav Brain Res*, *58*(1-2), 155-165.
- Blechert, J., Michael, T., Grossman, P., Lajtman, M., & Wilhelm, F. H. (2007). Autonomic and respiratory characteristics of posttraumatic stress disorder and panic disorder. *Psychosom Med*, *69*(9), 935-943. doi:10.1097/PSY.0b013e31815a8f6b
- Blumenthal, T. D., Cuthbert, B. N., Fillion, D. L., Hackley, S., Lipp, O. V., & van Boxtel, A. (2005). Committee report: Guidelines for human startle eyeblink electromyographic studies. *Psychophysiology*, *42*(1), 1-15. doi:10.1111/j.1469-8986.2005.00271.x
- Boehme, S., Ritter, V., Tefikow, S., Stangier, U., Strauss, B., Miltner, W. H., & Straube, T. (2014). Brain activation during anticipatory anxiety in social anxiety disorder. *Soc Cogn Affect Neurosci*, *9*(9), 1413-1418. doi:10.1093/scan/nst129

- Boucsein, W. (2012). *Electrodermal Activity* (2 ed.). New York, USA: Springer Science+Business Media.
- Boucsein, W., Fowles, D. C., Grimnes, S., Ben-Shakhar, G., Roth, W. T., Dawson, M. E., . . . Society for Psychophysiological Research Ad Hoc Committee on Electrodermal, M. (2012). Publication recommendations for electrodermal measurements. *Psychophysiology*, *49*(8), 1017-1034. doi:10.1111/j.1469-8986.2012.01384.x
- Breyer, B., & Bluemke, M. (2016). *Deutsche Version der Positive and Negative Affect Schedule PANAS (GESIS Panel)*.
- Brown, J. S., Kalish, H. I., & Farber, I. E. (1951). Conditioned fear as revealed by magnitude of startle response to an auditory stimulus. *J Exp Psychol*, *41*(5), 317-328.
- Cannon, W. B. (1929). *Bodily changes in pain, hunger, fear and rage An account of recent researches into the function of emotional excitement* Retrieved from <https://tzmvirginia.files.wordpress.com/2013/12/cannon-bodily-changes-in-pain-hunger-fear-and-rage.pdf>
- Carpenter, J. K., Andrews, L. A., Witcraft, S. M., Powers, M. B., Smits, J. A. J., & Hofmann, S. G. (2018). Cognitive behavioral therapy for anxiety and related disorders: A meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Depress Anxiety*. doi:10.1002/da.22728
- Chung, S. K., Bode, A., Cushion, T. D., Thomas, R. H., Hunt, C., Wood, S. E., . . . Rees, M. I. (2013). GLRB is the third major gene of effect in hyperekplexia. *Hum Mol Genet*, *22*(5), 927-940. doi:10.1093/hmg/ddt498
- Comer, J. S., Blanco, C., Hasin, D. S., Liu, S. M., Grant, B. F., Turner, J. B., & Olfson, M. (2011). Health-related quality of life across the anxiety disorders: results from the national epidemiologic survey on alcohol and related conditions (NESARC). *J Clin Psychiatry*, *72*(1), 43-50. doi:10.4088/JCP.09m05094blu
- Cornwell, B. R., Heller, R., Biggs, A., Pine, D. S., & Grillon, C. (2011). Becoming the center of attention in social anxiety disorder: startle reactivity to a virtual audience during speech anticipation. *J Clin Psychiatry*, *72*(7), 942-948. doi:10.4088/JCP.09m05731blu
- Cuthbert, B. N., Lang, P. J., Strauss, C., Drobles, D., Patrick, C. J., & Bradley, M. M. (2003). The psychophysiology of anxiety disorder: fear memory imagery. *Psychophysiology*, *40*(3), 407-422.
- Cuthbert, B. N., Schupp, H. T., Bradley, M. M., Birbaumer, N., & Lang, P. J. (2000). Brain potentials in affective picture processing: covariation with autonomic arousal and affective report. *Biol Psychol*, *52*(2), 95-111. doi:10.1016/s0301-0511(99)00044-7
- Daldrup, T., Lesting, J., Meuth, P., Seidenbecher, T., & Pape, H. C. (2016). Neuronal correlates of sustained fear in the anterolateral part of the bed nucleus of stria terminalis. *Neurobiol Learn Mem*, *131*, 137-146. doi:10.1016/j.nlm.2016.03.020
- Davis, M., Gendelman, D. S., Tischler, M. D., & Gendelman, P. M. (1982). A primary acoustic startle circuit: lesion and stimulation studies. *J Neurosci*, *2*(6), 791-805.
- Davis, M., & Shi, C. (1999). The extended amygdala: are the central nucleus of the amygdala and the bed nucleus of the stria terminalis differentially involved in fear versus anxiety? *Ann N Y Acad Sci*, *877*, 281-291.
- Davis, M., Walker, D. L., & Lee, Y. (1997a). Amygdala and bed nucleus of the stria terminalis: differential roles in fear and anxiety measured with the acoustic startle reflex. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, *352*(1362), 1675-1687. doi:10.1098/rstb.1997.0149
- Davis, M., Walker, D. L., & Lee, Y. (1997b). Roles of the amygdala and bed nucleus of the stria terminalis in fear and anxiety measured with the acoustic startle reflex. Possible relevance to PTSD. *Ann N Y Acad Sci*, *821*, 305-331.
- Davis, M., Walker, D. L., Miles, L., & Grillon, C. (2010). Phasic vs sustained fear in rats and humans: role of the extended amygdala in fear vs anxiety. *Neuropsychopharmacology*, *35*(1), 105-135. doi:10.1038/npp.2009.109

