

Aus dem Universitätsklinikum Münster  
Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie  
- Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. V. Arolt -

---

Angstsensitivität als Moderator des  
Geschlechtseffekts beim Emotions-potenzierten  
Startle-Reflex

INAUGURAL - DISSERTATION

zur

Erlangung des doctor medicinae

der Medizinischen Fakultät

der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von

Miriam Katherina Coordes

geb. Wosnitza

aus Herford

2016

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-  
Universität Münster

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Mathias Herrmann

1. Berichterstatter: Univ.-Prof. Dr. med. Volker Arolt

2. Berichterstatter: Univ.-Prof. Dr. Dr. med. Katharina Domschke, M.A. (USA)

Tag der mündlichen Prüfung: 11.11.2016

Aus dem Universitätsklinikum Münster

Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie

- Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. V. Arolt -

Referent: Univ.-Prof. Dr. med. Volker Arolt

Koreferentin: Univ.-Prof. Dr. Dr. med. K. Domschke, M.A. (USA)

### ZUSAMMENFASSUNG

#### Angstsensitivität als Moderator des Geschlechtseffekts beim Emotions-potenzierten Startle-Reflex

Coordes, Miriam Katherina

Angsterkrankungen gehören zu den häufigsten psychischen Störungen, wobei Frauen etwa doppelt so häufig betroffen sind wie Männer. Sie stellen für den individuellen Patienten wie auch auf einer gesamtgesellschaftlich-ökonomischen Ebene eine große Belastung dar. Diese Arbeit hatte daher zum Ziel, genetische, psychophysiologische, neuropsychologische und Geschlechts-assoziierte Faktoren in einem Mehrebenenmodell der Entstehung der komplex-genetischen Erkrankungen näher zu untersuchen.

Dazu wurden 53 gesunde Probanden (weiblich = 25, männlich = 28, Durchschnittsalter = 25,8 Jahre, Standardabweichung = 6,4) mittels des Emotions-potenzierten Startle-Paradigmas (emotionale Stimuli aus dem International Affective Picture System; IAPS) in Abhängigkeit des Adenosin A<sub>2A</sub> Rezeptor Gen (*ADORA2A*) 1976T>C (rs5751876) Polymorphismus, der Angstsensitivität (AS, ermittelt durch den Anxiety Sensitivity Index; ASI) und des Geschlechts der Probanden untersucht.

Neben dem zu erwartenden Haupteffekt für die Bildkategorie (größte Startle-Magnitude bei den unangenehmen und kleinste Magnitude bei den angenehmen Bildern) wurde eine signifikante Interaktion zwischen der Bildkategorie und Geschlecht und ebenfalls von Bildkategorie, Geschlecht und AS gefunden. Für den *ADORA2A* Risikogenotyp bestätigten sich weder Haupt- noch Interaktionseffekte. Die Rolle des Geschlechts (männliche Probanden) in Abhängigkeit von der Angstsensitivität (hohe AS) zeigte sich als signifikanter Haupteffekt für den Faktor Bildkategorie, die der Startle-Reaktion der Gesamtgruppe der Frauen entsprach.

Zusammenfassend gibt die vorliegende Pilotstudie erste Hinweise darauf, dass der Emotions-potenzierte Startle-Reflex von Faktoren wie Angstsensitivität und Geschlecht moderiert sein und eine Rolle bei zukünftigen Bemühungen um das Erstellen von prädiktiv nutzbaren Risikoprofilen für Angsterkrankungen einnehmen könnte. Gegebenenfalls sind so auf Basis der hier identifizierten und in Zukunft in unabhängigen großen Stichproben zu validierenden psychophysiologischen Risikomarker indizierte, d.h. sich gezielt an Personen mit einem erhöhten Risiko für Angsterkrankungen richtende präventive Maßnahmen denkbar, die Geschlechts-sensitiv z.B. eine Reduktion der Angstsensitivität zum Ziel haben.

Tag der mündlichen Prüfung: 11.11.2016

## Eidesstattliche Erklärung

Ich gebe hiermit die Erklärung ab, dass ich die Dissertation mit dem Titel:  
Angstsensitivität als Moderator des Geschlechtseffekts beim Emotions-potenzierten  
Startle-Reflex

in der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie des  
Universitätsklinikums Münster

unter Anleitung von: Univ.-Prof. Dr. Dr. med. K. Domschke, M.A. (USA)

1. selbstständig angefertigt,
2. nur unter Benutzung der im Literaturverzeichnis angegebenen Arbeit angefertigt und  
sonst kein anderes gedrucktes oder ungedrucktes Material verwendet,
3. keine unerlaubte fremde Hilfe in Anspruch genommen,
4. sie weder in der gegenwärtigen noch in einer anderen Fassung  
einer in- oder ausländischen Fakultät als Dissertation, Semesterarbeit,  
Prüfungsarbeit, oder zur Erlangung eines akademischen  
Grades, vorgelegt habe.

Ort, Datum

Katherina Coordes

# Inhalt

<b>1</b>	<b>Einleitung und Ziel der Arbeit</b> .....	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>Theoretischer Hintergrund</b> .....	<b>3</b>
2.1	<u>Angsterkrankungen</u> .....	3
2.1.1	Definition und Klinik .....	3
2.1.2	Epidemiologie .....	5
2.1.2.1	Geschlechtsaspekte bei Angsterkrankungen .....	6
2.1.3	Diagnostik und Therapie .....	7
2.1.4	Neurobiologie der Angst .....	9
2.1.4.1	Genetik der Angst.....	9
2.1.4.2	Neuroanatomie, -physiologie und -pathophysiologie der Angst .....	9
2.1.4.3	Geschlechts-spezifische Unterschiede in der Neuroanatomie und -biologie.....	11
2.1.4.4	Das Adenosinsystem .....	13
2.2	<u>Angstsensitivität</u> .....	15
2.2.1	Einführung.....	15
2.2.2	Angstsensitivitäts-Index (ASI).....	16
2.2.3	Angstsensitivität und Geschlecht .....	18
2.2.3.1	Geschlechts-Aspekte der Angst aus lerntheoretischer Sicht .....	19
2.2.3.2	Genetische Aspekte der Angstsensitivität .....	21
2.2.4	Das Konzept der Endophänotypen.....	21
2.2.4.1	Angstsensitivität (AS) als Endophänotyp.....	22
2.3	<u>Emotions-potenzierter Startle-Reflex</u> .....	23
2.3.1	Einführung.....	23
2.3.1.1	Affektive Modulation des Startle-Reflexes .....	25
2.3.2	Emotions-potenzierter Startle-Reflex und Angst .....	26
2.3.3	Emotions-potenzierter Startle-Reflex und Geschlecht.....	30
2.3.4	Emotions-potenzierter Startle-Reflex als Endophänotyp.....	33
<b>3</b>	<b>Problemstellung</b> .....	<b>34</b>
<b>4</b>	<b>Material und Methoden</b> .....	<b>35</b>

4.1	<u>Probanden</u> .....	35
4.1.1	Beschreibung der Stichprobe .....	35
4.1.2	Ein- und Ausschlusskriterien .....	35
4.2	<u>Studiendesign</u> .....	36
4.2.1	Einteilung der Studienpopulation mittels Genotypisierung .....	36
4.2.2	Einteilung der Studienpopulation mittels Angstsensitivitäts-Index .....	37
4.2.3	Verwendete objektive Messinstrumente: Emotions-potenziertes Startle-Paradigma.....	37
4.2.4	Verwendete Stimuli: International Affective Picture System (IAPS).....	39
4.2.5	Verwendete subjektive Messinstrumente: VAS und POMS.....	40
4.2.6	Verwendete Skalen zur Auswertung: Self-Assessment-Manikin (SAM) ...	40
4.2.7	Versuchsaufbau und -ablauf.....	41
4.3	<u>Auswertung</u> .....	44
4.3.1	Startle Auswertung.....	44
4.3.2	Statistische Auswertung .....	44
<b>5</b>	<b>Ergebnisse</b> .....	<b>45</b>
5.1	<u>Charakteristika der Stichprobe</u> .....	45
5.2	<u>Ergebnisse der Bildbewertung durch die Probanden</u> .....	46
5.2.1	Bewertung der Valenz der gezeigten Bilder .....	46
5.2.2	Bewertung von Arousal bei den gezeigten Bildern.....	46
5.2.3	Auswertung der Bildbetrachtungszeit .....	47
5.3	<u>Habituation der Startle-Magnituden</u> .....	47
5.4	<u>Auswertung von Haupt- und Interaktionseffekten</u> .....	48
5.4.1	Untersuchung des Haupteffekts Bildkategorie.....	48
5.4.2	Untersuchung der Haupt- und Interaktionseffekte der Zwischen-subjektfaktoren Geschlecht, <i>ADORA2A</i> Genotyp und Angstsensitivität .....	49
5.4.3	Interaktion von Bildkategorie, Geschlecht, <i>ADORA2A</i> Genotyp und Angstsensitivität auf die Startle-Modulation.....	49
5.4.3.1	Effekte in der Subgruppe Frauen.....	49
5.4.3.2	Effekte in der Subgruppe Männer .....	51
5.5	<u>Auswertung der subjektiven Messungen der Angst</u> .....	52
5.5.1	Auswertung der visuellen Analogskala (VAS) .....	52

5.5.2	Auswertung des Profile of Mood States (POMS) .....	53
<b>6</b>	<b>Diskussion</b> .....	<b>55</b>
6.1	Emotions-potenzierter Startle-Reflex .....	55
6.1.1	Genetische Effekte .....	55
6.1.2	Emotions-potenzierter Startle-Reflex als Endophänotyp .....	57
6.1.3	Geschlechts-spezifische Effekte.....	57
6.1.4	Einfluss der Angstsensitivität.....	59
6.2	Valenz und Arousal .....	62
6.3	Habituationseffekte .....	63
6.4	Subjektive Messungen der Angst .....	64
6.5	Limitationen der Studie .....	65
<b>7</b>	<b>Zusammenfassung und Ausblick</b> .....	<b>66</b>
<b>8</b>	<b>Literaturverzeichnis</b> .....	<b>69</b>
<b>9</b>	<b>Anhang</b> .....	<b>84</b>
9.1	Publikationen .....	84
9.2	Danksagung .....	85
9.3	Lebenslauf.....	86

## **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: Neuronale Schaltkreise der Angst.....	10
Abbildung 2: Deutsche Übersetzung des Angstsensitivitäts-Indexes.....	17
Abbildung 3: Reflexbahn des akustischen Startle-Reflexes.....	26
Abbildung 4: Studiendesign.....	38
Abbildung 5: SAM - Self-Assessment-Manikin.....	41
Abbildung 6: Bewertung von Valenz und Arousal je nach Bildkategorie.....	47
Abbildung 7: Habituation der Startle-Magnituden.....	48
Abbildung 8: Haupt- und Interaktionseffekte von den Faktoren Bildkategorie, Geschlecht und Angstsensitivität (AS).....	50
Abbildung 9: Interaktionseffekt von Bildkategorie und Angstsensitivität in der Subgruppe der männlichen Probanden.....	51
Abbildung 10: Interaktionseffekte der Faktoren Zeitpunkt und Angstsensitivität.....	52

## **Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1: Klassifikation der Angststörungen im ICD-10.....	5
Tabelle 2: Epidemiologie der Angststörungen.....	6
Tabelle 3: Charakteristika der Stichprobe.....	45

## Abkürzungsverzeichnis

5-HT1A	Serotonin 1A Rezeptor
5-HTTLPR	serotonin-transporter-linked polymorphic region
A <sub>2A</sub>	Adenosinrezeptor A2
AC	Adenylylcyclase
ADORA2A	Adenosin A2A Rezeptor Gen
ADP	Adenosindiphosphat
AS	Angstsensitivität
ASAT	Anxiety Sensitivity Amelioration Training
ASERT	Anxiety Sensitivity Education and Reduction Training
ASI	Angstsensitivitäts-Index
ATP	Adenosintriphosphat
BAS	Behavioral Activation System
BDI-II	Beck Depression Inventory-II
BIS	Behavioral Inhibition System
CCK-B	Cholezystokinin-B-Rezeptor
COMT	Catechol-O-Methyltransferase Gen
DFS-D	Dysfunktionale Selbstaufmerksamkeitsskala
DNA	Deoxyribonucleic acid
DRD-2	Dopaminrezeptor-D2 Gen
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
EKG	Elektrokardiogramm
EMG	Elektromyogramm
fMRI	Functional magnetic resonance imaging
GABA <sub>A</sub>	Gamma-aminobutyric acid A Rezeptor
HA	Harm Avoidance
IAPS	International Affective Picture System
ICD	International Statistical Classification of Diseases
ITI	Intertrial-Intervall
kDA	Kilodalton
KVT	Kognitive Verhaltenstherapie
M.	Musculus
MINI	Mini International Neuropsychiatric Interview

Mm.	Musculi
MAO-A	Monoaminoxidase A
mRNA	Messenger Ribonucleinsäure
MRT	Magnetresonanztomographie
Ncl.	Nucleus
Ncll.	Nuclei
NPSR1	Neuropeptide S receptor 1
PAG	Periaquäduktales Grau
PET	Positronen-Emissionstomographie
POMS	Profile of Mood States
SAM	Self-Assessment-Manikin
SFB-TRR	Transregio-Sonderforschungsbereich
SNP	Single Nucleotide Polymorphism
SSRI	Selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer
SNRI	Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer
TPH	Tryptophanhydroxylase
TZA	Trizyklische Antidepressiva
VAS	Visuelle Analogskala
Vgl.	Vergleiche
WHO	World Health Organisation

## 1 Einleitung und Ziel der Arbeit

Angsterkrankungen gehören mit einer 12-Monatsprävalenz von etwa 14% (Wittchen *et al.*, 2011; Kessler *et al.*, 2005b) und einer Geschlechtsverteilung von Frauen zu Männern von 2:1 (Jacobi *et al.*, 2004) zu den häufigsten psychischen Störungen. Sie sind somit nicht nur für den individuell Betroffenen, sondern auch gesamtgesellschaftlich durch die entstehenden Behandlungskosten und den Ausfall an Arbeitskraft von besonderer Bedeutung (Olesen *et al.*, 2012).

Daher gibt es ein großes Bestreben, die komplexe Pathogenese dieser heterogenen Störungsbilder besser zu verstehen, um in weiterer Zukunft individuelle und mehrdimensionale therapeutische Ansätze sowohl pharmakologisch als auch psychotherapeutisch weiterentwickeln zu können.

Bei der komplexen Interaktion aus neurobiologischen Faktoren und psychosozialen Komponenten gibt es bei der Entstehung von Angsterkrankungen eine polygen determinierte Heritabilität, die je nach Störungsbild zwischen 30 und 68% liegt (Hettema *et al.*, 2001).

Hierbei lassen sich bestimmte genetische Risikofaktoren abgrenzen. So wurde z.B. der 1976T>C (rs5751876) Polymorphismus im Adenosin A<sub>2A</sub> Rezeptor-Gen (*ADORA2A*) auf Chromosom 22q11.23 als eine Risikovariante für die Panikstörung identifiziert (Deckert *et al.*, 1998). Geschlechts-spezifische Assoziationsbefunde liegen für verschiedene Kandidatengene wie das Catechol-O-Methyltransferase Gen (*COMT*) vor, das v.a. bei Frauen das Risiko für Panikstörung zu beeinflussen scheint (Domschke *et al.*, 2007; Domschke *et al.*, 2004). Da aber die Identifikation einzelner Polymorphismen in Kandidatengen bislang noch keine hohe Varianzaufklärung erlaubt, rückt zunehmend das Modell der sogenannten Endophänotypen in den Fokus des wissenschaftlichen Interesses. Dieses Konzept geht davon aus, dass Angsterkrankungen – wie andere komplex-genetische Erkrankungen auch - aus verschiedensten neurobiologischen und neuropsychologischen Merkmalen bestehen und damit eine heterogene Entität darstellen, was die Identifikation der zugrundeliegenden genetischen Risikofaktoren erschwert. Von der Berücksichtigung von einzelnen, enger definierten neurobiologischen und neuropsychologischen Merkmalen, d.h. Endophänotypen bei genetischen Assoziationsstudien erwartet man sich eine robustere Identifikation von genetischen Risikofaktoren (Zobel und Maier, 2004; Gottesman und Gould, 2003). Dabei hat sich gezeigt, dass die Angstsensitivität, wie durch den Angstsensitivitäts-Index abgebildet (Alpers und Pauli, 2001), heritabel ist (Stein *et al.*, 1999) sowie als Risikofaktor einen hohen prädikativen Wert für Angsterkrankungen, insbesondere die Panikstörung besitzt und somit als geeigneter Endophänotyp für die Panikstörung gelten kann (McNally, 2002).

Vor diesem Hintergrund wurden in der vorliegenden Arbeit gesunde Probanden, die durch die Erfassung der Angstsensitivität in hoch- bzw. niedrig-Risikogruppen unterteilt sowie für den 1976T>C (rs5751876) Polymorphismus im Adenosin A<sub>2A</sub> Rezeptor-Gen (*ADORA2A*) genotypisiert wurden, auf eine möglicherweise Geschlechts-spezifische emotionale Wahrnehmung im Rahmen eines Emotions-potenzierten Startle-Reflex-Paradigmas hin untersucht.

# Teil I

---

## 2 Theoretischer Hintergrund

### 2.1 Angsterkrankungen

#### 2.1.1 Definition und Klinik

Angst gehört zu den physiologischen Mechanismen des Menschen, die im Laufe der Evolution das Überleben sicherten (Bandelow und Wedekind, 2006). Durch Angst ist es möglich, bedrohliche Situationen wahrzunehmen und entsprechend darauf zu reagieren, um sich vor Gefahren zu schützen (Scherer und Kuhn, 2002).

Durch die evolutionäre Anpassung lassen sich die Typen der Angst, wie wir sie heute kennen, z.T. erklären (Nesse, 1990). Eine starke Angstreaktion auf potenziell gefährliche Situationen oder Objekte, wie beispielsweise vor giftigen Tieren (z.B. Spinnen oder Schlangen), auch gegebenenfalls mit häufigeren Fehlalarmen, bot durch das Überleben einen Selektionsvorteil (Nesse, 2001).

Von einer Angststörung wird erst dann gesprochen, wenn Symptome der Angst ohne adäquaten Auslöser oder zu stark im Verhältnis zur auslösenden Ursache auftreten, übermäßig lang andauern, mit relevanten Beeinträchtigungen einhergehen und einen individuellen Leidensdruck verursachen (Dilling *et al.*, 1991).

Die Einteilung und Diagnostik der Angsterkrankungen erfolgt in den Klassifikationssystemen ICD-10 (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, WHO; (Dilling *et al.*, 1991)) und DSM-5 (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, American Psychiatric Association; 2013).

Die Störungsbilder unterscheiden sich grob in zwei Formen: Die „gerichteten“, d.h. objekt-/situationsspezifischen Angsterkrankungen (Agoraphobie, Spezifische Phobien, Soziale Phobie) mit einer benennbaren angstausslösenden Ursache und die „anderen Angststörungen“ (Generalisierte Angststörung, Panikstörung), die objekt-/situationsungebunden auftreten.

Häufig kommt es auch zur Komorbidität mehrerer Angststörungen oder mit anderen psychischen Erkrankungen (Kessler *et al.*, 2005b), wie z.B. Depressionen oder Substanzmittelmissbrauch (Alkohol, Drogen, Medikamente).

Zu den im ICD-10 klassifizierten Angsterkrankungen gehören im Einzelnen:

#### Agoraphobie

Die Agoraphobie (ICD-10 F 40.0) tritt mit (ICD-10 F 40.01) oder ohne Panikstörung (ICD-10 F 40.00) auf. Dabei handelt es sich um Angst vor öffentlichen Plätzen, vor

Menschenmengen oder auch davor alleine zu verreisen. Diese Ängste können zu einem ausgeprägten Vermeidungsverhalten (Margraf und Schneider, 2009) mit deutlicher Einschränkung der Lebensqualität führen. Bei Konfrontation mit der angstausslösenden Situation kommt es zu unterschiedlichen körperlichen und psychischen Symptomen der Angst, die sich bis zu einer Panikattacke hin steigern können.

### Soziale Phobie

Ängste, die bei der Sozialen Phobie (ICD-10 F 40.1) auftreten, sind mit Situationen verbunden, in denen sich der Betroffene einer Beobachtung oder Bewertung ausgesetzt fühlt. Dabei handelt es sich z.B. um die Angst vor dem Sprechen in einer Gruppe oder überhaupt im Mittelpunkt der Aufmerksamkeit anderer zu stehen und sich dabei peinlich zu verhalten oder lächerlich zu machen. Die Furcht vor Kritik bei niedrigem Selbstwertgefühl spielt hierbei häufig eine Rolle. Auch bei diesem Störungsbild kann es zur Vermeidung dieser angstausslösenden Situationen mit sozialem Rückzug kommen. Symptome treten schon in der Erwartung einer bevorstehenden angstausslösenden Situation auf, vorwiegend in Form von Schwitzen, Zittern und Erröten (Kapfhammer, 2008). Die Soziale Phobie manifestiert sich häufig in der zweiten bis vierten Lebensdekade (Kessler *et al.*, 2005), und es kann teilweise anamnestisch eine ausgeprägte Schüchternheit im Kindesalter erhoben werden.

### Spezifische Phobien

Bei den Spezifischen Phobien (ICD-10 F 40.2) handelt es sich um Ängste vor ganz bestimmten Objekten wie z.B. Spinnen, Schlangen, Ratten als Tierphobien, aber auch vor Blut und Spritzen oder bestimmten Situationen, wie Angst vor engen Räumen oder großen Höhen (Scherer und Kuhn, 2002). Da Menschen, die an spezifischen Phobien leiden, zum Teil die Möglichkeit haben, den angstausslösenden Situationen ohne größere Konsequenzen aus dem Weg zu gehen, können diese ihren Alltag überwiegend angstfrei und ohne größere Einschränkung der Lebensqualität bewältigen. Erst wenn die angstausslösenden Situationen oder Objekte nicht mehr durch Vermeidung bewältigt werden können und damit zu psychosozialen Einschränkungen führen, begeben sich die Betroffenen in ärztliche Behandlung (Hamm, 2007).

### Panikstörung

Die Panikstörung (ICD-10 F 41.0), auch als episodisch paroxysmale Angst bezeichnet, ist im Wesentlichen durch wiederkehrende plötzliche Panikattacken gekennzeichnet, die nicht auf eine bestimmte Situation oder einen spezifischen Auslöser bezogen sind. Panikattacken entwickeln sich typischerweise innerhalb von Minuten mit starken Angstgefühlen und vegetativen körperlichen Begleitsymptomen und können in seltenen Fällen bis zu Stunden andauern. Hierbei kommt es häufig sekundär zur Angst „verrückt“ zu werden oder sterben zu müssen (Margraf und Schneider, 2009). Die somatischen Beschwerden können stark im Vordergrund stehen, weshalb diese häufig

den Anlass geben sich z.T. notfallmäßig in medizinische Behandlung zu begeben. Symptome wie Herzrasen, Zittern, Schwindel, Entfremdungsgefühle (Derealisation, Depersonalisation), gastrointestinale Symptome wie Übelkeit und Erbrechen, Atemnot, Druck- oder Engegefühl in der Brust sind dabei typisch (Dilling *et al.*, 1991). Nach einer Panikattacke entsteht oft eine große Erwartungsangst davor eine erneute Panikattacke zu erleiden („antizipatorische Angst“). Daraus kann sich das Vermeiden von Situationen wie z.B. von Menschenmengen ergeben, in der ein Rückzug oder Hilfestellung während einer Panikattacke unmöglich sind, woraus sich eine Agoraphobie entwickeln kann (Zwanzger und Deckert, 2007).

### Generalisierte Angststörung

Im Gegensatz zur Panikstörung kommt es bei der Generalisierten Angststörung (ICD-10 F 41.1) zu anhaltenden Symptomen. Hierbei leiden Betroffene unter einer generellen ängstlichen Anspannung mit vegetativer Übererregbarkeit und Begleiterscheinungen wie Kopfschmerzen, chronischer Muskelverspannung und Schlafstörungen mit einer Dauer von mindestens sechs Monaten. Die Ängste beinhalten vor allem Sorgen und Befürchtungen bzgl. alltäglicher Ereignisse, Familie, Partnerschaft, Finanziellem oder Beruflichem. Da diese Sorgen weit über das realistische Maß hinausgehen, spricht man von einer pathologischen Sorge (Zubrängel und Linden, 2008). Die Sorgen werden dabei als unkontrollierbar empfunden.

**Tabelle 1: Klassifikation der Angststörungen nach ICD-10**

<b>Agoraphobie</b>	F 40.0
- mit Panikstörung	F 40.01
- ohne Panikstörung	F 40.00
<b>Soziale Phobie</b>	F 40.1
<b>Spezifische (isolierte) Phobien</b>	F 40.2
<b>Panikstörung</b> (episodisch paroxysmale Angst)	F 41.0
<b>Generalisierte Angststörung</b>	F 41.1

### **2.1.2 Epidemiologie**

Angsterkrankungen zählen mit einer 12-Monatsprävalenz von 14% (Wittchen *et al.*, 2011) zu den häufigsten psychischen Störungen.

In der Analyse einer großen Anzahl an internationalen Studien zur Prävalenz von Angsterkrankungen durch Wittchen und Kollegen in 2011 zeigten sich für die oben vorgestellten einzelnen Angststörungen folgende 12-Monatsprävalenzen: Agoraphobie (ICD-10 F 40.00): 2,0%, Soziale Phobie (ICD-10 F 40.1): 2,3%, Spezifische Phobien (ICD-10 F 40.2): 6,4%, Panikstörung (ICD-10 F 41.0): 1,8%, Generalisierte Angststörung (ICD-10 F 41.1): 2,5% (Wittchen *et al.*, 2011; siehe Tab. 2).

**Tabelle 2: Epidemiologie der Angststörungen**

<b>Angststörungen nach ICD-10</b>	<b>12-Monatsprävalenz in %</b>	<b>Verhältnis von Frauen zu Männern</b>
<b>Agoraphobie</b>	2,0	3,1:1
<b>Soziale Phobie</b>	2,3	2,0:1
<b>Spezifische Phobien</b>	6,4	2,4:1
<b>Panikstörung</b>	1,8	2,5:1
<b>Generalisierte Angststörung</b>	2,5	2,1:1

Legende zu Tab. 2: modifiziert nach Wittchen *et al.*, 2011.

### **2.1.2.1 Geschlechtsaspekte bei Angsterkrankungen**

Insgesamt sind Frauen mehr als doppelt so häufig betroffen wie Männer (Wittchen *et al.*, 2011; Somers *et al.*, 2006; Jacobi *et al.*, 2004) was aber je nach Störungsbild variiert (Bekker und van Mens-Verhulst, 2007). Bei der Agoraphobie ist das Verhältnis betroffener Frauen zu Männern 3,1:1, bei der Sozialen Phobie 2,0:1, bei den Spezifischen Phobien 2,4:1, bei der Panikstörung 2,5:1 und bei der Generalisierten Angststörung 2,1:1 (Wittchen *et al.*, 2011; siehe Tab. 2).

Anhand der Sozialen Phobie untersuchten Turk und Kollegen den Einfluss des Geschlechts auf die Erkrankung. In allen untersuchten Aspekten der Sozialphobie konnte hier eine erhöhte Angst im Kollektiv der Frauen im Vergleich zu Männern nachgewiesen werden (Turk *et al.*, 1998). Eine Frauen-wendige Prävalenz von Angsterkrankungen zeigte auch eine großangelegte Studie von Bourdon und Kollegen: Der Fokus dieser Studie lag auf dem Phänotyp der Agoraphobie ergänzt durch den Komplex der „einfachen Phobien“, wofür 18.572 Personen im Rahmen des ECA Community Survey befragt und untersucht wurden (Bourdon *et al.*, 1988). Entgegen den oben dargestellten Studienergebnissen von Turk ließ sich in der Untersuchung der spezifischen Angsterkrankungen bzw. Phobieformen die Frauen-Wendigkeit lediglich für die Agoraphobie und die einfachen Phobien, nicht jedoch für die Soziale Phobie

nachweisen (Bourdon *et al.*, 1988). Die Prävalenz lag bei Frauen bezogen auf die einfachen Phobien 2,04fach und bezogen auf die Agoraphobie 2,57fach höher als bei Männern. Fredrikson *et al.* untersuchten gezielt den Faktor Angst in ihrer Studie zu Geschlechtsaspekten der Phobien (Fredrikson *et al.*, 1996). Angst wurde hierbei als dreidimensionales Geschehen mittels der visuellen Analogskala untersucht. Auch hier zeigte sich ein signifikant häufigeres Auftreten von Angst bei Frauen gegenüber Männern (Fredrikson *et al.*, 1996). Die Ergebnisse der Studie von Fredrikson *et al.* veranschaulichen zudem, welche Formen der Angst oder vielmehr welche Angstobjekte beim jeweiligen Geschlecht signifikant häufiger auftraten. Die Angst vor Tieren, insbesondere vor Spinnen und Schlangen war mit 32,6% bei Frauen fast doppelt so hoch wie bei Männern, bei welchen diese Ängste nur mit 17,6% auftraten (Fredrikson *et al.*, 1996). Insgesamt lag die Angststrategie in der Fredrikson-Studie bei allen untersuchten Items bei Frauen höher als bei Männern, auch wenn es Items wie beispielsweise die Zahnarztphobie gab, bei denen die Geschlechts-spezifischen Unterschiede weniger stark ausgeprägt waren wie bei anderen Items. Ebenso zeigten sich unterschiedliche Ausprägungen der Angst innerhalb der jeweiligen Geschlechtspopulation, wenn man die angstauslösenden Objekte den einzelnen Altersstufen zuordnete. So war die Rate der Flugangst bei jungen Frauen niedriger als bei älteren Frauen, wohingegen die jüngeren Frauen eine signifikant höhere Angst vor Spritzen zeigten (Fredrikson *et al.*, 1996).

### **2.1.3 Diagnostik und Therapie**

Nach Ausschluss von möglichen somatischen Ursachen für eine Angsterkrankung mittels Blutuntersuchungen, Funktionsdiagnostik und Bildgebung erfolgt die Diagnose durch gründliche Anamneseerhebung und Beurteilung des psychopathologischen Befundes anhand der Diagnoseschemata ICD-10 oder DSM-5. Organische Ursachen für die Symptome einer Angsterkrankung können z.B. Schilddrüsenfunktionsstörungen, Karzinoid, Phäochromozytom, Insulinom mit Hypoglykämien, Herzrhythmusstörungen oder Angina pectoris sein (Zwanzger und Schneider, 2012).

Die Therapie von Angststörungen besteht aus Psychotherapie, Pharmakotherapie oder der Kombination von Psycho- und Pharmakotherapie und hat sich in zahlreichen Studien als effektiv erwiesen (Deacon und Abramowitz, 2004; Bandelow *et al.*, 2008; siehe auch aktuelle Deutsche S3-Leitlinie zur Behandlung von Angststörungen: Bandelow *et al.*, 2014).

Als psychotherapeutisches Verfahren zeigt die kognitive Verhaltenstherapie (KVT) bei Angststörungen positive Effekte (Ruhmland und Margraf, 2001; Landon und Barlow, 2004). Zu den verhaltenstherapeutischen Techniken zählen hierbei die psychoedukative Vermittlung von Wissen über das Störungsmodell mit Entstehung und Aufrechterhaltung des Angstkreislaufs sowie Identifikation individueller dysfunktionaler Gedanken und Stressoren, eine kognitive Restrukturierung und eine anschließende stufenweise Exposition. Dadurch kann eine Löschung oder Reduktion

der Angstreaktion erreicht werden. Bei der Generalisierten Angststörung zeigt zudem das Erlernen und Einsetzen von Entspannungstechniken positive Wirkung (Zwanzger und Schneider, 2012).

Die Pharmakotherapie wird besonders bei höherem Schweregrad, Komorbiditäten mit anderen psychischen Erkrankungen und Neigung zur Chronifizierung als wichtige zweite Säule der Behandlung durchgeführt (Zwanzger und Schneider, 2012). Diese zeigt gute Effekte bei der Agoraphobie, der Sozialen Phobie, der Panikstörung und der Generalisierten Angststörung. Der Einsatz bei Spezifischer Phobie hat dagegen keinen Benefit gezeigt, weshalb diese ausschließlich psychotherapeutisch mittels Reiz-Expositionsverfahren behandelt wird (Hamm, 2009; Bandelow *et al.*, 2014).

In der Pharmakotherapie kommen unterschiedliche Substanzen aus der Gruppe der Antidepressiva, insbesondere selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) oder Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI), Antikonvulsiva (Pregabalin) und kurzfristig auch Benzodiazepine zum Einsatz.

Im Einzelnen haben sich bei der Agoraphobie mit Panikstörung Antidepressiva aus der Gruppe der selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI), wie z.B. Escitalopram oder aus der Gruppe der selektiven Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI), wie Venlafaxin (Bandelow *et al.*, 2008), als wirkungsvoll erwiesen.

Sie besitzen ein günstiges Nebenwirkungsprofil und erzeugen keine Abhängigkeit. Teilweise kann es zu Beginn der Behandlung zu einer Verschlimmerung der Symptome kommen, worüber der Patient sorgfältig aufgeklärt werden sollte. Ebenso, dass es im Durchschnitt zwei bis vier Wochen dauern kann, bis sich eine Wirkung einstellt. Zur Abmilderung der Symptome kann anfangs überlappend ein Benzodiazepin (Kapfhammer, 2008), wie z.B. Lorazepam verabreicht werden, was im Akutfall gute Wirkung zeigt (Susman und Klee, 2005). Allerdings kann es bei längerer Einnahme zu einer Abhängigkeitsentwicklung kommen, weshalb Benzodiazepine nur vorübergehend zur Anwendung kommen dürfen.

Auch trizyklische Antidepressiva (TZA) wie Clomipramin oder Imipramin besitzen eine gute Wirkung bei der Agoraphobie und Panikstörung, sind aber aufgrund ihres ungünstigeren Nebenwirkungsprofils nur Mittel zweiter Wahl (Bandelow *et al.*, 2008).

Um einem Rückfall vorzubeugen, sollte die Einnahme des Medikamentes nach Remission noch weitere sechs bis zwölf Monate weiter geführt werden.

Die Soziale Phobie spricht ebenfalls gut auf die Behandlung mit Antidepressiva wie SSRI oder SNRI sowie auf Moclobemid als Monoaminoxidase A Hemmer an (Zwanzger und Schneider, 2012; Westenberg, 2009).

In der Behandlung der Generalisierten Angststörung werden auch vorwiegend Antidepressiva aus der Gruppe der SSRI oder SNRI eingesetzt (Davidson, 2009). Hierzu zählen vor allem die Substanzen Paroxetin, Sertralin, Venlafaxin und Duloxetin. Zudem ist der Calcium-Kanalmodulator Pregabalin zugelassen und sehr gut wirksam (Kasper *et al.*, 2009; Hidalgo *et al.*, 2007).

