



Kontextkonditionierung in virtueller Realität als Modell für pathologische Angst

Evelyn Glotzbach-Schoon, Marta Andreatta, Andreas Mühlberger und Paul Pauli

Zusammenfassung

Zur experimentellen Untersuchung von Furcht, die sich auf spezifische Reize bezieht, eignet sich die Hinweisreizkonditionierung. Die Kontextkonditionierung dagegen ist wahrscheinlich ein Modell für Angst, die länger anhaltend und nicht reizbezogen ist. Kontextkonditionierung kann am Menschen in Analogie zu Tierstudien mittels virtueller Realität (VR) untersucht werden. Unser VR-Paradigma realisiert virtuelle Räume als Kontexte, wobei die Probanden im Angstkontext unvorhersehbare, leicht schmerzhaft elektrische Reize appliziert bekommen, im Sicherheitskontext dagegen nicht. Für die Validität des Paradigmas spricht, dass die Probanden den virtuellen Angstkontext als angstaussendend bewerten, ihn vermeiden und im Angstkontext potenzierte Schreckreaktionen zeigen. Unsere Folgestudien haben nachgewiesen, dass Risikofaktoren für Angststörungen die Kontextkonditionierung modulieren. Personen mit hoher Ängstlichkeit erlernen die Kontextkonditionierung schneller und zeigen im Angstkontext stärkere Angstreaktionen. Auch Personen, die genetische Risikofaktoren für Angststörungen haben, scheinen Kontextkonditionierungen besonders effektiv zu lernen, zumindest bei Betrachtung der potenzierten Schreckreaktion als Indikator für den Lernerfolg. Diese Befunde legen nahe, dass Kontextkonditionierungen bei Risikopersonen zur Entstehung von Angststörungen (z. B. Panikstörung, posttraumatische Belastungsstörung) beitragen.

Abstract

Context conditioning in virtual reality as a model for pathological anxiety

Phobic fear which is triggered by specific stimuli can be modeled experimentally through cue conditioning. In contrast, context conditioning may serve as a model for anxiety which is longer lasting and unrelated to cues. Such context conditioning can be studied in humans in analogy to animal studies by using virtual reality (VR). Our VR context conditioning paradigm realizes virtual offices as contexts. One office becomes the anxiety context since participants receive unpredictable mildly painful electric stimulations. The other office becomes the safety context because no aversive stimulation is delivered while participants explore this office. The validity of the paradigm is indicated by findings that after conditioning participants rate the virtual anxiety context as anxiety eliciting, avoid this context, and show startle potentiation in this context. Our studies further revealed that known risk factors for anxiety disorders affect context conditioning. We found that enhanced trait anxiety facilitates contextual fear conditioning. In addition, we observed that persons with genetic risks for anxiety disorders learn context conditioning very effectively as shown in startle potentiation. These findings suggest that in individuals vulnerable to anxiety disorders such as panic disorder or posttraumatic stress disorder (PTSD) context conditioning may have contributed to the development of these disorder.

Keywords: fear; anxiety; conditioning; virtual reality

Angst und Furcht

Angsterkrankungen gehören mit einer 12-Monatsprävalenz von 14% zu den häufigsten psychischen Erkrankungen. Bei den Phobien richtet sich die Angst auf spezifische Objekte (z. B. bestimmte Tiere, Höhe) oder

Situationen (z. B. Gewitter, Dunkelheit). Die Patienten berichten von starker Angst, wenn sie mit diesen Stimuli konfrontiert werden. Patienten mit nicht phobischen Angststörungen (z. B. Panikstörung, posttraumatische Belastungsstörung) dagegen berichten auch über länger anhaltende,

diffuse Ängste, für die sie keine eindeutig identifizierbaren Auslöser benennen können. Umgangssprachlich spricht man in beiden Fällen von Angst, wissenschaftlich unterscheiden wir hier aber zwischen Furcht und Angst: *Furcht* bezieht sich auf eine spezifische Bedrohung, *Angst* dagegen wird durch bedrohliche Kontextbedingungen ausgelöst. Basierend auf Tierstudien postuliert Fanselow (1994) ein „*predatory imminence continuum*“, nachdem die Nähe zu einer bevorstehenden Bedrohung für das gezeigte Defensivverhalten entscheidend ist. Wenn es nur unspezifische Hinweise auf die Nähe eines Feindes gibt (z. B. eine gefährliche Gegend) und die Bedrohung noch nicht entdeckt wurde (*pre-encounter phase*), stehen Vigilanz und vorsichtiges Verhalten im Vordergrund. Hier handelt es sich um Angst (*anxiety*). Wenn die Bedrohung entdeckt ist (*post-encounter phase*), kommt es zum „*freezing*“ (Bewegungsstarre), und wenn der Angreifer sehr nahe ist oder angreift, dann schlägt das Verhalten in Flucht oder Kampf über. Hier sprechen wir von Furcht (*fear*). Angst und Furcht und das dazugehörige Verhalten werden wahrscheinlich durch unterschiedliche neuronale Schaltkreise gesteuert (Davis et al. 2010; siehe Wotjak und Pape in dieser Ausgabe). Diese können durch phylogenetisch relevante Reize oder durch damit assoziierte Reize aktiviert werden (Mineka und Öhman 2002).