- Davis, M., & Whalen, P. J. (2001). The amygdala: vigilance and emotion. *Mol Psychiatry*, 6(1), 13-34.
- Dawson, M., Schell, A., & Filion, D. (2000). The electrodermal system. In J. T. Cacioppo, L. G. Tassinary, & G. G. Berntson (Eds.), *Handbook of Psychophysiology* (Second ed., pp. 200-223). Cambridge: Cambridge University Press.
- Deane, G. E. (1961). Human heart rate responses during experimentally induced anxiety. *J Exp Psychol*, 61, 489-493.
- Deckert, J., Weber, H., Villmann, C., Lonsdorf, T. B., Richter, J., Andreatta, M., . . . Reif, A. (2017). GLRB allelic variation associated with agoraphobic cognitions, increased startle response and fear network activation: a potential neurogenetic pathway to panic disorder. *Mol Psychiatry*, 22(10), 1431-1439. doi:10.1038/mp.2017.2
- Domschke, K., Reif, A., Weber, H., Richter, J., Hohoff, C., Ohrmann, P., . . . Deckert, J. (2011). Neuropeptide S receptor gene -- converging evidence for a role in panic disorder. *Mol Psychiatry*, 16(9), 938-948. doi:10.1038/mp.2010.81
- Dong, H. W., Petrovich, G. D., & Swanson, L. W. (2001). Topography of projections from amygdala to bed nuclei of the stria terminalis. *Brain Res Brain Res Rev*, 38(1-2), 192-246.
- Dudenredaktion. (2018). "Angst" auf Duden online. Retrieved from <https://www.duden.de/node/678591/revisions/1683185/view>
- Duvarci, S., Bauer, E. P., & Pare, D. (2009). The bed nucleus of the stria terminalis mediates inter-individual variations in anxiety and fear. *J Neurosci*, 29(33), 10357-10361. doi:10.1523/JNEUROSCI.2119-09.2009
- Ekman, P., Friesen, W. V., & Simons, R. C. (1985). Is the startle reaction an emotion? *J Pers Soc Psychol*, 49(5), 1416-1426.
- Ekman, P., Sorenson, E. R., & Friesen, W. V. (1969). Pan-cultural elements in facial displays of emotion. *Science*, 164(3875), 86-88.
- Féré, M. C. (1988). Note sur des modifications de la résistance électrique sous l'influence des excitations sensorielles et des émotions. In G. Masson (Ed.), *Comptes rendus hebdomadaires des séances et mémoires de la société de biologie* (pp. 217-219). Paris: Saint Germain. Retrieved from <https://www.biodiversitylibrary.org/page/32301161#page/243/mode/1up>.
- Fredrikson, M., Furmark, T., Olsson, M. T., Fischer, H., Andersson, J., & Langstrom, B. (1998). Functional neuroanatomical correlates of electrodermal activity: a positron emission tomographic study. *Psychophysiology*, 35(2), 179-185.
- Gorka, S. M., Lieberman, L., Shankman, S. A., & Phan, K. L. (2017). Startle potentiation to uncertain threat as a psychophysiological indicator of fear-based psychopathology: An examination across multiple internalizing disorders. *J Abnorm Psychol*, 126(1), 8-18. doi:10.1037/abn0000233
- Graubner, B. (2017). *ICD-10-GM 2018 Systematisches Verzeichnis: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme*. Schorndorff: Deutscher Ärzteverlag.
- Grillon, C. (2008). Greater sustained anxiety but not phasic fear in women compared to men. *Emotion*, 8(3), 410-413. doi:10.1037/1528-3542.8.3.410
- Grillon, C., Ameli, R., Goddard, A., Woods, S. W., & Davis, M. (1994). Baseline and fear-potentiated startle in panic disorder patients. *Biol Psychiatry*, 35(7), 431-439.
- Grillon, C., Ameli, R., Merikangas, K., Woods, S. W., & Davis, M. (1993). Measuring the time course of anticipatory anxiety using the fear-potentiated startle reflex. *Psychophysiology*, 30(4), 340-346.
- Grillon, C., Ameli, R., Woods, S. W., Merikangas, K., & Davis, M. (1991). Fear-potentiated startle in humans: effects of anticipatory anxiety on the acoustic blink reflex. *Psychophysiology*, 28(5), 588-595.

- Grillon, C., Baas, J. P., Lissek, S., Smith, K., & Milstein, J. (2004). Anxious responses to predictable and unpredictable aversive events. *Behav Neurosci*, *118*(5), 916-924. doi:10.1037/0735-7044.118.5.916
- Grillon, C., Lissek, S., Rabin, S., McDowell, D., Dvir, S., & Pine, D. S. (2008). Increased anxiety during anticipation of unpredictable but not predictable aversive stimuli as a psychophysiological marker of panic disorder. *Am J Psychiatry*, *165*(7), 898-904. doi:10.1176/appi.ajp.2007.07101581
- Grillon, C., Morgan, C. A., 3rd, Davis, M., & Southwick, S. M. (1998). Effects of experimental context and explicit threat cues on acoustic startle in Vietnam veterans with posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry*, *44*(10), 1027-1036.
- Grillon, C., Pellowski, M., Merikangas, K. R., & Davis, M. (1997). Darkness facilitates the acoustic startle reflex in humans. *Biol Psychiatry*, *42*(6), 453-460. doi:10.1016/S0006-3223(96)00466-0
- Grillon, C., Pine, D. S., Lissek, S., Rabin, S., Bonne, O., & Vythilingam, M. (2009). Increased anxiety during anticipation of unpredictable aversive stimuli in posttraumatic stress disorder but not in generalized anxiety disorder. *Biol Psychiatry*, *66*(1), 47-53. doi:10.1016/j.biopsych.2008.12.028
- Gullone, E. (1996). Developmental psychopathology and normal fear. *Behaviour Change*, *13*(3), 143-155. doi:Doi 10.1017/S0813483900004927
- Gullone, E. (2000). The development of normal fear: a century of research. *Clin Psychol Rev*, *20*(4), 429-451.
- Hautzinger, M. (1988). CES-D - CENTER FOR EPIDEMIOLOGICAL STUDIES DEPRESSIONS-SKALA - DEUTSCHE FASSUNG.
- Hendriks, S. M., Spijker, J., Licht, C. M., Hardeveld, F., de Graaf, R., Batelaan, N. M., . . . Beekman, A. T. (2016). Long-term disability in anxiety disorders. *BMC Psychiatry*, *16*, 248. doi:10.1186/s12888-016-0946-y
- Hermann, L. u. L., B. (1878). Ueber die Secretionsstroeme der Haut bei der Katze. *Pfluegers Archiv fuer die gesamte Physiologie des Menschen und der Thiere*, *19*, 300-319.
- Herrmann, M. J., Boehme, S., Becker, M. P., Tupak, S. V., Guhn, A., Schmidt, B., . . . Straube, T. (2016). Phasic and sustained brain responses in the amygdala and the bed nucleus of the stria terminalis during threat anticipation. *Hum Brain Mapp*, *37*(3), 1091-1102. doi:10.1002/hbm.23088
- Hitchcock, J. M., & Davis, M. (1991). Efferent pathway of the amygdala involved in conditioned fear as measured with the fear-potentiated startle paradigm. *Behav Neurosci*, *105*(6), 826-842. doi:10.1037//0735-7044.105.6.826
- Hofmann, S. G., Asmundson, G. J., & Beck, A. T. (2013). The science of cognitive therapy. *Behav Ther*, *44*(2), 199-212. doi:10.1016/j.beth.2009.01.007
- Hofmann, S. G., & Smits, J. A. (2008). Cognitive-behavioral therapy for adult anxiety disorders: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *J Clin Psychiatry*, *69*(4), 621-632.
- Hunnerkopf, R., & Thome, J. (2007). Modern neuropsychiatric diagnostics: Proteomics complementation of genomic research. *Nervenheilkunde*, *26*(10), 891-896.
- Illigens, B. M., & Gibbons, C. H. (2009). Sweat testing to evaluate autonomic function. *Clin Auton Res*, *19*(2), 79-87. doi:10.1007/s10286-008-0506-8
- Jacobi, F., Hofler, M., Strehle, J., Mack, S., Gerschler, A., Scholl, L., . . . Wittchen, H. U. (2014). [Mental disorders in the general population : Study on the health of adults in Germany and the additional module mental health (DEGS1-MH)]. *Nervenarzt*, *85*(1), 77-87. doi:10.1007/s00115-013-3961-y
- Jacobi, F., Hofler, M., Strehle, J., Mack, S., Gerschler, A., Scholl, L., . . . Wittchen, H. U. (2016). [Erratum to: Mental disorders in the general population. Study on the health of adults