## **2.1.4 Neurobiologie der Angst**

### **2.1.4.1 Genetik der Angst**

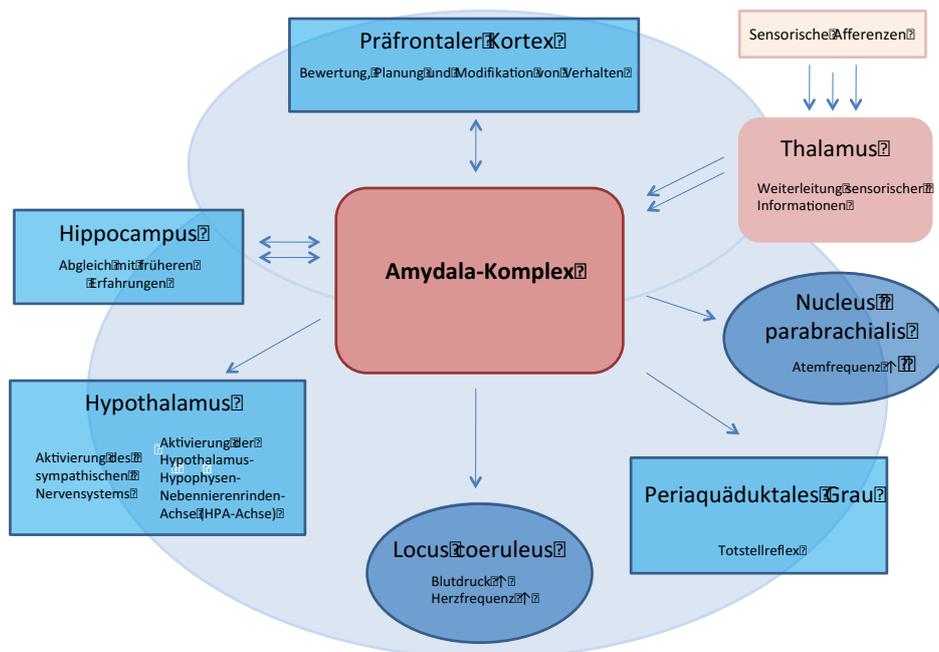
Klinisch-genetische Studien zeigen eine Aggregation von Angsterkrankungen in Familien. So fanden Familienstudien, welche die Häufigkeit des Auftretens einer Erkrankung bei Familienangehörigen im Vergleich zu nichterkrankten Personen untersuchen, bei Angehörigen ersten Grades von Patienten mit Panikstörung ein etwa 3- bis 5-fach höheres Erkrankungsrisiko als in der Allgemeinbevölkerung (Horwath *et al.*, 1995; Maier *et al.*, 1993; Hettema *et al.*, 2001). In Zwillingsstudien, die die sogenannte Konkordanz, d.h. das gemeinsame Vorliegen der Erkrankung bei beiden Zwillingen, zwischen eineiigen Zwillingen und zweieiigen Zwillingspaaren vergleichen, wurden für Angsterkrankungen 2- bis 3-fach erhöhte Konkordanzraten bei eineiigen im Vergleich zu zweieiigen Zwillingen beschrieben. Daraus wurde in einer Meta-Analyse die Heritabilität für Angsterkrankungen mit 30-68% beziffert, wobei die verbleibende Varianz durch individuelle Umweltfaktoren wie z.B. belastende Lebensereignisse erklärt wird (Hettema *et al.*, 2001).

Hettema und Kollegen untersuchten 2005 in einer großangelegten Zwillingsstudie mit über 5.000 Zwillingspaaren die Heritabilität von Angsterkrankungen und ihren häufigen Komorbiditäten (Hettema *et al.*, 2005). Des Weiteren wurden Umweltfaktoren betrachtet, die an der Ausprägung einer Angsterkrankung beteiligt gewesen sein könnten. Ziel der Untersuchung war es eine Aufklärung über die zugrundeliegenden genetischen oder umweltbedingten Risikofaktoren anhand der Komorbiditäten von Angststörungen zu erhalten. Dabei konnten Hettema und Kollegen zeigen, dass sich zwei Gruppen von Angsterkrankungen ergaben, bei denen jeweils eine gemeinsame genetische Grundlage vermutet wurde, die für die entsprechenden Angsterkrankungen prädisponierten. Die erste Gruppe umfasste Angsterkrankungen wie die Generalisierte Angststörung, die Agoraphobie und die Panikstörung, während sich in der zweiten Gruppe die spezifischen Phobien wiederfanden (Hettema *et al.*, 2005). Dabei lieferte diese Studie trotz unterschiedlicher Prävalenz der aufgetretenen Angsterkrankungen bei Männern und Frauen keinen Geschlechts-spezifischen Effekt der Heritabilität (Hettema *et al.*, 2005).

### **2.1.4.2 Neuroanatomie, -physiologie und -pathophysiologie der Angst**

Die Amygdala ist eine zentrale Regulationsstelle im Angstnetzwerk mit Verknüpfungen zu weiteren subkortikalen und kortikalen Hirnregionen (Präfrontaler Kortex, Hippocampus, Locus coeruleus, Hypothalamus, Periaquäduktales Grau (PAG), Nucleus

parabrachialis und Thalamus (Gorman *et al.*, 2000), die für die Angstreaktionen, das emotionale Gedächtnis und die Bewertung der vermeintlichen Gefahrensituation zuständig sind (Davis und Whalen, 2001). Anatomisch ist sie als mandelförmiger Kern zwischen Hippocampus und den Basalganglien im medialen Temporallappen lokalisiert.



**Abb. 1: Neuronale Schaltkreise der Angst vereinfacht und modifiziert nach Gorman *et al.*, 2000**

Die Verarbeitung von afferenten sensorischen angstrelevanten Stimuli erfolgt über den Amygdala-Komplex in Verknüpfung mit neuronalen Zentren für die überlebenswichtige Schutzreaktion (Hypothalamus, Locus Coeruleus, Periaquäduktales Grau etc.) sowie über Verknüpfungen mit dem Hippocampus und kortikalen Strukturen zum Abgleich mit früheren Erfahrungen und einer übergeordneten Verarbeitung mit Möglichkeit zur modifizierten Reaktion.

Die Angstreaktion entsteht durch sensorisch aufgenommene Reize (z.B. visuell oder viszerosensorisch) über eine komplexe Verschaltung des Angstnetzwerkes. Dabei kommt es in Gefahrensituationen zur Aktivierung eines schnellen sowie eines langsamen Notfallschaltkreises.

Der schnelle Weg („low road“) führt unter Umgehung des Kortex zu einer überlebenswichtigen Schutzreaktion, bevor die Bedrohung überhaupt bewusst wird (Gorman *et al.*, 2000). Hierbei kommt es, durch Verschaltungen der Amygdala mit z.B. dem Locus coeruleus und dem Hypothalamus zum Anstieg von Herzfrequenz, Blutdruck, Atemfrequenz und Ausschüttung von Katecholaminen durch Aktivierung der

Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (HPA-Achse) zur Vorbereitung auf die motorische Fluchtreaktion (Bandelow und Wedekind, 2006).

Im Rahmen des langsamen Schaltkreises („high road“) kommt es durch enge Verknüpfungen der Amygdala mit dem Hippocampus und kortikalen Rindengebieten zum Abgleich mit Vorerfahrungen und damit zu einer Bewertung der Gefahrensituation (Gorman *et al.*, 2000). Dies ermöglicht dann eine angepasste Reaktion mit möglicher Entwarnung.

Bei der Untersuchung von Angststörungen konnte gezeigt werden, dass es zu einer erhöhten Aktivität der Amygdala und Fehlregulation im Zusammenspiel mit dem Präfrontalen Kortex kommt (Etkin und Wager, 2007). Dabei wird angenommen, dass die reduzierte Aktivität des Präfrontalen Kortex zur Enthemmung der Amygdala führt (Etkin und Wagner, 2007).

#### **2.1.4.3 Geschlechts-spezifische Unterschiede in der Neuroanatomie und -biologie**

Der markanteste Geschlechts-spezifische Unterschied in der Neuroanatomie ist der Größenunterschied der Amygdala. Goldstein und Kollegen zeigten 2001 in einer Neuroimaging-Studie mit 48 gesunden Probanden, dass bezogen auf die Gesamtgröße des Hirnvolumens die Amygdala der männlichen Studienteilnehmer ein größeres Volumen aufwies. Ebenso zeigte sich ein größerer Hypothalamus der männlichen im Vergleich zu den weiblichen Probanden (Goldstein *et al.*, 2001).

Hinweise auf Geschlechts-spezifische Aktivitäts- und Verarbeitungsunterschiede des Amygdala-Komplexes, welche möglicherweise auf unterschiedliche Sexual-Hormonrezeptordichte in den betreffenden Hirnregionen zurückzuführen sind, wurden ebenfalls gefunden (Goldstein *et al.*, 2001; Hamann, 2005).

Auf dimensionaler Ebene wurden von Yamasue und Kollegen (2008) 183 gesunde Probanden beiderlei Geschlechts untersucht. Hierbei fielen bei den Untersuchten mit einer erhöhten Ängstlichkeit, hier durch harm avoidance (HA) abgebildet, sowohl Veränderungen auf, die beide Geschlechter betrafen als auch solche, die eine ausgeprägte Geschlechtsspezifität zeigten (Yamasue *et al.*, 2008). Eine regionale Reduktion der grauen Substanz im Bereich des Hippocampus war bei beiden Geschlechtern mit einer erhöhten Ängstlichkeit assoziiert. Daneben ging ein reduziertes regionales Volumen im linksanterioren präfrontalen Kortex spezifisch bei Frauen mit einer erhöhten „harm avoidance“ einher (Yamasue *et al.*, 2008). Die Zusammenhänge zwischen der Interaktion des Hippocampus und der Amygdala und dem emotionalen Gedächtnis ist unumstritten (Yamasue *et al.*, 2008). Damit erklärt sich, warum Veränderungen in diesen Strukturen zu Veränderungen der Ängstlichkeit einer Person führen, geht man davon aus, dass diese auch von lerntheoretischen Aspekten abhängig ist. Dass diese ebenso eine Geschlechtsspezifität aufweisen, veranschaulichten die Studien von Tranel (2005) und Canli (2002). Tranel konnte nachweisen, dass der

anteriore Bereich des ventromedialen präfrontalen Kortex Geschlechts-spezifische Unterschiede aufweist, was sich klinisch in unterschiedlichen emotionalen und sozialen Dysfunktionen zeigte (Tranel *et al.*, 2005). Auch in der Studie von Canli zeigten Frauen nach Aktivierung des anterioren cingulären Kortex andere Ausprägungen hinsichtlich ihrer emotionalen und sozialen Reaktionen als Männer (Canli *et al.*, 2002). Butler und Kollegen konnten durch das Neuroimaging nachweisen, dass vor allem frontale und limbische Regionen für die Geschlechts-spezifischen Reaktionen und die Ausbildung Geschlechts-spezifischer negativer Emotionen verantwortlich sind (Butler *et al.*, 2005). Bei Frauen waren angstassoziiert insbesondere der anteriore cinguläre Kortex, die rechte Inselregion und der superiore mediodorsale Hirnstamm aktiviert (Butler *et al.*, 2005). Gleichzeitig stellte sich eine Korrelation zwischen der Höhe der Aktivität im anterioren cingulären Kortex der Frau und der Angst dar. Bei den Männern waren vor allem der rechte superiore frontale Gyrus und der linke postzentrale Gyrus mit einer höheren Aktivität assoziiert (Butler *et al.*, 2005). Neben diesen signifikanten Unterschieden in der Aktivität der einzelnen Hirnregionen unter einem angstassoziierten Stimulus lagen keine signifikanten Unterschiede in der Struktur dieser Regionen bei beiden Geschlechtern vor (Butler *et al.*, 2005). Zu anderen Resultaten kam die Studie von Hamann, nachdem die Amygdala sich auch strukturell zwischen den beiden Geschlechtern unterscheidet, was sich u.a. in einer Amygdala größeren Volumens des Mannes gegenüber der Frau zeigt (Hamann, 2005).

Bezogen auf die Interaktion des anterioren cingulären Kortex mit der Amygdala und dem limbischen System als Modulatoren der Emotionsverarbeitung und dessen Beziehung zur Integration und Reaktionsgeneration auf externe und interne Reize scheinen die Ergebnisse darauf hinzudeuten, dass gerade bei Frauen diese Achse wesentlich für die Reaktion auf angstassoziierte Stimuli verantwortlich ist und möglicherweise die höhere Ängstlichkeit des weiblichen Geschlechts begründet. Daneben war die Aktivität der Amygdala als zentraler Bereich der Angstkonditionierung in der Studie von Butler bei beiden Geschlechtern gleich stark ausgeprägt, was von den Autoren dahingehend interpretiert wurde, dass der Amygdala eine stabile phylogenetische Stellung zukommt und sie evolutionsbiologisch zu einem geschlechtsunabhängigen Bereich macht (Butler *et al.*, 2005). Dass andere Autoren wie z.B. Canli und Cahill jedoch Geschlechts-spezifische Veränderungen in der Amygdala nachweisen konnten (Canli *et al.*, 2002; Cahill *et al.*, 2001) lässt sich hypothetisch durch die Plastizität des Gehirns erklären, die auch im Bereich der Amygdala zu einer Ausbildung neuerer neuronaler Strukturen führt, deren Aktivität sich von den phylogenetisch alten Strukturen der Amygdala deutlich unterscheiden (Butler *et al.*, 2005). Genauer untersucht wurde die Amygdala in der Studie von Cahill aus dem Jahr 2004, wo die Aktivität der Amygdala in einer Population gesunder Individuen beiderlei Geschlechts nach einem emotionalen Stimulus bestimmt wurde. Cahill legte die bekannte Lateralisation der Amygdala seiner Studie zugrunde (Cahill *et al.*, 2004). Die Ergebnisse zeigten, dass es unter Betrachtung der

Lateralisation der Amygdala, anders als bei Butler nachgewiesen, durchaus Geschlechts-spezifische Unterschiede in der Reaktion auf emotionale Stimuli gibt (Cahill *et al.*, 2004). Wies bei den männlichen Testpersonen vor allem die rechtsseitige Amygdala eine stärkere Aktivierung auf emotionale Stimuli auf, so war es bei den weiblichen Testpersonen die linksseitige Amygdala (Cahill *et al.*, 2004). Wie bereits Canli in seiner Studie aus dem Jahr 2002 zeigte (Canli *et al.*, 2002), waren diese Unterschiede nur bei starken Stimuli zu beobachten. Davon ausgehend, dass angstassoziierte Stimuli solche starken Stimuli darstellen, kann im Umkehrschluss postuliert werden, dass die Geschlechts-spezifische Ausprägung der Angst in der unterschiedlichen Aktivierung der Amygdalaregion bei Männern und Frauen begründet ist. Dies wird ergänzt durch die Ergebnisse von Canli, nach denen Frauen eine signifikant bessere Erinnerungsfunktion für emotional gefärbte Ereignisse aufweisen als Männer (Canli *et al.*, 2002). Damit führt die höhere Erinnerungsfunktion der weiblichen Amygdala zu einer vermehrten Speicherung auch angstassoziiertes Erlebnisse. Killgore und Kollegen konnten in ihrer Studie an 19 gesunden Testpersonen beiderlei Geschlechts aufzeigen, dass gerade die linksseitige Amygdala für die Verarbeitung angstassoziiertes Stimuli verantwortlich ist (Killgore *et al.*, 2001). Ebenso ist nach Killgore *et al.* der dorsolaterale präfrontale Kortex Geschlechts-spezifischen Veränderungen unterworfen, die bezogen auf das zunehmende Lebensalter mit einer abnehmenden Signalintensität dieses Bereiches bei Männern und einer zunehmenden Signalintensität bei Frauen einhergeht (Killgore *et al.*, 2001). Schienle *et al.* untersuchten in diesem Zusammenhang die hämodynamischen Veränderungen in der Amygdala unter der Applikation von angstassoziierten Stimuli bei Männern und Frauen. Obwohl die Hämodynamik der Amygdala bei beiden Geschlechtern ähnlich war, wiesen Männer unter Präsentation von gewaltzeigenden Bildern eine stärkere hämodynamische Veränderung sowohl im Bereich der Amygdala als auch im Bereich des fusiformen Gyrus, die nach den Autoren Ausdruck der Geschlechtsspezifität sein können (Schienle *et al.*, 2005).

Zur weiteren Aufklärung der komplexen Beziehung zwischen den Unterschieden in der strukturellen Neuroanatomie und deren funktionellen Aspekten zwischen den Geschlechtern bedarf es noch weiterer Untersuchungen.

#### **2.1.4.4 Das Adenosinsystem**

##### Adenosin und Adenosinrezeptoren

Adenosin ist ein Nukleosid und besteht aus der Purinbase Adenin, welche mit einer  $\beta$ -D-Ribose verbunden ist. Es kommt sowohl in den energiereichen Verbindungen Adenosintriphosphat (ATP) und Adenosindiphosphat (ADP) als auch als Signalmolekül in vielen Regionen des Körpers vor.

Adenosin wirkt an membranständigen P1-Purinorezeptoren als Agonist über stimulierende oder hemmende G-Proteine. Es sind aktuell vier Subtypen von

Adenosinrezeptoren ( $A_1$ ,  $A_{2A}$ ,  $A_{2B}$  und  $A_3$ ) bekannt (Olah und Stiles, 1995), die sich durch die Art der gekoppelten G-Proteine, ihre Affinität zu Adenosin und ihre jeweilige Expression in verschiedenen Geweben unterscheiden (Dunwiddie und Masino, 2001).

Im Fokus des Interesses im Zusammenhang mit Angststörungen steht der Adenosinrezeptor-Subtyp  $A_{2A}$  (ADORA2A). Der G-Protein-gekoppelte ADORA2A Rezeptor besteht aus 412 Aminosäuren, hat ein Molekulargewicht von 45kDa und eine Tertiärstruktur mit sieben transmembranären Regionen. Die Enden bestehen aus einem extrazellulären Aminoterminus und einem intrazellulären Carboxyterminus (Jaakola *et al.* 2008).

Bindung an den ADORA2A Rezeptor bewirkt über  $G_s$ -Proteine eine Stimulation der Adenylylcyclase (AC), was wiederum zu einem intrazellulären cAMP-Anstieg führt (Fredholm *et al.*, 2011). Daneben werden aber auch cAMP-unabhängige Effekte, wie eine Interaktion mit dem Dopamin-D2-Rezeptor beschrieben, welche die Affinität von Dopamin zum Rezeptor verändert (Fuxe *et al.*, 2007). Außerdem werden auch Interaktionen des Adenosin  $A_{2A}$  Rezeptors mit weiteren Transmittersystemen berichtet, die zu einer veränderten Freisetzung von z.B. Acetylcholin, Glutamat oder GABA führen (Sebastião und Ribeiro, 2009).

Der Adenosin  $A_{2A}$  Rezeptor wird im Gehirn vor allem im Nucleus Caudatus, Putamen und Nucleus Accumbens exprimiert.

#### Polymorphismus im Adenosin $A_{2A}$ Rezeptor-Gen (ADORA2A)

Kodiert wird der Adenosin  $A_{2A}$  Rezeptor durch ein Gen auf dem langen Arm des Chromosoms 22 (q11.23). Das ADORA2A-Gen besteht aus drei Exons und zwei Introns.

Molekulargenetische Assoziationsstudien zeigen einen Zusammenhang zwischen der Panikstörung und dem T Allel des Einzelnukleotid-Polymorphismus („single nucleotide polymorphism“, SNP) 1976T>C (rs5751876) (Deckert *et al.*, 1998; Hamilton *et al.*, 2004; Hohoff *et al.*, 2010).

#### Effekte von Koffein am Adenosin $A_{2A}$ Rezeptor

Koffein als die weltweit verbreitetste psychoaktive Substanz (Fredholm, 1995), wirkt am Adenosin  $A_{2A}$  Rezeptor als kompetitiver Antagonist und reduziert so die müdigkeitsfördernde Wirkung von Adenosin (Biaggioni *et al.*, 1991).

Bei Konsum von niedrigen Dosen Koffein treten meist verstärkte Konzentrations- und Leistungsfähigkeit sowie gehobene Stimmung und allgemeines Wohlbefinden auf (Lieberman *et al.*, 1987). Es kann jedoch auch, insbesondere bei Konsum höherer Dosen oder nach längerer Koffeinabstinenz, zu unangenehmen Gefühlen wie Angst oder Ruhelosigkeit bis hin zu Schlaflosigkeit kommen (Alsene *et al.*, 2003). Die koffeininduzierte Angst zeigte sich in Provokationsuntersuchungen verstärkt bei

homozygoten *ADORA2A* 1976T Allelträgern (Childs *et al.*, 2008), bei hohen Dosen (450 mg) aber auch unabhängig vom Genotyp.

## **2.2 Angstsensitivität**

### **2.2.1 Einführung**

Angstsensitivität steht im Kontext von Gefahr- und Angsterwartung. Per Definition verbergen sich hinter der Angstsensitivität die vom Menschen angenommenen schädlichen Konsequenzen, die sich aus der Gefahr- und Angsterwartung bei körperlichen Angst-assoziierten Empfindungen und den zugehörigen Emotionen ergeben (Reiss, 1991; Kemper *et al.*, 2009). Angstsensitivität (AS) ist je nach Prädisposition des Individuums unterschiedlich ausgeprägt und wird nach Reiss als stabiles Persönlichkeitsmerkmal verstanden. Eine Studie von Ehlers aus dem Jahr 1993 konnte zeigen, dass vor allem Patienten mit Angststörungen, wie beispielsweise der Panikstörung, ein erhöhtes Maß an Angstsensitivität gegenüber gesunden Individuen zeigen (Ehlers, 1993). Zudem zeigen Kinder chronisch angsterkrankter Eltern ein erhöhtes Maß an Angstsensitivität, wenn eines oder beide Elternteile dem Kind vermitteln, dass jedwede Form körperlicher Symptome negativ und damit angstbesetzt sind (Ehlers, 1993). Je mehr diese Negativinszenierung bewusst oder unbewusst innerhalb der Familie gelebt wird und je mehr auch die Symptome und Körpererscheinungen des Kindes als etwas negatives und pathologisches bewertet werden, umso mehr schien die Angstsensitivität beim Kind unterhalten und forciert (Ehlers, 1993; Watt *et al.*, 1998). Watt und Kollegen konnten jedoch nachweisen, dass der Ausbildung einer erhöhten bzw. pathologisch erhöhten Angstsensitivität weniger von der Erlernung und Übernahme angstassoziierter Symptome durch die Kinder abhängig ist als vielmehr von der Übernahme einer katastrophisierenden Interpretation auftretender Körpersymptome (Watt *et al.*, 1998). Beiden Interpretationen der Entstehung der Angstsensitivität liegt assoziatives Lernen in Form einer klassischen Konditionierung zugrunde. Anders beschreiben McNally und Kollegen die Entstehung der Angstsensitivität (McNally *et al.*, 2009). Sie gehen von einer multifaktoriellen Genese der Angstsensitivität aus, die sich u.a. aus biologischen, und damit partiell genetischen, und lerntheoretischen Faktoren zusammensetzt.

In Bezug auf Angsterkrankungen propagierte Ehlers, dass Angstsensitivität unter Patienten mit Angststörungen signifikant erhöht und damit eine Folge der Angststörung ist (Ehlers, 1998), während sie von Taylor und Cox sowie Watt und Kollegen als ein ätiologischer Faktor in der Entstehung einer Angststörung angesehen wird (Taylor und Cox, 1998; Watt *et al.*, 1993).

Schon zuvor legten Untersuchungen nahe (Donnell und McNally, 1990; Reiss, 1991), dass Angststörungen wie die Panikstörung Folge einer erhöhten Angstsensitivität sind. Die derzeitige Auffassung ist übereinstimmend, dass eine erhöhte bzw. hohe Angstsensitivität einen Vulnerabilitätsfaktor zur Ausbildung einer Angststörung

darstellt (Schneider *et al.*, 2009). Insbesondere für die Panikstörung und die Agoraphobie wurde eine erhöhte Angstsensitivität als signifikanter Vulnerabilitätsfaktor gefunden (McNally, 2002; Ginsburg und Drake, 2000; Hayward *et al.*, 2000). Unterstrichen wurde diese Auffassung weiterhin durch die Studien von Maller und Reiss sowie Schmidt und Kollegen, in welchen sich die Angstsensitivität als prognostischer Faktor für die Ausbildung einer Panikstörung darstellte (Maller und Reiss, 1992; Schmidt *et al.*, 1997).

### **2.2.2 Angstsensitivitäts-Index (ASI)**

Mit Hilfe des Angstsensitivitäts-Index (ASI) wird die Höhe der Angstsensitivität gemessen. Außerdem ist es mit Hilfe des Angstsensitivitäts-Index möglich, zwischen unterschiedlichen Angststörungen zu differenzieren (Reiss und Havercamp, 1996).

Über viele Jahre hinweg war der 16-Items umfassende ASI, der 1986 von Reiss und Kollegen entwickelt wurde (Reiss *et al.*, 1986; Peterson und Reiss, 1992), Standard in der Messung der Angstsensitivität. Die Items umfassten hierbei Fragen, um sowohl die realen als auch die angenommenen Konsequenzen, die sich aus der Angst ergeben, zu messen. Zu den Konsequenzen gehören die Angst selbst, körperliche Erkrankungen, geistige Erkrankungen, die Bloßstellung und der Kontrollverlust. Die Antworten des Patienten werden auf einer 5-Punkte-Skala mit den Werten 0 bis 4 abgebildet und umfassen die Bewertungen sehr wenig (0), ein wenig (1), etwas (2), stark (3) und sehr stark (4) (siehe Abb.2).

Der Angstsensitivitäts-Index, der sich auf 16 Items begründet und ein eindimensionales Konzept abbildet, berücksichtigt nach Taylor und Zinbarg und Kollegen die hierarchische Struktur und damit die vorliegenden Faktoren niederer Ordnung nicht ausreichend (Zinbarg *et al.*, 1997; Taylor und Cox, 1998). Vor diesem Hintergrund konzipierten Zinbarg und Kollegen eine Lösung, die eine hierarchische Struktur mit den drei replizierbaren Faktoren 1) Bedenken hinsichtlich körperlicher Folgen, 2) Bedenken hinsichtlich sozialer Folgen und 3) Bedenken kognitiver Folgen beinhaltet (Taylor, 1998). Hierin bildete sich die Angstsensitivität gut ab (Zinbarg und Barlow, 1996; Zinbarg *et al.*, 1997). Dabei umfassten zehn von sechzehn Fragen den Faktor 1) Bedenken hinsichtlich körperlicher Folgen, während auf die Faktoren 2) und 3) jeweils drei Items entfielen. Diese unausgewogene Repräsentation der drei Faktoren führte nach wachsender Kritik dazu, dass Taylor und Cox eine Revision des ASI erarbeiteten (ASI-R), die 36 Items und entsprechende Subklassen umfasst (Taylor und Cox, 1998). Daneben wies der ASI-R bessere psychometrische Eigenschaften auf als der ursprüngliche ASI (Deacon *et al.*, 2003).

## Angstsensitivitäts-Index (ASI)

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

**Abb. 2:** Deutsche Übersetzung des Angstsensitivitäts-Index (Alpers und Pauli, 2001; Reiss *et al.*, 1986)

In einer Studie an 155 Patienten kristallisierten sich mit Hilfe des ASI-R vier Faktoren niedriger Ordnung heraus, zu denen die Angst vor respiratorischen Symptomen, die Angst vor kardialen Symptomen, die Angst vor öffentlich sichtbaren Angstreaktionen und die Angst vor kognitiven Funktionseinbußen gehörten (Taylor und Cox, 1998). Es zeigte sich in dieser Studie, dass Patienten mit Panikstörung den höchsten Score im Angstsensitivitäts-Index erzielten, gefolgt von Patienten mit anderen Angststörungen. Gesunde Probanden zeigten den niedrigsten Score, was sowohl die Effektivität des ASI-R nachwies als auch die hierarchische Struktur der Angstsensitivität untermauerte (Taylor und Cox, 1998).

Nach Kritik über die weniger stabilen Faktoren im ASI-R revidierten Taylor und Kollegen den ASI 2007 erneut und stellten den Angstsensitivitäts-Index-3 mit drei robusten Faktoren vor (Taylor *et al.*, 2007). Dieser erwies sich als valide und gut replizierbar. Des Weiteren war auch eine Differenzierung verschiedener Angsterkrankungen mittels ASI-3 möglich, was Reiss und Taylor (Taylor *et al.*, 1991; Reiss und Havercamp, 1996; Kemper *et al.*, 2009) schon früher beschrieben hatten. Zudem wurden verschiedene Formen des ASI für Erwachsene und Kinder entwickelt (Schneider *et al.*, 2009). Der von Schneider und Kollegen entwickelte ASI für Kinder und Jugendliche in deutscher Sprache geht auf den ASI von Reiss und Kollegen aus dem Jahr 1986 zurück. Den ursprünglichen 16 Items wurden zwei weitere Items hinzugefügt. Anders als bei der 5-Punkte-Skala im ASI der Erwachsenen werden die Antworten hier nur in drei Kategorien (nie, manchmal, häufig) eingeteilt, wonach sich ein Gesamtscore von 18 bis 54 Punkten ergeben kann (Schneider *et al.*, 2009).

Da es sich in der aktuell vorliegenden Studie um eine Studie an erwachsenen Probanden handelt, soll auf die Spezifitäten des ASI für Kinder und Jugendliche nicht weiter eingegangen werden. Jedoch soll seine Anführung verdeutlichen, dass die Messung der Angstsensitivität über den Angstsensitivitäts-Index eine hohe Aussagekraft hinsichtlich des Vorliegens bzw. der Ausbildung von Angsterkrankungen und insbesondere der Panikstörung auch über die Lebensspanne hat (Schneider *et al.*, 2009). Zudem verdeutlicht auch der für Kinder und Jugendliche entwickelte ASI die hierarchische Struktur der Angstsensitivität, indem er vier Faktoren niedriger Ordnung abbildet (Schneider *et al.*, 2009).

### **2.2.3 Angstsensitivität und Geschlecht**

Untersuchungen des Angstsensitivitäts-Index ergaben in verschiedenen Studien (Armstrong und Khawaja, 2002; Stewart *et al.*, 1997; Gater *et al.*, 1998; Halbreich, 2003; Bakhla *et al.*, 2013), dass es Geschlechts-spezifische Aspekte der Angstsensitivität zu geben scheint.

Stewart *et al.* untersuchten gezielt die Unterschiede der Angstsensitivität zwischen Männern und Frauen. Hierfür untersuchten die Autoren 818 Individuen beiderlei Geschlechts, wovon 65% Frauen und 35% Männer waren, mittels des 16 Items

umfassenden Angstsensitivitäts-Indexes (ASI). Dabei ergaben sich Geschlechtsspezifische Unterschiede hinsichtlich der drei untersuchten Faktoren niedriger Ordnung wie unter 2.2.2 erwähnt. Die Score-Werte der untersuchten Frauen waren in den physiologischen Faktoren höher als in den sozialen und psychologischen Faktoren. Bei Männern hingegen waren vor allem die Werte im Bereich der sozialen und psychologischen Faktoren höher. Somit spiegelt sich die Geschlechtsspezifität der Angstsensitivität auch im Angstsensitivitäts-Index wider (Stewart *et al.*, 1997). Hier wird das Zusammenspiel neurobiologischer und kognitiver Prozesse deutlich, welche die Angstsensitivität bestimmen und zu einem womöglich Geschlechts-sensitiven Merkmal machen (Gater *et al.*, 1998; Halbreich, 2003).

Bakhla und Kollegen untersuchten den Zusammenhang von Angst und Geschlecht anhand eines Studienkollektivs, welches sich aus Schülern zusammensetzte. Grundlage der Studie war die Zunahme der Angststörungen unter Schülern, die von Bakhla *et al.* mit einer Prävalenz von 8% angegeben wurden (Bakhla *et al.*, 2013). Insgesamt untersuchten Bakhla und Kollegen 146 Schüler. Von diesen waren 55% männlich und 45% weiblich. Die verschiedenen Kategorien der Angst und die Angstsensitivität, die in der Studie analysiert wurden, waren allesamt im weiblichen Studienkollektiv signifikant erhöht. Neben genetischen Aspekten, die diese Geschlechtsspezifität bedingen können (siehe Jang *et al.*, 1999; vgl. weiter unten Kapitel 2.2.3.2), machten Bakhla vor allem die Geschlechterrolle und den damit verbundenen Stress für die ausgeprägten Unterschiede in der Ausprägung von Angst und Angsterkrankungen bei weiblichen Schülern verantwortlich (Bakhla *et al.*, 2013).