Von pathologischer Furcht oder Angst sprechen wir, wenn keine tatsächliche Bedrohung vorliegt oder die tatsächliche Bedrohung die Stärke und/oder Dauer der Angstreaktion nicht erklären kann. Bei einer Angststörung kommt hinzu, dass der Patient die Irrationalität der Angst erkennt und dass er unter der Angst leidet bzw. sich aufgrund der Angst im sozialen, beruflichen oder privaten Leben eingeschränkt fühlt (Wittchen et al. 1997; siehe Domschke in dieser Ausgabe). Für die Entstehung von Angststörungen sind wahrscheinlich assoziative Lernprozesse, insbesondere Konditionierungen, entscheidend (Mineka und Zinbarg 2006). Die Furchtkonditionierung ist ein etabliertes Modell für die Entstehung von Phobien (siehe Wotjak und Pape in dieser Ausgabe). Hierbei wird ein zuvor neutraler Reiz, der konditionierte Stimulus (CS), mit einem aversiven Reiz, dem unkonditionierten Stimulus (US), aufgrund einer zeitlich-räumlichen Kontingenz assoziiert. Nach wenigen Lerndurchgängen genügt die Präsentation des CS, um eine Furchtreaktion, die konditionierte Reaktion (CR), auszulösen (Pavlov 1927). Sobald der CS verschwindet, klingt die Furcht schnell ab. Die Abwesenheit des CS signalisiert Sicherheit, da wäh-

Exkurs 1

Virtuelle Realität als Werkzeug für die experimentelle Emotionsforschung

Virtuelle Realität (VR) ist eine Form der Mensch-Computer-Interaktion, bei der der Mensch nicht nur Beobachter von Bildschirmpräsentationen, sondern ein aktiver Teil einer computergenerierten dreidimensionalen Welt ist. Der Nutzer kann sich in der VR bewegen, Feedback über seine Aktivitäten erhalten und gegebenenfalls mit der dargebotenen Umwelt oder anderen Nutzern interagieren. Ziel ist es, eine möglichst hohe Immersion (Abdeckung der Sinne mit virtuellen Sinneseindrücken) und

gleichzeitig ein Gefühl von Präsenz (subjektives Gefühl des Eintauchens) in der VR zu erzeugen. Die dreidimensionale virtuelle Umgebung kann mittels unterschiedlicher Displays sowie Input- und Output-Geräten realisiert werden. Die beiden wichtigsten Präsentationssysteme sind ein am Kopf befestigtes Display (*Head Mounted Display*, HMD; siehe Abb. 4A) oder ein begehbare VR Interface (*cave automated virtual environment*, CAVE; siehe Abb. 1).

Aktuelle Systeme arbeiten meist mit visuellen und akustischen Simulationen. Darüber hinaus existieren auch Systeme, die olfaktorische, haptische oder vestibuläre Informationen vermitteln. Die Auswahl der Komponenten hängt von der Fragestellung, aber auch von den vorhandenen Mitteln ab.

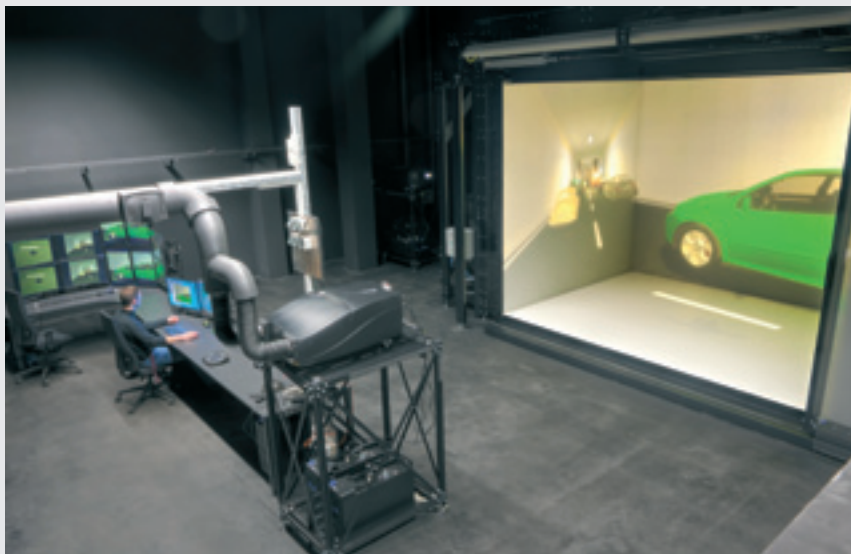


Abb. 1: Das Multisensorik-3D-CAVE-System des Lehrstuhls für Psychologie I der Universität Würzburg. Der CAVE (CAVE = cave automated virtual environment)

Würfel wird geschlossen, und die virtuelle Realität wird dreidimensional mittels fünf Projektoren von außen auf alle vier Würfelwände sowie auf den Boden projiziert, sodass der Proband von der virtuellen Welt vollständig umschlossen ist. Seine Reaktionen und sein Verhalten in der virtuellen Welt können aufgezeichnet und später analysiert werden.