- in Germany and the additional module mental health (DEGS1-MH)]. *Nervenarzt*, 87(1), 88-90. doi:10.1007/s00115-015-4458-7
- James, V. M., Bode, A., Chung, S. K., Gill, J. L., Nielsen, M., Cowan, F. M., . . . Harvey, R. J. (2013). Novel missense mutations in the glycine receptor beta subunit gene (GLRB) in startle disease. *Neurobiol Dis*, 52, 137-149. doi:10.1016/j.nbd.2012.12.001
- Kaabi, B., Gelernter, J., Woods, S. W., Goddard, A., Page, G. P., & 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(4), 543-553. doi:10.1086/501072
- Kierkegaard, S. (1844). *Der Begriff Angst* (G. Perlet, Trans.). Stuttgart: Reclam.
- Koch, M. (1999). The neurobiology of startle. *Prog Neurobiol*, 59(2), 107-128.
- Koch, M., & Ebert, U. (1993). Enhancement of the acoustic startle response by stimulation of an excitatory pathway from the central amygdala/basal nucleus of Meynert to the pontine reticular formation. *Exp Brain Res*, 93(2), 231-241. doi:10.1007/bf00228390
- Kofler, M., Muller, J., Rinnerthaler-Weichbold, M., & Valls-Sole, J. (2008). Laterality of auditory startle responses in humans. *Clin Neurophysiol*, 119(2), 309-314. doi:10.1016/j.clinph.2007.11.006
- Krohne, H. W. (1996). *Angst und Angstbewältigung*. Stuttgart: Kohlhammer.
- Krohne, H. W., Egloff, B., Kohlmann, C. W., & Tausch, A. (1996). Investigations with a German version of the positive and negative affect schedule (PANAS). *Diagnostica*, 42(2), 139-156.
- Krueger, R. F. (1999). The structure of common mental disorders. *Arch Gen Psychiatry*, 56(10), 921-926.
- Lader, M. H., & Montagu, J. D. (1962). The psycho-galvanic reflex: a pharmacological study of the peripheral mechanism. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 25, 126-133. doi:10.1136/jnnp.25.2.126
- Landis, C., & Hunt, W. A. (1936). Studies of the startle pattern. *The Journal of Psychology*, 2, 201-219.
- Lang, P., Bradley, MM, & Cuthbert, BN. (1997). International Affective Picture System (IAPS): Technical manual and affective ratings. *NIMH Center for the Study of Emotion and Attention*.
- Lang, P. J., Bradley, M. M., & Cuthbert, B. N. (1990). Emotion, attention, and the startle reflex. *Psychol Rev*, 97(3), 377-395.
- Lang, P. J., Davis, M., & Ohman, A. (2000). Fear and anxiety: animal models and human cognitive psychophysiology. *J Affect Disord*, 61(3), 137-159.
- Lang, P. J., & McTeague, L. M. (2009). The anxiety disorder spectrum: fear imagery, physiological reactivity, and differential diagnosis. *Anxiety Stress Coping*, 22(1), 5-25. doi:10.1080/10615800802478247
- Langosch, D., Thomas, L., & Betz, H. (1988). Conserved quaternary structure of ligand-gated ion channels: the postsynaptic glycine receptor is a pentamer. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 85(19), 7394-7398. doi:10.1073/pnas.85.19.7394
- Laux, L., Glanzmann, P., Schaffner, P., Spielberger, C.D. (1981). Das State-Trait-Angstinventar (Testmappe mit Handanweisung und Fragebögen). *Beltz*.
- Laynard, R., Clark, D., Knapp, M., & Mayraz, G. (2007). Cost-benefit analysis of psychological therapy. *National Institute Economic Review*, 202(90-98).
- Ledoux, J. E., Iwata, J., Cicchetti, P., & Reis, D. J. (1988). Different Projections of the Central Amygdaloid Nucleus Mediate Autonomic and Behavioral-Correlates of Conditioned Fear. *Journal of Neuroscience*, 8(7), 2517-2529.