### **2.2.3.1 Geschlechts-Aspekte der Angst aus lerntheoretischer Sicht**

Der Geschlechtsaspekt der Angst wie auch der Angstsensitivität wurde auch von Helbig-Lang und Kollegen validiert und mit den Risikofaktoren zur Ausbildung einer Angststörung korreliert (Helbig-Lang *et al.*, 2011). Zugrunde wurden dem kognitiv-behaviorale Modelle gelegt, die sich mit der Erklärung angstbezogener Vermeidungsstrategien beschäftigen. Damit analysierten Helbig-Lang und Kollegen nicht nur die Angstsensitivität der Probanden sondern auch deren Folge, die sich in einem Sicherheitsverhalten widerspiegelt. Demnach führt eine erhöhte Angstsensitivität zu einem abnormen Sicherheitsverhalten, welche jedoch nicht Verhältnis zu realen Gefahren oder Bedrohungen stehen (Helbig-Lang *et al.*, 2011). Da die Angstsensitivität und die pathologische Angst als solche bei Helbig-Lang und Kollegen aus psychologischer Sicht analysiert wurden, ist auch die Interpretation der Pathogenese der Angststörung psychologisch geprägt. Es zeigte sich, dass verschiedene Erklärungsmodelle zur Ausbildung der erhöhten Angstsensitivität und der Angststörungen existieren. Neuroanatomische Erklärungsmodelle versuchen die Verstärkung des Vermeidungsverhaltens und damit die Verstärkung der Angststörung im Sinn von neuronalen Verstärkerprozessen zu verifizieren. Hierbei wird zwischen einem Behavioral Inhibition System (BIS) und einem Behavioral Activation System (BAS) unterschieden. Das Behavioral Activation System geht mit einer positiven

Verstärkung und folglich mit einer Abnahme der Angst und des Vermeidungsverhaltens sowie mit einer Zunahme des Annäherungsverhaltens einher (Helbig-Lang *et al.*, 2011). Da es in der vorliegenden Studie jedoch um die Angstsensitivität und deren Einflussfaktoren geht, wird auf das Behavioral Activation System nicht näher eingegangen. Anders verhält es sich mit dem Behavioral Inhibition System. Das Behavioral Inhibition System steuert auf neuronaler Ebene die Erwartung einer potentiellen Bestrafung (Helbig-Lang *et al.*, 2011). Hierdurch werden über Verstärkermechanismen sowohl das Vermeidungsverhalten als auch die Angstsensitivität aufrechterhalten, während sie gleichzeitig zur Ausprägung einer Disposition für die Ausbildung einer Angsterkrankung beitragen. Vor allem das o.g. Behavioral Inhibition System hat maßgeblichen Einfluss auf die Verstärkung und die Ausbildung der Prädisposition (Helbig-Lang *et al.*, 2011). Dieser Zusammenhang war auch bei Kindern zu verzeichnen, bei denen eine hohe Sensitivität des Behavioral Inhibition System mit einer klinischen Ängstlichkeit positiv korreliert ist (Helbig-Lang *et al.*, 2011). Daneben analysierten Helbig-Lang und Kollegen auf dieser Ebene auch den Einfluss der Geschlechtsspezifität. Hier wurde das weibliche Geschlecht mit einer höheren Angstsensitivität korreliert gefunden. Anders als die oben aufgeführten Studien versuchten Helbig-Lang und Kollegen auch die Geschlechts-spezifischen Unterschiede der Angst mit Hilfe psychologischer Modelle zu erklären. Bezogen auf die erhöhte Angstsensitivität und die signifikant höhere Prädisposition zur Ausbildung einer Angsterkrankung beim weiblichen Geschlecht wurde dies mit Hilfe von Sozialisationsprozessen erklärt. Die von Helbig-Lang beschriebenen Sozialisationsprozesse ähneln dabei sehr der Geschlechterrolle. Männer zeigen demnach ein geringeres Vermeidungsverhalten (Helbig-Lang *et al.*, 2011). Gleichzeitig werden Temperamente im Sinn psychologischer Konstrukte als Einflussfaktoren auf die Ausbildung der Angsterkrankung und die Angstsensitivität in die Analyse einbezogen.

Die signifikanten Zusammenhänge zwischen der Angstsensitivität und dem Geschlecht, die bereits von verschiedenen Autoren (siehe Kapitel. 2.2.3) gezeigt werden konnten, ließen sich in der Querschnittsstudie von Helbig-Lang und Kollegen so nicht darstellen. (Helbig-Lang *et al.*, 2011). Ein anderes Bild ergab die Auswertung der Daten zum Behavioral Inhibition System (BIS) und Behavioral Activation System (BAS). Die Untersuchung erfolgte anhand eines Studienkollektivs von 233 Probanden, von denen 131 Probanden weiblich und 102 Probanden männlich waren. Das Durchschnittsalter der Probanden lag bei 25,2 Jahren. Dabei zeigte sich die Geschlechtsspezifität im Studienkollektiv sowohl bezogen auf das Behavioral Inhibition System (BIS) als auch hinsichtlich des Behavioral Activation Systems (BAS), welche durch höhere Werte im BIS bei Frauen gekennzeichnet war. Demgegenüber ließ sich die Geschlechtsspezifität weder im Angstsensitivitätsindex (ASI) noch in der Dysfunktionalen Selbstaufmerksamkeitsskala (DFS-D) nachweisen (Helbig-Lang *et al.*, 2011). Dieses Ergebnis stand entgegen der Erwartung gemäß der führenden Hypothese. Als mögliche Ursache wurde das Studiendesign einer nicht-klinischen Querschnittsstudie mit einer

Stichprobe junger Erwachsener mit höherer Bildung und entsprechenden selbstreflektiven Fähigkeiten, aufgeführt (Helbig-Lang *et al.*, 2011). Die sich in der Analyse der Daten zeigenden multifaktoriellen Komponenten machten die klare Interpretation und Darstellung der Zusammenhänge zwischen Geschlecht, Angst und Angstsensitivität schwierig. Helbig-Lang *et al.* wiesen letztendlich dem Geschlecht eine moderierende Funktion zu. Diese beeinflusste in allen Altersgruppen die Angstsensitivität und die Angst sowie die daraus erwachsenden Verhaltensweisen und Vermeidungsstrategien (Helbig-Lang *et al.*, 2011).

Außerdem zeigte sich in der Studie von Helbig-Lang *et al.*, dass Frauen, bei denen eine erhöhte Angstsensitivität bestand, Vermeidungsstrategien aktiver als das männliche Geschlecht anwendeten. Helbig-Lang und Kollegen schlussfolgerten daraus, dass in der stärkeren Anwendung der Vermeidungsstrategie die Ursache der höheren Prävalenz beim weiblichen Geschlecht begründet sei (Helbig-Lang *et al.*, 2011).

### **2.2.3.2 Genetische Aspekte der Angstsensitivität**

Die Heritabilität von Angsterkrankungen ist inzwischen unumstritten (Hettema *et al.*, 2001). Jedoch lässt sich nicht nur eine Heritabilität von Angsterkrankungen, sondern auch von der Angstsensitivität, einem wie oben dargestellt Risikofaktor mit hohem prädikativen Wert für das Auftreten von Angsterkrankungen (siehe 2.2.1; 2.2.2), nachweisen (Stein *et al.*, 1999; Jang *et al.*, 1999).

In der Zwillingsstudie von Stein und Kollegen konnte eine Heritabilität der Angstsensitivität, ermittelt durch die Erhebung des Angstsensitivitäts-Index (siehe Kapitel 2.2.2), von etwa 45% gefunden werden (Stein *et al.*, 1999). Hierzu erfolgte die Untersuchung 179 eineiiger und 158 zweieiiger Zwillingspaare, wobei diese instruiert wurden, den ASI völlig unabhängig voneinander zu beantworten. Aus der Untersuchung ging weiterhin hervor, dass neben der genetischen Komponente vor allem Umweltfaktoren Einfluss auf die Angstsensitivität nehmen (Stein *et al.*, 1999).

Jang und Kollegen postulierten auf Basis des gleichen Kollektivs (Jang *et al.*, 1999), dass die Heritabilität der Angstsensitivität geschlechtsabhängig sei: So wurde ein genetischer Einfluss auf die Angstsensitivität mit einer mittleren Heritabilität von 44,5% nur bei Frauen gefunden, bei Männern hingegen wurde die gesamte Varianz durch Umweltfaktoren erklärt. Die deutlich höhere Prävalenz von Angsterkrankungen bei Frauen könnte somit durch die Erblichkeit der Angstsensitivität bedingt sein (Jang *et al.*, 1999).

### **2.2.4 Das Konzept der Endophänotypen**

Das Konzept der Endophänotypen dient in der neurobiologischen Forschung analog zu anderen medizinischen Fachbereichen der Klärung der ätiologischen Heterogenität komplex-genetischer Erkrankungen (Zobel und Maier, 2004). Die Endophänotypen, auch als intermediäre Phänotypen bezeichnet, dienen der Detektion genetischer Ursachen psychischer Krankheiten und wurden erstmals von Gottesman und Shields

1972 in der Schizophrenie untersucht (Gottesman und Shields, 1972). Mittlerweile finden sie in der Erforschung aller psychischen Erkrankungen Anwendung, denen eine genetische Ätiologie zugrunde liegt (Kendler und Neale, 2010; Flint und Munafo, 2007). Nach Braff *et al.* stellt ein Endophänotyp hierbei ein „vererbbares, quantifizierbares und stabiles Merkmal“ dar (Braff *et al.*, 2007). Dies macht man sich bei Identifizierung von Kandidatengenomen zunutze, da die definierten Endophänotypen näher mit den zugrundeliegenden genetischen Ursachen psychiatrischer Erkrankungen assoziiert sein könnten als der klinische Phänotyp. Endophänotypen stellen demnach die Verbindung zwischen den genetischen Ursachen und dem klinischen Phänotyp dar (Puls und Gallinat, 2008). Entsprechend Gottesman und Gould aus dem Jahr 2003 (Gottesman und Gould, 2003) wurden die nachfolgenden Kriterien für Endophänotypen in der Psychiatrie entwickelt:

- „Endophänotyp und Erkrankung sind in der Population assoziiert.
- Der Endophänotyp ist vererbbar.
- Der Endophänotyp ist stabil, er sollte schon vor Ausbruch der Erkrankung bestehen und wird nicht durch externe Einflüsse (z.B. Medikationseffekte) verändert.
- Der Endophänotyp wird gemeinsam mit der Erkrankung vererbt (Kosegregation).
- Von der Erkrankung nicht betroffene Angehörige zeigen ebenfalls eine erhöhte Assoziation mit dem Endophänotyp.“ (Cannon und Keller, 2006; Puls und Gallinat, 2008).

Zobel und Maier legten weiterhin das Kriterium fest, dass die Endophänotypen einfach bestimmbar sein müssen (Zobel und Maier, 2004).

Untersucht werden die Endophänotypen mittels verschiedener Verfahren, zu denen neben bildgebenden Verfahren (z.B. MRT) auch neuropsychologische und neurophysiologische Verfahren und Blutanalysen gehören (Cannon und Keller, 2006; Puls und Gallinat, 2008). Die Notwendigkeit der Etablierung und Erforschung der Endophänotypen ergab sich aus dem bislang nur schwach ausgeprägt gefundenen Zusammenhang von genetischen/biologischen Markern und psychischen Erkrankungen. Zwar wurden bei einigen psychischen Erkrankungen biologische Marker berichtet, diese waren jedoch hinsichtlich ihrer Sensitivität und Spezifität noch nicht aussagekräftig genug (Zobel und Maier, 2004).

#### **2.2.4.1 Angstsensitivität (AS) als Endophänotyp**

Die über den Angstsensitivitäts-Index (ASI) (siehe Kapitel 2.2.2) erhobene Angstsensitivität gilt als geeigneter Endophänotyp von Angsterkrankungen, nachdem sie u.a. mit Angsterkrankungen in der Population assoziiert ist (siehe Kapitel 2.2.1), vererbbar ist (siehe Kapitel 2.2.3.2), stabil ist und bereits vor Ausbruch der Erkrankung besteht (siehe Kapitel 2.2.4). Dementsprechend wurde die Angstsensitivität in

verschiedenen genetischen Endophänotyp-Studien untersucht: Choe und Kollegen untersuchten 2013 an 194 Patienten mit einer Panikstörung und einer entsprechend großen Kontrollgruppe, inwieweit Polymorphismen innerhalb verschiedener Gene des Serotonin-Systems Einfluss auf die Endophänotypen einer Panikstörung haben, zu denen auch der Angstsensitivitäts-Index (ASI) zählt (Choe *et al.*, 2013). Sie kamen zu dem Schluss, dass die Kombination aus dem Serotonintransporter Promotorpolymorphismus *5-HTTLPR* und Trennungserlebnissen als Stressfaktor möglicherweise einen Einfluss auf den Angstsensitivitäts-Index haben (Choe *et al.*, 2013).

Auch Stein und Kollegen untersuchten 2007 in einer Studie mit 247 Probanden den Einfluss des Serotonintransporter Promotorpolymorphismus *5-HTTLPR* und Umwelteinflüssen, in diesem Fall kindlicher emotionaler oder physischer Missbrauch, auf den Endophänotyp Angstsensitivität (Stein *et al.*, 2008). Es zeigte sich ein genetischer Einfluss auf die Angstsensitivität, welcher sich in höheren Werten des Angstsensitivitäts-Index (ASI) widerspiegelte. Dieser Effekt unterlag dabei der Modifikation durch Stress (Stein *et al.*, 2008). Als Stress wurde die emotionale Misshandlung der Probanden in der Kindheit betrachtet. In dieser Studie zeigte sich also ein Gen-Umwelt-Interaktionseffekt auf den Endophänotyp Angstsensitivität.

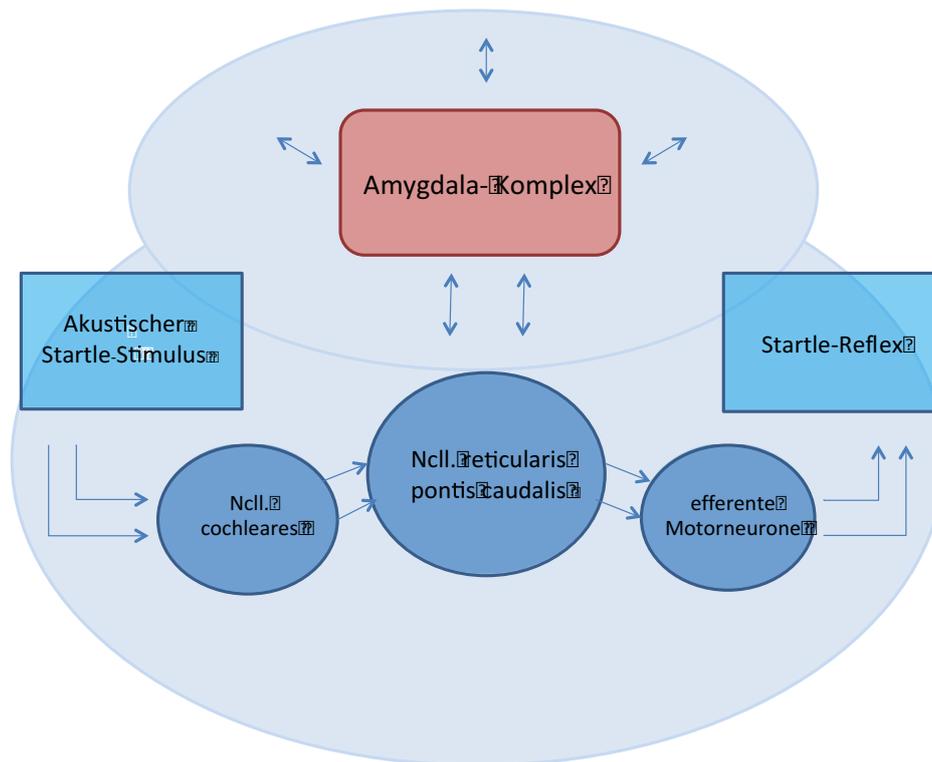
Ein ähnlicher Zusammenhang wurde von Klauke *et al.* in einer Stichprobe von 363 gesunden Probanden beobachtet. Auch hier interagierten *5-HTTLPR/5-HTT* rs25531 Varianten mit Kindheitstraumata bezüglich der Ausprägung der Angstsensitivität (Klauke *et al.*, 2011). Dabei ließ sich der Einfluss auf den Endophänotyp Angstsensitivität durch die Interaktion des LL-Genotyps mit Kindheitstraumata der Studienteilnehmer beobachten. Dies betraf vor allem jene Subkomponenten, die im Angstsensitivitäts-Index die körperliche Ebene widerspiegeln (Klauke *et al.*, 2011).

## **2.3 Emotions-potenzierter Startle-Reflex**

### **2.3.1 Einführung**

Emotionen sind Reaktionsmuster, die durch interne oder externe Stimuli ausgelöst werden (Pauli *et al.*, 2009). Dabei zeichnen sie sich insbesondere dadurch aus, dass sie unbewusst ablaufen können, sofern ein entsprechender Stimulus das Individuum erreicht. Emotionen können durch die beiden Dimensionen Valenz und Arousal bewertet werden. Während Arousal (Aktiviertheit) hierbei die Spanne zwischen Erregung und Deaktivierung bezeichnet, beschreibt die Valenz, ob es sich bei der ausgelösten Emotion um eine angenehme oder unangenehme Reaktion handelt. Valenz ist als Dimension der emotionalen Reaktion sowohl ontogenetisch als auch phylogenetisch determiniert (Pauli *et al.*, 2009). Neben neurobiologischen und genetischen Prozessen nehmen auch lerntheoretische Aspekte Einfluss auf die Ausprägung der Valenz beim jeweiligen Individuum. So sind nach Pauli und Kollegen die emotionalen Reaktionen auf bestimmte Reize wie z.B. den Reiz eines lauten

Geräusches biologisch festgelegt (Pauli *et al.*, 2009) und bestimmen die Valenz des hervorgerufenen Gefühls. Trifft ein Stimulus auf das Individuum, so erfolgt die Beurteilung der Valenz auf subkortikaler, d.h. unbewusster Ebene (Pauli *et al.*, 2009). Damit ist die Messbarkeit der Reaktion auf kortikaler Ebene und unter Einbeziehung der bewussten Reflektion des Individuums nur bedingt möglich.



**Abb. 3: Reflexbahn des akustischen Startle-Reflexes vereinfacht und modifiziert nach Koch, 1999.** Die affektive Modulation des Startle-Reflexes wird durch eine Verschaltung mit der Amygdala und weiteren relevanten Kerngebieten ermöglicht (siehe unten).

Zur Auslösung des Startle-Reflexes sind intensive Stimuli wie beispielsweise ein Lichtblitz oder ein lauter Ton notwendig. 30 bis 50 Millisekunden nach erfolgtem Stimulus zeigt das Individuum eine Lidschlussreaktion und eine Flexorreaktion des gesamten Körpers, welche erstmals 1939 durch Landis und Hunt beschrieben wurden (Landis und Hunt, 1939; Grillon und Baas, 2003). Während die Flexorreaktion nur bedingt erfassbar ist, kann der Lidschluss über die EMG-Reaktion als Aktivierung (Kontraktion) des *M. orbicularis oculi* gemessen und der Schreckreflex damit zuverlässig quantifiziert werden (Grillon und Baas, 2003; Blumenthal *et al.*, 2005). Als akustischer Schreckreiz im Startle-Paradigma dient ein 95db lautes weißes Rauschen, welches über Kopfhörer appliziert wird (Bradley *et al.*, 2006; Blumenthal *et al.*, 2005).

Neuroanatomisch bildet sich der Startle-Reflex über eine kurze Reflexbahn ab, welches die Annahme der protektiven Funktion nahelegt (Davis *et al.*, 1993; Koch, 1999). Der akustische Reiz wird afferent vom Innenohr auf die Ncll. cochleares über die Lemnisci lateralis zu den Ncll. reticularis pontis caudalis geleitet, wo eine Umschaltung auf efferente Motorneurone stattfindet, die dann zum Erfolgsorgan (Mm. orbicularis oculi) ziehen (Koch, 1999; siehe Abb. 3).

Zur objektiven Messung der Valenz von emotionalen Stimuli hat sich vor allem der Schreckreflex, oder Startle-Reflex (Startle-Response), bewährt (Blumenthal *et al.*, 2005; Pauli *et al.*, 2009). Der Startle-Reflex gehört zu den frühkindlichen polysynaptischen Fremdreflexen, der - wie auch die übrigen frühkindlichen Reflexe - unter Ausschluss des Großhirns abläuft. Gemessen wird er durch die Ableitung des Elektromyogramms (EMG) des M. orbicularis oculi. Die hohe Korrelation zwischen Ausmaß des Schreckreflexes und Valenz der emotionalen Reaktion macht ihn zu einem effizienten Messinstrument.

### **2.3.1.1 Affektive Modulation des Startle-Reflexes**

Eine Modulation des Startle-Reflexes kann durch eine induzierte Emotion erfolgen. Lang *et al.* konnten nachweisen, dass negative Emotionen zu einer Verstärkung und positive Reaktionen zu einer Abschwächung des Startle-Reflexes führen (Lang *et al.*, 1990). Durch mehrere Studien konnte gezeigt werden, dass die Amygdala – in Verschaltung mit retikulären Kernen - ein Kernelement des Emotions-potenzierten Startle-Reflexes darstellt (Davis *et al.*, 1993; Funayama *et al.*, 2001; LeDoux, 2003; Pissioti *et al.*, 2003; Koch, 1999). Neuropsychologisch scheinen die zwei gegensätzlichen motivationalen Systeme „Annäherung und Abwehr“ eine Rolle zu spielen (Lang *et al.*, 1992; Bradley *et al.*, 2001). Dabei gehen negative Emotionen mit einer Potenzierung des Startle-Reflexes einher, was zur Schutzfunktion durch Abwehr und Verteidigung passt und sich während der EMG-Ableitung in einer größeren Amplitude darstellt (Bradley *et al.*, 1999; Bradley *et al.*, 2001; Koch, 1999). Die Verhaltensdispositionen, die mit positiven Emotionen assoziiert sind und zu denen u.a. Annäherungs- und Bindungsverhalten gehören, korrelieren nicht mit der Schutzfunktion des Startle-Reflexes, da ein Schutz in diesen Situationen bzw. mit diesen Emotionen nicht assoziiert ist. Diese Modulation wird durch die Voraktivierung der neuronalen Strukturen beeinflusst. Dies ist auch ein Grund dafür, dass dieser Reflex durch internalisierte Erfahrungen des Individuums beeinflusst wird. Der Vorteil der Messung des Startle-Reflexes liegt in seiner geringeren Komplexität, wodurch komplexe Variablen, die normalerweise unsere Emotionen und die damit verbundenen Reaktionen bestimmen, außer Acht gelassen und gezielt die jeweilige Emotion gemessen werden kann.

Die affektive Modulation des Startle-Reflexes kann u.a. durch Bilder entsprechender Valenzen erreicht werden. Hierzu gab es verschiedene Studien, die zeigten, dass sich

beim Betrachten emotionaler Bilder mit den Valenzen „angenehm“, „neutral“ und „unangenehm“ während des Startle-Paradigmas replizierbare Startle-Magnituden entsprechender Größe ableiten ließen (Vrana *et al.*, 1988; Vrana, 1995; Bradley *et al.*, 1999). Inzwischen gibt es das International Affective Picture System (IAPS; Lang *et al.*, 2005), welches etwa 1.000 Bilder umfasst, die weltweit nach Valenz und Arousal standardisiert sind. Hierdurch ergibt sich die Möglichkeit der gezielten und vergleichbaren Emotionsforschung, auch im Zusammenhang mit Angsterkrankungen.

Weitere Forschungen ergaben, dass der Emotions-potenzierte Startle-Reflex unter Verwendung von imaginären Bildern andere Ausprägungen zeigt als unter Verwendung der oben beschriebenen visuell präsentierten Bildern (Miller *et al.*, 2002; Witvliet und Vrana, 1995). Wird der Startle-Reflex unter Verwendung von durch den Probanden selbst imaginierten Gedankenbildern abgeleitet, zeigen sowohl positive als auch negative Stimuli ähnlich hohe Lidschlagamplituden und sind anders als bei der Verwendung visueller Bilder hinsichtlich ihrer Startle-Response nicht mehr zu unterscheiden (Cook *et al.*, 1991; Miller *et al.*, 2002). Es wird davon ausgegangen, dass der Emotions-potenzierte Startle-Reflex, der durch Gedankenbilder erzeugt wird, psychologischen Prozessen unterliegt, die beim Startle-Reflex mittels der Standardbilder nicht zum Tragen kommen. Man spricht von einer höheren non-perzeptualen Bindung, die durch Emotions-gekoppelte Gedankenbilder erzeugt wird (Miller *et al.*, 2002).

### **2.3.2 Emotions-potenziertes Startle-Reflex und Angst**

Bereits 1997 konnten Hamm und Kollegen den Zusammenhang zwischen Startle-Reflex und Angst an 33 Probanden nachweisen und kamen aufgrund ihrer Studienergebnisse zu dem Schluss, dass der Startle-Reflex die Basismotivation des Individuums bedingt (Hamm *et al.*, 1997).

In einer Metaanalyse aus dem Jahr 2012 untersuchten Peterson und Harmon-Jones den Zusammenhang zwischen Emotions-potenziertem Startle-Reflex und Angst (Peterson und Harmon-Jones, 2012). Dabei zeigte sich eine deutlich höhere Startle-Magnitude bei der Wahrnehmung angstbesetzter Stimuli gegenüber einem neutralen Stimulus. Eine Abgrenzung gegenüber der Startle-Reaktion auf positiv besetzte Stimuli konnte erfolgen, da sich die Amplitude des Lidschlags auf positiv besetzte gegenüber neutralen Stimuli verringerte. Bezogen auf den neutralen Stimulus veränderte sich die Startle-Magnitude entsprechend dem Stimulus Angst oder Freude in entgegengesetzte Richtungen, weswegen eine Überlagerung beider Reflexantworten und damit eine eingeschränkte Aussagekraft dieser Messung ausgeschlossen werden kann (Peterson und Harmon-Jones, 2012; Vrana *et al.*, 1988). Wie oben schon erwähnt, ist laut Bradley und Lang die unterschiedliche Reflexantwort auf emotionale Stimuli auf die vorbestehende Disposition („emotionale Valenz“) des Individuums zurückzuführen, die entweder durch ein Gleichgewicht oder ein Ungleichgewicht gekennzeichnet ist (Lang *et al.*, 1990). Sie schlussfolgerten, dass der Emotions-potenzierte Startle-Reflex

davon abhängt, inwieweit die emotionale Valenz des Stimulus und die emotionale Valenz des Individuums miteinander korrelieren (Peterson und Harmon-Jones, 2012; Cuthbert *et al.*, 1996). Man spricht hierbei auch von „match und mismatch“ von Valenz des Individuums und Stimulus. Ergänzt wurde diese Schlussfolgerung durch die Erkenntnis, dass die Höhe des durch den Stimulus verursachten Hyperarousals die Reflexantwort direkt beeinflusst (Cuthbert *et al.*, 1996) und sich somit über die Höhe der Motivation in einer Potenzierung oder Inhibierung der Reflexantwort zeigt (Peterson und Harmon-Jones, 2012; Cuthbert *et al.*, 1996). Angst als negativer Stimulus führt demnach zu einer Potenzierung bzw. Verstärkung des Startle-Reflexes.

Die Messung des Emotions-potenzierten Startle-Reflexes und seines Zusammenhangs mit Angst wird u.a. durch das Zeigen entsprechender Bilder (vgl. International Affective Picture System (IAPS; Lang *et al.*, 2005), welche den zu untersuchenden Stimulus darstellen, durchgeführt. Über die Korrelation von negativen Stimuli und dem mit ihnen einhergehenden Vermeidungsverhalten bzw. Antrieb können über die Präsentation entsprechender Bilder indirekt auch höhere kognitive Funktionen untersucht werden (Peterson und Harmon-Jones, 2012; Carver und Harmon-Jones, 2009; Mikels *et al.*, 2005). Vor allem Bilder, die Blut oder Schlangen zeigten, erwiesen sich als hilfreich in der Untersuchung des Emotions-potenzierten Startle-Reflexes auf einen angstbesetzten Stimulus. Werden die entsprechenden Bilder durch Textmaterial ergänzt, kann eine noch deutlichere Reflexantwort erzeugt werden. Es muss bei der Bildauswahl jedoch beachtet werden, dass die präsentierten Bilder keine zusätzlichen Emotionen im Probanden erzeugen. Zumal vor allem die Emotion Ärger zu einer ähnlichen Startle-Reaktion führen kann wie ein angstbesetzter Stimulus (Cook *et al.*, 1991). Daneben ist bekannt, dass Hirnveränderungen aufgrund eines Traumas zu Veränderungen des Startle-Reflexes bezogen auf die Stimuli Angst und Ärger führen, weswegen bei diesen Patienten die Aussagekraft der Startle-Reaktion eingeschränkt ist und nur vor dem Hintergrund der organischen Hirnveränderung interpretiert werden kann (Neumann *et al.*, 2011). Als Ursache hierfür wird von den Autoren die durch die Hirnveränderung hervorgerufene Änderung des Arousal angenommen.

Die drei von Peterson und Harmon-Jones durchgeführten Studien zum Emotions-potenzierten Startle-Reflex untermauern die verschiedenen Hypothesen zum Zusammenhang der Art des emotionalen Stimulus und der Startle-Reaktion (Peterson und Harmon-Jones, 2012):

In einer ersten Studie wurden 141 Probanden beiderlei Geschlechts mit einem Überhang des männlichen Geschlechts hinsichtlich ihres Startle-Reflexes nach Präsentation Emotions-gekoppelter Bilder untersucht. Die höhere Startle-Magnitude unter Einwirkung angstbesetzter Stimuli gegenüber neutralen Stimuli und die sich demgegenüber zeigende geringere Startle-Magnitude unter Einwirkung positiv assoziierter Stimuli wurden in dieser Studie bestätigt (Peterson und Harmon-

Jones, 2012). Anders als oben beschrieben zeigten die Probanden dieser Studie jedoch eine andere Startle-Reaktion auf den Stimulus Ärger. War er in vorangegangenen Studien mit einer ähnlichen Startle-Reaktion wie der auf den Stimulus Angst verbunden, so konnten Peterson und Kollegen hier nachweisen, dass der Stimulus Ärger eine Startle-Antwort hervorruft, die der auf den neutralen Stimulus entspricht (Peterson und Harmon-Jones, 2012). Damit widersprechen die Ergebnisse der vorangehenden Hypothese, dass emotional negative Stimuli wie Angst und Ärger aufgrund eines höheren Arousals beide zu einer stärkeren Ausprägung des Startle-Reflexes führen.

Die sich anschließende zweite Studie von Peterson und Harmon-Jones untersuchte diese Zusammenhänge anhand eines Studienkollektives von 38 Probanden, die mit Hilfe des Beck Depression Inventory - II (BDI-II) stratifiziert wurden. So wurden sowohl Probanden mit geringen als auch hohen Score-Werten hinsichtlich ihres Emotionspotenzierten Startle-Reflexes untersucht. Auch hier war die Startle-Reaktion für angstbesetzte Stimuli klassisch, während sie für den Stimulus Ärger zu denselben Ergebnissen führte wie die vorangegangene Studie der Autoren (Peterson und Harmon-Jones, 2012). Differenzen in der Reflexantwort zeigten sich jedoch im Vergleich der depressiven und nicht-depressiven Probanden, welche anhand des Kriteriums Dysphorie klassifiziert wurden. Nicht dysphorische Probanden wiesen dieselben Ergebnisse auf wie sie bereits in vorangegangenen Studien erhoben wurden. Dagegen zeigten dysphorische Probanden Differenzen gegenüber der klassischen Startle-Reaktion auf Emotions-potenzierte Stimuli. Bei den dysphorischen Probanden näherten sich die Reflexantworten auf Angst und Ärger in ihrer Ausprägung signifikant an (Peterson und Harmon-Jones, 2012). Als Ursache nahmen Peterson und Kollegen das gegenüber den nicht dysphorischen Probanden veränderte Arousal und die veränderte negative Valenz an und stimmten damit der Valenz-Arousal-Hypothese von Lang zu (Peterson und Harmon-Jones, 2012; Lang *et al.*, 1990).

Um diesen Zusammenhang weiter zu klären, untersuchten Peterson *et. al.* in einer dritten Teil-Studie 196 Probanden, ebenfalls mit deutlichem Überhang des männlichen Geschlechts. Hier stand vor allem der Stimulus Angst im Fokus der Untersuchung. Die Probanden wurden wie bereits in der zweiten Teil-Studie in dysphorische und nicht dysphorische Probanden unterteilt. Bei den dysphorischen Probanden führten, gemessen durch das Ausmaß des Startle-Reflexes, angstbesetzte Bilder zu einer stärkeren Reaktion assoziiert mit einem stärkeren Gefühl von Angst (Peterson und Harmon-Jones, 2012). Gleiches galt in dieser Gruppe auch für Bilder, die den Stimulus Ärger darstellten. Diese Probanden assoziierten die Stimuli Angst und Ärger mit demselben Maß an emotional wahrgenommener Angst. Nicht dysphorische Probanden hingegen zeigten unterschiedliche Startle-Magnituden auf die Stimuli Angst und Ärger. Hier war der Startle-Reflex auf den Stimulus Angst deutlich ausgeprägter als auf den Stimulus Ärger (Peterson und Harmon-Jones, 2012). Demnach scheint ein direkter

Zusammenhang zwischen Motivation, Arousal und Valenz und dem Ausmaß der Startle-Response zu bestehen.

Andere Studien ergaben kontroverse Ergebnisse. Vor allem bezogen auf den Stimulus Angst zeigten die Studien von Caseras, Cook, und Corr signifikante Korrelationen zwischen der Persönlichkeit des Individuums und dem Emotions-potenzierten Startle-Reflex. Individuen mit einem höheren Vermeidungsverhalten und einer höheren Angstneigung wiesen höhere Werte im Emotions-potenzierten Startle-Reflex-Paradigma auf (Caseras *et al.*, 2006; Corr *et al.*, 1995; Cook *et al.*, 1991). Dies könnte einen Hinweis auf ein höheres Risiko für eine spätere Angsterkrankung darstellen. Grillon und Baas konnten zudem einen direkten Zusammenhang zwischen dem Ausmaß des Emotions-potenzierten Startle-Reflexes und einer zugrundeliegenden Angststörung oder einer Posttraumatischen Belastungsstörung nachweisen (Grillon und Baas, 2003). Dagegen weisen Individuen mit psychopathischen Neigungen eine reduzierte Startle-Magnitude unter dem Stimulus Angst auf (Justus und Finn, 2007). Die klassische Hypothese wie sie auch von Lang *et al.* gestützt wurden (Lang *et al.*, 1990) und wonach es sich beim Lidschlagreflex als Form des Startle-Reflex um einen für den defensiven Antrieb spezifischen Reflex handelt, kann unter Betrachtung der Studien nicht aufrechterhalten werden. Vielmehr scheint der Emotions-potenzierte Startle-Reflex einem komplexen Modulationsmechanismus unterlegen zu sein, der u.a. von Persönlichkeitsmerkmalen und Erkrankungen, wie einer Angststörung beeinflusst wird (Peterson und Harmon-Jones, 2012).

Diesem Zusammenhang zwischen dem Emotions-potenzierten Startle-Reflex und dessen Modulation durch defensive psychologische Prozesse im Individuum widmeten sich auch Bublitzky und Kollegen: In ihrer Studie aus dem Jahr 2013 untersuchten sie die Auswirkungen der Angst auf den Startle-Reflex unter Verwendung des Lidschlagreflexes an 36 Probanden (Bublitzky *et al.*, 2013). Dazu wurden die Probanden durch die Verabreichung eines Elektroschocks in Erwartungsangst versetzt, und der Startle-Reflex vor und nach der Schockapplikation untersucht. Es zeigte sich, dass eine vorbestehende Angst zu einer stärkeren Startle-Reaktion führte (Bublitzky *et al.*, 2013). Nach Bublitzky *et al.* kann die Startle-Response sowohl durch die Art der Bildkategorie und deren Präsentation als auch durch unvorhersehbare Ereignisse, wie den hier angewandten Schock zur Induktion von Erwartungsangst moduliert werden (Bublitzky *et al.*, 2013). In einer Studie aus dem Jahr 2012 untersuchten Craske und Kollegen den prädiktiven Wert des Emotions-potenzierten Startle-Reflexes für Angsterkrankungen (Craske *et al.*, 2012). Zur Eingrenzung der Einflussfaktoren wurde die Untersuchung sowohl unter Bedingungen der Angst als auch unter Bedingungen der Sicherheit durchgeführt. Die Spezifität des Emotions-potenzierten Startle-Reflexes hinsichtlich einer Angsterkrankung wurde durch den Vergleich mit Ergebnissen bei depressiven und neurotischen Probanden untersucht und verifiziert. Ein Vorteil dieser Studie lag in ihrem longitudinalen Studiendesign, in dem die Probanden über einen Vierjahreszeitraum untersucht wurden. Die Analyse der Daten

ergab, dass die Ausprägung einer höheren Startle-Magnitude unter Bedingungen der Sicherheit gefolgt von der Präsentation eines aversiven Stimulus einen signifikanten prädiktiven Faktor für Angsterkrankungen darstellte (Craske *et al.*, 2012). Dabei stellte sich außerdem heraus, dass der prädiktive Wert der Startle-Magnitude bezüglich einer Angsterkrankung seine Vorhersagewahrscheinlichkeit auch beim Auftreten von Komorbiditäten behielt (Craske *et al.*, 2012) und somit auch z.B. vor dem Hintergrund einer bestehenden unipolaren Depression Bestand hat.