So scheint z. B. die Verwendung einer Bewegungsplattform besonders zur Emotionsinduktion bei Ängsten, die mit Bewegung zusammenhängen (z. B. Aviophobie), sinnvoll. VR wird mittlerweile sehr erfolgreich für die klinische Forschung zu Angststörungen und deren Behandlung eingesetzt. Die Expositionsbildung (siehe Wotjak und Pape in dieser Ausgabe) in VR (*virtual reality exposure therapy*, VRET) ist eine effektive Alternative zur *in vivo* Expositionstherapie (siehe Meyerbröker und Emmelkamp 2010; Mühlberger und Pauli 2011), auch weil die *in vivo* Expositionstherapie zeit- und kostenintensiv ist und deshalb zu selten eingesetzt wird. VR wird auch erfolgreich in der Sozialpsychologie (Blascovich et al. 2002) sowie der klinischen Grundlagenforschung und experimentellen Emotionsforschung (siehe Baas et al. 2004; Glotzbach-Schoon et al. 2013a; oder dieser Beitrag) eingesetzt. Die wichtigsten Vorteile der VR für die experimentelle Emotionsforschung fasst die folgende Liste zusammen.

- Die Umwelt ist vollständig kontrollierbar.
- Die Probanden erleben die VR als Raum, den sie aktiv explorieren können.
- Spezifische Emotionsauslöser (z. B. Angstreize) sind nach Bedarf realisierbar und beliebig wiederholbar.
- Die Reaktionen des Probanden können genau beobachtet und erfasst werden.
- VR ist für Probanden eine interessante Untersuchungssituation, speziell für Kinder.
- Kostengünstiger und geringerer organisatorischer Aufwand als Untersuchungen im Feld oder in verschiedenen Untersuchungsräumen.
- Realitätsnähere Emotionen auslösbar als in traditionellen Laborparadigmen.

renddessen kein aversiver US zu erwarten ist (Seligman und Binik 1977). Die Furcht wird also durch spezifische CS ausgelöst, man spricht von einer Hinweisreizkonditionierung (*cue conditioning*). Läsions- und Bildgebungsstudien haben die Amygdala als entscheidende Schaltstelle für diese Art der Furchtkonditionierung identifiziert (Bechara et al. 1995; Büchel et al. 1998; LaBar et al. 1998; LeDoux 2000).

Die Kontextkonditionierung (*context conditioning*) dagegen ist ein Modell für die Entstehung von länger anhaltender Angst (Grillon 2002). Hier wird der US unvorher-

sehbar, also unabhängig von spezifischen Hinweisreizen, präsentiert. Der Kontext ist nun der beste Prädiktor für den US und wird daher mit dem US assoziiert (Grillon 2008; Vansteenwegen et al. 2008). Da die Bedrohung mangels spezifischer Hinweisreize nicht genau vorhersagbar ist, gibt es in diesem Kontext auch keine Periode der Sicherheit. Das Individuum muss ständig mit dem US rechnen und erlebt somit chronische und lang anhaltende Angst (Seligman 1968; Seligman und Binik 1977). Insbesondere Läsionsstudien, aber auch Bildgebungsstudien haben die Amygdala, den Zwischenkern der

Striatum (*bed nucleus stria terminalis*, BNST) und den Hippocampus als wichtige Schaltstellen für diese Art der Furchtkonditionierung identifiziert (Alvarez et al. 2008, 2011; Davis et al. 2010; Kim und Jung 2006; siehe Wotjak und Pape in dieser Ausgabe).

Angstreaktionen auf einen konditionierten Hinweisreiz oder Kontext klingen ab, wenn die Hinweisreize bzw. die Kontexte wiederholt ohne den US präsentiert werden. Diese sogenannte Extinktion („Löschung“) bedeutet aber nicht, dass die ursprünglich gelernte Assoziation vergessen ist. Vielmehr haben Tier- und Humanstudien gezeigt,



dass der ventromediale Präfrontalkortex die Amygdala während der Extinktion hemmt und somit Furcht- und Angstreaktionen reguliert werden (Kalisch et al. 2006; Lang et al. 2009; Milad und Quirk, 2002; siehe Wotjak und Pape in dieser Ausgabe).

Die Kontextkonditionierung spielt wahrscheinlich für Angststörungen, die durch länger anhaltende, reizunabhängige Phasen von Angst charakterisiert sind, eine wichtige Rolle. Die Übertragung der bestehenden Untersuchungsparadigmen aus Tier- auf Humanstudien – auch für klinische Studien – ist daher ein wichtiger Schritt für das Verständnis der Angststörungen. In Tierstudien dienen meist einfache Paradigmen als Kontextreize, wie zum Beispiel die unmittelbare Käfigumgebung. Ein wichtiger Aspekt hierbei ist, dass die Tiere im Kontext sind und den Raum explorieren können (Phillips und LeDoux 1994). Die Bedeutung des Hippocampus für die Kontextkonditionierung unterstreicht die Rolle einer „räumlichen“ Repräsentation des Kontexts (O’Keefe und Nadel 1978). Um dies in enger Analogie am Menschen durchzuführen zu können, ist es daher notwendig, die räumliche Exploration des Kontexts unter kontrollierten Laborbedingungen zu ermöglichen. Hierzu eröffnet die virtuelle Realität (VR) neue Möglichkeiten (siehe hierzu den Exkurs 1 „Virtuelle Realität als Werkzeug der experimentellen Emotionsforschung“). Im Folgenden geben wir einen Überblick über Kontextkonditionierungsstudien, die in VR durchgeführt wurden.

Kontextkonditionierung in virtueller Realität

Kontextkonditionierung in VR wurde erstmals von der Arbeitsgruppe um Christian Grillon (z. B. Baas et al. 2004; Grillon et al. 2006) realisiert und unter anderem von unserer Arbeitsgruppe weiterentwickelt (Glottbach et al. 2012; Glottbach-Schoon et al. 2013a; Tröger et al. 2012). Die Untersuchungsparadigmen basieren auf virtuellen Welten, bestehend aus unterscheidbaren Kontexten (z. B. Büroräume, Supermarkt, Wohnung), die den Probanden über ein *Head Mounted Display* (HMD) präsentiert werden und die sie betreten und meist auch explorieren können. Die folgenden Paradigmen wurden bisher in VR realisiert.