- Lee, Y., & Davis, M. (1997). Role of the hippocampus, the bed nucleus of the stria terminalis, and the amygdala in the excitatory effect of corticotropin-releasing hormone on the acoustic startle reflex. *J Neurosci*, *17*(16), 6434-6446.
- Lee, Y., Fitz, S., Johnson, P. L., & Shekhar, A. (2008). Repeated stimulation of CRF receptors in the BNST of rats selectively induces social but not panic-like anxiety. *Neuropsychopharmacology*, *33*(11), 2586-2594. doi:10.1038/sj.npp.1301674
- Lee, Y., Lopez, D. E., Meloni, E. G., & Davis, M. (1996). A primary acoustic startle pathway: obligatory role of cochlear root neurons and the nucleus reticularis pontis caudalis. *J Neurosci*, *16*(11), 3775-3789.
- Lehr, D., Hillert, A., Schmitz, E., & Sosnowsky, N. (2008). Assessing depressive disorders using the Center for Epidemiologic Studies-Depression Scale (CES-D) and State-Trait Depression Scales (STDS-T): a comparative analysis of cut-off scores. *Diagnostica*, *54*(2), 61-70. doi:10.1026/0012-1924.54.2.61
- Lieberman, L., Stevens, E. S., Funkhouser, C. J., Weinberg, A., Sarapas, C., Huggins, A. A., & Shankman, S. A. (2017). How many blinks are necessary for a reliable startle response? A test using the NPU-threat task. *International Journal of Psychophysiology*, *114*, 24-30. doi:10.1016/j.ijpsycho.2017.01.012
- Lissek, S., Baas, J. M., Pine, D. S., Orme, K., Dvir, S., Nugent, M., . . . Grillon, C. (2005). Airpuff startle probes: an efficacious and less aversive alternative to white-noise. *Biol Psychol*, *68*(3), 283-297. doi:10.1016/j.biopsycho.2004.07.007
- Lueken, U., Kuhn, M., Yang, Y., Straube, B., Kircher, T., Wittchen, H. U., . . . Lonsdorf, T. B. (2017). Modulation of defensive reactivity by GLRB allelic variation: converging evidence from an intermediate phenotype approach. *Transl Psychiatry*, *7*(9), e1227. doi:10.1038/tp.2017.186
- Lungwitz, E. A., Molosh, A., Johnson, P. L., Harvey, B. P., Dirks, R. C., Dietrich, A., . . . Truitt, W. A. (2012). Orexin-A induces anxiety-like behavior through interactions with glutamatergic receptors in the bed nucleus of the stria terminalis of rats. *Physiol Behav*, *107*(5), 726-732. doi:10.1016/j.physbeh.2012.05.019
- Lynch, J. W. (2004). Molecular structure and function of the glycine receptor chloride channel. *Physiol Rev*, *84*(4), 1051-1095. doi:10.1152/physrev.00042.2003
- Mathews, A., & MacLeod, C. (1994). Cognitive approaches to emotion and emotional disorders. *Annu Rev Psychol*, *45*, 25-50. doi:10.1146/annurev.ps.45.020194.000325
- McNally, R. J. (2016). The Legacy of Seligman's "Phobias and Preparedness" (1971). *Behav Ther*, *47*(5), 585-594. doi:10.1016/j.beth.2015.08.005
- Menzies, R. G., & Clarke, J. C. (1995). The Etiology of Phobias - a Nonassociative Account. *Clinical Psychology Review*, *15*(1), 23-48. doi:10.1016/0272-7358(94)00039-5
- Meyer, T. J., Miller, M. L., Metzger, R. L., & Borkovec, T. D. (1990). Development and validation of the Penn State Worry Questionnaire. *Behav Res Ther*, *28*(6), 487-495.
- Milani, N., Mulhardt, C., Weber, R. G., Lichter, P., Kioschis, P., Poustka, A., & Becker, C. M. (1998). The human glycine receptor beta subunit gene (GLRB): structure, refined chromosomal localization, and population polymorphism. *Genomics*, *50*(3), 341-345. doi:10.1006/geno.1998.5324
- Muhlberger, A., Andreatta, M., Ewald, H., Glotzbach-Schoon, E., Troger, C., Baumann, C., . . . Pauli, P. (2014). The BDNF Va166Met Polymorphism Modulates the Generalization of Cued Fear Responses to a Novel Context. *Neuropsychopharmacology*, *39*(5), 1187-1195. doi:10.1038/npp.2013.320
- Muller, M. B., Zimmermann, S., Sillaber, I., Hagemeyer, T. P., Deussing, J. M., Timpl, P., . . . Wurst, W. (2003). Limbic corticotropin-releasing hormone receptor 1 mediates anxiety-related behavior and hormonal adaptation to stress. *Nat Neurosci*, *6*(10), 1100-1107. doi:10.1038/nn1123

- Nelson, B. D., & Shankman, S. A. (2011). Does intolerance of uncertainty predict anticipatory startle responses to uncertain threat? *Int J Psychophysiol*, *81*(2), 107-115. doi:10.1016/j.ijpsycho.2011.05.003
- Nijssen, M. J., Croiset, G., Diamant, M., De Wied, D., & Wiegant, V. M. (2001). CRH signalling in the bed nucleus of the stria terminalis is involved in stress-induced cardiac vagal activation in conscious rats. *Neuropsychopharmacology*, *24*(1), 1-10. doi:10.1016/S0893-133X(00)00167-6
- Ohman, A., Erixon, G., & Lofberg, I. (1975). Phobias and preparedness: phobic versus neutral pictures as conditioned stimuli for human autonomic responses. *J Abnorm Psychol*, *84*(1), 41-45.
- Ohman, A., & Mineka, S. (2001). Fears, phobias, and preparedness: toward an evolved module of fear and fear learning. *Psychol Rev*, *108*(3), 483-522.
- Oldfield, R. C. (1971). The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia*, *9*(1), 97-113.
- Olsson, A., Nearing, K. I., & Phelps, E. A. (2007). Learning fears by observing others: the neural systems of social fear transmission. *Soc Cogn Affect Neurosci*, *2*(1), 3-11. doi:10.1093/scan/nsm005
- Pavlov, I. P., Gantt, W. H., & Fol'bert, G. V. (1928). *Lectures on conditioned reflexes*. New York,: International publishers.
- Pilz, P. K., & Schnitzler, H. U. (1996). Habituation and sensitization of the acoustic startle response in rats: amplitude, threshold, and latency measures. *Neurobiol Learn Mem*, *66*(1), 67-79. doi:10.1006/nlme.1996.0044
- Pohjavaara, P., Telaranta, T., & Vaisanen, E. (2003). The role of the sympathetic nervous system in anxiety: Is it possible to relieve anxiety with endoscopic sympathetic block? *Nord J Psychiatry*, *57*(1), 55-60. doi:10.1080/08039480310000266
- Rachman, S. (1977). The conditioning theory of fear-acquisition: a critical examination. *Behav Res Ther*, *15*(5), 375-387.
- Radloff, L. S. (1977). The CES-D: A self-report symptom scale to detect depression in the general population. *Applied Psychological Measurement*, *1*(3), 385-401.
- Raskin, M. (1975). Decreased skin conductance response habituation in chronically anxious patients. *Biol Psychol*, *2*(4), 309-319. doi:10.1016/0301-0511(75)90039-3
- Ridderbusch, I. C., Richter, J., Yang, Y., Hoefler, M., Weber, H., Reif, A., . . . Straube, B. (2019). Association of rs7688285 allelic variation coding for GLRB with fear reactivity and exposure-based therapy in patients with panic disorder and agoraphobia. *Eur Neuropsychopharmacol*, *29*(10), 1138-1151. doi:10.1016/j.euroneuro.2019.07.133
- Rosen, J. B., Hitchcock, J. M., Sananes, C. B., Miserendino, M. J., & 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*(6), 817-825. doi:10.1037/0735-7044.105.6.817
- Rosen, J. B., & Schulkin, J. (1998). From normal fear to pathological anxiety. *Psychol Rev*, *105*(2), 325-350.
- Ross, L. E. (1961). Conditioned fear as a function of CS-UCS and probe stimulus intervals. *J Exp Psychol*, *61*, 271-273.
- Rothbaum, B. O., Kozak, M. J., Foa, E. B., & Whitaker, D. J. (2001). Posttraumatic stress disorder in rape victims: autonomic habituation to auditory stimuli. *J Trauma Stress*, *14*(2), 283-293. doi:10.1023/A:1011160800958
- Schaefer, N., Langhofer, G., Kluck, C. J., & Villmann, C. (2013). Glycine receptor mouse mutants: model systems for human hyperekplexia. *Br J Pharmacol*, *170*(5), 933-952. doi:10.1111/bph.12335