Auch Grillon und Kollegen widmeten sich der Untersuchung des Angst-potenzierten Startle-Reflexes als Variante des Emotions-potenzierten Startle-Reflexes (Grillon *et al.*, 1998). Grundlage ihrer Untersuchungen bildete die Tatsache, dass Angsterkrankungen eine genetische Komponente aufweisen. Grillon klassifizierte eine negative Affektivität als prä-morbiden Faktor in der Ausbildung einer Angststörung, der sich in einer erhöhten Sensitivität hinsichtlich negativer Stimuli niederschlägt (Grillon *et al.*, 1998). Nachgewiesen wurde der Zusammenhang zwischen dem Emotions-potenzierten Startle-Reflex und Angst-assoziierten Erkrankungen bei Patienten mit Panikstörung. Patienten mit Panikstörung zeigten erhöhte Startle-Magnituden nur unter Stressbedingungen (Grillon *et al.*, 1998). Außerdem konnten Grillon und Kollegen in vorangegangenen Studien nachweisen, dass sich die Veränderungen im Emotions-potenzierten Startle-Reflex auch bei Kindern und Jugendlichen finden, deren Eltern an einer Angsterkrankung leiden (Grillon *et al.*, 1998). Aus diesem Grund postulierte Grillon, dass die Vulnerabilität für eine Angsterkrankung möglicherweise mit einer erhöhten Startle-Response assoziiert ist (Grillon *et al.*, 1998).

### **2.3.3 Emotions-potenziertes Startle-Reflex und Geschlecht**

Der Emotions-potenzierte Startle-Reflex zeigt eine hohe Geschlechtsabhängigkeit, was in verschiedenen Studien gezeigt werden konnte. In der Studie von Bradley *et al.* wurden im Startle-Paradigma verwendete Bilder dahingehend unterschieden, ob sie das „appetitive“ oder das „defensive“ System der Studienteilnehmer ansprachen (Bradley *et al.*, 2001b). Hierbei ergaben die Auswertungen ein unterschiedliches Bild zwischen den Geschlechtern, je nachdem, welche Motivation der Probanden zugrunde lag. Bei der Bildbetrachtung der Kategorie „unpleasant“, die eine zugrundeliegende defensive Motivation ansprach, zeigten die Frauen durchgehend höhere Startle-Magnituden als die Männer (Bradley *et al.*, 2001b). Anders verhielt es sich bei Ansprache der appetitiven Motivation. Hierbei untersuchten Bradley und Kollegen das Kollektiv von Männern und Frauen mit Hilfe erotischer und non-erotischer Bilder und der dadurch hervorgerufenen positiven Emotionen mittels des Startle-Reflexes. Dabei fielen die untersuchten männlichen Probanden durch höhere Startle-Magnituden beim Betrachten von erotischen Bildern mit hohem Arousal auf, was auch zur Bewertung durch die Studienteilnehmer passte, wobei Männer von größerer Erregung bei der Betrachtung der stark erotischen Bilder berichteten als die befragten Frauen (Bradley *et al.*, 2001b). Diesen signifikanten Unterschied konnten die Forscher nicht im

Zusammenhang mit erotischen Bildern geringeren Arousals als Stimulus nachweisen. Hier reagierten sowohl Männer als auch Frauen mit geringen Startle-Magnituden, was auch weitere Motive aus der Bildkategorie „pleasant“ betraf (Bradley *et al.*, 2001b). Damit wurde deutlich, dass die Geschlechts-spezifische Ausprägung des Emotions-potenzierten Startle-Reflexes vom jeweiligen Stimulus und dem angesprochenen motivationalen System abhängig ist.

Den Zusammenhang Geschlecht und Emotions-potenziertes Startle-Reflex untersuchten auch Armbruster und Kollegen in einer großen Studie mit 440 Probanden beider Geschlechter in Abhängigkeit eines Polymorphismus im Tryptophanhydroxylase 2 (*TPH2*) Gen, welcher Einfluss auf den Serotoninhaushalt hat. Dabei wurden die Probanden in drei Altersgruppen unterteilt (Armbruster *et al.*, 2010). Dies waren die Gruppe der 8-12-Jährigen, die Gruppe der 19-32-Jährigen und die Gruppe der 54-68-Jährigen. In der Gruppe der 8-12-Jährigen konnten Armbruster und Kollegen einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Geschlecht und der Startle-Magnitude nachweisen (Armbruster *et al.*, 2010). Hierbei wiesen Jungen niedrigere Startle-Magnituden auf als Mädchen. Allerdings konnte keine Korrelation zwischen dem Geschlecht und dem *TPH2* Genotyp im Sinn eines Haupteffekts nachgewiesen werden (Armbruster *et al.*, 2010). Demgegenüber wies die Gruppe der 19-32-Jährigen eine signifikante Korrelation zwischen *TPH2* Polymorphismus und Geschlecht im Sinn eines Interaktionseffektes auf (Armbruster *et al.*, 2010). Dies zeigte sich u.a. in der höheren Startle-Magnitude bei Männern, die Träger des T-Allels waren, gegenüber GG homozygoten Männern. Dieser Effekt konnte auch in der Gruppe der Frauen nachgewiesen werden (Armbruster *et al.*, 2010). Außerdem stellte sich heraus, dass sich die Startle-Response der Frauen innerhalb des Menstruationszyklus verändert. Die Analyse der Daten konnte hier einen signifikanten Zusammenhang zwischen Startle-Reflex und Menstruationszyklus nachweisen (Armbruster *et al.*, 2010). Insbesondere in der Lutealphase und der Follikelphase war die Startle-Modulation besonders ausgeprägt (Armbruster *et al.*, 2010). Im Unterschied zu den beiden eben genannten Altersgruppen wies die Gruppe der 54-68-Jährigen keinen signifikanten Zusammenhang zwischen *TPH2* Genotyp, Geschlecht und Startle-Reflex auf (Armbruster *et al.*, 2010), weder im Rahmen eines Haupt- noch im Rahmen eines Interaktionseffektes. Dies könnte ein Hinweis auf eine Angleichung der Geschlechter nach der Menopause sein, was die Hormonabhängigkeit des Geschlechtseffektes unterstriche.

Damit stellt diese Untersuchung eine der wenigen umfassenden Untersuchungen zur Geschlechtsabhängigkeit des Emotions-potenzierten Startle-Reflexes unter Einbeziehung von Randfaktoren wie z.B. des Alters dar. Bezogen auf die Ergebnisse der weiblichen Probanden der Gruppe der 19-32-Jährigen wird der Einfluss der Sexualhormone auf den Startle-Reflex untermauert (Armbruster *et al.*, 2010). Die gefundenen Zusammenhänge müssen jedoch relativiert werden unter dem Aspekt der lerntheoretischen Prädisposition der Angst. So könnte die Startle-Response der 54-68-Jährigen auch auf deren Erlebnisse als Nachkriegsgeneration zurückzuführen sein, die

eine Änderung der Angstsensitivität mit sich bringen und somit den Startle-Reflex durchaus beeinflussen können (Armbruster *et al.*, 2010).

Auch Kofler und Kollegen untersuchten den Einfluss des Geschlechts auf den Startle-Reflex in 54 gesunden Probanden beiderlei Geschlechts und mit einem mittleren Alter von 40,9 Jahren bei den Männern und einem mittleren Alter von 39,5 Jahren bei den Frauen (Kofler *et al.*, 2001). Neben der homogenen Altersverteilung wies das Studienkollektiv auch eine homogene Verteilung der Geschlechter auf. Es wurden mit 27 Männern ebenso viele männliche Probanden untersucht wie weibliche Probanden. Die Untersuchungen ergaben, dass die männlichen Probanden gegenüber den weiblichen eine signifikant geringere Startle-Antwort aufwiesen. Anders als die gängigen Studien untersuchten Kofler und Kollegen neben dem Startle-Reflex auch die Aktivität der beteiligten Muskeln, welche ebenfalls von einer Geschlechtsspezifität gekennzeichnet war. Die Latenz des Startle-Reflexes, die ebenfalls bestimmt wurde, war bei den männlichen Probanden kürzer als bei den weiblichen (Kofler *et al.*, 2001). Auch dieser Wert wurde zusätzlich in den einzelnen beteiligten Muskelgruppen verifiziert mit dem Ergebnis, dass insbesondere der M. orbicularis oculi mit der kürzesten Reaktion auf den Stimulus einhergeht. Dabei ergab die Analyse der Muskelreaktion auf den Stimulus sowohl für den M. orbicularis oculi als auch für den M. masseter und den M. sternocleidomastoideus eine Geschlechtsspezifität. Die Reaktion auf den ersten im Rahmen der Messung ausgelösten Stimulus verlief bei den männlichen Probanden schneller und kürzer als bei weiblichen Probanden. Daneben zeigte die zeitverzögerte Reaktion zwar ebenfalls Geschlechts-spezifische Unterschiede, diese konnten jedoch aufgrund der hohen Variabilität der Latenz nur bedingt zu allgemeinen Aussagen zusammengeführt werden (Kofler *et al.*, 2001).

In der Studie von Grillon und Kollegen (Grillon *et al.*, 1998), die weiter oben schon im Zusammenhang mit Angst Berücksichtigung gefunden hat, wurde der Startle-Reflex ebenfalls unter Berücksichtigung des Geschlechts untersucht. Das Studienkollektiv umfasste 64 Kinder, deren Eltern nachweislich an einer Angststörung erkrankt waren. Davon waren 40 Kinder weiblichen und 24 Kinder männlichen Geschlechts. Zusätzlich wurden die Kinder in die Kategorien „niedriges“ Risiko (keine psychische Erkrankung/Kontrollgruppe) und „hohes“ Risiko (primäre Angsterkrankung bekannt) unterteilt.

Zusammenfassend konstatierte Grillon, dass

- Jungen aus der Gruppe mit bekannter Angsterkrankung der Eltern eine erhöhte Startle-Magnitude im Angst-potenzierten Startle-Reflex und eine normale Startle-Magnitude im basalen Startle-Reflex zeigten, während
- Mädchen aus der Gruppe mit bekannter Angsterkrankung der Eltern eine erhöhte Startle-Magnitude im basalen Startle-Reflex und eine normale Startle-Magnitude im Angst-potenzierten Startle-Reflex aufwiesen (Grillon *et al.*, 1998).

Diesen sexuellen Dimorphismus führte Grillon auf Geschlechts-spezifische neurostrukturelle Unterschiede zurück, die sich vor allem in der unterschiedlichen Ausprägung der Stria terminalis mit einer unterschiedlichen Dichte von Sexualhormonrezeptoren im Bettnukleus (BNST) und einem höheren Volumen des männlichen BNST zwischen beiden Geschlechtern ausdrückt (Allen und Gorski, 1990; Grillon *et al.*, 1998). In die weiteren Überlegungen zur Genese der Geschlechts-spezifischen Ausprägung der Startle-Magnituden müssen Aspekte der Angstkonditionierung und deren zugehörige neuronale Strukturen einbezogen werden. So war beispielsweise die kontextuale Angstkonditionierung mit Geschlechts-spezifischen Unterschieden im Hippocampus assoziiert, was aber nicht für die explizite Angstkonditionierung galt (Grillon *et al.*, 1998). Gleichzeitig stellten Grillon und Kollegen die Hypothese auf, dass die Geschlechts-spezifischen Unterschiede des Startle-Reflexes von den Vulnerabilitätsphasen im Laufe der Entwicklung des Individuums abhängen. Da diese sich bei beiden Geschlechtern in unterschiedlichen Altersphasen zeigen, wird laut Grillon der Geschlechts-spezifische Unterschied des Startle-Reflexes durch das Alter der Probanden definiert (Grillon *et al.*, 1998).

#### **2.3.4 Emotions-potenzierter Startle-Reflex als Endophänotyp**

Der Emotions-potenzierte Startle-Reflex wurde als Endophänotyp von Angsterkrankungen vorgeschlagen (Cornwell *et al.*, 2006; Bakker *et al.*, 2009; Domschke, 2012; Domschke *et al.*, 2015). Der Startle-Reflex wurde in einer Zwillingsstudie an 66 Paaren monozygoter und 57 Paaren dizygoter Zwillinge im Hinblick auf Umwelt- bzw. genetische Ursachen untersucht, wobei eine hohe Heritabilität der absoluten Startle-Magnitude für alle drei Valenzen gefunden wurde (59-61%) (Anokhin *et al.*, 2007). Zudem lässt der hohe prädiktive Faktor des Emotions-potenzierten Startle-Reflexes für Angsterkrankungen (Craske *et al.*, 2012) und das Vorhandensein einer erhöhten Startle-Response bei Kindern, deren Eltern an einer Angsterkrankung leiden (Grillon *et al.*, 1998), das Paradigma als geeigneten Endophänotyp von Angsterkrankungen erscheinen.

# Teil II

---

## 3 Problemstellung

Angesichts der Komplexität psychischer Krankheiten wäre es wünschenswert, die klinische Diagnostik durch objektive und ggf. spezifischere Messinstrumente zu ergänzen.

Im Rahmen dieser Suche beschäftigen sich zahlreiche Studien mit der Untersuchung genetischer Marker von Endophänotypen psychischer Erkrankungen. Dabei geht man davon aus, dass sich molekulargenetische Veränderungen, die an der Ausprägung einer psychischen Krankheit beteiligt sind, über einen Endophänotyp besser identifizieren lassen und möglicherweise auch schon vor Ausbruch der klinischen Erkrankung einen Risikomarker darstellen könnten.

Trotz intensiver Forschung sind die Daten zu einzelnen Endophänotypen noch nicht ausreichend, um sie als Standardmethoden zu etablieren, vor allem da zahlreiche Interaktionen mit weiteren Einflussgrößen, die auf den Endophänotyp, die jeweilige Erkrankung oder auf beide einwirken, noch nicht hinreichend analysiert wurden.

Vor diesem Hintergrund befasst sich die vorliegende Arbeit mit dem Emotionspotenzierten Startle-Reflex als potenzieller Endophänotyp von Angsterkrankungen, wobei ein besonderes Augenmerk auf mögliche moderierende Einflüsse von Geschlecht, *ADORA2A* 1976C/T Genotyp und Angstsensitivität (AS) gerichtet wird. Damit soll die vorliegende Studie die Daten vorangehender Studien zusammenführen und in einem integrativen proof-of-principle Ansatz ein Endophänotyp-basiertes Mehrebenen-Modell der Pathogenese von Angsterkrankungen prüfen.

In einer Stichprobe gesunder Probanden werden die Interaktionen von Geschlecht, *ADORA2A* Genotyp und AS 1) bzgl. der einzelnen Bildbedingungen (unangenehm, angenehm, neutral), 2) bzgl. der Startle-Habituation, 3) bzgl. der emotionalen Modulation des Startle-Reflexes sowie 4) bzgl. der subjektiven Angstmaße untersucht.

Sollten Ergebnisse dieser Studie den Emotionspotenzierten Startle-Reflex als Endophänotyp für die Diagnostik bestätigen, wäre es künftigen Studien vorbehalten, dies weiter zu verifizieren, um schließlich den ggf. genetisch gesteuerten Emotionspotenzierten Startle-Reflex als objektiven Biomarker verbunden mit dem neuropsychologischen Marker der Angstsensitivität in die psychiatrische Diagnostik von Angsterkrankungen implementieren bzw. als prädiktiven Marker nutzen zu können. Aufgrund der hohen gesamtwirtschaftlichen Kosten, die durch Angsterkrankungen verursacht werden, ist es sinnvoll sich mit Risikomarkern auseinanderzusetzen, mit deren Hilfe Angsterkrankungen und deren Erkrankungsrisiko frühzeitig detektiert und so die Ausbildung einer Angsterkrankung oder die Verschlechterung einer bestehenden

Angsterkrankung reduzieren werden könnten. Zudem würde die Klärung der Rolle von Geschlechts-spezifischen Faktoren neue Aspekte in der Erforschung der Genese der bei Frauen gehäuft auftretenden Angsterkrankungen eröffnen und ggf. eine Geschlechts-spezifische Diagnostik und Therapie befördern.

## **4 Material und Methoden**

### **4.1 Probanden**

#### **4.1.1 Beschreibung der Stichprobe**

In die vorliegende Studie wurden im Rahmen des Projekts C02 (Ltg.: Prof. Dr. Dr. K. Domschke, Prof. Dr. J. Deckert) des durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft geförderten Transregio-Sonderforschungsbereichs SFB-TRR-58 „Furcht, Angst, Angsterkrankungen“ 53 gesunde Probanden (weiblich = 25, männlich = 28, Durchschnittsalter = 25,8 Jahre, Standardabweichung = 6,4) im Zeitraum von Anfang 2010 bis Ende 2011 an der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie des Universitätsklinikums Münster (Dir.: Univ.-Prof. Dr. V. Arolt) sowie der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie des Universitätsklinikums Würzburg (Dir.: Univ.-Prof. Dr. J. Deckert) eingeschlossen.

Die Probanden wurden im Vorfeld im Rahmen des Zentralprojekts des SFB-TRR-58 „Furcht, Angst, Angsterkrankungen“ (Projekt Z02, Ltg. Prof. Dr. J. Deckert, Prof. Dr. A. Reif, Prof. Dr. P. Pauli) an den Standorten Münster und Würzburg rekrutiert und mittels eines standardisierten klinischen Interviews (MINI, Mini International Neuropsychiatric Interview, (Ackenheil *et al.*, 1999), basierend auf den Kriterien der Achse I des ‚Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders‘ (DSM-IV-TR: deutsche Version: (Saß *et al.*, 2003), untersucht. Darüber hinaus unterzogen sich die Probanden einer körperlich-neurologischen Untersuchung inklusive Blutentnahme zur Bestimmung von Blutbild, Elektrolyten, Leberwerten und Gerinnung sowie einer EKG-Ableitung. Des Weiteren lagen für alle Probanden die Genotypen des 1976T>C (rs5751876) Polymorphismus im Adenosin A<sub>2A</sub> Rezeptor-Gen (*ADORA2A*) vor (Deckert *et al.*, 1998). Die Erhebung der Angstsensitivität erfolgte mittels des Angstsensitivitäts-Index (ASI; Reiss *et al.*, 1986; Alpers und Pauli, 2001).

Für alle Maßnahmen und Untersuchungen erfolgte eine mündliche sowie schriftliche Aufklärung, und die Probanden gaben schriftlich ihr Einverständnis. Für die Untersuchung lag von den Ethikkommissionen der Universitätskliniken Münster und Würzburg ein positives Votum vor.

#### **4.1.2 Ein- und Ausschlusskriterien**

Um eine größtmögliche Sicherheit für die teilnehmenden Probanden zu erzielen und darüber hinaus eine hohe Vergleichbarkeit der Ergebnisse sowie minimale

Verzerrungen zu erreichen, wurden eine Reihe von Ein- und Ausschlusskriterien festgelegt.

In die Stichprobe wurden gesunde, rechtshändige, deutschsprachige Probanden kaukasischer Herkunft im Alter zwischen 18 und 50 Jahren eingeschlossen.

Weitere Einschlusskriterien waren das Verständnis und die Unterzeichnung der Einverständniserklärung, ein negativer Drogentest und bei Frauen ein negativer Schwangerschaftstest. Eine weitere Voraussetzung war die Bereitschaft, eine Woche vor der Hauptuntersuchung auf den Konsum von Koffein und Alkohol sowie einen Tag zuvor auf das Rauchen und das Hören lauter Musik zu verzichten.

Ausschlusskriterien waren Schwangerschaft und Stillzeit, alle aktuellen oder früheren psychischen Erkrankungen wie zum Beispiel organische Psychosen, Suchterkrankungen, Störungen aus dem schizophrenen Formenkreis wie schizophrene Psychosen, akute vorübergehende psychotische Erkrankungen oder schizoaffektive Störungen, affektive Erkrankungen, Anpassungsstörungen, Angststörungen und aktuelle oder in der Vorgeschichte manifest gewordene Suizidalität.

Des Weiteren führten alle somatischen Erkrankungen, insbesondere neurologische Erkrankungen wie Epilepsien, Speicherkrankheiten, sowie geistige Behinderung und internistische Erkrankungen wie Niereninsuffizienz, Leberinsuffizienz, Hypertonie, Diabetes mellitus, kardiovaskuläre Erkrankungen, Glaukom, Magenulkus, Tumorerkrankungen, Systemerkrankungen sowie Infektionserkrankungen zum Ausschluss.

Personen, die generell das Ansehen emotional belastender Bilder vermieden, wurden ebenfalls nicht eingeschlossen.

Ausschlussgründe waren außerdem Alkoholkonsum von mehr als 140g pro Woche, das Rauchen von mehr als 20 Zigaretten pro Tag, Drogenkonsum jeglicher Art oder die Einnahme von Medikamenten (mit Ausnahme von hormoneller Kontrazeption) in einem Zeitraum von acht Wochen vor der Studienteilnahme. Daneben führte die Involvierung in die Studienplanung oder die Teilnahme an weiteren Studien vier Wochen vor der Untersuchung zum Ausschluss.

## **4.2 Studiendesign**

### **4.2.1 Einteilung der Studienpopulation mittels Genotypisierung**

Aus venös entnommenem Blut wurden alle Probanden im Rahmen des Zentralprojekts des SFB-TRR-58 „Furcht, Angst, Angsterkrankungen“ (Projekt Z02, Ltg. Prof. Dr. J. Deckert, Prof. Dr. A. Reif, Prof. Dr. P. Pauli) für den *ADORA2A* Polymorphismus 1976T>C (rs5751876) genotypisiert. Die Genotypen lagen für die aktuelle Studie bereits vor. Danach erfolgte die Prästratifizierung der Stichprobe nach Genotypgruppen: „hohes Risiko“ (TT-Genotyp-Träger) und „niedriges Risiko“ (CT/CC-Genotyp-Träger)

(vgl. Alsene *et al.*, 2003; Childs *et al.*, 2008; Deckert *et al.*, 1998). Die „Hohes-Risiko-Gruppe“ umfasste 26, die „Niedriges-Risiko-Gruppe“ 27 Probanden (siehe Abb. 4).

#### **4.2.2 Einteilung der Studienpopulation mittels Angstsensitivitäts-Index**

Unter Verwendung der deutschen Version des Anxiety Sensitivity Index (ASI; Reiss *et al.*, 1986; Alpers und Pauli, 2001) wurden alle Probanden bezüglich ihrer Angstsensitivität getestet und anschließend nach hoher beziehungsweise niedriger Angstsensitivität stratifiziert (Split-half-Methoden bezogen auf den Median).

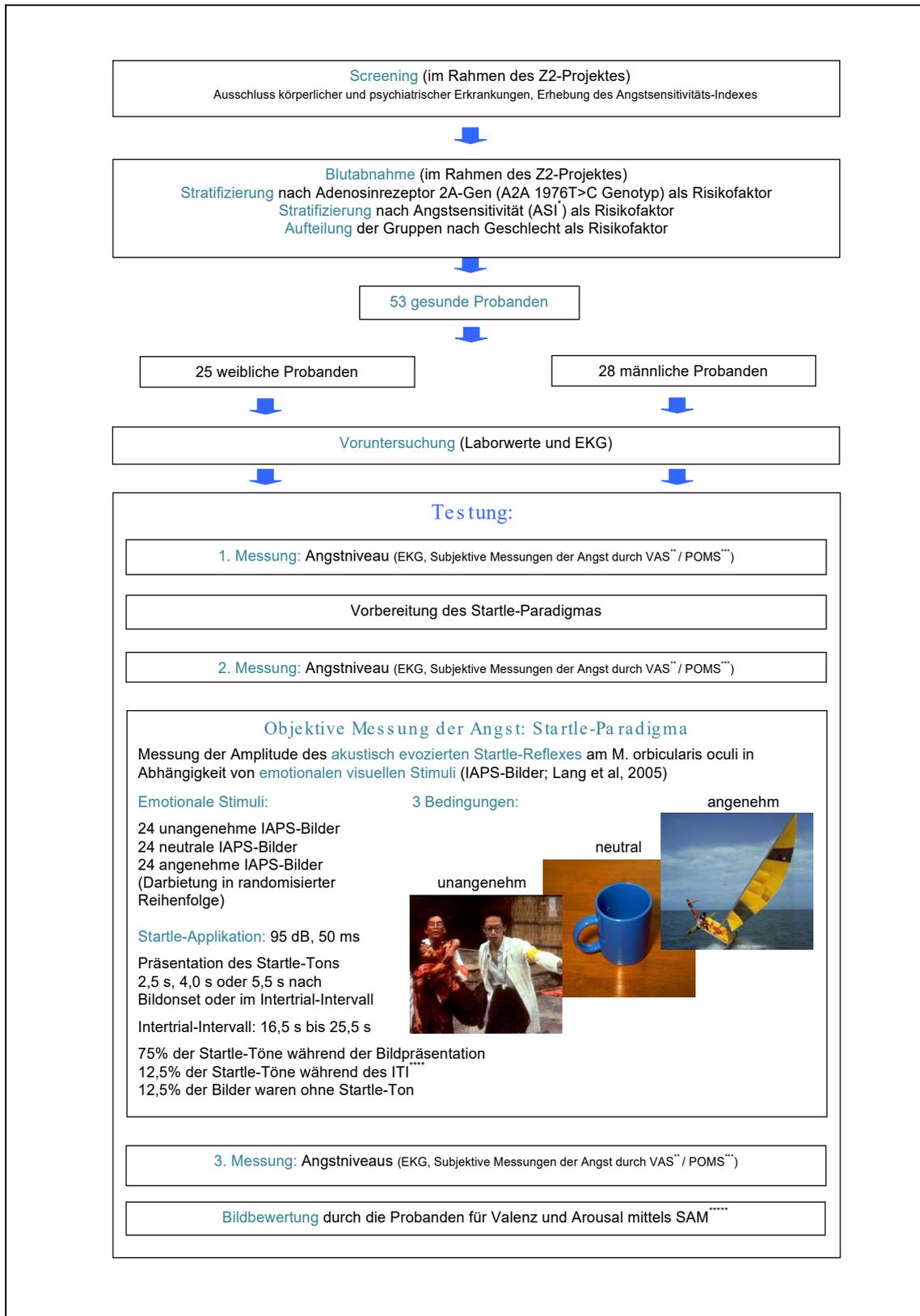
Der Test zur Erhebung der Angstsensitivität wertet auf Basis einer fünfstufigen Skala die Reaktion auf somatische oder kognitive Angstsymptome durch das Aufsummieren der 16 vorhandenen Items aus. Dabei können Werte zwischen 0 und 64 Punkten erreicht werden. Eine hohe Anzahl erreichter Punkte ist gleichbedeutend mit hoher Angstsensitivität und umgekehrt (siehe Kapitel 2.2.2).

Die Gruppe mit einem hohen Angstsensitivitäts-Punktwert umfasste dabei 25 Probanden, die mit einem niedrigen ASI-Punktwert 23 Probanden (siehe Abb. 4). Fünf Probanden lagen exakt auf dem errechneten Median der Gesamtgruppe und blieben bei späteren Berechnungen unberücksichtigt.

#### **4.2.3 Verwendete objektive Messinstrumente: Emotions-potenziertes Startle-Paradigma**

Der Startle-Reflex ist über Potentialschwankungen über dem Musculus orbicularis oculi mittels Elektromyogramm (EMG) ableitbar. Zur Auslösung des Startle-Reflexes diente weißes Rauschen, welches in einer Lautstärke von 95 dB mit einem unmittelbaren Anstieg der Lautstärke für die Dauer von 50ms über Kopfhörer (Bose® Around-Ear) als akustischer Schreckreiz dargeboten wird (Bradley *et al.*, 2006).

Die Affektevozierung erfolgte mittels der Darbietung von emotional relevanten Umweltbildern aus dem International Affective Picture System (IAPS; Lang *et al.*, 2005) (siehe Kapitel 4.2.4). Die akustischen Schreckreize wurden zweieinhalb, vier oder fünfeinhalb Sekunden nach Einblenden des Bildes während der Bildpräsentation oder zehn beziehungsweise zwölf Sekunden nach Ausblenden des Bildes im Intertrial-Intervall präsentiert. In jedem Block und auch im gesamten Experiment wurde bei 75% aller Durchgänge ein akustischer Schreckreiz während der Bildpräsentation (gleichmäßig über jede Bildkategorie verteilt), bei 12,5% ein akustischer Schreckreiz während des Intertrial-Intervalls und bei 12,5% kein akustischer Schreckreiz dargeboten. Die Abfolge war dabei pseudorandomisiert unter der Bedingung, dass nicht zwei gleiche Bildkategorien hintereinander auftreten durften



**Abb. 4: Studiendesign**

ASI, Angstsensitivitäts-Index; VAS, Visuelle Analogskala; POMS, Profile of Mood States; ITI, Intertrial-Intervall; SAM, Self-Assessment Manikin

Die Erfassung des Schreckreflexes erfolgte mittels Elektromyogramm (EMG) der Muskelaktivität des Musculus orbicularis oculi, der am Auge für den Lidschluss verantwortlich ist. Diese Methode ist zur Schreckreflexerfassung beim Menschen etabliert (vgl. Blumenthal *et al.*, 2005). Zu diesem Zweck wurden zwei transparente pädiatrische Elektroden mit einem Durchmesser von 13 mm mittig unter dem linken Auge beziehungsweise seitlich des linken Auges platziert. Die Referenz-Elektrode befand sich etwa einen Zentimeter unter dem Haaransatz mittig auf der Stirn, die Masseelektrode auf dem Processus mastoideus hinter dem linken Ohr. Die EMG-Aktivität wurde durch ein 16-Kanal-DC-Verstärker-System (V-Amp 16, Brain Products GmbH, Gilching, Deutschland) mit der Software „Brain Vision Recorder“ (V-Amp Edition 1.10, Brain Products GmbH, Gilching, Deutschland) abgeleitet und aufgezeichnet.

#### **4.2.4 Verwendete Stimuli: International Affective Picture System (IAPS)**

Als Stimuli zur Affektevozierung wurden Bilder aus dem International Affective Picture System (IAPS) verwendet, welches insgesamt etwa 1000 verschiedene unangenehme, angenehme und neutrale Bilder umfasst (Lang *et al.*, 2005). Die Bilder sind bezüglich affektiver Parameter wie Arousal und Valenz weltweit standardisiert (Lang *et al.*, 2005). Dabei gibt es Bilder der drei verschiedenen Kategorien mit unterschiedlichem Erregungsgrad von z.B. dem Bild einer Urlaubsszene am Meer (angenehm) oder einer Tasse (neutral) über erotische Abbildungen (angenehm) bis hin zu Szenen verunfallter Personen (unangenehm).

Für die vorliegende Studie wählten wir insgesamt 72 Bilder aus dem International Affective Picture System aus. Für die Kategorie „unangenehm“ verwendeten wir folgende IAPS Bilder: 3000, 3053, 3170, 3102, 9410, 3080, 6313, 3120, 3130, 3071, 3100, 3010, 3060, 3064, 3140, 3110, 3150, 9300, 2800, 3030, 6540, 9252, 9250, 9040, für die Kategorie „neutral“: 2200, 2880, 5510, 5531, 7002, 7004, 7006, 7009, 7010, 7025, 7034, 7050, 7080, 7090, 7100, 7130, 7175, 7185, 7217, 7224, 7950, 2215, 5535, 7031 und für die Kategorie „angenehm“ die IAPS Bilder: 1710, 2091, 2160, 2216, 2340, 2345, 4608, 4626, 4641, 8120, 5623, 5831, 5833, 8041, 8370, 8200, 8210, 8461, 8496, 5814.

Zu 95% waren die ausgewählten Bilder für Männer und Frauen gleich, bei den erotischen Szenen unterscheiden sie sich jedoch je nach Geschlecht. Die Bilder, die sich für Frauen und Männer unterschieden, umfassten für Männer folgende IAPS Bilder: 4220, 4290, 4607, 4680, für Frauen: 4550, 4658, 4687, 5631.

Während des Startle-Paradigmas wurden die ausgewählten Bilder jeweils acht Sekunden lang in randomisierter Reihenfolge in drei Blöcken gezeigt. Dabei enthielt jeder der drei Blöcke 24 Bilder, die gleichmäßig auf alle drei Kategorien verteilt waren. Zwischen den Blöcken wurde eine Pause von jeweils drei Minuten eingehalten. Die Zeit

zwischen den Bildpräsentationen (Intertrial-Intervall) betrug 16,5 bis 25,5 Sekunden (m = 21 Sekunden).

#### **4.2.5 Verwendete subjektive Messinstrumente: VAS und POMS**

Zur Messung des subjektiven Anspannungs- und Angstniveaus wurde für die Studie eine visuelle Analogskala (VAS) mit einer 100 mm langen horizontalen Linie mit den Bezeichnungen „gar nicht besorgt“ (Score von 0) bis „äußerst besorgt“ (Score von 100) verwendet. Auf dieser Linie konnte der Proband den Bereich ankreuzen, der zum Zeitpunkt der Bearbeitung der Skala seiner emotionalen Anspannung bzw. seinem Angstniveau entsprach.

Des Weiteren diente als subjektives Messinstrument des aktuellen Gefühlszustands die deutsche Version des Profile of Mood States (POMS) mit vier Kategorien und insgesamt 35 Items (Albani *et al.*, 2005) Auf einer siebenstufigen Skala mit den Bereichen von „überhaupt nicht“ (Score von 0) bis „extrem“ (Score von 6) konnte der jeweilige Proband sein Befinden berichten (Biehl *et al.*, 1986; McNair *et al.*, 1992). In der deutschen Version des POMS werden folgende vier Kategorien unterschieden: Niedergeschlagenheit/Angst (14 Items), Müdigkeit (7 Items), Tatendrang (7 Items) und Missmut (7 Items). Als subjektives Maß der Angst wurde hier die Subskala „Niedergeschlagenheit/Angst“ genutzt. Die Gesamtpunktzahl aller Skalen kann von 0 Punkten bis maximal 210 Punkten, die Gesamtpunktzahl der Subskala „Niedergeschlagenheit/Angst“ von 0 Punkten bis 84 Punkten betragen.