Bei der Vordergrund-Kontextkonditionierung (*foreground context conditioning*) wird der unkontingente Stimulus (US) unvorhersehbar in einem bestimmten Kontext appliziert, entweder zwischen Hinweisreizen (CS), die den US also nicht vorhersagen (CS-

Exkurs 2

Das VR-Paradigma

Die virtuellen Welten werden typischerweise über ein *Head Mounted Display* (HMD), d.h. am Kopf befestigte brillenartige Bildschirme, präsentiert und bestehen aus verschiedenen Kontexten, z. B. zwei verschiedene Büroräume, die über einen Flur betreten werden können (siehe Abb. 2). In manchen Untersuchungsphasen können die Probanden mittels Joystick selbstgesteuert die virtuelle Welt explorieren, in anderen Phasen werden sie auf einem festgelegten Pfad durch die virtuelle Welt bewegt. Die Kopfbewegungen der Probanden werden immer erfasst, und das Blickfeld wird immer an die Kopfbewegungen angepasst, so dass sich die Probanden in der VR-Umgebung umsehen können, wie in einem realen Raum.

Die Probanden durchlaufen in allen Studien zuerst eine Habituationsphase, in der sie die VR-Umgebung selbstständig explorieren können. Danach folgen zwei Lernphasen (Akquisition 1 und 2), wobei die Probanden in jeder Phase drei Mal in einer pseudorandomisierten Reihenfolge in jedem Kontext sind. Während diesen Akquisitionsphasen wird in einem Raum, dem Angstkontext (CXT+), unvorhersehbar ein- bis dreimal der US appliziert, in einem zweiten Büroraum, dem Sicherheitskontext (CXT-), dagegen nie. Während der abschließenden Test- bzw. Extinktionsphase gehen die Probanden in beide Räume, aber der US wird nicht mehr präsentiert (siehe Wotjak und Pape in dieser Ausgabe). Nach jeder Akquisitions- und Extinktionsphase werden die Kontexte anhand von Valenz, Aufregung, Angst und Kontingenz bewertet, und im Kontext werden physiologische Parameter (Schreckreaktion, Hautleitfähigkeit) aufgezeichnet.

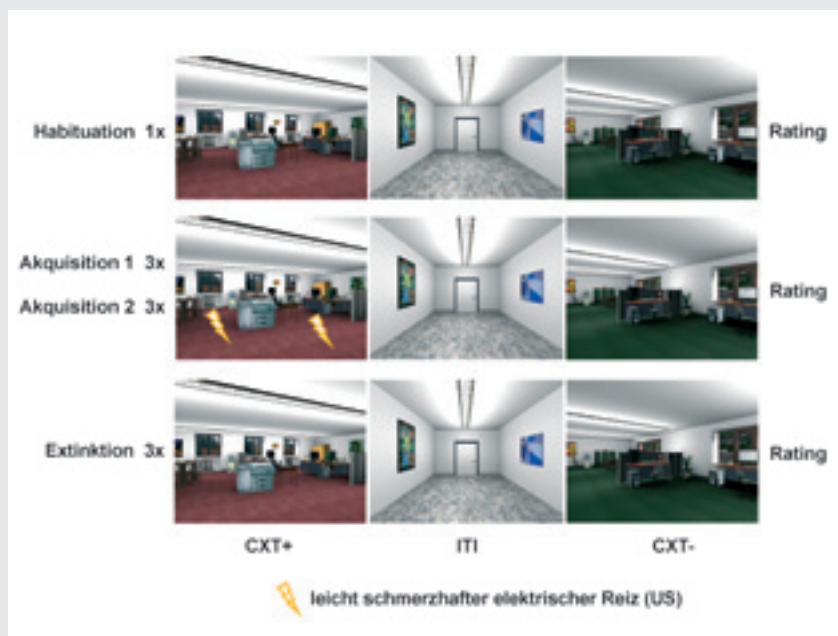


Abb. 2: Schematische Darstellung des Kontextkonditionierungsparadigmas. Während einer Habituationsphase können die Probanden die virtuellen Räume kennenlernen. Dazu können sie mit einem Joystick aktiv in jeden Raum einmal gehen und sich umsehen. Anschließend folgen zwei Akquisitionsphasen. Während sich die Probanden in einem virtuellen Büroraum befinden, werden elektrische Reize (unkontingenter Stimulus, US) appliziert. Dieser Raum wird somit zum Angstkontext (CXT+). Im zweiten Büroraum wird nie ein elektrischer Reiz appliziert; dieser Raum wird somit zum Sicherheitskontext (CXT-). Die Probanden werden auf einem vorher festgelegten Pfad durch die Räume geführt, wobei immer zuerst ein Kontext, dann der Flur und danach der zweite Kontext betreten wird. Dieser Pfad wiederholt sich dreimal pro Akquisitionsphase und dreimal während der Extinktion. In der Extinktionsphase, auch Lösungsphase genannt, wird kein elektrischer Reiz mehr appliziert. Zwischen den Phasen werden Bewertungen der verschiedenen Kontexte erhoben.