- Schmitz, A., & Grillon, C. (2012). Assessing fear and anxiety in humans using the threat of predictable and unpredictable aversive events (the NPU-threat test). *Nat Protoc*, 7(3), 527-532. doi:10.1038/nprot.2012.001
- Schulte-van Maaren, Y. W., Giltay, E. J., van Hemert, A. M., Zitman, F. G., de Waal, M. W., & Carlier, I. V. (2013). Reference values for anxiety questionnaires: the Leiden Routine Outcome Monitoring Study. *J Affect Disord*, 150(3), 1008-1018. doi:10.1016/j.jad.2013.05.031
- Schwaber, J. S., Kapp, B. S., Higgins, G. A., & Rapp, P. R. (1982). Amygdaloid and Basal Forebrain Direct Connections with the Nucleus of the Solitary Tract and the Dorsal Motor Nucleus. *Journal of Neuroscience*, 2(10), 1424-1438.
- Seligman, M. E. (1971). Phobias and Preparedness. *Behavior Therapy*, 2, 307-320.
- Shakespeare, W. (1564-1616). Retrieved from <https://www.aphorismen.de/zitat/2636>
- Shields, S. A., Macdowell, K. A., Fairchild, S. B., & Campbell, M. L. (1987). Is Mediation of Sweating Cholinergic, Adrenergic, or Both - a Comment on the Literature. *Psychophysiology*, 24(3), 312-319. doi:DOI 10.1111/j.1469-8986.1987.tb00301.x
- Smith, S. M., & Vale, W. W. (2006). The role of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in neuroendocrine responses to stress. *Dialogues Clin Neurosci*, 8(4), 383-395.
- Spence, K. W., & Runquist, W. N. (1958). Temporal effects of conditioned fear on the eyelid reflex. *J Exp Psychol*, 55(6), 613-616.
- Spielberger C.D., G. R. L., Lushene R.E. (1970). State-Trait Anxiety Inventory, Manual for the State-Trait Anxiety Inventory. *Palo Alto, Ca.: Consulting Psychologists Press*.
- Srebro, B. (2013). Looking back at Jerzy Konorski's book "Integrative Activity of the Brain" 45 years after. *Acta Neurobiol Exp (Wars)*, 73(4), 451-462.
- Straube, T., Mentzel, H. J., & Miltner, W. H. (2007). Waiting for spiders: brain activation during anticipatory anxiety in spider phobics. *Neuroimage*, 37(4), 1427-1436. doi:10.1016/j.neuroimage.2007.06.023
- Sullivan, G. M., Apergis, J., Bush, D. E., Johnson, L. R., Hou, M., & Ledoux, J. E. (2004). Lesions in the bed nucleus of the stria terminalis disrupt corticosterone and freezing responses elicited by a contextual but not by a specific cue-conditioned fear stimulus. *Neuroscience*, 128(1), 7-14. doi:10.1016/j.neuroscience.2004.06.015
- Swerdlow, N. R., Geyer, M. A., Vale, W. W., & Koob, G. F. (1986). Corticotropin-releasing factor potentiates acoustic startle in rats: blockade by chlordiazepoxide. *Psychopharmacology (Berl)*, 88(2), 147-152.
- Tarchanoff, J. (1890). Ueber die galvanischen Erscheinungen in der Haut des Menschen bei Reizungen der Sinnesorgane und bei verschiedenen Formen der psychischen Tätigkeit. *Pfluegers Archiv fuer die gesamte Physiologie des Menschen und der Thiere*, 46, 46-55.
- Thayer, J. F., Friedman, B. H., & Borkovec, T. D. (1996). Autonomic characteristics of generalized anxiety disorder and worry. *Biol Psychiatry*, 39(4), 255-266. doi:10.1016/0006-3223(95)00136-0
- Thoeringer, C. K., Henes, K., Eder, M., Dahlhoff, M., Wurst, W., Holsboer, F., . . . Wotjak, C. T. (2012). Consolidation of remote fear memories involves Corticotropin-Releasing Hormone (CRH) receptor type 1-mediated enhancement of AMPA receptor GluR1 signaling in the dentate gyrus. *Neuropsychopharmacology*, 37(3), 787-796. doi:10.1038/npp.2011.256
- Timpl, P., Spanagel, R., Sillaber, I., Kresse, A., Reul, J. M., Stalla, G. K., . . . Wurst, W. (1998). Impaired stress response and reduced anxiety in mice lacking a functional corticotropin-releasing hormone receptor 1. *Nat Genet*, 19(2), 162-166. doi:10.1038/520
- Valls-Sole, J., Rothwell, J. C., Goulart, F., Cossu, G., & Munoz, E. (1999). Patterned ballistic movements triggered by a startle in healthy humans. *J Physiol*, 516 (Pt 3), 931-938.