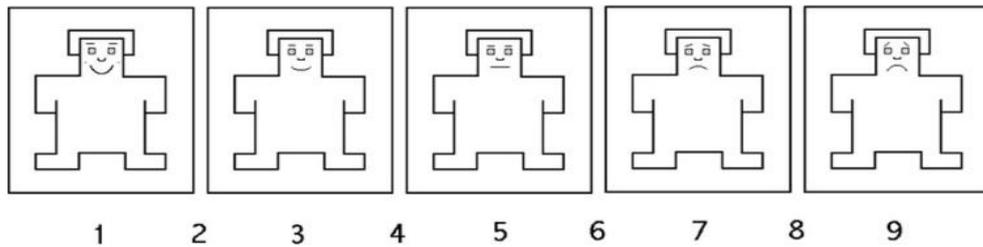
Die Erfassung der aktuellen emotionalen Verfassung erfolgte während des Versuchsablaufs zu drei verschiedenen Zeitpunkten. Die erste Erhebung fand direkt nach Anschluss aller Elektroden statt, die zweite nach etwa einer Stunde direkt vor Beginn und die dritte nach Abschluss der Bildpräsentation.

#### **4.2.6 Verwendete Skalen zur Auswertung: Self-Assessment-Manikin (SAM)**

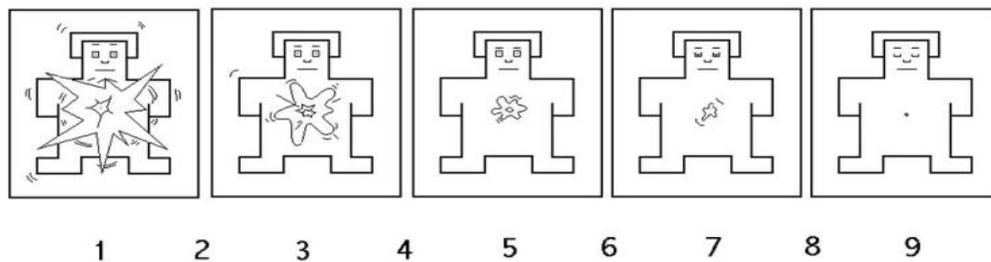
Das Self-Assessment-Manikin (SAM) wurde 1980 von Lang entwickelt und dient als nonverbales graphisches Instrument der Beurteilung der affektiven Reaktion von Probanden bei der Betrachtung emotional relevanter Bilder (Lang, 1980; Bradley und Lang, 1994) aus dem International Affective Picture System (IAPS), welche für die Parameter Valenz und Arousal standardisiert sind. Es erfasst auf einer neunstufigen Skala mit der graphischen Gestalt eines stilisierten Männchens die Dimensionen Valenz und Arousal, wobei die Skala der Valenz von sehr positiv (1) bis sehr negativ (9) und die Skala von Arousal von sehr erregt (1) bis sehr ruhig (9) reicht.

Für die Studie nahm nach Abschluss des Startle-Paradigmas jeder Proband eine Auswertung aller 72 dargebotenen emotional relevanten Bilder mithilfe der beiden Skalen Valenz und Arousal vor. Dazu wurden alle Bilder noch einmal auf dem Monitor des PC gezeigt, wobei diesmal der Proband entscheiden konnte, wie lange er das jeweilige Bild betrachten wollte. Nach Betätigung der „Weiter“ Taste, wurde das eben

gesehene Bild durch die graphische Self-Assessment-Manikin Skala abgelöst und der Proband wählte nun die Wertigkeit des Bildes zunächst auf der Skala „Arousal“ und folgend auf der Skala „Valenz“ mit den Tasten 1 bis 9 auf der Tastatur aus.



a



b

**Abb. 5: SAM - Self-Assessment-Manikin (Lang, 1980)**

a: SAM-Skalen zur Bewertung der Valenz, b: SAM-Skalen zur Bewertung von Arousal

#### 4.2.7 Versuchsaufbau und -ablauf

Der Ablauf der Studie gliederte sich in drei Teile:

##### 1. Telefonische Vorbefragung

Die Probanden, die sich nach Erfassung der Informationen zu Ein- und Ausschlusskriterien im Rahmen des Zentralprojekts des SFB-TRR-58 „Furcht, Angst, Angsterkrankungen“ (Projekt Z02, Ltg. Prof. Dr. J. Deckert, Prof. Dr. A. Reif, Prof. Dr. P. Pauli) als für die Teilnahme an der vorliegenden Studie geeignet erwiesen hatten, wurden telefonisch zu ihrer Bereitschaft befragt, erneut an einer Studie teilzunehmen. Das Projekt wurde vorgestellt, und bei Interesse der potentiellen Probanden wurde mittels entsprechender Fragen eine Vorüberprüfung der hier zutreffenden Ein- und Ausschlusskriterien vorgenommen. Bei einem positiven Ergebnis erfolgte eine Terminfindung für die Voruntersuchung und im Abstand von ungefähr einer Woche die Hauptuntersuchung. Die Probanden erhielten eine Terminbestätigung per E-Mail mit einer Ablaufbeschreibung der aktuellen Studie, einer Wegbeschreibung sowie Hinweisen zum erforderlichen Verhalten bezüglich Koffein- und Alkoholkonsum, Rauchen sowie dem Hören lauter Musik vor der Untersuchung.

## 2. Voruntersuchung

Die Voruntersuchung gliederte sich in eine körperliche internistisch-neurologische Untersuchung durch einen Arzt inklusive einer EKG-Ableitung und einer Blutentnahme. Die körperliche Untersuchung umfasste die Beurteilung des Gesamtzustandes (Allgemeinzustand und Ernährungszustand), Auskultation von Herz, Lunge und Abdomen (inklusive Palpation), Erhebung des Hirnnervenstatus und Prüfung von Motorik, Koordination und Sensibilität. Das EKG wurde zum Ausschluss von Herzerkrankungen wie Rhythmus- und Überleitungsstörungen sowie Herzhypertrophie oder -infarkt aufgezeichnet und befundet. Die zu untersuchenden Blutparameter umfassten ein kleines Blutbild, Elektrolyte, Leberwerte und Gerinnungsparameter. Fielen alle Untersuchungsergebnisse normwertig aus, erfolgte der Einschluss des Probanden/der Probandin in die Hauptuntersuchung.

## 3. Hauptuntersuchung mittels Startle-Paradigma

Die Hauptuntersuchung fand zur besseren Vergleichbarkeit immer am Vormittag von 8.15 Uhr bis 11.30 Uhr statt.

Zu Beginn wurden die Probanden einem Atem-Alkohol- und Drogen-Urin-Test auf die Substanzen Amphetamin, Metamphetamin, Barbiturate, Benzodiazepine, Kokain, Ecstasy, Methadon, Opiate, trizyklische Antidepressiva und Tetrahydrocannabinol unterzogen. Bei Frauen wurde zusätzlich ein Schwangerschaftstest durchgeführt. Fielen alle Tests negativ aus, wurden die Probanden gebeten, an dem Versuchsort hinter einer Trennwand, die den Raum zwischen Versuchsperson und Versuchsleiter abtrennte, Platz zu nehmen.

Der Platz für die Versuchsperson war mit einem 19" LCD Bildschirm in ca. 1 m Entfernung vom sitzenden Probanden ausgestattet, über den im Laufe des Versuches Bilder aus drei Kategorien (unangenehm, angenehm und neutral) aus dem International Affective Picture System (IAPS; Lang *et al.*, 2005) präsentiert wurden (siehe Kapitel 4.2.4).

Neben der objektiven Erfassung der Angstreaktion durch das Startle-Paradigma wurden die Probanden gebeten, ihr subjektives Anspannungs- und Angstniveau auf einer visuellen Analogskala (VAS), anzugeben. Zusätzlich wurde die deutsche Version des Profile of Mood States (Albani *et al.*, 2005) zur Erfassung des aktuellen Gefühlszustandes verwendet.

Die Erhebung des subjektiven Angst- und Anspannungsniveaus fand zu drei Zeitpunkten während des Versuchs statt (siehe Abb. 4).

Weiterhin wurde ein EKG über zwei Klebeelektroden auf der Brust (eine mittig über dem Sternum und eine unterhalb des linken Rippenbogens) abgeleitet und aufgezeichnet.

Für das Anbringen der Masseelektrode hinter dem Ohr und der Referenzelektrode auf der Stirn wurde mit einer alkoholischen Lösung und einem Hautpeeling zunächst der Hautwiderstand reduziert. Vor dem Befestigen der Elektroden wurde ein Elektrodengel auf jede Elektrode aufgetragen. Anschließend wurden die Widerstände, die im Brain Vision Programm auf dem Bildschirm des PCs angezeigt wurden, kontrolliert. Der Zielwert lag unter 5 kOhm. Wurde dieser überschritten, erfolgte eine Korrektur der Elektroden auf der Haut.

#### Versuchsablauf:

Nach Abschluss der Vorbereitungen wurde der Proband gebeten, auf dem Stuhl vor dem Bildschirm Platz zu nehmen, eine entspannte Haltung einzunehmen und in den nächsten fünf Minuten nichts weiter zu tun. Dann erfolgte die Aufzeichnung der ersten Grundmessung von fünf Minuten. Hierbei wurde das EKG, jedoch noch kein Lidschlag aufgezeichnet, weshalb die notwendigen Elektroden am Auge auch erst später während des Versuchs angebracht wurden.

Nach Abschluss der ersten Ruhemessung bekam der Proband einen Ausdruck der VAS und des POMS Bogens. Er wurde gebeten, beide Bögen entsprechend seinem aktuellen Befinden auszufüllen und wieder abzugeben.

Danach erfolgte die Vorbereitung für die Hauptmessung. Hierfür wurden die Startle-Elektroden am Auge angebracht. Dazu wurde ebenfalls zunächst der Hautwiderstand mittels alkoholischer Lösung und Hautpeelingcreme reduziert. Nach Abschluss der Platzierung der Elektroden erfolgten ebenfalls die Kontrolle des Hautwiderstandes am PC und gegebenenfalls eine Korrektur. Anschließend wurde der Raum für die Untersuchung abgedunkelt.

Es folgte die zweite Ruhemessung, die unter dem jeweiligen Probandencode abgespeichert wurde. Nach dieser Messung erhielt der Proband einen weiteren Ausdruck der VAS und POMS Bögen mit der Bitte, diese wieder nach aktuellem Befinden auszufüllen. Anschließend wurde der Proband gebeten, den Kopfhörer aufzusetzen, eine bequeme Haltung einzunehmen und den Anweisungen auf dem Bildschirm Folge zu leisten. Danach wurde das Paradigma gestartet und der Versuch überwacht.

Zwischen den jeweiligen Blöcken konnte der Proband seine Haltung ändern, um sich danach wieder auf den Bildschirm zu konzentrieren.

Nach Ende der drei Blöcke erfolgte die dritte Ruhemessung. Anschließend wurde der Proband gebeten, eine Bewertung der im Startle-Paradigma gesehenen Bilder vorzunehmen. Diese Bewertung erfolgte unter Verwendung des Self-Assessment-Manikin (SAM), welches anhand von zwei graphisch dargestellten Skalen die Dimensionen Valenz und Arousal erfasst (s.o).

Nach Abschluss der Bildauswertung erfolgte die Auszahlung der Aufwandsentschädigung von 100 Euro und die Verabschiedung des Probanden durch den Studienleiter.

### **4.3 Auswertung**

#### **4.3.1 Startle Auswertung**

Die Auswertung des Schreckreflexes geschah mit der Analysesoftware BrainVision Analyser 2 (Brain Products GmbH, Gilching, Deutschland). Dabei kamen Frequenzfilter mit einer unteren Grenze von 28 Hz, eine oberen Grenze von 500 Hz und einem Notch-Filter von 50 Hz, was der hiesigen Frequenz der Wechselspannung entspricht, zur Anwendung.

Desweiteren wurde vor Beginn der Auswertung der einzelnen Segmente die jeweilige Bildbedingung verblindet, so dass die Auswertung nicht durch die Erwartungen des Auswertenden verzerrt werden konnte.

Ausgewertet wurde die EMG-Aktivität in dem Bereich von 50 ms vor bis 200 ms nach Darbietung des Signaltons über die Kopfhörer.

Zur Berechnung der Startle-Magnituden erfolgte eine Korrektur der Baseline auf 0  $\mu\text{V}$  (bezogen auf die 50ms vor der Startle-Präsentation). Kam es in einem Bereich zu Artefakten, zum Beispiel durch einen Lidschlag, der sich im 50-ms-Bereich vor dem Signal befand, oder kam es trotz Korrektur zu einer Baseline-Verschiebung, wurden diese Segmente eliminiert.

Um zu verhindern, dass zufällige, von der Startle-Präsentation unabhängige Schwankungen des Signals in die Auswertung eingehen, wurden die Amplituden in Segmenten, in denen sie weniger als 5 $\mu\text{V}$  betragen, auf Null gesetzt. Diese Nullantworten gingen aber bei der Berechnung der Magnituden in den Mittelwert mit ein

Wurden bei einem Proband weniger als drei gültige Schreckreaktionen pro Bildkategorie gezählt oder mehr Nullantworten als zweieinhalb Standardabweichungen über der mittleren Anzahl der Nullreaktionen aller Probanden, wurde dieser von der Datenanalyse ausgeschlossen.

#### **4.3.2 Statistische Auswertung**

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte mittels Varianzanalyse unter Verwendung der Statistik- und Analysesoftware SPSS von IBM® (Version 20).

Für die Analyse des Einflusses der jeweiligen Bildbedingungen (IAPS Bildkategorien unangenehm, neutral und angenehm) und damit zusammenhängender Interaktionseffekte zwischen Bildbedingung, Geschlecht, Genotyp und Angstsensitivität auf die Startle-Magnituden wurde Bildbedingung als Innersubjektfaktor, die weiteren

Faktoren als Zwischensubjektfaktoren untersucht. Für diesen Teil der Analyse wurden die Magnituden für den jeweiligen Probanden T-transformiert, um eine Vergleichbarkeit der Daten und Unterschiede zwischen den Bildkategorien zu erreichen (Blumenthal *et al.*, 2005).

Zur Untersuchung der Effekte der Zwischensubjektfaktoren auf die Startle-Magnitude unabhängig von dem Innersubjektfaktor „Bildbedingung“ wurde die mittlere Startle-Magnitude in einer univariaten Varianzanalyse mit den Faktoren Geschlecht, Genotyp und Angstsensitivität untersucht. Dazu wurden nicht T-transformierte Werte der Startle-Magnituden verwendet, da ansonsten die Zwischensubjekteffekte nivelliert worden wären. Dazu wurden Ausreißer mit einer Abweichung von mehr als dem zweieinhalbfachen der Standardabweichung vom Mittelwert ausgeschlossen.

## 5 Ergebnisse

### 5.1 Charakteristika der Stichprobe

Die Verteilung von Geschlecht und Genotyp in der gesamten Stichprobe ( $n = 53$ ) war ausgeglichen und es kam zu keiner signifikanten Unter- bzw. Überrepräsentation einer Untergruppe ( $\chi^2(1) = 0,007, p = 0,93$ ).

**Tabelle 3: Charakteristika der Stichprobe**

<b>ADORA2A Genotyp</b>	<b>ASI</b>		<b>Geschlecht</b>		
			<b>männlich</b>	<b>weiblich</b>	<b>gesamt</b>
niedriges Risiko (CC/CT)	niedriges Risiko	Anzahl	$n = 7$	$n = 8$	$n = 15$
		Alter	27,0 (6,1)	28,4 (9,0)	27,7 (7,5)
		ASI	7,9 (2,9)	8,3 (3,3)	8,1 (3,0)
	hohes Risiko	Anzahl	$n = 7$	$n = 6$	$n = 13$
		Alter	24,1 (3,1)	23,5 (1,4)	23,8 (2,4)
		ASI	19,0 (3,7)	19,8 (4,5)	19,4 (3,9)
	gesamt	Anzahl	$n = 14$	$n = 14$	$n = 28$
		Alter	25,6 (4,8)	26,3 (7,1)	25,9 (6,0)
		ASI	13,4 (6,6)	13,2 (7,0)	13,3 (7,8)
	hohes Risiko (TT)	niedriges Risiko	Anzahl	$n = 5$	$n = 3$
Alter			32,8 (12,6)	26,3 (5,8)	30,4 (10,5)
ASI			9,0 (2,4)	5,7 (3,8)	7,8 (3,2)
hohes Risiko		Anzahl	$n = 4$	$n = 8$	$n = 12$
		Alter	22,5 (1,9)	22,8 (2,0)	22,8 (1,9)
		ASI	23,8 (6,7)	18,8 (4,6)	20,4 (5,6)
gesamt		Anzahl	$n = 9$	$n = 11$	$n = 20$
		Alter	28,2 (10,5)	23,8 (3,5)	25,8 (7,6)
		ASI	15,6 (9,0)	15,2 (7,4)	15,4 (7,9)
gesamt		hohes Risiko	Anzahl	$n = 12$	$n = 11$
	Alter		29,4 (9,2)	27,8 (8,0)	28,7 (8,6)
	ASI		8,3 (2,6)	7,5 (3,4)	8,0 (3,0)
gesamt	niedriges Risiko	Anzahl	$n = 11$	$n = 14$	$n = 25$
		Alter	23,5 (2,7)	23,1 (1,7)	23,3 (2,2)
		ASI	20,7 (5,3)	19,2 (4,4)	19,9 (4,8)
gesamt	gesamt	Anzahl	$n = 23$	$n = 25$	$n = 48$
		Alter	26,6 (7,5)	25,2 (5,8)	25,9 (6,6)
		ASI	14,3 (8,3)	14,1 (7,1)	14,2 (7,2)

Legende zu Tab. 3: ASI, Angstsensitivitäts-Index; Standardabweichung kursiv in Klammern

Die univariate Varianzanalyse der Angstsensitivität (AS) mit den Faktoren Geschlecht und Genotyp ( $n = 53$ ) zeigte keine signifikanten Haupt- oder Interaktionseffekte (alle  $F(1,49) < 0,82, p > 0,37$ ).

Für die univariate Varianzanalyse des Alters mit den Faktoren Geschlecht, Genotyp und AS (ohne Median;  $n = 48$ ) wurden für die Faktoren Geschlecht und Genotyp ebenfalls keine signifikanten Haupt- oder Interaktionseffekte gefunden (alle  $F(1,40) < 0,79, p > 0,37$ ). Hier zeigte sich lediglich für Angstsensitivität ein signifikanter Haupteffekt ( $F(1,40) = 7,80, p = 0,008$ ), wobei der Mittelwert der Gruppe „hohe AS“  $m = 23,3$  ( $SD: 2,2$ ) und der Mittelwert der Gruppe „niedrige AS“  $m = 28,7$  ( $SD = 8,6$ ) war.

Die Verteilung von Geschlecht, Genotyp und AS (ohne Median;  $n = 48$ ) blieb auch nach Aufteilung der AS-Subgruppen weiterhin ausgeglichen ( $\chi^2(1) = 0,32, p = 0,57$ ).

## **5.2 Ergebnisse der Bildbewertung durch die Probanden**

### **5.2.1 Bewertung der Valenz der gezeigten Bilder**

Bei der Untersuchung der Ergebnisse der Bildbewertung durch die Probanden zeigte sich bezüglich der Valenz der verschiedenen Bildkategorien „unangenehm“, „neutral“ und „angenehm“ signifikant der erwartete Haupteffekt ( $F(2,80) = 1597,00, p < 0,001$ ) mit einem linearen Trend ( $F(1,40) = 2187,58, p < 0,001$ ).

Weiterhin ergab sich ein signifikanter Interaktionseffekt für die Faktoren Bildbedingung und Geschlecht ( $F(2,80) = 4,28, p < 0,03$ ; siehe Abb. 6a).

Hierbei bestätigte sich bei den post-hoc-T-Tests für Bilder der Bildkategorie „unangenehm“ der signifikante Unterschied bei den Geschlechtern ( $t(46) = 2,52, p = 0,02$ ). In dieser Kategorie bewerteten die Frauen die Bilder negativer ( $m = 1,41$ ;  $SD = 0,44$ ) als die Männer ( $m = 1,70$ ;  $SD = 0,35$ ).

Für die Faktoren *ADORA2A* Genotyp und AS ergab sich kein Interaktions- oder Haupteffekt und ebenfalls keinen Haupteffekt für den Faktor Geschlecht (alle  $F(1,40) < 2,38, p > 0,13$  bzw.  $F(2,80) < 1,50, p > 0,23$ ).

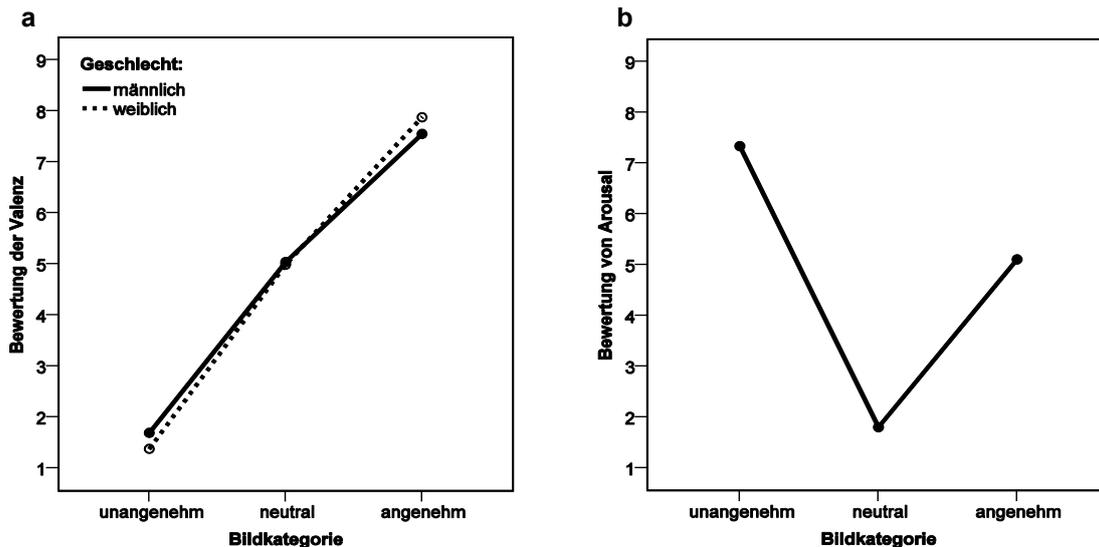
### **5.2.2 Bewertung von Arousal bei den gezeigten Bildern**

Bei der Untersuchung der Haupt- und Interaktionseffekte bei der Bildbewertung durch die Probanden zeigte sich bezüglich Arousal bei den Bildern der verschiedenen Bildkategorien „unangenehm“, „neutral“ und „angenehm“ ein signifikanter Haupteffekt ( $F(2,80) = 525,32, p < 0,001$ ) mit einem quadratischen Trend ( $F(1,40) = 1048,25, p < 0,001$ ; siehe Abb. 6b).

Bei post-hoc-T-Tests bestätigten sich alle Unterschiede der Bildkategorien signifikant (alle  $t(47) > 12,02, p < 0,001$ ). Dabei kam es bei der Bewertung der Bilder der

Bildkategorie „unangenehm“ zum höchsten Arousal, gefolgt von den Bildern der Kategorie „angenehm“. Die Bilder der Kategorie „neutral“ wurden mit dem geringsten Arousal bewertet.

Für die Faktoren Geschlecht, *ADORA2A* Genotyp und Angstsensitivität zeigte sich keinerlei Interaktionseffekt ( $F(2,80) < 2,12, p > 0,12$ ).



**Abb. 6: Bewertung von Valenz und Arousal je nach Bildkategorie**

a: Signifikanter Interaktionseffekt bei der Bewertung der Valenz für die Faktoren Bildbedingungen x Geschlecht mit linearem Trend ( $F(2,80) = 4,28, p < 0,03; t(46) = 2,52, p = 0,02$ ). In der Bildkategorie „unangenehm“ bewerteten Frauen die Bilder negativer als Männer. b: Signifikanter Haupteffekt bei der Bewertung von Arousal mit einem quadratischen Trend ( $F(2,80) = 525,32, p < 0,001$ ). Die Bildkategorie „unangenehm“ erzeugte das höchste Arousal, die Kategorie „neutral“ das geringste. Dabei waren alle Unterschiede der jeweiligen Bildkategorien signifikant (alle  $t(47) > 12,02, p < 0,001$ ).

### 5.2.3 Auswertung der Bildbetrachtungszeit

Für die Auswertung der Bildbetrachtungszeit der einzelnen Bilder der verschiedenen Kategorien kam es aufgrund von technischen Problemen während der Bildbewertung zum Ausschluss eines Probanden.

Die Auswertung ergab keinen signifikanten Haupt- oder Interaktionseffekt für die Faktoren Geschlecht, *ADORA2A* Genotyp und Angstsensitivität ( $F(2,78) < 1,46, p > 0,23$ ).

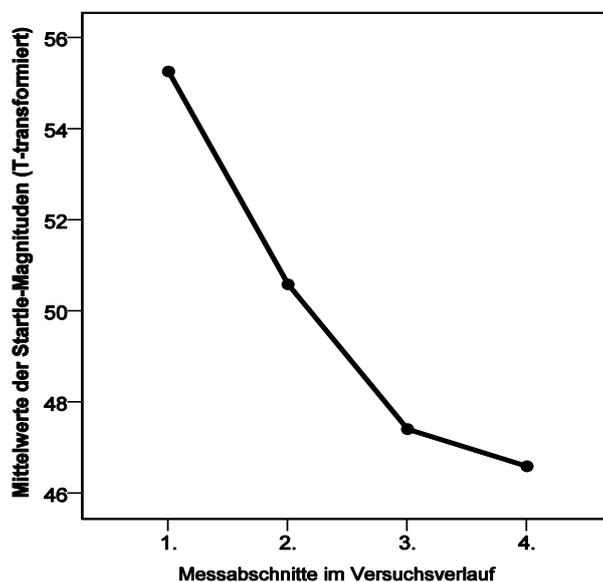
### 5.3 Habituation der Startle-Magnituden

Für die Beurteilung der Habituation der Startle-Magnituden während des Versuchsablaufes wurden die Startle-Magnituden aus den Intertrial-Intervallen (ITI) zu vier verschiedenen Zeitpunkten herangezogen. Dabei wurden aus je drei Startle-Trials

die Mittelwerte gebildet. Dann erfolgte der Vergleich der Mittelwerte zu den vier verschiedenen Zeitpunkten.

Die Auswertung zeigte hier den erwarteten Haupteffekt Zeitpunkt ( $F(3,117) = 21,33, p = 0,001$ ) mit einem linearem Trend ( $F(1,39) = 53,89, p = 0,001$ ; siehe Abb. 7). Dabei ergab sich kein Interaktionseffekt für die Faktoren Geschlecht, *ADORA2A* Genotyp und Angstsensitivität ( $F(3,117) < 2,23, p > 0,08$ ).

In folgenden post-hoc-T-Test bestätigte sich der signifikante Unterschied zwischen den Mittelwerten der Startle-Magnituden der Messabschnitte eins, zwei und drei (alle  $t(46) > 2,89, p = 0,007$ ), nicht aber zwischen den Messabschnitten drei und vier ( $t(46) = 1,04, p = 0,30$ ).



**Abb. 7: Habituation der Startle-Magnituden**

Signifikanter Haupteffekt für den Zeitpunkt ( $F(3,117) = 21,33, p = 0,001$ ) mit einem linearen Trend ( $F(1,39) = 53,89, p = 0,001$ ). Es kam im Verlauf des Versuchs zu einer signifikanten Abnahme der Mittelwerte der Startle-Magnituden zwischen den Messabschnitten 1, 2 und 3 (alle  $t(46) > 2,89, p = 0,007$ ). Die weitere Habituation zwischen den Messzeitabschnitten 3 und 4 wurde nicht signifikant ( $t(46) = 1,04, p = 0,30$ ).

## **5.4 Auswertung von Haupt- und Interaktionseffekten**

### **5.4.1 Untersuchung des Haupteffekts Bildkategorie**

Zunächst wurde in der gesamten Stichprobe ( $n = 53$ ) untersucht, welchen Einfluss die drei Bildkategorien „unangenehm“, „neutral“ und „angenehm“ auf die Ausprägung des Schreckreflexes haben.

Dabei zeigte sich der erwartete Haupteffekt für den Faktor Bildkategorie ( $F(2,104) = 13,04, p < 0,001$ ). Es ergab sich ein signifikanter linearer Trend ( $F(1,52) = 25,74, p < 0,001$ ).

Post-hoc-T-Tests bestätigten den linearen Trend für die Startle-Magnitude, indem sich bei der Bildkategorie „unangenehm“ die größte und bei „angenehm“ die geringste mittlere Startle-Reaktion zeigte, während die Reaktion bei neutralen Bildern signifikant kleiner als bei unangenehmen und signifikant größer als bei angenehmen Bildern war (alle  $t(52) > 2,32, p < 0,03$ ; siehe Abb. 8a).

#### **5.4.2 Untersuchung der Haupt- und Interaktionseffekte der Zwischen-subjektfaktoren Geschlecht, ADORA2A Genotyp und Angstsensitivität**

Bei der Analyse der Effekte der Zwischensubjektfaktoren Geschlecht, ADORA2A Genotyp und AS unabhängig vom Zwischensubjektfaktor Bildbedingung zeigte die univariate Varianzanalyse weder Haupteffekte (alle  $F(1,46) < 3,04, p > 0,09$ ) noch Interaktionseffekte der Faktoren (alle  $F(1,46) < 3,36, p > 0,08$ ). Dabei wurden die nicht T-transformierten Werte genutzt (vgl. Kapitel 4.3.2).

#### **5.4.3 Interaktion von Bildkategorie, Geschlecht, ADORA2A Genotyp und Angstsensitivität auf die Startle-Modulation**

Bei der Analyse der Startle-Modulation unter Hinzunahme der Zwischensubjektfaktoren Geschlecht, ADORA2A Genotyp und Angstsensitivität zeigte sich eine signifikante Interaktion von Bildkategorie und Geschlecht ( $F(2,80) = 3,39, p = 0,04$ ; siehe Abb. 8b) und ebenfalls von Bildkategorie, Geschlecht und AS ( $F(2,80) = 3,55, p = 0,03$ ; siehe Abb. 8c und 8d). Die Gruppen waren dabei nach hoher bzw. niedriger Angstsensitivität stratifiziert, ohne Berücksichtigung der Probanden, deren Angstsensitivitäts-Index exakt dem Median entsprach ( $n = 5$ ). Dieser Effekt blieb bestehen, wenn Alter als Kovariate in das Modell integriert wurde.

Für den Faktor Genotyp wurde keine signifikante Interaktion gefunden (alle  $F(2,80) < 1,88, p > 0,15$ ). Deshalb blieb dieser Faktor bei den weiteren Berechnungen unberücksichtigt.

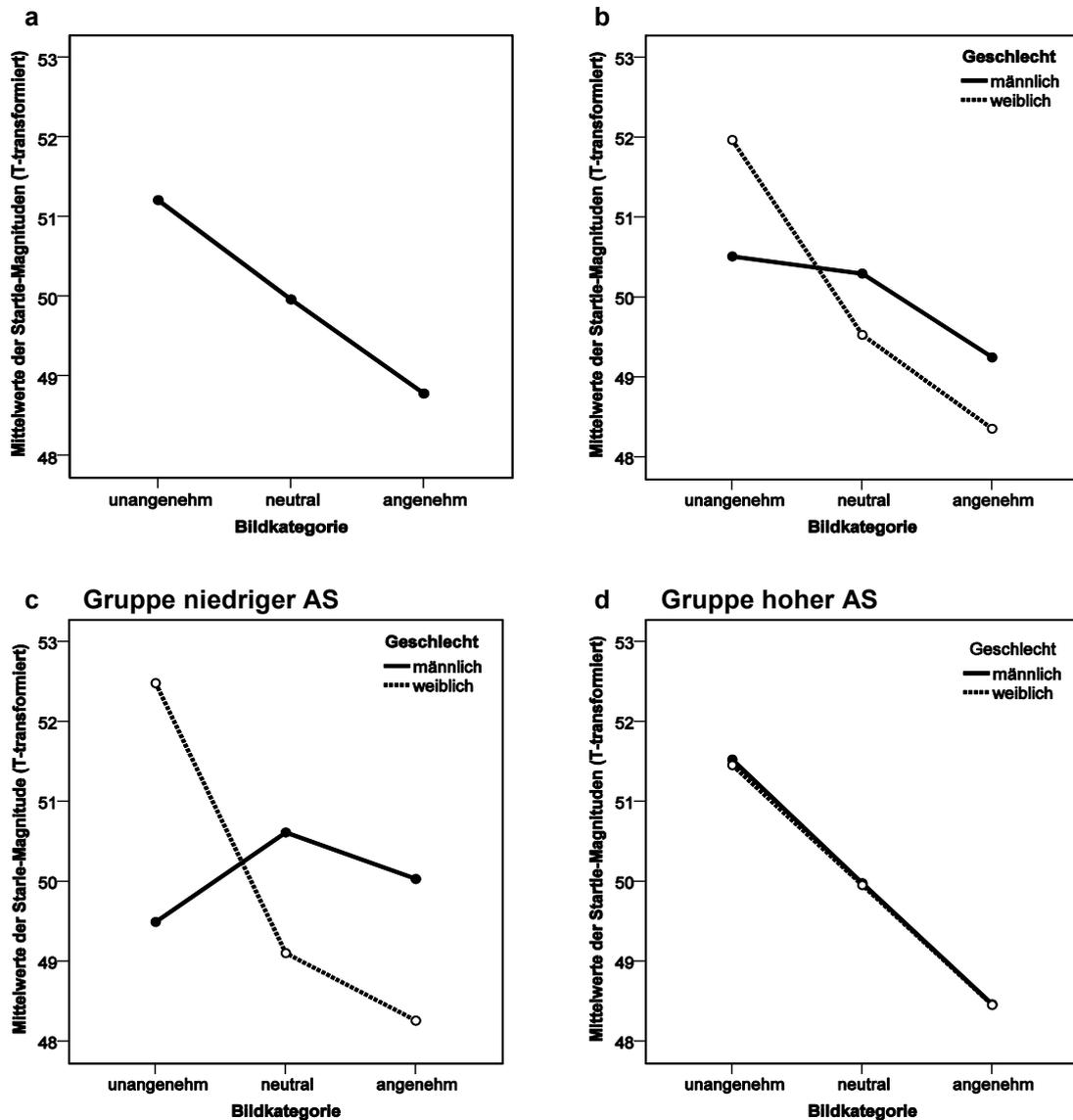
Aufgrund der unterschiedlichen Effekte zwischen weiblichen und männlichen Probanden wurden post-hoc-Analysen für beide Geschlechter getrennt berechnet.