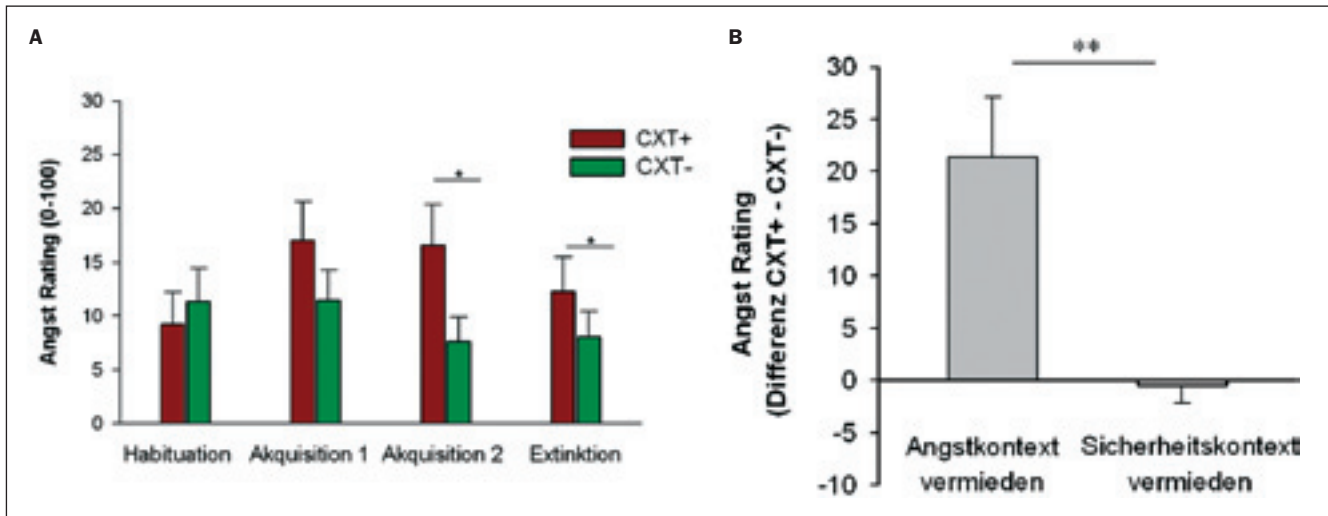


Abb. 3: Angstbewertungen nach den verschiedenen Phasen des Experiments (A) und in Abhängigkeit vom Vermeidungsverhalten nach der Akquisition (B). Teil A zeigt, dass sich die Angstbewertungen für die verschiedenen Kontexte nach der Habituation und der ersten Akquisitionsphase noch nicht unterscheiden, aber nach der zweiten Akquisitionsphase wird der Angstkontext (CXT+) mit höherer Angst bewertet als der Sicherheitskontext (CXT-). Dieser Unterschied besteht auch noch nach der Extinktion. Teil B stellt dar, dass Probanden, die den Angstkontext nach der Akquisition vermeiden (linker Balken), einen stärkeren Kontextkonditionierungseffekt (als Differenz zwischen CXT+ und CXT-) zeigen, als Probanden, die den Sicherheitskontext vermeiden (rechter Balken). Somit scheint die subjektiv empfundene Angst eine entscheidende Rolle für das Vermeidungsverhalten zu spielen. In beiden Teilen A und B sind Mittelwerte und Standardfehler dargestellt. * $p < .05$, ** $p < .01$.

US unpaired), oder ohne spezifischen Hinweisreiz (US-only). In beiden Fällen ist der Kontext der beste Prädiktor für den US. Im Tiermodell unterscheiden sich diese beiden Versuchsparadigmen (CS-US unpaired versus US-only) nicht in der Stärke der konditionierten Angstreaktion (Luyten et al. 2011). Mittels VR wurden außerdem Hintergrundkontextkonditionierungen (background context conditioning) untersucht. Hier ist der US durch einen Hinweisreiz zwar vorhersagbar (CS-US paired), untersucht wird aber der Einfluss des Hintergrundkontexts auf die Hinweisreizkonditionierung (Baas 2013; Baas et al. 2004, 2008). Diese Studien konnten beispielsweise zeigen, dass die Angst in einem Kontext ansteigt, wenn der Zusammenhang zwischen Hinweisreiz und US nicht gelernt wurde (Baas et al. 2008). Grillon und Kollegen (Grillon et al. 2006; Alvarez et al. 2011) verglichen in ihren Studien meist den Kontext, in dem der US unvorhersagbar war (CS-US unpaired), mit einem Kontext, in dem der US vorhersagbar war (CS-US paired). Mit diesem Design konnten sie zeigen (Grillon et al. 2006), dass ein Kontext, in welchem der US unvorhersehbar war, eine stärkere Schreckreaktion und stärkeres Vermeidungsverhalten auslöst als ein Kontext, in dem der US vorhersagbar war.