- Van Pett, K., Viau, V., Bittencourt, J. C., Chan, R. K., Li, H. Y., Arias, C., . . . Sawchenko, P. E. (2000). Distribution of mRNAs encoding CRF receptors in brain and pituitary of rat and mouse. *J Comp Neurol*, *428*(2), 191-212. doi:10.1002/1096-9861(20001211)428:2<191::aid-cne1>3.0.co;2-u
- Veraguth, O. (1909). *Das psychogalvanische Reflexphänomen*. Berlin: Karger.
- Villacres, E. C., Hollifield, M., Katon, W. J., Wilkinson, C. W., & Veith, R. C. (1987). Sympathetic nervous system activity in panic disorder. *Psychiatry Res*, *21*(4), 313-321.
- Vollebergh, W. A., Iedema, J., Bijl, R. V., de Graaf, R., Smit, F., & Ormel, J. (2001). The structure and stability of common mental disorders: the NEMESIS study. *Arch Gen Psychiatry*, *58*(6), 597-603.
- Vrana, S. R., Spence, E. L., & Lang, P. J. (1988). The startle probe response: a new measure of emotion? *J Abnorm Psychol*, *97*(4), 487-491.
- Walker, D. L., & Davis, M. (1997a). Anxiogenic effects of high illumination levels assessed with the acoustic startle response in rats. *Biol Psychiatry*, *42*(6), 461-471. doi:10.1016/S0006-3223(96)00441-6
- Walker, D. L., & Davis, M. (1997b). Double dissociation between the involvement of the bed nucleus of the stria terminalis and the central nucleus of the amygdala in startle increases produced by conditioned versus unconditioned fear. *Journal of Neuroscience*, *17*(23), 9375-9383.
- Walker, D. L., Miles, L. A., & Davis, M. (2009). Selective participation of the bed nucleus of the stria terminalis and CRF in sustained anxiety-like versus phasic fear-like responses. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, *33*(8), 1291-1308. doi:10.1016/j.pnpbp.2009.06.022
- Wallin, B. G. (1981). Sympathetic nerve activity underlying electrodermal and cardiovascular reactions in man. *Psychophysiology*, *18*(4), 470-476. doi:10.1111/j.1469-8986.1981.tb02483.x
- Wang, X. D., Chen, Y., Wolf, M., Wagner, K. V., Liebl, C., Scharf, S. H., . . . Schmidt, M. V. (2011). Forebrain CRHR1 deficiency attenuates chronic stress-induced cognitive deficits and dendritic remodeling. *Neurobiol Dis*, *42*(3), 300-310. doi:10.1016/j.nbd.2011.01.020
- Wang, X. D., Labermaier, C., Holsboer, F., Wurst, W., Deussing, J. M., Müller, M. B., & Schmidt, M. V. (2012). Early-life stress-induced anxiety-related behavior in adult mice partially requires forebrain corticotropin-releasing hormone receptor 1. *Eur J Neurosci*, *36*(3), 2360-2367. doi:10.1111/j.1460-9568.2012.08148.x
- Watson, D., Clark, L. A., & Tellegen, A. (1988). Development and validation of brief measures of positive and negative affect: the PANAS scales. *J Pers Soc Psychol*, *54*(6), 1063-1070.
- Weber, H., Richter, J., Straube, B., Lueken, U., Domschke, K., Schartner, C., . . . Reif, A. (2016). Allelic variation in CRHR1 predisposes to panic disorder: evidence for biased fear processing. *Mol Psychiatry*, *21*(6), 813-822. doi:10.1038/mp.2015.125
- Williams, K. M., Iacono, W. G., & Remick, R. A. (1985). Electrodermal activity among subtypes of depression. *Biol Psychiatry*, *20*(2), 158-162. doi:10.1016/0006-3223(85)90075-7
- Woody, S. R., & Teachman, B. A. (2000). Intersection of disgust and fear: Normative and pathological views. *Clinical Psychology-Science and Practice*, *7*(3), 291-311. doi:DOI 10.1093/clipsy/7.3.291
- Wu, Q. J., Yang, M. F., Hao, P. D., Yan, C. J., Du, C. J., Li, H. X., . . . Sun, S. Y. (2017). GLRB variants regulate nearby gene expression in human brain tissues. *Sci Rep*, *7*(1), 13326. doi:10.1038/s41598-017-13702-8
- Yeomans, J. S., Li, L., Scott, B. W., & Frankland, P. W. (2002). Tactile, acoustic and vestibular systems sum to elicit the startle reflex. *Neurosci Biobehav Rev*, *26*(1), 1-11.

APPENDIX

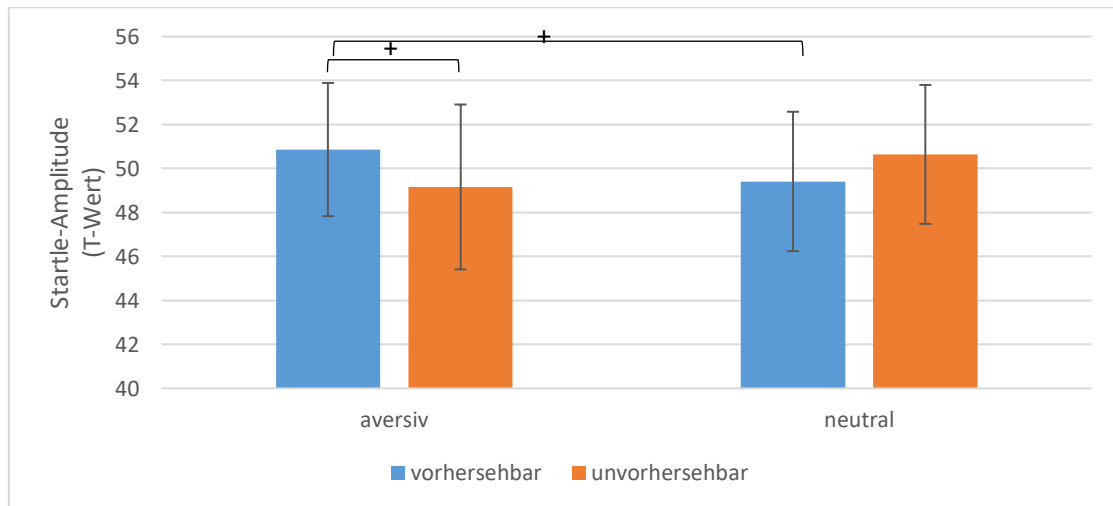


Abbildung 13 Mittelwerte und Standardabweichungen der normierten Startle-Amplituden bei den Frauen der *CRHRI*-Gruppe; $+ 0,05 < p \leq 0,1$.

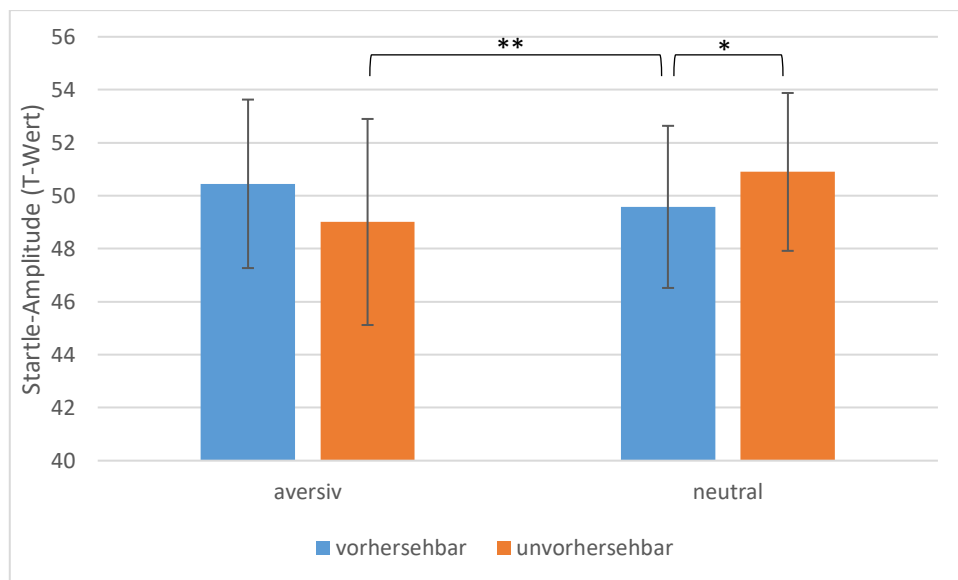


Abbildung 14 Mittelwerte und Standardabweichungen der normierten Startle-Amplituden im Gesamtteilnehmerkollektiv der *GLRB*-Gruppe.