##### **5.4.3.1 Effekte in der Subgruppe Frauen**

Die Analyse der Subgruppe Frauen ( $n = 25$ ) zeigte bei der Betrachtung von Bildbedingung und AS einen signifikanten Haupteffekt ( $F(2,46) = 11,03, p < 0,001$ ), aber keinen Effekt zwischen den Gruppen stratifiziert nach hoher bzw. niedriger Angstsensitivität ( $F(2,46) = 1,42, p = 0,25$ ).

In den post-hoc T-Tests ergab sich keine signifikante Unterscheidung der Startle-Magnituden bei den Bildkategorien „angenehm“ und „neutral“ ( $t(24) = 1,63, p = 0,12$ ), wohl aber zwischen den Bildkategorien „unangenehm“ und „angenehm“ sowie „unangenehm“ und „neutral“ ( $t(24) > 2,69, p < 0,02$ ). Dabei kam es bei den Bildern der

Bildkategorie „unangenehm“ zu den größten Startle-Magnituden und bei denen der Kategorie „angenehm“ zum geringsten Ausschlag.



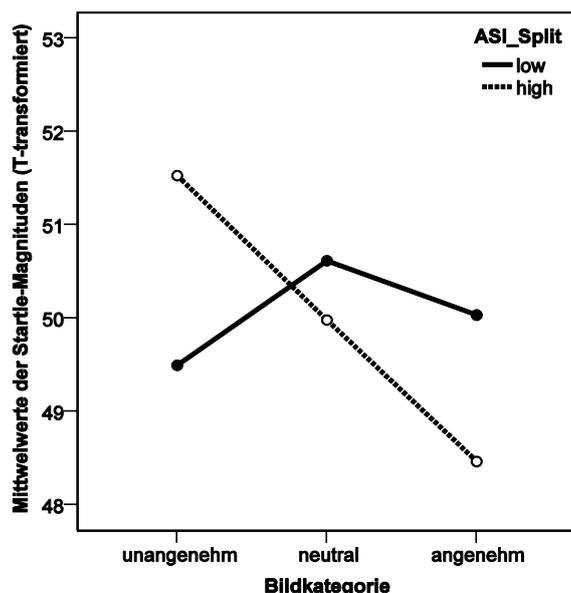
**Abb. 8: Haupt- und Interaktionseffekte von den Faktoren Bildkategorie, Geschlecht und Angstsensitivität (AS)**

a: Signifikanter Haupteffekt für den Faktor Bildkategorie ( $F(2,104) = 13,04, p < 0,001$ ) mit signifikantem linearen Trend ( $F(1,52) = 25,74, p < 0,001$ ). Dabei kam es zur größten Startle-Magnitude bei der Bildkategorie „unangenehm“ und zur geringsten bei der Bildkategorie „angenehm“ mit jeweils signifikanter Unterscheidung zwischen allen Kategorien (alle  $t(52) > 2,32, p < 0,03$ ). b: Signifikante Interaktion von Bildkategorie und Geschlecht ( $F(2,80) = 3,39, p = 0,04$ ). c und d: Signifikante Interaktionseffekte der Faktoren Bildkategorie, Geschlecht und Angstsensitivität ( $F(2,80) = 3,55, p = 0,03$ ). Effekte der Interaktion von Bildkategorie und Angstsensitivität nach Aufteilung der Gruppen nach Geschlecht für die Subgruppe der Männer siehe Abb. 9. Für die Subgruppe der Frauen ergab sich ein signifikanter Haupteffekt für die Bildkategorie ( $F(2,46) = 11,03, p < 0,001$ ), aber kein Effekt zwischen den Gruppen hoher bzw. niedriger Angstsensitivität.

### 5.4.3.2 Effekte in der Subgruppe Männer

Im Gegensatz zur Subgruppe der Frauen ergab die Analyse der Daten der männlichen Probanden ein anderes Bild: Es zeigte sich kein signifikanter Haupteffekt für den Faktor Bildkategorie ( $F(2,42) = 2,37, p = 0,11$ ).

Dagegen ergab sich ein signifikanter Interaktionseffekt bei den Faktoren Bildkategorie und Angstsensitivität ( $F(2,42) = 5,03, p = 0,01$ ).



**Abb. 9: Interaktionseffekt von Bildkategorie und Angstsensitivität in der Subgruppe der männlichen Probanden**

Signifikanter Interaktionseffekt für die Faktoren Bildkategorie und Angstsensitivität ( $F(2,42) = 5,03, p = 0,01$ ). Dabei zeigte sich nur für die Gruppe der Männer mit hoher Angstsensitivität ein Haupteffekt für den Faktor Bildbedingung ( $F(2,20) = 6,40, p = 0,007$ ) mit signifikantem linearen Trend ( $F(1,10) = 13,42, p = 0,004$ ). In der Gruppe der Männer mit niedriger Angstsensitivität zeigte sich dieser Effekt nicht.

Bei der getrennten Analyse der männlichen Subgruppe stratifiziert nach hoher bzw. niedriger Angstsensitivität zeigte sich ein signifikanter Haupteffekt für den Faktor Bildbedingung in der Gruppe der hohen AS ( $F(2,20) = 6,40, p = 0,007$ ). Dabei handelte es sich um einen linearen Trend ( $F(1,10) = 13,42, p = 0,004$ ; siehe Abb. 9): Die Bildkategorien „unangenehm“ und „angenehm“ unterschieden sich signifikant voneinander ( $t(10) = 3,66, p = 0,004$ ), für den Kontrast der Bildkategorien „neutral“ und „angenehm“ ergab sich ein Trend ( $t(10) = 1,92, p = 0,08$ ), während sich im Vergleich der Bildkategorien „unangenehm“ und „neutral“ kein signifikanter Unterschied zeigte ( $t(10) = 1,66, p = 0,13$ ).

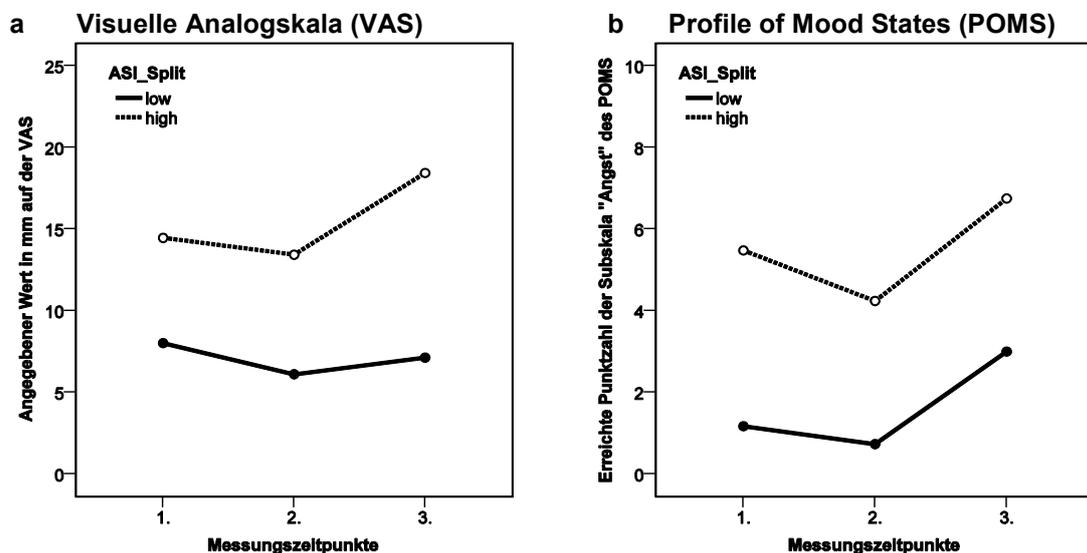
In der Gruppe der Männer mit niedriger Angstsensitivität gab es keinen signifikanten Haupteffekt für den Faktor Bildbedingung ( $F(2,22) = 1,07, p = 0,36$ ).

## 5.5 Auswertung der subjektiven Messungen der Angst

### 5.5.1 Auswertung der visuellen Analogskala (VAS)

Die Auswertung der subjektiven Messungen der Angst unter Verwendung der visuellen Analogskala ergab einen signifikanten Haupteffekt für den Faktor Messzeitpunkt ( $F(2,80) = 5,61, p = 0,005$ ) mit einem quadratischen Trend ( $F(1,40) = 10,41, p = 0,003$ ).

Bei den post-hoc T-Tests ergab sich für den Zeitpunkt zwischen den Zeitpunkten 1 und 2 ein Trend ( $t(47) = 1,96, p = 0,056$ ), wobei die subjektive Angstmessung zum ersten Zeitpunkt höher ausfiel als zum zweiten. Ein signifikanter Effekt zeigte sich dagegen als Unterschied der subjektiven Angstmessung zwischen den Zeitpunkten 2 und 3, wobei die Messung zum Zeitpunkt 2 signifikant kleiner war, als zum Zeitpunkt 3 ( $t(47) = -3,16, p = 0,003$ ). Zwischen den Zeitpunkten 1 und 3 zeigten sich keine signifikanten Unterschiede ( $t(47) = -1,47, p = 0,15$ ).



**Abb. 10: Interaktionseffekte der Faktoren Zeitpunkt und Angstsensitivität**

a: Signifikanter Haupteffekt für den Zeitpunkt ( $F(2,80) = 5,61, p = 0,005$ ) mit einem quadratischen Trend ( $F(1,40) = 10,41, p = 0,003$ ). Signifikanter Haupteffekt für Angstsensitivität, wobei die Gruppe von Probanden mit hoher Angstsensitivität ihre subjektive Angst höher bewertete als die Gruppe mit niedrigerer Angstsensitivität ( $F(1,40) = 5,03, p = 0,03$ ). Es zeigte sich weiterhin ein signifikanter Interaktionseffekt für Zeitpunkt und Angstsensitivität ( $F(2,80) = 4,16, p = 0,02$ ). b: Auswertung der Subskala „Niedergeschlagenheit/Angst“ der Profile of Mood States (POMS) Skala: signifikanter Haupteffekt für den Zeitpunkt ( $F(2,80) = 4,41, p = 0,03$ ) mit einem quadratischen Trend ( $F(1,40) = 14,94, p < 0,001$ ). Weiterhin zeigte sich ein signifikanter Haupteffekt für Angstsensitivität ( $F(1,40) = 5,30, p = 0,03$ ).

Bei der weiteren Analyse zeigte sich ein signifikanter Haupteffekt für Angstsensitivität, wobei die Gruppe von Probanden mit hoher Angstsensitivität ihre subjektive Angst höher bewertete als die Gruppe mit niedrigerer Angstsensitivität ( $F(1,40) = 5,03, p = 0,03$ ).

Dabei fand sich ebenfalls ein signifikanter Interaktionseffekt für Zeitpunkt und Angstsensitivität ( $F(2,80) = 4,16, p = 0,02$ ; siehe Abb. 10a)

Die post-hoc-Varianzanalyse mit Messwiederholung für den Faktor Angstsensitivität (hohe AS) bestätigte den signifikanten Haupteffekt für den Zeitpunkt ( $F(2,48) = 5,60, p = 0,006$ ).

Die anschließend durchgeführten T-Tests zeigten jeweils signifikante Unterschiede für die Werte auf der visuellen Analogskala zu den Zeitpunkten 1 und 3 sowie zwischen den Zeitpunkten 2 und 3, wobei die subjektive Angstmessung zum Zeitpunkt 1 kleiner als zum Zeitpunkt 3 ( $t(24) = -2,28, p = 0,03$ ) und bei Zeitpunkt 2 kleiner als bei Zeitpunkt 3 ( $t(24) = -3,04; p = 0,006$ ) war. Unterschiede auf der visuellen Analogskala zwischen Zeitpunkt 1 und 2 wurden nicht signifikant ( $t(24) = 0,80, p = 0,43$ ).

Für den Faktor Angstsensitivität (niedrige AS) ergab sich kein Haupteffekt für den Zeitpunkt ( $F(2,44) = 2,52, p = 0,09$ ).

Des Weiteren zeigte sich ein Trend für die Interaktion von Geschlecht und Angstsensitivität ( $F(1,40) = 4,00, p = 0,052$ ).

Bei der post-hoc Varianzanalyse mit Messwiederholung wurde für Frauen ein signifikanter Haupteffekt für Angstsensitivität identifiziert ( $F(1,23) = 5,47, p = 0,03$ ). Hierbei zeigte sich, dass Frauen mit hoher Angstsensitivität ihre subjektive Angstempfindung auf der visuellen Analogskala signifikant höher einschätzten. Dieser Effekt war bei den untersuchten Männern hingegen nicht zu beobachten ( $F(1,21) = 0,41, p = 0,84$ ).

Als weiteren Punkt wurde die Interaktion von Geschlecht und Genotyp untersucht, wobei ein signifikanter Interaktionseffekt beobachtet werden konnte ( $F(1,40) = 6,47, p = 0,02$ ). Bei den weiteren Analysen getrennt nach Geschlecht fand sich ein Haupteffekt für den Genotyp bei der Gruppe der Männer ( $F(1,21) = 4,90, p = 0,04$ ), wobei die Männer mit dem Genotyp „hohes Risiko“ (*ADORA2A* Polymorphismus 1976T>C (rs5751876)) bei der Angabe ihrer subjektiven Angstwahrnehmung auf der visuellen Analogskala höher lagen als die Gruppe mit dem Genotyp „niedriges Risiko“.

In der Gruppe der Frauen ließ sich dieser Effekt nicht nachweisen ( $F(1,23) = 0,89, p = 0,36$ ).

### **5.5.2 Auswertung des Profile of Mood States (POMS)**

Die Auswertung der Subskala „Niedergeschlagenheit/Angst“ auf der Profile of Mood States (POMS) Skala als subjektives Maß der Angst zeigte ebenfalls einen signifikanten Haupteffekt für den Zeitpunkt ( $F(2,80) = 4,41, p = 0,03$ ) mit einem quadratischen Trend ( $F(1,40) = 14,94, p < 0,001$ ).

Post-hoc T-Tests bestätigten den signifikanten Effekt zwischen den Zeitpunkten 1 und 2 ( $t(47) = 2,18, p = 0,04$ ) sowie 2 und 3 ( $t(47) = -3,14, p = 0,003$ ). Hierbei ergab sich bei der Messung der Punktzahl der POMS-Erhebung zum ersten Zeitpunkt eine höhere Anzahl als bei der Messung zum zweiten Zeitpunkt. Auch bei der Messung zum dritten Zeitpunkt wurde eine höhere Punktzahl erreicht als bei der zweiten Messung. Zwischen den Messungen zum Zeitpunkt 1 bzw. 3 wurde kein Unterschied signifikant ( $t(47) = -1,56, p = 0,13$ ).

Des Weiteren wurde bei der Auswertung des Profile of Mood States Fragebogens ein Haupteffekt für Angstsensitivität gefunden ( $F(1,40) = 5,30, p = 0,03$ ; siehe Abb. 6b), wobei sich, wie auch schon bei der visuellen Analogskala beobachtet, zeigte, dass die Gruppe mit hoher Angstsensitivität eine höhere Punktzahl als subjektives Maß der Angst erreichte als die Gruppe mit niedriger Angstsensitivität.

Für die Skala „Müdigkeit“ fand sich ein signifikanter Haupteffekt für den Zeitpunkt ( $F(2,80) = 33,09, p < 0,001$ ) mit dem erwarteten linearem Trend ( $F(1,40) = 33,41, p < 0,001$ ).

Dabei gab es für die Skala „Müdigkeit“ zu den ersten beiden Messzeitpunkten noch keinen signifikanten Unterschied ( $t(47) = 1,48, p = 0,15$ ), wohl aber zwischen den Messzeitpunkten eins und drei sowie den Messzeitpunkten zwei und drei wobei die Müdigkeit mit fortschreitender Zeit wie erwartet größer wurde.

Die Skala „Tatendrang“ zeigte einen Haupteffekt für den Zeitpunkt ( $F(2,80) = 68,04, p < 0,001$ ) mit linearem Trend ( $F(1,40) = 120,03, p < 0,001$ ).

Die post-hoc-T-Tests bestätigten den linearen Trend signifikant für alle Messzeitpunkte (alle  $t(47) > 4,53, p < 0,001$ ). Reziprok zur Skala „Müdigkeit“ nahm hier die Punktzahl mit fortschreitender Zeit ab.

Für die Skala „Missmut“ fand sich lediglich ein Haupteffekt für Angstsensitivität ( $F(1,40) = 6,43, p = ,02$ ). Hier zeigten auch wieder die Probanden der Gruppe mit höherer Angstsensitivität eine höhere Punktzahl bei den Items der Skala „Missmut“ als die Gruppe mit niedrigerer Angstsensitivität.

# Teil III

---

## 6 Diskussion

Die Schwerpunkte dieser Pilotstudie lagen auf der Betrachtung des interaktiven Effekts von genetischen Aspekten, repräsentiert durch den *ADORA2A* 1976C/T Genotyp, der Angstsensitivität als Endophänotyp und Risikofaktor für Angsterkrankungen und des Geschlechts auf den Emotions-potenzierten Startle-Reflex als psychophysiologischen Parameter der Angst.

### 6.1 Emotions-potenziertes Startle-Reflex

Die Ergebnisse der Studie spiegeln die allgemeine Studienlage zur Untersuchung des Emotions-potenzierten Startle-Reflexes wider. Die Bilder der Kategorie „unangenehm“ waren in der vorliegenden Studie entsprechend mit der größten Startle-Magnitude assoziiert. Diese Magnitude nahm zur Kategorie der neutralen Bilder hin ab und war bei angenehmen Bildern am geringsten (vgl. Bradley *et al.*, 1999; Bradley *et al.*, 2001; Koch, 1999).

Dieser Effekt war angesichts der Studienlage (s.o.) zu erwarten und belegt, dass das hier angewendete Paradigma korrekt etabliert und als Modell für alle weiteren Untersuchungen anwendbar war.

#### 6.1.1 Genetische Effekte

Die Probanden der Studie wurden gemäß der Hypothese eines genetischen Einflusses auf den Emotions-potenzierten Startle-Reflex als Endophänotyp für Angsterkrankungen für den *ADORA2A* Polymorphismus 1976T>C (rs5751876) genotypisiert und in die Risikogruppen „hohes Risiko“ (TT-Genotyp-Träger) und „niedriges Risiko“ (CT/CC-Genotyp-Träger) prästratifiziert.

Hinsichtlich des *ADORA2A* 1976TT Risikogenotyps ergab die Studie weder einen Haupteffekt mit der Bildkategorie noch einen Interaktionseffekt zwischen der Angstsensitivität und dem *ADORA2A* Genotyp. Vorangegangene Studien zum Zusammenhang des *ADORA2A* Polymorphismus mit Angst zeigten eine signifikante Assoziation des 1976T Allels mit der Panikstörung (Deckert *et al.*, 1998; Hamilton *et al.*, 2004). In einer Studie aus dem Jahr 2010 wiesen auch Hohoff *et al.* eine positive Korrelation des *ADORA2A* 1976T>C Polymorphismus mit Panikstörung und weiteren dimensional Angstphänotypen nach (Hohoff *et al.*, 2010). Die divergierenden Resultate der hier vorliegenden Studie zum Emotions-potenzierten Startle-Reflex mit der bestehenden Literatur zu kategorialen oder dimensional Angstphänotypen können vielfältigen Ursprungs sein. Zum einen besteht in der aktuellen Studie mit einer relativ kleinen Stichprobengröße von 53 Probanden sicher das Problem der insuffizienten statistischen Power, zum anderen handelt es sich in der

aktuellen Stichprobe um gesunde Probanden, sodass der genetische Einfluss, der in Stichproben von Patienten mit Panikstörung zum Tragen kommt, hier womöglich durch andere Faktoren kompensiert wird.

Die Funktionalität des untersuchten *ADORA2A* Polymorphismus ist derzeit noch ungeklärt. Dieser Polymorphismus führt zwar zu einem Basenaustausch von Cytosin zu Thymin, was aber nicht in einem Austausch der kodierten Aminosäure Tyrosin resultiert, da sich der Basenaustausch an der dritten Position des Basentriplets befindet („silent polymorphism“). Möglicherweise kommt es aber dadurch zu einer Veränderung in der Genregulation und Transkription, was die gefundenen Effekte funktionell erklären könnte. Diese Hypothese stützt sich auf eine Studie von Duan und Kollegen aus dem Jahr 2003 zum Dopaminrezeptor-D2 Gens (*DRD2*) (Duan *et al.*, 2003). Dort wurde vermutet, dass ein „stiller“ Polymorphismus in Form eines Austausches der letzten Base des Basentriplets zwar nicht zur Änderung der kodierten Aminosäure führt, aber maßgeblich die Stabilität der zugehörigen mRNA und die Synthese des Rezeptors beeinflusst (Duan *et al.*, 2003). Zukünftige Studien werden hier weitere Aufklärung bringen, ggf. auch in Zusammenschau mit weiteren Polymorphismen im *ADORA2A* Gen (z.B. rs2236624 und rs5751876) und funktionellen bildgebenden Untersuchungen des Gehirnetabolismus (siehe Hohoff *et al.*, 2014). In diesem Zusammenhang wurde in einer ersten Pilotstudie von Hohoff und Kollegen der Einfluss von Single Nucleotide Polymorphismen (SNPs) im *ADORA1* und *ADORA2A* Gen, welche mit Angststörungen assoziiert gefunden wurden (Deckert *et al.*, 1998; Hohoff *et al.*, 2010), auf die A<sub>1</sub>-Adenosinrezeptor Verfügbarkeit und Bindungskapazität für Adenosin an 28 gesunden Probanden in vivo mittels Positronen-Emissionstomographie (PET) untersucht. Dabei ergaben sich erste Hinweise auf eine höhere Verfügbarkeit der A<sub>1</sub>-Adenosinrezeptoren in Hirnregionen des Angstnetzwerkes assoziiert mit dem *ADORA2A* rs5751876 Genotyp (Hohoff *et al.*, 2014).

Auch darf nicht außer Acht gelassen werden, dass die Entstehung von komplex-genetischen Erkrankungen, wozu die verschiedenen Angsterkrankungen gehören, nicht monogenetisch ist, also nicht an einem Risikogen festzumachen ist, und somit der erwartete Effekt eines einzelnen Polymorphismus auf die Startle-Response bei der Untersuchung gesunder Probanden darf nicht groß ist. Vielmehr ist eine Interaktion oder ein additiver Effekt verschiedener Risikogene wahrscheinlich (Domschke und Dannlowski, 2010). Dementsprechend sind in zukünftigen Studien Untersuchungen zu weiteren Angst-assoziierten Varianten weiterer Kandidatengene wie beispielsweise für den Cholezystokinin-B- (CCK-B-) Rezeptor (Hosing *et al.*, 2004), die Catechol-O-Methyltransferase (COMT) (Hamilton *et al.*, 2002), die Monoaminoxidase-A (MAO-A) (Deckert *et al.*, 1999), und den Serotonin-1A-Rezeptor (5-HT<sub>1A</sub>) (Rothe *et al.*, 2004) und deren epistatischen Interaktionen in großen Kollektiven, die eine entsprechende statistische Power erlauben, durchzuführen. Erste diesbezügliche Studien haben z.B. einen Einfluss des *COMT* val158met Polymorphismus, eines *TPH2* Polymorphismus und eines funktionellen

Polymorphismus im Neuropeptid S Rezeptor (*NPSR1*) Gen auf den Emotionspotenzierten Startle-Reflex gefunden (Armbruster *et al.*, 2010; Domschke *et al.*, 2012b; Domschke *et al.*, 2015).

### **6.1.2 Emotions-potenzierter Startle-Reflex als Endophänotyp**

Wenn auch in der vorliegenden Arbeit nicht direkt untersucht, wurde in den theoretischen Überlegungen der Emotions-potenzierte Startle-Reflex als potenzieller Endophänotyp vermutet, wie dies auch schon in anderen Studien angenommen wurde (Cornwell *et al.*, 2006; Bakker *et al.*, 2009; Domschke *et al.*, 2012b; Domschke *et al.*, 2015). Die aktuellen Untersuchungsergebnisse stützen diese Annahme, da Überschneidungen zu dem bereits etablierten Endophänotyp „Angstsensitivität“ gefunden wurden. Dieses spiegelt sich in der Interaktion von Angstsensitivität (hohe AS) und der Bildkategorie (unpleasant – höchste Startle-Magnitude) des Emotionspotenzierten Startle-Reflex unter Hinzunahme des Geschlechtes wider (siehe Kapitel 5.4.3; Abb. 8d), auch wenn in der Untersuchung des genetischen Einflusses des *ADORA2A* Polymorphismus aus vermutlich o.g. Gründen kein signifikanter Effekt darstellbar war (siehe Kapitel 6.1.1). Anders wurden die Ergebnisse aus einer großangelegten Studie von Vaidyanathan und Kollegen interpretiert, die an 3323 Zwillingspaaren und ihren Eltern explizit die Hypothese des Emotions-potenzierten Startle-Reflex als potenziellen Endophänotyp prüften (Vaidyanathan *et al.*, 2014). Hierbei wurden multiple Single Nucleotide Polymorphismen (SNP) von bekannten Kandidatengenen für Angststörungen mit den Magnituden des Emotions-potenzierten Startle-Reflexes korreliert und es konnte dabei kein signifikanter Zusammenhang festgestellt werden (Vaidyanathan *et al.*, 2014). Deshalb kamen die Autoren zu dem Schluss, dass zwar der Startle-Reflex als solcher, nicht aber das Emotions-modulierte Paradigma zur Verwendung als Endophänotyp für Angststörungen geeignet sei, wobei einschränkend festgestellt wurde, dass jeweils nur jeder einzelne Polymorphismus auf eine Korrelation untersucht wurde (Vaidyanathan *et al.*, 2014). Da Angsterkrankungen aber eine polygene Heritabilität zugrundeliegt, muss das nicht zwingend der Hypothese der Eignung des Emotions-potenzierten Startle-Reflexes als Endophänotyp widersprechen – nur bildet sich dies möglicherweise, wie oben diskutiert, nicht anhand eines einzelnen Polymorphismus ab. Zudem sind neben genetischen Faktoren auch epigenetische Faktoren wie z.B. die DNA Methylierung zu berücksichtigen, die – z.T. zeitlich dynamisch – die Funktionalität der einzelnen Gene mitbestimmen (McEwen *et al.*, 2012), und zunehmend mit Angsterkrankungen und deren Endophänotypen assoziiert gefunden werden (z.B. Domschke, 2012). So könnte in zukünftigen Studien zur genetischen Kontrolle des Emotions-potenzierten Startle-Reflexes neben genetischen Varianten im *ADORA2A* Gen auch dessen Methylierungsstatus untersucht werden (siehe Buirra *et al.*, 2010).

### **6.1.3 Geschlechts-spezifische Effekte**

Die vorliegende Studie weist eine homogene Verteilung der Geschlechter auf. Dies bietet den Vorteil einer guten Aussagekraft über die untersuchten Geschlechtsaspekte

gegenüber Studien mit inhomogener Geschlechterverteilung. Einige Studien weisen einen Überhang des männlichen Geschlechts auf wie z.B. in den drei Teilstudien von Peterson und Harmon-Jones aus dem Jahr 2012 (Peterson und Harmon-Jones, 2012), was die Interpretation der Geschlechts-spezifischen Effekte der untersuchten Instrumente Angstsensitivität und Emotions-potenziertes Startle-Reflex erschwert. In der vorliegenden Studie bietet sich eine gute Möglichkeit zur Betrachtung der Gruppe der Frauen. Gerade vor dem Hintergrund der deutlich höheren Prävalenz von Angsterkrankungen bei Frauen (Jacobi, *et al.*, 2004; Wittchen *et al.*, 2011; Somers *et al.*, 2006; Bekker und van Mens-Verhulst, 2007) ist dies von großem Interesse und damit auch Schwerpunkt dieser Studie.

Die vorliegende Studie konnte die Annahme der Geschlechtsspezifität des Emotions-potenzierten Startle-Reflexes bestätigen, was sich sowohl auf die signifikanten Haupt- als auch auf die Interaktionseffekte bezieht. So wurden die präsentierten Bilder von den Probanden in Abhängigkeit ihres Geschlechtes unterschiedlich bewertet. Dies führte dazu, dass negativ besetzte Bilder von den weiblichen Probanden signifikant negativer bewertet wurden als von den männlichen Probanden.

Daneben zeigten die weiblichen Probanden Unterschiede in der Startle-Magnitude, wenn man die Ergebnisse der unangenehmen und angenehmen sowie der unangenehmen und neutralen Stimuli vergleicht. Demgegenüber waren die Magnituden der angenehmen und neutralen Stimuli im Vergleich nicht differierend, was auch in früheren Studien so gefunden wurde (vgl. Kapitel 2.3.3; Bradley *et al.*, 2001b). Die größte Startle-Magnitude wiesen die weiblichen Probanden bei unangenehmen, die geringste bei angenehmen Stimuli auf.

Damit bestätigt die vorliegende Studie die Geschlechtsabhängigkeit der emotionalen Verarbeitung wie sie auch in anderen Studien nachgewiesen wurde (Yamasue *et al.*, 2008; Stewart *et al.*, 1998; Kret und De Gelder, 2012; Bianchin und Angrilli, 2012). Die Ursache der Geschlechtsspezifität des Emotions-potenzierten Startle-Reflexes kann z.T. in der Geschlechtsspezifität Emotions-relevanter kortikaler neuronaler Strukturen liegen (Bianchin und Angrilli, 2012). Somit wäre nicht der Startle-Reflex als solcher geschlechtsabhängig, sondern die Emotionspotenzierung, mit welcher er korreliert wurde. Als rudimentärer Schutzreflex entzieht sich der Startle-Reflex per se vermutlich der Einflussnahme des Geschlechts. Somit wären ebenso wie für die Geschlechtsspezifität der Angstsensitivität (vgl. Kapitel 2.2.3) auch für die Geschlechtsspezifität des Emotions-potenzierten Startle-Reflexes die neuroanatomischen und neurobiologischen Ausprägungen der Amygdala und des Hippocampus als zugrundeliegend anzunehmen, wobei der Emotions-potenzierte Startle-Reflex ein sehr nahes Abbild der neuronalen Verarbeitung liefert (Davis *et al.*, 1993; Funayama *et al.*, 2001; LeDoux, 2003; Pissioti *et al.*, 2003; Koch, 1999). Zur genaueren Klärung wären zukünftig Studien wünschenswert, die im Rahmen einer funktionellen Kernspinuntersuchung (fMRI) in vivo die neuronalen

Aktivierungskorrelate des Emotions-potenzierten Startle-Reflexes untersuchen (vgl. van Well *et al.*, 2012).

Angesichts einer Studie von Armbruster *et al.*, die eine Abhängigkeit des Emotions-potenzierten Startle-Reflexes vom Menstruationszyklus zeigten (Armbruster *et al.*, 2010), ist eine Limitation der aktuellen Untersuchung, dass nicht explizit für wechselnde hormonelle Einflüsse kontrolliert wurde. In der hier vorliegenden Studie wurden Frauen in verschiedenen Zyklusphasen, außer während der Menstruation, und auch unter hormoneller Kontrazeption in die Studie eingeschlossen, was einen konfundieren Faktor bedeuten könnte. In diesem Zusammenhang ist auch zu erwähnen, dass verschiedene hormonelle Phasen in der Lebensspanne der Frau einen Einfluss auf den Emotions-potenzierten Startle-Reflex hatten (Armbruster *et al.*, 2010), wobei in der aktuellen Studie die geringe Altersspanne mit einem mittleren Alter von 25,2 Jahren und einer Standardabweichung von 5,8 der inkludierten Probandinnen einen hormonellen Einfluss des Lebensalters eher unwahrscheinlich macht.

#### **6.1.4 Einfluss der Angstsensitivität**

In der vorliegenden Studie wurden die Studienteilnehmer anhand des Angstsensitivitäts-Index in die Gruppen „hohe Angstsensitivität“ und „niedrige Angstsensitivität“ eingeteilt und die Interaktionen mit den Faktoren Bildbedingung, Genetik und Geschlecht bzgl. des Einflusses auf die Startle-Magnituden des Emotions-potenzierten Startle-Reflexes untersucht.

Die Ergebnisse der Studie legen eine signifikante Interaktion zwischen der Angstsensitivität und der Bildkategorie des Emotions-potenzierten Startle-Reflex unter Hinzunahme des Faktors Geschlecht nahe.

Hier zeigte sich statistisch ein divergentes Bild der nach hoher bzw. niedriger Angstsensitivität stratifizierten Gruppen in Abhängigkeit vom Geschlecht. Daher wurden die beiden Geschlechter getrennt voneinander und in Abhängigkeit der Einteilung in hohe oder niedrige Angstsensitivität ausgewertet. Dabei zeigte die Analyse der Subgruppe Frauen bei der Betrachtung von Bildbedingung und Angstsensitivität einen signifikanten Haupteffekt für die Bildkategorie, aber die getesteten Frauen unterschieden sich nicht danach, ob sie der Gruppe der hohen oder niedrigen Angstsensitivität angehörten.

Dies unterstützt die Hypothese, dass Frauen generell eine andere emotionale Wahrnehmungsverarbeitung auf angstrelevante aversive Stimuli besitzen als Männer. Es wurde schon in vorangegangenen Studien gezeigt, dass das weibliche Geschlecht generell mit einer höheren Angstsensitivität assoziiert ist (Stewart *et al.*, 1997; Gater *et al.*, 1998; Halbreich, 2003; Bakhla *et al.*, 2013; Helbig-Lang *et al.*, 2011). Die Ursache hierfür kann in der unterschiedlichen Ausprägung neuroanatomischer Strukturen liegen, die einer Geschlechtsspezifität folgt. So konnten bereits Goldstein

und Kollegen den Größenunterschied der Amygdala zwischen Männern und Frauen mit größerer Volumina der Amygdala bei Männern nachweisen (Goldstein *et al.*, 2001). Neben der Größe der Amygdala zeigen sich auch Geschlechts-spezifische amygdaläre Aktivitäts- und Verarbeitungsunterschiede, die eine Abhängigkeit von Sexual- und Hormonrezeptoren in den jeweiligen Hirnregionen aufwiesen (Goldstein *et al.*, 2001; Hamann, 2005).

Die Aktivitätsunterschiede zwischen Männern und Frauen konnten ebenfalls in Bereichen des anterioren cingulären Kortex, der rechten Inselregion und dem superioren mediodorsalen Hirnstamm gefunden werden (Canli *et al.*, 2002; Butler *et al.*, 2005). Hierbei scheint der anteriore cinguläre Kortex in Verbindung mit der Amygdala und dem limbischen System als Modulator der Emotionsverarbeitung und in seiner Rolle bei der Integration und Reaktionsgeneration auf externe und interne Stimuli gerade bei Frauen durch eine höhere Aktivität für die stärkere Reaktion auf angstassoziierte Stimuli und damit womöglich für die höhere Angstsensitivität bei Frauen verantwortlich zu sein (Butler *et al.*, 2005).