Unser VR-basiertes Kontextkonditionierungsparadigma für Humanexperimente wurde in Analogie zu den US-only Studien

entwickelt (siehe Exkurs 2 „Das VR Paradigma“ zur näheren Beschreibung des Versuchsdesigns). Die Probanden befinden sich dabei in einer virtuellen Welt, bestehend aus zwei oder drei Büroräumen (Kontexte), die über einen Flur betreten werden können (siehe Abbildung 2). Ein Büroraum wird zum Angstkontext (CXT+), in dem die Probanden während der Lernphase zu nicht vorhersehbaren Zeitpunkten leicht schmerzhaft elektrische Reize (US) appliziert bekommen. Zum Sicherheitskontext (CXT-) wird ein zweites Büro, in dem die Probanden nie einen elektrischen Reiz erfahren. Das VR-Paradigma erlaubt es, die Angstreaktion der Probanden auf drei Ebenen zu erfassen: der *explizit-verbalen Ebene* (Bewertungen, engl. ratings, für Valenz, Aufregung und Angst), der *behavioralen Ebene* (Annäherung und Vermeidung) und der *physiologischen Ebene* (Schreckreaktion, Hautleitfähigkeit).

Die explizit-verbale Ebene. Der Erfolg der VR-Kontextkonditionierung bildet sich, wie erwartet, in den Angstbewertungen der Probanden ab. Es findet sich in allen unseren Studien durchgängig, dass der virtuelle Angstkontext im Verlauf der Konditionierung vermehrt Angst auslöst (siehe Abbildung 3A) und als negativer valent (Valenzbewertungen) sowie aufregender (Bewertungen für Aufregung) bewertet wird. Interessanterweise ist die erhöhte Angst im Angstkontext auch noch nach der Extinktion zu beobachten, was auf einen langsamen

Löschungsverlauf hindeutet. Die erhobenen Kontingenzschätzungen zwischen Kontext und US bestätigen, dass die Probanden den US nach der Konditionierungsphase mehr im Angstkontext als im Sicherheitskontext erwarten (Glottzbach et al. 2012; Glottzbach-Schoon et al. 2013a; Tröger et al. 2012).

Die behaviorale Ebene. Um zu überprüfen, ob die Kontextkonditionierung auch das Verhalten der Probanden beeinflusst, haben wir deren Annäherungs- und Vermeidungsverhalten untersucht (Glottzbach et al. 2012). Die Probanden konnten direkt nach der Konditionierungsphase wählen, welchen virtuellen Raum sie noch einmal betreten wollten: den Angstkontext, den Sicherheitskontext oder einen neutralen Kontext, bestehend aus einem dritten Büroraum, der den Probanden zwar bekannt, aber für die Lerndurchgänge irrelevant war. Die Probanden konnten nacheinander nur zwei von den drei Kontexten betreten und mussten somit einen Kontext vermeiden. Die meisten Probanden (ca. 65%) wollten den Angstkontext nicht noch einmal betreten. Interessanterweise fanden wir Hinweise dafür, dass dieses Vermeidungsverhalten entscheidend von der Stärke der Kontextkonditionierung, definiert als die Differenz zwischen der berichteten Angst im Angst- versus Sicherheitskontext, abhängt. Probanden, die den Angstkontext vermeiden haben, empfanden nach den Lerndurchgängen besonders viel Angst (siehe Abbildung 3B, linker Balken). Für

Exkurs 3

Die furchtpotenzierte Schreckreaktion

Bei der Schreckreaktion handelt es sich um einen defensiven Reflex, der

vor Verletzungen schützen und die Latenz der Schutzreaktion verkürzen soll (Fendt und Fanselow 1999; Koch 1999). Mögliche Auslöser sind plötzlich einsetzende, intensive Reize. Der akustische Schreckreflex beispielsweise wird durch einen plötzlich einsetzenden,

lauten akustischen Reiz ausgelöst. Dieser Reiz wird im *Nucleus reticularis pontis caudalis* (NRPC) des Hirnstamms verarbeitet und löst über efferente Projektionen zu Motoneuronen eine sehr schnelle Muskelkontraktion aus. Tierstudien konnten zeigen, dass die Amplitude der Schreckreaktion vom emotional-motivationalen Zustand des Organismus moduliert wird. Eine erfolgreiche Furchtkonditionierung zeigt sich beispielsweise darin, dass der konditionierte Hinweisreiz (CS) die Amplitude der Schreckreaktion potenziert. Dieser Effekt wird durch den Einfluss des zentralen Amygdalakerns auf den NRPC vermittelt (Koch 1999). Aber auch appetitive Reize modulieren die Schreckreaktion, wahrscheinlich über afferente Projektionen vom *Nucleus accumbens* zum NRPC (Koch 1999). Die potenzierte Schreckreaktion ist beim Menschen ein impliziter, non-verbaler Indikator für Furcht und Angst. In Humanstudien wird hierzu üblicherweise ein kurzes, sehr lautes (50 ms, 95-105 db) weißes Rauschen über Kopfhörer präsentiert (siehe Abb. 4A), und die Kontraktion des *M. orbicularis oculi*, welcher um das Auge herum verläuft und den Lidschluss kontrolliert, wird gemessen (Blumenthal et al. 2005). In der Abbildung 4A sieht man die Elektrodenpositionierung unter dem Auge. Die elektrische Aktivität des Muskels wird registriert, die Rohsignale werden integriert (Abb. 4B), und daraus wird die Amplitude der Schreckreaktion (typischerweise 20 bis 120 ms nach Reizung) bestimmt (Abb. 4C). Die Affektmodulation der Schreckreaktion zeigt sich beispielsweise darin, dass die Amplitude während des Betrachtens von negativ-valenten Bildern potenziert und während des Betrachtens von positiv-valenten Bildern abgeschwächt ist, jeweils im Vergleich zu neutralen Bildern (Lang et al. 1990, Abb. 4D).