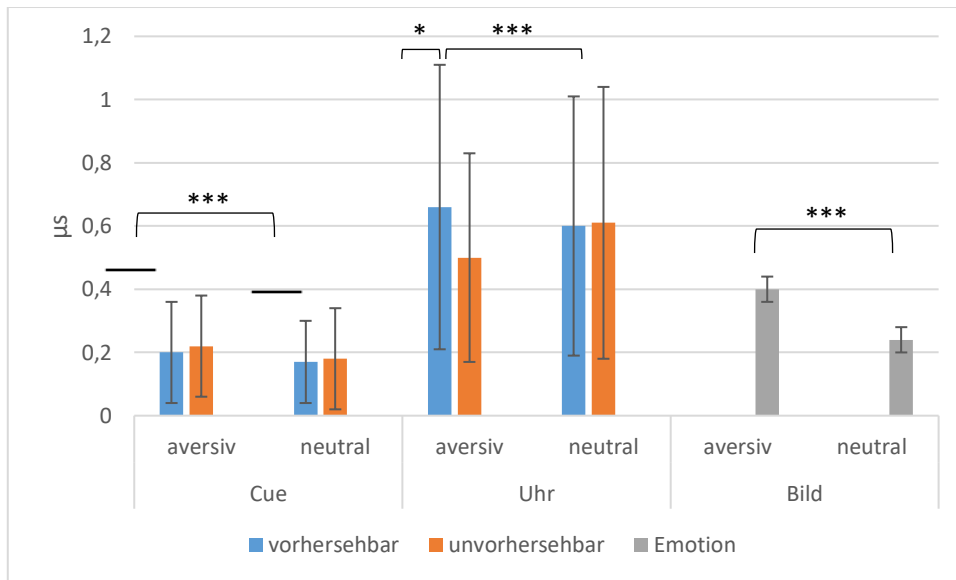


Abbildung 15 Mittelwerte und Standardabweichungen der EDA-Daten jeweils zum Zeitpunkt der Cue-, Uhr- und Bildpräsentationen der *GLRB*-Gruppe im Vergleich; * $p \leq 0,05$; *** $p \leq 0,001$.

I Abkürzungsverzeichnis

Im deutschen Sprachgebrauch geläufige Abkürzungen wurden in dieser Arbeit als bekannt vorausgesetzt und werden im Folgenden nicht gesondert aufgeführt.

µs	<i>Mikrosiemens</i>
ACTH	<i>Adrenocorticotropes Hormon</i>
ADS-K	<i>Allgemeine Depressionsskala Kurzversion</i>
BNST	<i>bed nucleus of stria terminalis</i>
CeA	<i>zentrales Kerngebiet der Amygdala</i>
CRH	<i>Corticotropin-Releasing-Hormon</i>
CRHR	<i>Corticotropin-Releasing-Hormon-Rezeptoren</i>
CRHR1	<i>Corticotropin-Releasing-Hormon-Rezeptor Subtyp 1</i>
EDA	<i>elektrodermale Aktivität</i>
EHI	<i>Edinburgh Handedness Inventory</i>
EMG	<i>Elektromyographie</i>
fMRT	<i>funktionelle Magnetresonanztomographie</i>
GLR	<i>Glycin-Rezeptor</i>
GLRB	<i>Bezeichnung des Gens für die beta-Untereinheit des Glycin-Rezeptors</i>
ICD – 10	<i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems; 10. Version</i>
ITI	<i>inter-trial-interval</i>
M	<i>Mittelwert</i>
n.s.	<i>nicht signifikant</i>
NPUNPU-Threat-Test	<i>Paradigma mit den Bedingungen N=neutral, P=predictable, U=unpredictable</i>
PANAS	<i>Positive (PA) and Negative (NA) Affekt Schedule</i>
PSWQ	<i>Penn State Worry Questionnaire</i>
SD	<i>Standardabweichung</i>
SNPs	<i>Single-Nucleotide-Polymorphisms</i>
STAI X1 und X2	<i>State (X1)-Trait (X2) Anxiety Inventory</i>
ZNS	<i>zentrales Nervensystem</i>

II Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Ablauf des Versuches, hier beispielhaft für Version 4: A=neutral, B=aversiv, orangene Uhr=vorhersehbar, blaue Uhr=unvorhersehbar.....	36
Abbildung 2 Versuchskabine: In dieser schallgedämpften Versuchskabine nahmen die Teilnehmenden Platz. Während des Versuchs wurde die Türe geschlossen und das Licht gelöscht.....	38
Abbildung 3 Zur Elektromyographie des Musculus orbicularis oculi wurden zwei Elektroden auf der Haut über dem Muskel angebracht (a). Die Elektrode über dem Mastoid diente als isolated ground (b). Die Ohrstöpsel dienten zur Präsentation der Startle-Stimuli und der Töne, die zu den Bildern abgespielt wurden (a+b). Zur Messung der Hautleitfähigkeit wurde auf der linken Hand je eine Elektrode über dem Thenar und dem Hypothenar angebracht (c). Eigene Abbildung. Die dargestellte Person ist die Autorin.....	40
Abbildung 4 Mittelwerte und Standardabweichungen der normierten Startle-Amplituden des Paradigmas; $+ 0,05 < p \leq 0,1$; * $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,01$	45
Abbildung 5 Differenzen der EDA-Mittelwerte und der Standardabweichungen des Paradigmas in μs (Mikrosiemens) in der Antizipationszeit; Δ Emotion = aversiv- neutral; Δ Vorhersehbarkeit = vorhersehbar-unvorhersehbar; *** $p \leq 0,001$	47
Abbildung 6 Mittelwerte und Standardabweichungen der EDA Daten des Paradigmas jeweils zum Zeitpunkt der Cue-, Uhr- und Bild-/Tonpräsentationen; $+ 0,05 < p \leq 0,1$ ** $p \leq 0,01$; *** $p \leq 0,001$	48
Abbildung 7 Mittelwerte und Standardabweichungen der Ratings in der Auswertung des Paradigmas; *** $p \leq 0,001$. Valenz: von 1 = positiv bis 9 = negativ, Arousal: von 1 = ruhig bis 9 = aufregend, Angst: von 1 = keine Angst bis 9 = starke Angst.....	49
Abbildung 8 Mittelwerte und Standardabweichungen der normierten Startle-Amplituden in aversiven und neutralen Bedingungen (gemittelt über die die beiden Bedingungen der Vorhersehbarkeit) in den CRHR1-Gruppen (a) sowie der Differenzen zwischen aversivem und neutralem Reiz (b); * $p \leq 0,05$. AA und AG = Risikogruppe; GG = Kontrollgruppe.....	52
Abbildung 9 Mittelwerte und Standardabweichungen der normierten Startle-Amplituden der Frauen in den aversiven und neutralen Bedingungen (gemittelt über die beiden Bedingungen der Vorhersehbarkeit) in den CRHR1-Gruppen (a) sowie der Differenzen zwischen aversivem und neutralem Reiz (b); * $p \leq 0,05$; AA und AG = Risikogruppe; GG = Kontrollgruppe.	53
Abbildung 10 Mittelwerte und Standardabweichungen der Differenzen zwischen aversivem und neutralem Reiz (gemittelt über die beiden Bedingungen der Vorhersehbarkeit) der normierten Startle-Amplituden in den GLRB-Gruppen; $+ 0,05 < p \leq 0,1$	58
Abbildung 11 EDA zur Präsentation des Cues: Mittelwerte und Standardabweichungen in aversiven und neutralen Bedingungen in den GLRB-Gruppen sowie der Differenzen zwischen aversivem und neutralem Reiz; * $p \leq 0,05$	60