Des Weiteren zeigten Untersuchungen von Canli *et al.* und Cahill *et al.* einen weiteren Geschlechts-bezogenen Aktivitätsunterschied der Amygdala in Form einer Lateralisierung in Antwort auf emotionale Stimuli (Canli *et al.*, 2002; Cahill *et al.*, 2001). Hierbei wurde eine stärkere Aktivität der linken Amygdala bei Frauen auf einen relevanten emotionalen Stimulus gefunden, während es sich bei den untersuchten männlichen Probanden genau umgekehrt verhielt (Cahill *et al.*, 2004). Dies war aber nur bei entsprechend starken Stimuli in Form einer Präsentation von Bildern aus dem International Affective Picture System (IAPS) aus der Kategorie „unpleasant“ mit hohem Arousal (Lang *et al.*, 2005) zu beobachten (Canli *et al.*, 2002). Weiterhin wurde eine signifikant bessere Erinnerungsfunktion von Frauen an angstassoziierte Erlebnisse berichtet (Canli *et al.*, 2002). Auch Killgore und Kollegen fanden Hinweise, dass besonders die linke Amygdala für die Verarbeitung angstbesetzter Erlebnisse verantwortlich zu sein scheint (Killgore *et al.*, 2001).

In der Zusammenschau dieser verschiedenen Studien scheint es, als gäbe es mehrere Mechanismen, die zu einer Geschlechts-spezifischen Verarbeitung der Angst führen könnten, wobei auch hormonelle Einflüsse einzubeziehen sind.

In einer Literaturübersicht stellten Nillni und Kollegen hierzu Interaktionen von neuroendokrinen und psychologischen Faktoren in Bezug auf die Angstsensitivität und die Panikstörung im Verlauf des weiblichen Menstruationszyklus vor (Nillni *et al.*, 2011). Dabei wurde eine Modulation von Angstsensitivität und Angstsymptomen bei Probanden mit bekannter Panikstörung zu verschiedenen Zeitpunkten während des Menstruationszyklus (prämenstruelle und postmenstruelle Phase) durch hormonelle Einflüsse wie z.B. das Progesteron und seinen neuroaktiven Metabolit Allopregnanolon, welchem anxiolytische Eigenschaften durch die Interaktion

mit dem GABA<sub>A</sub>-Rezeptor zugesprochen werden (Frye und Walf, 2002), vorgeschlagen (Nillni *et al.*, 2011). Die von Nillni und Kollegen ausgewerteten Studien wiesen eine Verstärkung von Angstsymptomen und eine erhöhte Angstsensitivität in der prämenstruellen Phase auf, welche hormonell durch den rapiden Abfall des Gelbkörperhormons Progesteron gekennzeichnet ist. Messungen der Progesteron- bzw. der Allopregnanolon-Konzentration bei panikerkranken oder Probanden mit hoher Angstsensitivität gaben im Vergleich zu Kontrollgruppen ein uneinheitliches Bild ab, weshalb diese Hypothese nur als Ausgangspunkt für weitere Erforschung dienen kann (Nillni *et al.*, 2011).

Die unterschiedlichen hormonellen Einflüsse während des Menstruationszyklus (s.o.), welche in der vorliegenden Studie für den Testzeitpunkt keine Berücksichtigung fanden - zumal auch Frauen unter hormoneller Kontrazeption mit eingeschlossen wurden, könnten ursächlich für einen fehlenden Interaktionseffekt der Faktoren Angstsensitivität und Bildkategorie in der Subgruppe der Frauen sein. Einerseits könnten hier hormonelle Einflüsse, wie der sinkende Progesteron-Spiegel in der prämenstruellen Phase (Nillni *et al.*, 2011) bei Frauen aus der Gruppe niedriger Angstsensitivität zu einer angst-sensitiveren Reaktion führen, andererseits könnten Frauen aus der Gruppe der hohen Angstsensitivität in der früheren Lutealphase einen protektiven Effekt des hohen Progesteronspiegels erfahren. Des Weiteren handelt es sich in der vorgestellten Studie um eine Population gesunder Probanden, in der selbst die Gruppe der Frauen mit hoher Angstsensitivität eher moderate Werte von durchschnittlich 19,2 Punkten mit einer Standardabweichung von 4,4 abbildet. Nach Peterson und Reiss liegt der Durchschnittswert einer gesunden weiblichen Stichprobe mit 17,6 Punkten (bei einem maximalen Wert von 64 Punkten) nur knapp darunter (Peterson und Reiss, 1992), während z.B. Patienten mit einer Panikstörung Werte von etwa 36 Punkten (Durchschnittswert beider Geschlechter) erreichen (McNally, 2002).

Anschließende Studien sollten daher unter vergleichbaren hormonellen Bedingungen, d.h. unter Berücksichtigung des Menstruationszyklus und unter Ausschluss von Probandinnen mit hormoneller Kontrazeption durchgeführt werden. Dies könnte einen möglicherweise verzerrenden Effekt aufdecken.

Im Gegensatz zu der Subgruppe der Frauen wurde in der Gruppe der männlichen Probanden ein signifikanter Interaktionseffekt von den Faktoren Angstsensitivität und Bildkategorie, bei fehlendem Haupteffekt für die Bildkategorie gefunden. Demnach unterschieden sich auch die männlichen Probanden hinsichtlich ihrer Einteilung in hohe bzw. niedrige Angstsensitivität. Dabei verhielten sich die Männer mit hoher Angstsensitivität in ihrer Startle-Response wie die untersuchten Frauen, während die männlichen Probanden aus der Gruppe der niedrigen AS keine signifikant unterschiedliche Reaktion auf die unangenehmen Bilder im Vergleich zu Bildern aus den Kategorien „neutral“ und „angenehm“ zeigten. Damit zeigen die „ängstlichen“ Männer ein ähnliches Muster ihrer Startle-Response wie die Gesamtgruppe der Frauen.

Die Ursache hierfür müsste weiter mit den Fragen nach neurobiologischen und –anatomischen Korrelaten untersucht werden. Dabei könnte der Hypothese nachgegangen werden, dass Männer mit hoher Angstsensitivität möglicherweise neurobiologisch und –anatomisch Ähnlichkeiten zu Frauen haben. So fanden z.B. Li *et al.* neuroanatomische Unterschiede zwischen Männern und Frauen bzgl. des Volumens der Grauen Substanz in Regionen des Angstnetzwerkes in Abhängigkeit der Geschlechts-spezifischen Reizverarbeitung des Behavioral Inhibition System (BIS) und Behavioral Activation System (BAS) (Li *et al.*, 2014). Schon in früheren Studien wurden Geschlechts-abhängige Unterschiede aus den neuronalen Verstärkerprozessen Behavioral Inhibition System (BIS) und Behavioral Activation System (BAS) (vgl. Helbig-Lang *et al.*, 2011; Kapitel 2.2.3.1) gefunden, was nicht nur in Verbindung mit Verhalten und affektiven Störungen, sondern einer Prädisposition für Angsterkrankungen gebracht wurde (Li *et al.*, 2014). Dabei wurde das Behavioral Activation System mit einer positiven Verstärkung und folglich mit einer Abnahme der Angst und des Vermeidungsverhaltens sowie mit einer Zunahme des Annäherungsverhaltens assoziiert. Dagegen steuert das Behavioral Inhibition System über Verstärkermechanismen sowohl das Vermeidungsverhalten als auch die Angstsensitivität mit maßgeblichem Einfluss auf die Ausbildung einer Prädisposition (Helbig-Lang *et al.*, 2011). Die Untersuchungsergebnisse der Studie von Li *et al.* zeigten eine negative Korrelation zwischen einer BIS-Sensitivität und dem Volumen der Grauen Substanz im Gyrus Parahippocampalis sowie eine positive Korrelation zwischen einer BAS-Sensitivität und dem Volumen der Grauen Substanz im ventromedialen präfrontalen Kortex bei den untersuchten Frauen und das gegenteilige Muster bei den männlichen Probanden (Li *et al.*, 2014). Mit Blick auf die oben erwähnte Fragestellung wäre in zukünftigen Studien in diesem Kontext eine Untersuchung der Angstsensitivität interessant.

Mit dem Wissen über die neuromodulierenden Effekte der Hormone Testosteron, Vasopressin und Oxytocin (Kret und De Gelder, 2012; Eckstein *et al.*, 2015; Landgraf und Neumann, 2004) wäre ein weiterer Ansatz, die hormonelle Konstellation zwischen den männlichen Probanden hoher und niedriger Angstsensitivität vergleichend zu untersuchen. Zum Ausgang dieser Untersuchungen eine Hypothese zu formulieren ist spekulativ, zumal bislang lediglich wenige Untersuchungen in erweiterten Zusammenhang vorliegen. Eine Studie bei Ratten konnte z.B. zeigen, dass eine einwöchige Substitution mit Testosteron Propionat einen anxiolytischen Effekt hatte (Bitran *et al.*, 1993), was einen hormonellen Einfluss von Testosteron auf die Angstsensitivität nahelegt.

## **6.2 Valenz und Arousal**

Die Auswertung der Ergebnisse der Bildbewertung aus der vorliegenden Studie durch die Probanden zeigte bezüglich der Valenz der verschiedenen Bildkategorien „unangenehm“, „neutral“ und „angenehm“ signifikant den erwarteten Haupteffekt für die Bildkategorie. Dabei bewerteten die Studienteilnehmer wie erwartet die Bilder der

Kategorie „unangenehm“ am negativsten und die Bilder der Kategorie „angenehm“ am positivsten. Bilder aus der Kategorie „neutral“ lagen in der Bewertung durch die Probanden zwischen den beiden anderen Kategorien. Weiterhin ergab sich ein signifikanter Interaktionseffekt für die Faktoren Bildbedingung und Geschlecht, wobei Frauen die Bilder aus der Kategorie „unangenehm“ negativer bewerteten als die männlichen Studienteilnehmer. Dieses Ergebnis entspricht den Erwartungen und der Studienlage (Bradley *et al.*, 2001b).

Auch für Arousal wurde ein signifikanter Haupteffekt in der Bildbewertung gefunden. Hierbei gingen unangenehme Bilder mit dem höchsten Arousal einher, während das geringste Arousal bei neutralen Bildern zu verzeichnen war. Angenehme Bilder gingen mit einem Arousal einher, welches zwischen der Ausprägung des Arousal bei unangenehmen und bei neutralen Stimuli lag. In der Annahme, dass das Arousal durch bestehende Angststörungen bzw. eine Prädisposition für Angsterkrankungen beeinflusst werden kann bzw. diese beeinflusst, und dass Angststörungen eine höhere Prävalenz beim weiblichen Geschlecht zeigen, war die Hypothese naheliegend, dass das Arousal von Interaktionsfaktoren wie dem Geschlecht sowie von der Angstsensitivität beeinflusst wird. Diese Annahme konnte durch die Studienergebnisse jedoch nicht bestätigt werden. Weder Geschlecht noch Angstsensitivität nahmen Einfluss auf das Arousal während der Bildpräsentation, obwohl nachgewiesen worden war, dass Männer und Frauen unterschiedlich auf Bilder reagieren und Frauen insgesamt mit einer höheren Angstrate und damit mit einem höheren Arousal auf negative Stimuli reagierten (Bradley *et al.*, 2001b). Dass die in der aktuellen Studie untersuchten Probanden allesamt gesund waren, was das Studienkollektiv von den meisten Studienkollektiven vorangegangener Studien unterscheidet, ist möglicherweise eine Erklärung dafür, dass bestimmte Korrelationen nur in Individuen mit bereits manifesten Angsterkrankungen und nicht bei gesunden Studienteilnehmern zu finden sind.

### **6.3 Habituationseffekte**

Betrachtet man die Habituation der Startle-Magnituden in der aktuellen Studie, so folgen auch diese den Daten vorangegangener Studien (Groves und Thompson, 1970; Blumenthal, 1996) und untermauern den klassischen Haupteffekt, der durch die Abnahme der Startle-Magnitude (siehe Kapitel 5.3; Abb. 7) bei Wiederholung des dargebotenen Reizes (bei gleicher Intensität) gekennzeichnet ist (Blumenthal, 1996; Koch, 1999). Die Abnahme der Reaktion auf einen Reiz ist nach Koch durch einen nicht-assoziativen Lernprozess zu erklären, der eine Dämpfung unnötiger Reaktion auf harmlose Reize zur Folge hat (Koch, 1999). Groves und Thomson sprachen sich für die Theorie zweier gegenläufiger neuronaler Systeme – Gewöhnung und Sensibilisierung – aus, deren Ergebnis, also die „Netto-Reaktion“, das Produkt aus beiden Systemen darstellt und je nach Überwiegen, eine verstärkte oder abgeschwächte Orientierungsreaktion zur Folge hat (Groves und Thompson, 1970). Interaktionen bezüglich des Geschlechts oder der Angstsensitivität waren nicht zu verzeichnen.

## 6.4 Subjektive Messungen der Angst

Die Auswertung der subjektiven Messungen der Angst mittels der visuellen Analogskala zeigte einen signifikanten Haupteffekt für den Faktor Messzeitpunkt. Die post-hoc T-Tests ergaben für die Differenz zwischen den Zeitpunkten 1 und 2 nur einen Trend, wobei die Probanden ihre eigene Angst zum ersten Zeitpunkt höher bewerteten als zum zweiten. Dieser Effekt ist ggf. durch eine gewisse ängstliche Anspannung zu erklären, die vor Beginn des Versuches womöglich durch die Ungewissheit, was im Versuch folgen würde, zum Tragen kam. Ein signifikanter Effekt zeigte sich dagegen als Unterschied der subjektiven Angstmessung zwischen den Zeitpunkten 2 und 3, wobei das Angstniveau zum Zeitpunkt 2 signifikant geringer war als zum Zeitpunkt 3. Da der dritte Messzeitpunkt unmittelbar nach Abschluss der Bildpräsentation lag, kann man hier annehmen, dass das höhere Niveau der Einschätzung der eigenen Angst als Reaktion auf die dargebotenen Reize (visuell und akustisch) zu verstehen ist. Dabei war die Höhe des Angstniveaus mit dem Messzeitpunkt vor der Untersuchung vergleichbar.

Im Fokus der weiteren Analyse stand die Untersuchung der Probanden, die in die Gruppen hohe bzw. niedrige Angstsensitivität prästratifiziert wurden. Vor dem Hintergrund der Hypothese, dass die Probanden, die mittels des Angstsensitivitäts-Indexes in die Gruppe hoher Angstsensitivität eingeteilt waren, auch ihre eigene Ängstlichkeit höher einschätzen, bestätigte die Auswertung der Daten die Erwartungen. Die Probanden mit hoher AS schätzten ihr Angstniveau signifikant höher ein als die Studienteilnehmer aus der Gruppe mit niedriger AS.

Die Analyse der erhobenen Daten unter Zuhilfenahme des weiteren Faktors Geschlecht zeigte einen Interaktionseffekt, bei dem die Frauen aus der Gruppe mit hoher AS ihre Ängstlichkeit signifikant auf höherem Niveau im Vergleich zu den weiblichen Probanden mit niedrigem Punktwert des Angstsensitivitäts-Indexes einschätzten. Dieser Effekt war bei dem untersuchten Studienkollektiv der Männer hingegen nicht zu beobachten.

Diese Ergebnisse stehen im Widerspruch zu den Erwartungen, dass die visuelle Analogskala (VAS) und die mittels Angstsensitivitäts-Index erhobene Angstsensitivität Parallelen ergeben würden. Bei der Interpretation dieser Ergebnisse muss die recht kleine Studienpopulation der einzelnen Gruppen Berücksichtigung finden. Auch ist die Selbsteinschätzung der eigenen Ängstlichkeit mittels VAS ein relativ ungenaues Instrument im Gegensatz zur reliablen und validen Messung der Angstsensitivität und damit nicht vollständig vergleichbar. Auch scheint Angstsensitivität einen eher stabilen „trait“ Charakter zu haben (Taylor *et al.*, 1991; Zavos *et al.*, 2012), während über die VAS eher die aktuelle „state“ Angst gemessen wird (Marteau und Bekker, 1992).

Auch der in der aktuellen Studie erstmals beschriebene Effekt einer Interaktion von Geschlecht und Genotyp (*ADORA2A* Polymorphismus 1976T>C, rs5751876) mit einem signifikanten Haupteffekt in der Gruppe der Männer mit dem TT Risikogenotyp, ist

aufgrund des relativ ungenauen Messinstrumentes „Visuelle Analogskala“ als unsicher zu bewerten. Hier hatten die männlichen Probanden aus der Hochrisikogruppe ihre subjektive Angstwahrnehmung höher eingestuft als die Männer aus der Gruppe mit dem Genotyp „niedriges Risiko“ (CC/CT).

In der Gruppe der Frauen ließ sich dieser Effekt nicht nachweisen.

Auch die Auswertung der Subskalen der Profile of Mood States (POMS) Skala trifft eine Aussage über die subjektive Einschätzung der Angst. Die Daten der Subskala „Niedergeschlagenheit/Angst“ ergaben ein äquivalentes Bild zur Visuellen Analogskala und zeigten einen signifikanten Haupteffekt für den Zeitpunkt. Da diese Subskala am nächsten zur Aussage der VAS steht, war dieser Effekt so zu erwarten.

Des Weiteren wurde auch hier ein Haupteffekt für Angstsensitivität gefunden, wobei sich, wie zuvor bei der visuellen Analogskala beobachtet, zeigte, dass die Gruppe mit hoher Angstsensitivität ihre subjektiv empfundene Angstwahrnehmung höher einstuft als die Gruppe mit niedriger Angstsensitivität.

Die Skala „Müdigkeit“ zeigte einen signifikanten Haupteffekt für den Zeitpunkt mit dem erwarteten linearen Trend. Somit nahm die Müdigkeit im Laufe des Startle-Paradigmas im Studienkollektiv zu. Dagegen lieferte die Skala „Tatendrang“ einen Haupteffekt für den Zeitpunkt mit linearem Trend reziprok zur Skala „Müdigkeit“. Da die beiden Subskalen „Müdigkeit“ und „Tatendrang“ nicht im direkten Zusammenhang zum Thema Angst stehen, wurde hier von weiteren Untersuchungen der Interaktionseffekte abgesehen.

Interessanter für die Fragestellung der vorliegenden Arbeit war die Skala „Missmut“, denn wie in Kapitel 2.3.2 beschrieben, kann die Emotion Ärger zu einer ähnlichen Startle-Reaktion führen wie ein angstbesetzter Stimulus (Cook *et al.*, 1991; Peterson und Harmon-Jones, 2012). Missmut als Synonym für Ärger hat also eine gewisse Nähe zur Emotion Angst. Unter dieser Annahme wurden die Daten auf eine Interaktion mit der Angstsensitivität hin untersucht und die Hypothese fand durch den gefundenen Haupteffekt für den Faktor Angstsensitivität Bestätigung. Hier wiesen die Probanden der Gruppe mit hoher Angstsensitivität eine höhere Punktzahl bei den Items der Skala „Missmut“ als die Gruppe mit niedrigerer Angstsensitivität auf. Damit verhält sich die Subskala „Missmut“ analog zur Subskala „Niedergeschlagenheit/Angst“ und der visuellen Analogskala, was auch die These von Cook und Kollegen sowie Peterson und Kollegen (Cook *et al.*, 1991; Peterson und Harmon-Jones, 2012) zur Ähnlichkeit der Reaktion auf die Emotion Ärger und Angst unterstützt.

## **6.5 Limitationen der Studie**

Im Folgenden wird mit einer kurzen Beschreibung auf die methodischen Einschränkungen der vorliegenden Studie eingegangen und diese mit kritischer Sicht die Schwachpunkte diskutiert. Insgesamt handelt es sich mit 53 Probanden um eine sehr

kleine Stichprobe mit entsprechend limitierter statistischer Power. Dies betrifft insbesondere die Betrachtung der verschiedenen Subgruppen wie z.B. „Frauen mit hoher Angstsensitivität“, in der die Gruppengröße nach Abzug der Probanden, die genau auf dem Median ( $n=5$ ) lagen, weniger als ein Viertel der Gesamtstudienpopulation darstellte. Für ein repräsentatives Ergebnis sollte in zukünftigen Studien eine deutlich größere Teilnehmerzahl eingeschlossen werden. Des Weiteren hat es auch auf Grund der Erreichbarkeit bei der Rekrutierung der Probanden eine gewisse Vorselektion gegeben, da es sich zumeist um junge und gesunde Studenten handelte. Diese Gruppe war demnach nicht repräsentativ für einen Bevölkerungsquerschnitt, zumal die Probanden einen höheren Bildungsstand und womöglich auch bessere selbstreflektive Fähigkeiten aufwiesen als der Durchschnitt der Bevölkerung. Auch war die untersuchte Gruppe mit einem Altersdurchschnitt von 25,8 Jahren verhältnismäßig jung, wodurch keine Aussage zum Einfluss des Alters, gerade in Bezug auf Geschlechts-spezifische hormonelle Unterschiede über die Lebensspanne (vgl. Armbruster *et al.*, 2010) gemacht werden konnte. Weiterhin war die Varianz der Angstsensitivität in diesem jungen, gesunden Studienkollektiv gering (siehe Kapitel 6.1.4), sodass auch hier ggf. statistische Power verloren ging und relevante Effekte höherer Angstsensitivität nicht zu detektieren waren. Wie schon im Kapitel 6.1.3 ausführlicher diskutiert, fehlte die Berücksichtigung des Menstruationszyklus als Korrektur für mögliche hormonelle Einflüsse zum Testzeitpunkt, womit Erkenntnisse über endokrinologische Effekte und eine Vergleichbarkeit der Ergebnisse in der weiblichen Stichprobe mit früheren Studien (vgl. Nillni *et al.*, 2011) nicht möglich sind. Die potenziellen Nachteile der Untersuchung eines komplex-genetischen Phänotyps mittels eines einzelnen Single Nucleotide Polymorphismus wurde schon in Kapitel 6.1.1 und 6.1.2 ausführlicher erläutert. Hier sind in Zukunft Studien wünschenswert, die den epistatischen Effekt mehrerer Polymorphismen in Kandidatengenomen unter Einbezug epigenetischer Faktoren wie z.B. der DNA Methylierung untersuchen.

## **7 Zusammenfassung und Ausblick**

Diese Arbeit hatte zum Ziel, einige der vielen Bausteine in der Entstehung der komplex-genetischen Angsterkrankungen in einem Mehrebenenmodell näher zu untersuchen und einen Beitrag auf dem Weg zur Erstellung von Risikoprofilen dieser Erkrankungen zu leisten, die es in ferner Zukunft erlauben sollen, bei hohem Risiko zu erkranken präventive Maßnahmen zu ergreifen (vgl. Domschke, 2014).

Dies ist nicht nur aus gesamtgesellschaftlich-ökonomischer Sicht wünschenswert, sondern auch für den individuell Betroffenen von großer Bedeutung, wenn die Möglichkeiten der Prävention das Leiden durch den Ausbruch der Erkrankung verhindern oder abmildern können.

Ein Instrument, welches zur Erstellung eines Risikoprofils für Angsterkrankungen beitragen könnte, ist der Emotions-potenzierte Startle-Reflex, der in der vorliegenden

Studie als potenzieller Endophänotyp von Angsterkrankungen untersucht wurde. Es konnte weiterhin gezeigt werden, dass der Emotions-potenzierte Startle-Reflex als psychophysischer Parameter in Abhängigkeit der moderierenden Einflüsse Angstsensitivität und Geschlecht steht und somit in ein Mehrebenen-Modell der Pathogenese von Angsterkrankungen einzuordnen ist. Besonders hervorzuheben ist dabei der hier beobachtete von Angstsensitivität moderierte Geschlechtseffekt des Emotions-potenzierten Startle-Reflexes, welcher zur Aufklärung der Geschlechtsabhängigkeit von Angsterkrankungen beitragen und damit die Prävalenz zu Lasten der weiblichen Bevölkerung mit erklären könnte. Auch wenn in dieser Studie kein Einfluss des *ADORA2A* 1976T>C (rs5751876) Polymorphismus auf den Emotions-potenzierten Startle-Reflex nachgewiesen werden konnte, steht dies nicht im Widerspruch zu der in vorangegangenen Studien belegten genetischen Komponente von Angsterkrankungen bzw. insbesondere bei Frauen heritablen Angstsensitivität. Der untersuchte Polymorphismus stellt nur einen Baustein in dieser komplex-genetischen Erkrankung dar, der durch die in der Studie untersuchten Einflüsse wie Angstsensitivität und Geschlecht sowie weitere (auch andere genetische Polymorphismen) Risiko- und protektive Faktoren in einer gesunden Stichprobe überlagert worden sein könnte.

Nach Auswertung dieser ersten Pilotstudie sollten in zukünftigen Studien für eine bessere Aussagekraft und Vergleichbarkeit der Ergebnisse folgende Bedingungen modifiziert und das Studiendesign angepasst werden:

- Es sollten größere Studienkollektive mit einer suffizienten statischen Power der Subgruppen untersucht werden und dabei das Studienkollektiv idealerweise einen besseren Querschnitt der Bevölkerung abbilden.
- Das Startle-Paradigma sollte unter Berücksichtigung des Menstruationszyklus und unter Ausschluss von Probandinnen unter hormoneller Kontrazeption durchgeführt werden (vgl. Nillni *et al.*, 2011). Alternativ wäre eine Vergleichsgruppe unter hormoneller Kontrazeption sinnvoll.
- Die Berücksichtigung von Frauen in unterschiedlichen hormonellen Lebensabschnitten (präpubertär, in der Adoleszenz, in der reproduktiven Phase und postmenopausal) sollte angestrebt werden (vgl. Armbruster *et al.*, 2010).
- Das Screening auf weitere Polymorphismen in relevanten Kandidatengenen wie beispielsweise für
  - den Cholezystokinin-B- (CCK-B-) Rezeptor (Hosing *et al.*, 2004),
  - die Catechol-O-Methyltransferase (COMT) (Hamilton *et al.*, 2002),
  - die Monoaminoxidase-A (MAO-A) (Deckert *et al.*, 1999),
  - und den Serotonin-1A-Rezeptor (5-HT1A) (Rothe *et al.*, 2004)sollte vor allem unter dem Gesichtspunkt epistatischer Effekte erfolgen und wie in der vorliegenden Studie mit Angstsensitivität, Geschlecht und möglicherweise Stress als Umweltfaktor in Form von belastenden Lebensereignissen (vgl. Klauke *et al.*, 2011) korreliert werden.

- Epigenetische Mechanismen wie DNA Methylierung sollten als weitere modulierende Faktoren miteinbezogen werden (vgl. Domschke *et al.*, 2012).
- Das Design einer longitudinalen Studie zur Evaluation der prädikativen Aussagekraft des Startle-Paradigmas in Zusammenschau mit Angstsensitivität und genetischen/epigenetischen Faktoren bzgl. der Entwicklung von Angsterkrankungen wäre wünschenswert.
- Und letztlich sollten Untersuchungen von Patientenkollektiven mit Angsterkrankungen vergleichend zu gesunden Studienpopulationen durchgeführt werden.

Zusammenfassend kann konstatiert werden, dass die vorliegende Pilotstudie erste Hinweise darauf gibt, dass der Emotions-potenzierte Startle-Reflex von Faktoren wie Angstsensitivität und Geschlecht moderiert sein und somit eine Rolle bei zukünftigen Bemühungen um das Erstellen von ggf. prädiktiv nutzbaren Risikoprofilen für Angsterkrankungen in einer Mehrebenen-Perspektive unter Einbezug biologischer, psychophysiologischer, neuropsychologischer und Geschlechts-assoziiierter Faktoren einnehmen könnte. Sollten sich Angstsensitivität, Geschlecht und der Emotions-potenzierte Startle-Reflex als valide Risikomarker von Angsterkrankungen weiter etablieren, sind z.B. präventive Maßnahmen denkbar, die eine Reduktion der Angstsensitivität zum Ziel haben wie dies in ersten Studien bereits für das „Anxiety Sensitivity Amelioration Training“ (ASAT; Schmidt *et al.*, 2007) oder das „Anxiety Sensitivity Education and Reduction Training“ (ASERT; Keough und Schmidt, 2012) gezeigt werden konnte.

## 8 Literaturverzeichnis

- (1) Ackenheil M, Stotz-Ingenlath G, Dietz-Bauer R, Vossen A (1999) MINI Mini International Neuropsychiatric Interview, German Version 5.0. 0 DSM IV. Psychiatrische Universitätsklinik München, Germany
- (2) Albani C, Blaser G, Geyer M, Schmutzer G, Brahler E, Bailer H, et al. (2005) The German short version of "Profile of Mood States" (POMS): psychometric evaluation in a representative sample. *Psychother.Psychosom.Med.Psychol.* 55 (7): 324-330
- (3) Allen LS, Gorski RA (1990) Sex difference in the bed nucleus of the stria terminalis of the human brain. *J.Comp.Neurol.* 302 (4): 697-706
- (4) Alpers G, Pauli P (2001) *Angstsensitivitäts-Index*. Würzburg: Julius-Maximilians-Universität
- (5) Alsene K, Deckert J, Sand P, de Wit H (2003) Association between A2a receptor gene polymorphisms and caffeine-induced anxiety. *Neuropsychopharmacology* 28 (9): 1694-1702
- (6) American Psychiatric Association (2013) *Diagnostic and statistical manual of mental disorders, (DSM-V)*. American Psychiatric Pub, Fifth Edition. Aufl.
- (7) Anokhin AP, Golosheykin S, Heath AC (2007) Genetic and environmental influences on emotion-modulated startle reflex: a twin study. *Psychophysiology* 44 (1): 106-112
- (8) Armbruster D, Mueller A, Strobel A, Kirschbaum C, Lesch K, Brocke B (2010) Influence of functional tryptophan hydroxylase 2 gene variation and sex on the startle response in children, young adults, and older adults. *Biol.Psychol.* 83 (3): 214-221
- (9) Armstrong K, Khawaja N (2002) Gender differences in anxiety: An investigation of the symptoms, cognitions, and sensitivity towards anxiety in a nonclinical population. *Behavioural and cognitive psychotherapy* 30 (02): 227-231
- (10) Bakhla AK, Sinha P, Sharan R, Binay Y, Verma V, Chaudhury S (2013) Anxiety in school students: Role of parenting and gender. *Ind.Psychiatry.J.* 22 (2): 131-137
- (11) Bakker MJ, Tijssen MA, van der Meer JN, Koelman JH, Boer F (2009) Increased whole-body auditory startle reflex and autonomic reactivity in children with anxiety disorders. *J.Psychiatry Neurosci.* 34 (4): 314-322
- (12) Bandelow B, Wiltink J, Alpers GW, Benecke C, Deckert J, Eckhardt-Henn A, et al. (2014) *Deutsche S3-Leitlinie zur Behandlung von Angststörungen*.
- (13) Bandelow B, Wedekind D (2006) Angst—Neurobiologie. In: *Angst—Neurobiologie. Neurobiologie psychischer Störungen*. Springer, S. 483-521

- (14) Bandelow B, Zohar J, Hollander E, Kasper S, Möller H, Bandelow B, et al. (2008) World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the pharmacological treatment of anxiety, obsessive-compulsive and post-traumatic stress disorders—first revision. *World Journal of Biological Psychiatry* 9 (4): 248-312
- (15) Bekker MH, van Mens-Verhulst J (2007) Anxiety disorders: sex differences in prevalence, degree, and background, but gender-neutral treatment. *Gender Medicine* 4: 178-193
- (16) Biaggioni I, Paul S, Puckett A, Arzubiaga C (1991) Caffeine and theophylline as adenosine receptor antagonists in humans. *J.Pharmacol.Exp.Ther.* 258 (2): 588-593
- (17) Bianchin M, Angrilli A (2012) Gender differences in emotional responses: A psychophysiological study. *Physiol.Behav.* 105 (4): 925-932
- (18) Biehl B, Dangel S, Reiser A (1986) Profile of mood states. CIPS (Collegium International Psychiatricae Scalarum)(Hrsg.), Internationale Skalen für Psychiatrie. Weinheim: Beltz
- (19) Bitran D, Kellogg CK, Hilvers RJ (1993) Treatment with an anabolic-androgenic steroid affects anxiety-related behavior and alters the sensitivity of cortical GABAA receptors in the rat. *Horm.Behav.* 27 (4): 568-583
- (20) Blumenthal TD, Cuthbert BN, Filion DL, Hackley S, Lipp OV, Van Boxtel A (2005) Committee report: Guidelines for human startle eyeblink electromyographic studies. *Psychophysiology* 42 (1): 1-15
- (21) Blumenthal TD (1996) Inhibition of the human startle response is affected by both prepulse intensity and eliciting stimulus intensity. *Biol.Psychol.* 44 (2): 85-104
- (22) Bourdon KH, Boyd JH, Rae DS, Burns BJ, Thompson JW, Locke BZ (1988) Gender differences in phobias: Results of the ECA community survey. *J.Anxiety Disord.* 2 (3): 227-241
- (23) Bradley MM, Lang PJ (1994) Measuring emotion: the self-assessment manikin and the semantic differential. *J.Behav.Ther.Exp.Psychiatry* 25 (1): 49-59
- (24) Bradley MM, Codispoti M, Cuthbert BN, Lang PJ (2001) Emotion and motivation I: defensive and appetitive reactions in picture processing. *Emotion* 1 (3): 276-298
- (25) Bradley MM, Codispoti M, Lang PJ (2006) A multi- process account of startle modulation during affective perception. *Psychophysiology* 43 (5): 486-497
- (26) Bradley MM, Lang PJ, Cuthbert BN (1993) Emotion, novelty, and the startle reflex: habituation in humans. *Behav.Neurosci.* 107 (6): 970-980
- (27) Bradley MM, Codispoti M, Sabatinelli D, Lang PJ (2001b) Emotion and motivation II: sex differences in picture processing. *Emotion* 1 (3): 300-319