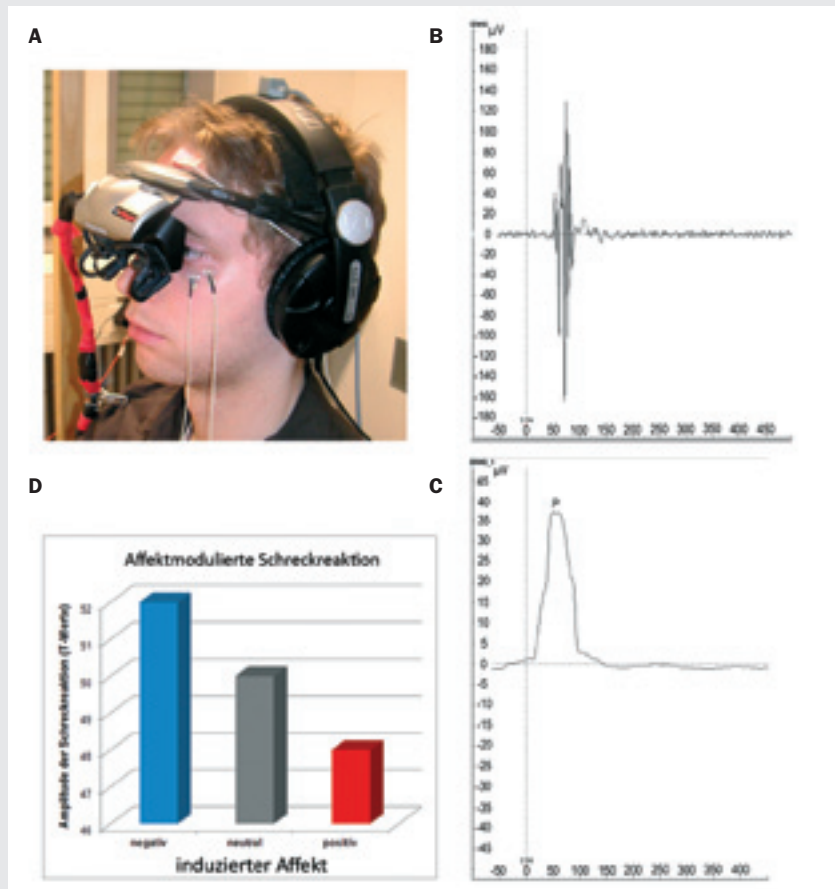


Abb. 4: Messung der Schreckreaktion beim Menschen. Die virtuelle Welt wird über ein Head Mounted Display präsentiert und der Schreckreiz wird über Kopfhörer eingespielt (A), wobei gleichzeitig die Kontraktion des *M. orbicularis oculi* unter dem Auge abgeleitet werden kann (B). Dieses Signal wird in weiteren Verarbeitungsschritten integriert, sodass die Amplitude der Schreckreaktion (gemessen in μV), die ca. 20 bis 120 ms nach dem Schreckgeräusch auftritt, bestimmt werden kann (C). Teil D zeigt die Affektmodulation der Schreckreaktion: diese ist potenziert bei negativen Bildern und vermindert bei positiven Bildern im Vgl. zu neutralen Bildern.

Probanden, die nach den Lerndurchgängen den Sicherheitskontext vermieden haben (siehe Abbildung 3B, rechter Balken), gilt dies nicht, sodass zu vermuten ist, dass bei ihnen keine Kontextkonditionierung stattgefunden hat. Diese Befunde legen nahe, dass die explizite, bewusste Bewertung des Angstkontexts entscheidend für das spätere Vermeidungsverhalten ist. Ob damit auch eine Anfälligkeit für Angststörungen einhergeht, sollten zukünftige Studien prüfen.

Die physiologische Ebene. Als physiologischer Indikator der Angst ist für Humanstudien die furchtpotenzierte Schreckreaktion besonders interessant, da dieser Parameter häufig auch in Tierstudien erhoben wird und somit ein direkter Bezug zu diesen Studien möglich wird (siehe hierzu Exkurs 3 „Die furchtpotenzierte Schreckreaktion“).

Zur Messung der Schreckreaktion als physiologischen Indikator der Angst haben wir in den verschiedenen Kontexten mehrfach

über Kopfhörer Schreckreize präsentiert (Tröger et al. 2012). Die tonische Hautleitfähigkeit als physiologisches Maß der Erregung wurde insbesondere während des Ein- und Austritts aus den verschiedenen virtuellen Kontexten analysiert. Die beobachtete kontinuierliche Abnahme der Stärke der Schreckreaktion über den Versuchsverlauf hinweg (siehe Abbildung 5) ist typisch für Humanstudien und auf unspezifische Habituationsprozesse zurückzuführen. Für die Kon-

textkonditionierung ist entscheidend, dass keine Unterschiede vor der Konditionierung bestehen (Habituationsphase) und sich dann während der Konditionierung bedeutsame Unterschiede zwischen dem Angst- und dem Sicherheitskontext entwickeln. In Abbildung 5 beispielsweise ist die Schreckreaktion im Angstkontext im Vergleich zum Sicherheitskontext während der letzten Akquisitionsphase potenziert, und dieser Unterschied verschwindet während der Extinktionsphase wieder. Dieser Verlauf ist typisch für eine erfolgreiche Angstkonditionierung und wurde in unseren Studien in ähnlicher Weise auch für die tonische Hautleitfähigkeit als physiologischen Indikator für ängstliche Erregung gefunden (Glottzbach-Schoon et al. 2013a; Tröger et al. 2012).