Abbildung 12 Rating Angst: Mittelwerte und Standardabweichungen in aversiven und neutralen Bedingungen in den GLRB-Gruppen sowie der Differenzen zwischen aversivem und neutralem Reiz im Vergleich; + 0,05 < p ≤ 0,1 *p ≤ 0,05.	64
Abbildung 13 Mittelwerte und Standardabweichungen der normierten Startle-Amplituden bei den Frauen der CRHR1-Gruppe; + 0,05 < p ≤ 0,1.	
Abbildung 14 Mittelwerte und Standardabweichungen der normierten Startle-Amplituden im Gesamtteilnehmerkollektiv der GLRB-Gruppe.	
Abbildung 15 Mittelwerte und Standardabweichungen der EDA-Daten jeweils zum Zeitpunkt der Cue-, Uhr- und Bildpräsentationen der GLRB-Gruppe im Vergleich; * p ≤ 0,05; ***p ≤ 0,001.	

III Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Mittelwerte (M) und Standardabweichungen (SD) der einzelnen Fragebögen unserer Stichprobe.	34
Tabelle 2 Hinweise in den verschiedenen Versionen und ihre Bedeutung.	37
Tabelle 3 Mittelwerte und Standardabweichungen der normierten Startle-Amplituden des Paradigmas der einzelnen Bedingungen sowie der berechneten Differenzen.	45
Tabelle 4 Mittelwerte und Standardabweichungen der EDA-Daten des Paradigmas jeweils zum Zeitpunkt der Cue- und Uhrpräsentation. Letztere entspricht der Antizipationszeit.	46
Tabelle 5 Mittelwerte und Standardabweichungen der Ratings in der Auswertung des Paradigmas; *geschätzte Randmittel.	49
Tabelle 6 Mittelwerte und Standardabweichungen der normierten Startle-Amplituden in den aversiven und neutralen Bedingungen (gemittelt über die beiden Bedingungen der Vorhersagbarkeit) in den CRHR1-Gruppen sowie der Differenzen zwischen aversivem und neutralem Reiz.	51
Tabelle 7 Mittelwerte und Standardabweichungen der normierten Startle-Amplituden der Frauen in aversiven und neutralen Bedingungen (gemittelt über die beiden Bedingungen der Vorhersehbarkeit) in den CRHR1-Gruppen sowie der Differenzen zwischen aversivem und neutralem Reiz.	53
Tabelle 8 Mittelwerte und Standardabweichungen der normierten Startle-Amplituden der Frauen in den verschiedenen Bedingungen in den CRHR1-Gruppen.	54
Tabelle 9 Mittelwerte und Standardabweichungen der ausgewerteten Fragebögen für die CHRHR1-Gruppen.	56
Tabelle 10 Mittelwerte und Standardabweichungen der normierten Startle-Amplituden in den verschiedenen Bedingungen in der GLRB-Stichprobe sowie der berechneten Differenzen.	57
Tabelle 11 Mittelwerte und Standardabweichungen der normierten Startle-Amplituden in den aversiven und neutralen Bedingungen (gemittelt über die beiden Bedingungen der Vorhersehbarkeit) in den GLRB-Gruppen sowie der Differenzen zwischen aversivem und neutralem Reiz.	58

Tabelle 12 EDA zur Präsentation des Cues: Mittelwerte in aversiven und neutralen Bedingungen in den <i>GLRB</i> -Gruppen sowie der Differenzen zwischen aversivem und neutralem Reiz.....	59
Tabelle 13 Mittelwerte und Standardabweichungen der EDA-Daten jeweils zum Zeitpunkt der Cue- und Uhrpräsentation. Letztere entspricht der Antizipationszeit.....	61
Tabelle 14 Mittelwerte (M) und Standardabweichungen (SD) des Ratings in den verschiedenen Bedingungen in den <i>GLRB</i> -Gruppen; *geschätzte Randmittel.....	63
Tabelle 15 Rating Angst: Mittelwerte und Standardabweichungen in aversiven und neutralen Bedingungen in den <i>GLRB</i> -Gruppen sowie der Differenzen zwischen aversivem und neutralem Reiz.	63
Tabelle 16 Mittelwerte und Standardabweichungen der ausgewerteten Fragebögen für die <i>GLRB</i> -Gruppen.	64

IV Danksagung

Ein herzliches Dankeschön an Herrn Prof. Dr. Martin Herrmann für die Überlassung des Themas und die Betreuung der Arbeit. Sie haben mich in das wissenschaftliche Arbeiten eingeführt, das Interesse daran geweckt und während der Arbeit stets unterstützt. Danke für die immer konstruktive Kritik.

Ein weiterer Dank gilt den Mitarbeitern des Labors für Psychophysiologie und funktionelle Bildgebung der Klinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie des Universitätsklinikums Würzburg. Hierunter danke ich insbesondere Inge Gröbner, Stephanie Böhme und Julia Hooch für die Einarbeitung, Unterweisung in die Apparaturen und Auskunft bei Fragen jeglicher Art.

Danke an alle Probandinnen und Probanden, die sich für die Teilnahme an diesem Projekt bereit erklärt haben.

Danke an Frau Dr. med. Heike Renner für die Ermunterung zu Beginn und das Ausharren an meiner Seite über die Jahre hinweg und an ihre Töchter Johanna und Magdalena für das Ausleihen ihrer Französisch-Kenntnisse.

Ein besonderer Dank gilt meinem Bruder Nicolas und seiner Frau Erika für das gründliche Korrekturlesen und die mentale Unterstützung.

Der letzte und größte Dank geht an meine Eltern – Danke für alles!