- (28) Bradley MM, Cuthbert BN, Lang PJ (1999) Affect and the startle reflex. In: M. E. Dawson, A. M. Schell, A. H. Böhmelt (Hrsg) Cambridge University Press, New York, NY, US, S. 157-183
- (29) Braff D, Freedman R, Schork N, Gottesman I (2007) Deconstructing schizophrenia: an overview of the use of endophenotypes in order to understand a complex disorder. *Schizophr.Bull.* 33 (1): 21-32
- (30) Bublatzky F, Guerra PM, Pastor MC, Schupp HT, Vila J (2013) Additive effects of threat-of-shock and picture valence on startle reflex modulation. *PLoS One* 8 (1): e54003
- (31) Buirra SP, Albasanz JL, Dentesano G, Moreno J, Martin M, Ferrer I, et al. (2010) DNA methylation regulates adenosine A(2A) receptor cell surface expression levels. *J.Neurochem.* 112 (5): 1273-1285
- (32) Butler T, Pan H, Epstein J, Protopopescu X, Tuescher O, Goldstein M, et al. (2005) Fear-related activity in subgenual anterior cingulate differs between men and women. *Neuroreport* 16 (11): 1233-1236
- (33) Cahill L, Uncapher M, Kilpatrick L, Alkire M, Turner J (2004) Sex-related hemispheric lateralization of amygdala function in emotionally influenced memory: an fMRI investigation. *Learning & memory* 11 (3): 261-6
- (34) Cahill L, Haier RJ, White NS, Fallon J, Kilpatrick L, Lawrence C, et al. (2001) Sex-Related Difference in Amygdala Activity during Emotionally Influenced Memory Storage. *Neurobiol.Learn.Mem.* 75 (1): 1-9
- (35) Canli T, Desmond JE, Zhao Z, Gabrieli JD (2002) Sex differences in the neural basis of emotional memories. *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A.* 99 (16): 10789-10794
- (36) Cannon TD, Keller MC (2006) Endophenotypes in the genetic analyses of mental disorders. *Annu.Rev.Clin.Psychol.* 2: 267-290
- (37) Carver CS, Harmon-Jones E (2009) Anger is an approach-related affect: evidence and implications. *Psychol.Bull.* 135 (2): 183-204
- (38) Caseras FX, Fullana MA, Riba J, Barbanoj MJ, Aluja A, Torrubia R (2006) Influence of individual differences in the Behavioral Inhibition System and stimulus content (fear versus blood-disgust) on affective startle reflex modulation. *Biol.Psychol.* 72 (3): 251-256
- (39) Childs E, Hohoff C, Deckert J, Xu K, Badner J, de Wit H (2008) Association between ADORA2A and DRD2 polymorphisms and caffeine-induced anxiety. *Neuropsychopharmacology* 33 (12): 2791-2800

- (40) Choe A, Kim B, Lee K, Lee J, Choi T, Lee S (2013) Serotonergic genes (5-HTT and HTR1A) and separation life events: gene-by-environment interaction for panic disorder. *Neuropsychobiology* 67 (4): 192-200
- (41) Cook EW, Hawk LW, Davis TL, Stevenson VE (1991) Affective individual differences and startle reflex modulation. *J.Abnorm.Psychol.* 100 (1): 5-13
- (42) Cornwell BR, Johnson L, Berardi L, Grillon C (2006) Anticipation of public speaking in virtual reality reveals a relationship between trait social anxiety and startle reactivity. *Biol.Psychiatry* 59 (7): 664-666
- (43) Corr PJ, Wilson GD, Fotiadou M, Kumari V, Gray NS, Checkley S, et al. (1995) Personality and affective modulation of the startle reflex. *Personality and Individual Differences* 19 (4): 543-553
- (44) Craske MG, Wolitzky–Taylor KB, Mineka S, Zinbarg R, Waters AM, Vrshek–Schallhorn S, et al. (2012) Elevated responding to safe conditions as a specific risk factor for anxiety versus depressive disorders: Evidence from a longitudinal investigation. *J.Abnorm.Psychol.* 121 (2): 315-324
- (45) Cuthbert BN, Bradley MM, Lang PJ (1996) Probing picture perception: activation and emotion. *Psychophysiology* 33 (2): 103-111
- (46) Davidson JR (2009) First-line pharmacotherapy approaches for generalized anxiety disorder. *J.Clin.Psychiatry* 70 Suppl 2: 25-31
- (47) Davis M, Whalen PJ (2001) The amygdala: vigilance and emotion. *Mol.Psychiatry* 6 (1): 13-34
- (48) Davis M, Falls WA, Campeau S, Kim M (1993) Fear-potentiated startle: A neural and pharmacological analysis. *Behav.Brain Res.* 58 (1–2): 175-198
- (49) Deacon BJ, Abramowitz JS (2004) Cognitive and behavioral treatments for anxiety disorders: A review of meta- analytic findings. *J.Clin.Psychol.* 60 (4): 429-441
- (50) Deacon BJ, Abramowitz JS, Woods CM, Tolin DF (2003) The Anxiety Sensitivity Index - Revised: psychometric properties and factor structure in two nonclinical samples. *Behav.Res.Ther.* 41 (12): 1427-1449
- (51) Deckert J, Nothen MM, Franke P, Delmo C, Fritze J, Knapp M, et al. (1998) Systematic mutation screening and association study of the A1 and A2a adenosine receptor genes in panic disorder suggest a contribution of the A2a gene to the development of disease. *Mol.Psychiatry* 3 (1): 81-85
- (52) Deckert J, Catalano M, Syagailo YV, Bosi M, Okladnova O, Di Bella D, et al. (1999) Excess of high activity monoamine oxidase A gene promoter alleles in female patients with panic disorder. *Hum.Mol.Genet.* 8 (4): 621-624

- (53) Dilling H, Mombour W, Schmidt MH, World Health Organization (1991) Internationale Klassifikation psychischer Störungen: ICD-10, Kapitel V (F, klinisch-diagnostische Leitlinien/hrsrg. von H. Dilling, W. Mombour und MH Schmidt.
- (54) Domschke K, Deckert J, O'Donovan MC, Glatt SJ (2007) Meta- analysis of COMT val158met in panic disorder: Ethnic heterogeneity and gender specificity. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics* 144 (5): 667-673
- (55) Domschke K, Freitag CM, Kuhlenbaumer G, Schirmacher A, Sand P, Nyhuis P, et al. (2004) Association of the functional V158M catechol-O-methyl-transferase polymorphism with panic disorder in women. *Int.J.Neuropsychopharmacol.* 7 (2): 183-188
- (56) Domschke K, Dannlowski U (2010) Imaging genetics of anxiety disorders. *Neuroimage* 53 (3): 822-831
- (57) Domschke K (2012) Praktische Bedeutung der Genetik bei Angststörungen. *Journal für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie* 15 (2): 90-95
- (58) Domschke K, Tidow N, Kuithan H, Schwarte K, Klauke B, Ambree O, et al. (2012) Monoamine oxidase A gene DNA hypomethylation - a risk factor for panic disorder? *Int.J.Neuropsychopharmacol.* 15 (9): 1217-1228
- (59) Domschke K, Gajewska A, Winter B, Herrmann MJ, Warrings B, Mühlberger A, et al. (2012a) ADORA2A gene variation, caffeine, and emotional processing: a multi-level interaction on startle reflex. *Neuropsychopharmacology* 37 (3): 759-769
- (60) Domschke K, Klauke B, Winter B, Gajewska A, Herrmann MJ, Warrings B, et al. (2012b) Modification of caffeine effects on the affect-modulated startle by neuropeptide S receptor gene variation. *Psychopharmacology (Berl)* 222 (3): 533-541
- (61) Domschke K (2014) Predictive factors of anxiety disorders. *Nervenarzt* 85 (10): 1263-1268
- (62) Domschke K, Winter B, Gajewska A, Unterecker S, Warrings B, Dlugos A, et al. (2015) Multilevel impact of the dopamine system on the emotion-potentiated startle reflex. *Psychopharmacology (Berl)* 232 (11): 1983-1993
- (63) Donnell CD, McNally RJ (1990) Anxiety sensitivity and panic attacks in a nonclinical population. *Behav.Res.Ther.* 28 (1): 83-85
- (64) Duan J, Wainwright MS, Comeron JM, Saitou N, Sanders AR, Gelernter J, et al. (2003) Synonymous mutations in the human dopamine receptor D2 (DRD2) affect mRNA stability and synthesis of the receptor. *Hum.Mol.Genet.* 12 (3): 205-216
- (65) Dunwiddie TV, Masino SA (2001) The role and regulation of adenosine in the central nervous system. *Annu.Rev.Neurosci.* 24 (1): 31-55

- (66) Eckstein M, Scheele D, Patin A, Preckel K, Becker B, Walter A, et al. (2015) Oxytocin Facilitates Pavlovian Fear Learning in Males. *Neuropsychopharmacology*: 1-8
- (67) Ehlers A (1993) Somatic symptoms and panic attacks: a retrospective study of learning experiences. *Behav.Res.Ther.* 31 (3): 269-278
- (68) Etkin A, Wager T (2007) Functional neuroimaging of anxiety: a meta-analysis of emotional processing in PTSD, social anxiety disorder, and specific phobia. *Am.J.Psychiatry* 164 (10): 1476-1488
- (69) Flint J, Munafò MR (2007) The endophenotype concept in psychiatric genetics. *Psychol.Med.* 37 (2): 163-180
- (70) Fredholm BB (1995) Astra Award Lecture. Adenosine, adenosine receptors and the actions of caffeine. *Pharmacol.Toxicol.* 76 (2): 93-101
- (71) Fredholm BB, IJzerman AP, Jacobson KA, Linden J, Müller CE (2011) International Union of Basic and Clinical Pharmacology. LXXXI. Nomenclature and classification of adenosine receptors--an update. *Pharmacol.Rev.* 63 (1): 1-34
- (72) Fredrikson M, Annas P, Fischer H, Wik G (1996) Gender and age differences in the prevalence of specific fears and phobias. *Behav.Res.Ther.* 34 (1): 33-39
- (73) Frye CA, Walf AA (2002) Changes in progesterone metabolites in the hippocampus can modulate open field and forced swim test behavior of proestrous rats. *Horm.Behav.* 41 (3): 306-315
- (74) Funayama ES, Grillon C, Davis M, Phelps EA (2001) A double dissociation in the affective modulation of startle in humans: effects of unilateral temporal lobectomy. *J.Cogn.Neurosci.* 13 (6): 721-729
- (75) Fuxe K, Ferré S, Genedani S, Franco R, Agnati LF (2007) Adenosine receptor–dopamine receptor interactions in the basal ganglia and their relevance for brain function. *Physiol.Behav.* 92 (1): 210-217
- (76) Gater R, Tansella M, Korten A, Tiemens BG, Mavreas VG, Olatawura MO (1998) Sex differences in the prevalence and detection of depressive and anxiety disorders in general health care settings: report from the World Health Organization Collaborative Study on Psychological Problems in General Health Care. *Arch.Gen.Psychiatry* 55 (5): 405-413
- (77) Ginsburg GS, Drake KL (2002) Anxiety sensitivity and panic attack symptomatology among low-income African–American adolescents. *J.Anxiety Disord.* 16 (1): 83-96
- (78) Goldstein JM, Seidman LJ, Horton NJ, Makris N, Kennedy DN, Caviness VS, Jr, et al. (2001) Normal sexual dimorphism of the adult human brain assessed by in vivo magnetic resonance imaging. *Cereb.Cortex* 11 (6): 490-497

- (79) Gorman JM, Kent JM, Sullivan GM, Coplan JD (2000) Neuroanatomical Hypothesis of Panic Disorder, Revised. *Am.J.Psychiatry* 157 (4): 493-505
- (80) Gottesman II, Shields J (1972) Schizophrenia and genetics: A twin study vantage point. In: Schizophrenia and genetics: A twin study vantage point. Academic Press, New York
- (81) Gottesman II, Gould TD (2003) The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions. *Am.J.Psychiatry* 160 (4): 636-645
- (82) Grillon C, Dierker L, Merikangas KR (1998) Fear-potentiated startle in adolescent offspring of parents with anxiety disorders. *Biol.Psychiatry* 44 (10): 990-997
- (83) Grillon C, Baas J (2003) A review of the modulation of the startle reflex by affective states and its application in psychiatry. *Clinical Neurophysiology* 114 (9): 1557-1579
- (84) Groves PM, Thompson RF (1970) Habituation: a dual-process theory. *Psychol.Rev.* 77 (5): 419-450
- (85) Halbreich U (2003) Anxiety disorders in women: a developmental and lifecycle perspective. *Depress.Anxiety* 17 (3): 107-110
- (86) Hamann S (2005) Sex differences in the responses of the human amygdala. *Neuroscientist* 11 (4): 288-293
- (87) Hamilton SP, Slager SL, Heiman GA, Deng Z, Haghghi F, Klein DF, et al. (2002) Evidence for a susceptibility locus for panic disorder near the catechol-O-methyltransferase gene on chromosome 22. *Biol.Psychiatry* 51 (7): 591-601
- (88) Hamilton SP, Slager SL, De Leon AB, Heiman GA, Klein DF, Hodge SE, et al. (2004) Evidence for genetic linkage between a polymorphism in the adenosine 2A receptor and panic disorder. *Neuropsychopharmacology* 29 (3): 558-565
- (89) Hamm A (2007) Spezifische Phobien. *Fortschritte der Psychotherapie. Zeitschrift für Kinder-und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie* 35 (2): 157-160
- (90) Hamm AO (2009) Specific phobias. *Psychiatr.Clin.North Am.* 32 (3): 577-591
- (91) Hamm AO, Cuthbert BN, Globisch J, Vaitl D (1997) Fear and the startle reflex: Blink modulation and autonomic response patterns in animal and mutilation fearful subjects. *Psychophysiology* 34 (1): 97-107
- (92) Hayward C, Killen JD, Kraemer H, Taylor CB (2000) Predictors of Panic Attacks in Adolescents. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry* 39 (2): 207-214

- (93) Helbig-Lang S, Cammin S, Petermann F (2011) Angstbezogene Verhaltensweisen in einer nicht-klinischen Stichprobe: Geschlechtsspezifische Zusammenhänge zu Risikofaktoren für Angststörungen. *Zeitschrift für Psychiatrie, Psychologie und Psychotherapie* 59 (2): 145-154
- (94) Hettema JM, Neale MC, Kendler KS (2001) A review and meta-analysis of the genetic epidemiology of anxiety disorders. *Am.J.Psychiatry* 158 (10): 1568-1578
- (95) Hettema JM, Prescott CA, Myers JM, Neale MC, Kendler KS (2005) The structure of genetic and environmental risk factors for anxiety disorders in men and women. *Arch.Gen.Psychiatry* 62 (2): 182-189
- (96) Hidalgo RB, Tupler LA, Davidson JR (2007) An effect-size analysis of pharmacologic treatments for generalized anxiety disorder. *J.Psychopharmacol.* 21 (8): 864-872
- (97) Hohoff C, Mullings EL, Heatherley SV, Freitag CM, Neumann LC, Domschke K, et al. (2010) Adenosine A(2A) receptor gene: evidence for association of risk variants with panic disorder and anxious personality. *J.Psychiatr.Res.* 44 (14): 930-937
- (98) Hohoff C, Garibotto V, Elmenhorst D, Baffa A, Kroll T, Hoffmann A, et al. (2014) Association of adenosine receptor gene polymorphisms and in vivo adenosine A1 receptor binding in the human brain. *Neuropsychopharmacology* 39 (13): 2989-2999
- (99) Horwath E, Wolk SI, Goldstein RB, Wickramaratne P, Sobin C, Adams P, et al. (1995) Is the comorbidity between social phobia and panic disorder due to familial cotransmission or other factors? *Arch.Gen.Psychiatry* 52 (7): 574-582
- (100) Hosing VG, Schirmacher A, Kuhlenbaumer G, Freitag C, Sand P, Schlesiger C, et al. (2004) Cholecystokinin- and cholecystokinin-B-receptor gene polymorphisms in panic disorder. *J.Neural Transm.Suppl.* (68) (68): 147-156
- (101) Jaakola VP, Griffith MT, Hanson MA, Cherezov V, Chien EY, Lane JR, et al. (2008) The 2.6 angstrom crystal structure of a human A2A adenosine receptor bound to an antagonist. *Science* 322 (5905): 1211-1217
- (102) Jacobi F, Wittchen H, Höltling C, Höfler M, Pfister H, Müller N, et al. (2004) Prevalence, co-morbidity and correlates of mental disorders in the general population: results from the German Health Interview and Examination Survey (GHS). *Psychol.Med.* 34 (04): 597-611
- (103) Jang KL, Stein MB, Taylor S, Livesley WJ (1999) Gender differences in the etiology of anxiety sensitivity: a twin study. *J.Gend.Specif.Med.* 2 (2): 39-44
- (104) Justus AN, Finn PR (2007) Startle modulation in non-incarcerated men and women with psychopathic traits. *Pers.Individ.Dif* 43 (8): 2057-2071

- (105) Kapfhammer H (2008) Angststörungen. In: Angststörungen. Psychiatrie und Psychotherapie. Springer, S. 1569-1633
- (106) Kasper S, Herman B, Nivoli G, Van Ameringen M, Petralia A, Mandel FS, et al. (2009) Efficacy of pregabalin and venlafaxine-XR in generalized anxiety disorder: results of a double-blind, placebo-controlled 8-week trial. *Int.Clin.Psychopharmacol.* 24 (2): 87-96
- (107) Kemper C, Ziegler M, Taylor S (2009) Überprüfung der psychometrischen Qualität der deutschen Version des Angstsensitivitätsindex-3. *Diagnostica* 55 (4): 223-233
- (108) Kendler KS, Neale MC (2010) Endophenotype: a conceptual analysis. *Mol.Psychiatry* 15 (8): 789-797
- (109) Keough ME, Schmidt NB (2012) Refinement of a brief anxiety sensitivity reduction intervention. *J.Consult.Clin.Psychol.* 80 (5): 766-772
- (110) Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Merikangas KR, Walters EE (2005) Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch.Gen.Psychiatry* 62 (6): 593-602
- (111) Kessler RC, Chiu WT, Demler O, Merikangas KR, Walters EE (2005b) Prevalence, severity, and comorbidity of 12-month DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch.Gen.Psychiatry* 62 (6): 617-627
- (112) Killgore WD, Oki M, Yurgelun-Todd DA (2001) Sex-specific developmental changes in amygdala responses to affective faces. *Neuroreport* 12 (2): 427-433
- (113) Klauke B, Deckert J, Reif A, Pauli P, Zwanzger P, Baumann C, et al. (2011) Serotonin transporter gene and childhood trauma--a G x E effect on anxiety sensitivity. *Depress.Anxiety* 28 (12): 1048-1057
- (114) Koch M (1999) The neurobiology of startle. *Prog.Neurobiol.* 59 (2): 107-128
- (115) Kofler M, Muller J, Reggiani L, Valls-Sole J (2001) Influence of gender on auditory startle responses. *Brain Res.* 921 (1-2): 206-210
- (116) Kret ME, De Gelder B (2012) A review on sex differences in processing emotional signals. *Neuropsychologia* 50 (7): 1211-1221
- (117) Landgraf R, Neumann ID (2004) Vasopressin and oxytocin release within the brain: a dynamic concept of multiple and variable modes of neuropeptide communication. *Front.Neuroendocrinol.* 25 (3-4): 150-176
- (118) Landis C, Hunt WA (1939) Studies of the startle pattern. *Journal of Psychology* 2 (1): 207-219

- (119) Landon TM, Barlow DH (2004) Cognitive-behavioral treatment for panic disorder: current status. *J.Psychiatr.Pract.* 10 (4): 211-226
- (120) Lang PJ, Bradley MM, Cuthbert BN (2005) International affective picture system (IAPS): Affective ratings of pictures and instruction manual. NIMH, Center for the Study of Emotion & Attention
- (121) Lang PJ (1980) Behavioral treatment and bio-behavioral assessment: Computer applications. (Technology in mental health care delivery systems): 119-137
- (122) Lang PJ, Bradley MM, Cuthbert BN (1990) Emotion, attention, and the startle reflex. *Psychol.Rev.* 97 (3): 377-395
- (123) Lang PJ, Bradley MM, Cuthbert BN (1992) A Motivational Analysis of Emotion: Reflex-Cortex Connections. *Psychological Science* 3 (1): 44-49
- (124) LeDoux J (2003) The emotional brain, fear, and the amygdala. *Cell.Mol.Neurobiol.* 23 (4-5): 727-738
- (125) Li Y, Qiao L, Sun J, Wei D, Li W, Qiu J, et al. (2014) Gender-specific neuroanatomical basis of behavioral inhibition/approach systems (BIS/BAS) in a large sample of young adults: a voxel-based morphometric investigation. *Behav.Brain Res.* 274: 400-408
- (126) Lieberman H, Wurtman R, Emde G, Roberts C, Coviella I (1987) The effects of low doses of caffeine on human performance and mood. *Psychopharmacology (Berl.)* 92 (3): 308-312
- (127) Maier W, Lichtermann D, Minges J, Oehrlein A, Franke P (1993) A controlled family study in panic disorder. *J.Psychiatr.Res.* 27 Suppl 1: 79-87
- (128) Maller RG, Reiss S (1992) Anxiety sensitivity in 1984 and panic attacks in 1987. *J.Anxiety Disord.* 6 (3): 241-247
- (129) Margraf J, Schneider S (2009) Panikstörung und Agoraphobie. In: Panikstörung und Agoraphobie. Lehrbuch der Verhaltenstherapie. Springer, S. 3-30
- (130) Marteau TM, Bekker H (1992) The development of a six-item short-form of the state scale of the Spielberger State-Trait Anxiety Inventory (STAI). *Br.J.Clin.Psychol.* 31 (Pt 3): 301-306
- (131) McEwen BS, Eiland L, Hunter RG, Miller MM (2012) Stress and anxiety: Structural plasticity and epigenetic regulation as a consequence of stress. *Neuropharmacology* 62 (1): 3-12
- (132) McNair DM, Droppleman LF, Lorr M (1992) Profile of Mood States, POMS (Rev). EdiTS, Educational and Industrial Testing Service, San Diego

- (133) McNally RJ (2002) Anxiety sensitivity and panic disorder. *Biol.Psychiatry* 52 (10): 938-946
- (134) McNally RJ, Hornig CD, Hoffman EC, Han EM (1999) Angstsensitivität und kognitiven Verzerrungen für Gefahr. *Behavior Therapy* 30 (1): 51-61
- (135) McNally R, Malcarne V, Najmi S (2009) Vulnerability to anxiety disorders across the lifespan. In: *Vulnerability to anxiety disorders across the lifespan. Vulnerability to psychopathology: risk across the lifespan.* Guilford Press, New York, NY, 2nd ed. Aufl., S. 357-360
- (136) Mikels JA, Fredrickson BL, Larkin GR, Lindberg CM, Maglio SJ, Reuter-Lorenz PA (2005) Emotional category data on images from the International Affective Picture System. *Behav.Res.Methods* 37 (4): 626-630
- (137) Miller MW, Patrick CJ, Levenston GK (2002) Affective imagery and the startle response: probing mechanisms of modulation during pleasant scenes, personal experiences, and discrete negative emotions. *Psychophysiology* 39 (4): 519-529
- (138) Nesse RM (1990) Evolutionary explanations of emotions. *Human nature* 1 (3): 261-289
- (139) Nesse RM (2001) The smoke detector principle. *Ann.N.Y.Acad.Sci.* 935 (1): 75-85
- (140) Neumann DR, Hammond F, Norton J, Blumenthal T (2011) Using startle to objectively measure anger and other emotional responses after traumatic brain injury: a pilot study. *J.Head Trauma Rehabil.* 26 (5): 375-383
- (141) Nillni YI, Toufexis DJ, Rohan KJ (2011) Anxiety sensitivity, the menstrual cycle, and panic disorder: a putative neuroendocrine and psychological interaction. *Clin.Psychol.Rev.* 31 (7): 1183-1191
- (142) Olah ME, Stiles GL (1995) Adenosine receptor subtypes: characterization and therapeutic regulation. *Annu.Rev.Pharmacol.Toxicol.* 35: 581-606
- (143) Olesen J, Gustavsson A, Svensson M, Wittchen H, Jönsson B (2012) The economic cost of brain disorders in Europe. *European Journal of Neurology* 19 (1): 155-162
- (144) Pauli P, Rau H, Birbaumer N (2009) Biologische Grundlagen der Verhaltenstherapie. In: *Biologische Grundlagen der Verhaltenstherapie.* Margraf und Schneider (Hrsg.): *Lehrbuch der Verhaltenstherapie.* Springer, S. 147-162
- (145) Peterson R, Reiss S *Anxiety Sensitivity Index Manual.* 1992. International Diagnostic Systems, Worthington, OH

- (146) Peterson CK, Harmon-Jones E (2012) Toward an understanding of the emotion-modulated startle eyeblink reflex: The case of anger. *Psychophysiology* 49 (11): 1677-1690
- (147) Pissioti A, Frans Ö, Michelgård Å, Appel L, Långström B, Flaten MA, et al. (2003) Amygdala and anterior cingulate cortex activation during affective startle modulation: a PET study of fear. *Eur.J.Neurosci.* 18 (5): 1325-1331
- (148) Puls I, Gallinat J (2008) The concept of endophenotypes in psychiatric diseases meeting the expectations? *Pharmacopsychiatry* 41 Suppl 1: 37-43
- (149) Reiss S, Peterson RA, Gursky DM, McNally RJ (1986) Anxiety sensitivity, anxiety frequency and the prediction of fearfulness. *Behav.Res.Ther.* 24 (1): 1-8
- (150) Reiss S (1991) Expectancy model of fear, anxiety, and panic. *Clin.Psychol.Rev.* 11 (2): 141-153
- (151) Reiss S, Haverkamp S (1996) The sensitivity theory of motivation: Implications for psychopathology. *Behav.Res.Ther.* 34 (8): 621-632
- (152) Rothe C, Gutknecht L, Freitag C, Tauber R, Mossner R, Franke P, et al. (2004) Association of a functional 1019C>G 5-HT1A receptor gene polymorphism with panic disorder with agoraphobia. *Int.J.Neuropsychopharmacol.* 7 (2): 189-192
- (153) Ruhmland M, Margraf J (2001) Effektivität psychologischer Therapien von Panik und Agoraphobie: Meta-Analysen auf Störungsebene. *Verhaltenstherapie* 11 (1): 41-53
- (154) Saß H, Wittchen H, Zaudig M, Houben I (2003) Diagnostische Kriterien DSM-IV-TR. Göttingen: Hogrefe
- (155) Scherer J, Kuhn K (2002) Angststörungen nach ICD-10: Manual zu Diagnostik und Therapie. Springer, Darmstadt
- (156) Schienle A, Schafer A, Stark R, Walter B, Vaitl D (2005) Gender differences in the processing of disgust- and fear-inducing pictures: an fMRI study. *Neuroreport* 16 (3): 277-280
- (157) Schmidt NB, Lerew DR, Jackson RJ (1997) The role of anxiety sensitivity in the pathogenesis of panic: prospective evaluation of spontaneous panic attacks during acute stress. *J.Abnorm.Psychol.* 106 (3): 355-364
- (158) Schmidt NB, Eggleston AM, Woolaway-Bickel K, Fitzpatrick KK, Vasey MW, Richey JA (2007) Anxiety Sensitivity Amelioration Training (ASAT): A longitudinal primary prevention program targeting cognitive vulnerability. *J.Anxiety Disord.* 21 (3): 302-319
- (159) Schneider S, Adornetto C, In-Albon T, Federer M, Hensdiek M (2009) Psychometrische Eigenschaften und Normierung der deutschen Version des childhood

anxiety sensitivity index (CASI). *Zeitschrift für Klinische Psychologie und Psychotherapie* 38 (3): 175-180

(160) Sebastiao AM, Ribeiro JA (2009) Adenosine receptors and the central nervous system. In: Adenosine receptors and the central nervous system. Adenosine Receptors in Health and Disease. Springer, S. 471-534

(161) Somers JM, Goldner EM, Waraich P, Hsu L (2006) Prevalence and incidence studies of anxiety disorders: a systematic review of the literature. *Can.J.Psychiatry* 51 (2): 100-113

(162) Stein MB, Schork NJ, Gelernter J (2008) Gene-by-environment (serotonin transporter and childhood maltreatment) interaction for anxiety sensitivity, an intermediate phenotype for anxiety disorders. *Neuropsychopharmacology* 33 (2): 312-319

(163) Stein MB, Jang KL, Livesley WJ (1999) Heritability of Anxiety Sensitivity: A Twin Study. *Am.J.Psychiatry* 156 (2): 246-251

(164) Stewart SH, Taylor S, Baker JM (1997) Gender differences in dimensions of anxiety sensitivity. *J.Anxiety Disord.* 11 (2): 179-200

(165) Stewart SH, Conrod PJ, Gignac ML, Pihl RO (1998) Selective processing biases in anxiety-sensitive men and women. *Cognition and Emotion* 12 (1): 105-133

(166) Susman J, Klee B (2005) The Role of High-Potency Benzodiazepines in the Treatment of Panic Disorder. *Prim.Care.Companion J.Clin.Psychiatry.* 7 (1): 5-11

(167) Taylor S, Koch WJ, Crockett DJ (1991) Anxiety sensitivity, trait anxiety, and the anxiety disorders. *J.Anxiety Disord.* 5 (4): 293-311

(168) Taylor S, Cox BJ (1998) An Expanded Anxiety Sensitivity Index: Evidence for a Hierarchic Structure in a Clinical Sample. *J.Anxiety Disord.* 12 (5): 463-483

(169) Taylor S, Zvolensky MJ, Cox BJ, Deacon B, Heimberg RG, Ledley DR, et al. (2007) Robust dimensions of anxiety sensitivity: Development and initial validation of the Anxiety Sensitivity Index-3. *Psychol.Assess.* 19 (2): 176-188

(170) Tranel D, Damasio H, Denburg N, Bechara A (2005) Does gender play a role in functional asymmetry of ventromedial prefrontal cortex? *Brain* 128 (12): 2872-2881

(171) Turk CL, Heimberg RG, Orsillo SM, Holt CS, Gitow A, Street LL, et al. (1998) An investigation of gender differences in social phobia. *J.Anxiety Disord.* 12 (3): 209-223

(172) Vaidyanathan U, Malone SM, Miller MB, McGue M, Iacono WG (2014) Heritability and molecular genetic basis of acoustic startle eye blink and affectively

modulated startle response: a genome-wide association study. *Psychophysiology* 51 (12): 1285-1299

(173) van Well S, Visser RM, Scholte HS, Kindt M (2012) Neural substrates of individual differences in human fear learning: evidence from concurrent fMRI, fear-potentiated startle, and US-expectancy data. *Cogn.Affect.Behav.Neurosci.* 12 (3): 499-512

(174) Vrana SR (1995) Emotional modulation of skin conductance and eyeblink responses to a startle probe. *Psychophysiology* 32 (4): 351-357

(175) Vrana SR, Spence EL, Lang PJ (1988) The startle probe response: A new measure of emotion? *J.Abnorm.Psychol.* 97 (4): 487-491

(176) Watt MC, Stewart SH, Cox BJ (1998) A retrospective study of the learning history origins of anxiety sensitivity. *Behav.Res.Ther.* 36 (5): 505-525

(177) Westenberg HG (2009) Recent advances in understanding and treating social anxiety disorder. *CNS Spectr.* 14 (2 Suppl 3): 24-33

(178) Wittchen H, Jacobi F, Rehm J, Gustavsson A, Svensson M, Jönsson B, et al. (2011) The size and burden of mental disorders and other disorders of the brain in Europe 2010. *European Neuropsychopharmacology* 21 (9): 655-679

(179) Witvliet CV, Vrana SR (1995) Psychophysiological responses as indices of affective dimensions. *Psychophysiology* 32 (5): 436-443

(180) Yamasue H, Abe O, Suga M, Yamada H, Inoue H, Tochigi M, et al. (2008) Gender-common and -specific neuroanatomical basis of human anxiety-related personality traits. *Cereb.Cortex* 18 (1): 46-52

(181) Zavos HM, Rijdsdijk FV, Eley TC (2012) A longitudinal, genetically informative, study of associations between anxiety sensitivity, anxiety and depression. *Behav.Genet.* 42 (4): 592-602

(182) Zinbarg RE, Barlow DH (1996) Structure of anxiety and the anxiety disorders: A hierarchical model. *J.Abnorm.Psychol.* 105 (2): 181-193

(183) Zinbarg RE, Barlow DH, Brown TA (1997) Hierarchical structure and general factor saturation of the Anxiety Sensitivity Index: Evidence and implications. *Psychol.Assess.* 9 (3): 277-284

(184) Zobel A, Maier W (2004) Endophänotypen—ein neues Konzept zur biologischen Charakterisierung psychischer Störungen. *Nervenarzt* 75 (3): 205-214

(185) Zubrägel D, Linden M (2008) Generalisierte Angststörung. In: Generalisierte Angststörung. *Verhaltenstherapiemanual.* Springer, S. 511-516

(186) Zwanzger P, Deckert J (2007) Angsterkrankungen. Nervenarzt 78 (3): 349-360

(187) Zwanzger P, Schneider F (2012) Angststörungen (F40, F41). Facharztwissen Psychiatrie und Psychotherapie: 321-333

## 9 Anhang

### 9.1 Publikationen

(1) Domschke K, Gajewska A, Winter B, Herrmann MJ, Warrings B, Mühlberger A, **Wosnitza K**, Glotzbach E, Conzelmann A, Dlugos A, Fobker M, Jacob C, Arolt V, Reif A, Pauli P, Zwanzger P, Deckert J (2012a) ADORA2A gene variation, caffeine, and emotional processing: a multi-level interaction on startle reflex. *Neuropsychopharmacology* 37 (3): 759-769

(2) Domschke K, Klauke B, Winter B, Gajewska A, Herrmann MJ, Warrings B, Mühlberger A, **Wosnitza K**, Dlugos A, Naunin S, Nienhaus K, Fobker M, Jacob C, Arolt V, Pauli P, Reif A, Zwanzger P, Deckert J (2012b) Modification of caffeine effects on the affect-modulated startle by neuropeptide S receptor gene variation. *Psychopharmacology (Berl)* 222 (3): 533-541

## 9.2 Danksagung

Mein besonderer und herzlicher Dank gilt Frau Univ.-Prof. Dr. Dr. Katharina Domschke, Stellvertretende Direktorin der Klinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie in der Julius-Maximilians-Universität Würzburg, welche mir ermöglicht hat diese Dissertation bei ihr anzufertigen und mich mit einer unendlichen Geduld und Nachsicht über die lange Zeit vorbildlich betreut hat. Ohne Sie hätte es für mich keine Möglichkeit einer Promotion gegeben!

Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Volker Arolt, Direktor der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie des Universitätsklinikums Münster, danke ich herzlich für die Möglichkeit der Promotion in seiner Klinik und die Übernahme der ersten Betreuung.

Ebenfalls möchte ich Herrn Dr. Bernward Winter danken, welcher mich in das Projekt der Forschungsgruppe eingewiesen, mir alle Details des Versuchs-Paradigmas gezeigt und schließlich auch die Kenntnisse der technischen und statistischen Auswertung mit viel Geduld vermittelt hat.

Zuletzt gilt mein Dank meiner Familie, die mich unterstützt und in schwierigen Phasen immer wieder aufgebaut hat, um stetig den nächsten Schritt zu gehen und bis zum Ende durchzuhalten. Besonders danke ich meinen Söhnen, die so geduldig mit mir waren, auch wenn sie dabei auf einen Teil unserer gemeinsamen Zeit verzichten mussten.

### 9.3 Lebenslauf