Inter-individuelle Unterschiede in der Kontextkonditionierung

Da die Kontextkonditionierung ein Modell für länger anhaltende Angstzustände ist, könnte eine schnellere und stärkere Kontextkonditionierung einen Risikofaktor für die Entwicklung von Angststörungen darstellen. Deshalb erscheint es besonders wichtig, Personenvariablen, also Persönlichkeitseigenschaften oder genetische Faktoren, zu identifizieren, die mit diesem Risikofaktor zusammenhängen.

Die Persönlichkeitseigenschaft Ängstlichkeit (*trait anxiety*) scheint ein allgemeiner Risikofaktor für die Entwicklung von Angststörung zu sein (Chambers et al. 2004; Mineka und Oehlberg 2008). Ängstlichkeit ist hierbei definiert als die Tendenz, Situationen als bedrohlich einzustufen und somit in diesen Situationen mit erhöhter Zustandsangst zu reagieren (*state anxiety*) (Spielberger et al. 1970). Daher lässt sich auch vermuten, dass erhöhte Ängstlichkeit die Kontextkonditionierung erleichtern sollte. Um diese Hypothese zu testen, haben wir selektierte Probanden mit ausgeprägter oder reduzierter Ängstlichkeit mit unserem VR-Kontextkonditionierungsparadigma untersucht (Glottzbach-Schoon et al. 2013a). Wir fanden, dass hoch-ängstliche Probanden Kontextkonditionierungen schneller erwerben als niedrig-ängstliche Probanden (Abbildung 6). Weitere Studien hierzu weisen in eine ähnliche Richtung. Hoch-ängstliche Probanden können ihre Angst in einem bedrohlichen Kontext schlechter regulieren (Baas 2013) und dies scheint mit einer geringeren Aktivierung des Präfrontalkortex zusammenzuhängen (Indovina et al. 2011). Diese Befunde legen nahe, dass hohe Ängstlichkeit ein Risikofaktor für die Entwicklung von Angststörungen basierend auf Kontextkonditionierungen ist.

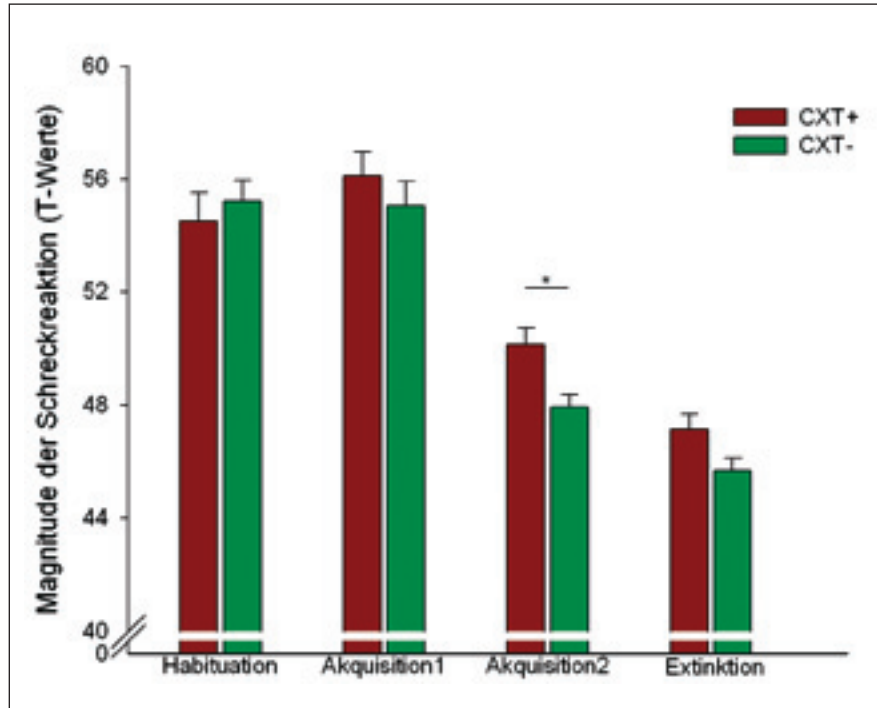


Abb. 5. Furchtpotenzierte Schreckreaktion in einem Kontextkonditionierungsparadigma. Während der Habituation zeigt sich noch kein Unterschied zwischen den verschiedenen Bedingungen. Ein differenzieller Kontextkonditionierungseffekt zeigt sich erst in Akquisition 2: die Potenzierung der Schreckreaktion ist höher im Angstkontext als im Sicherheitskontext, dieser Unterschied ist allerdings nicht mehr bedeutsam in der Extinktionsphase. Mittelwerte und Standardfehler sind dargestellt. * $p < .05$, ** $p < .01$, *** $p < .001$.

In den letzten Jahren wurden insbesondere genetische Polymorphismen als Risikofaktoren für die Entstehung von Angststörungen diskutiert. Der am meisten untersuchte Genotyp ist ein Polymorphismus in der Promotorregion (5-HTTLPR) des Serotonintransporter-Gens (*SLC6A4*; siehe Sachser und Lesch in dieser Ausgabe). Das S-Allel wird in Verbindung gebracht mit posttraumatischer Belastungsstörung (PTBS) (Kolassa et al. 2010; Wang et al. 2011) und erhöhter Ängstlichkeit (Lesch et al. 1996; Schinka et al. 2004). Außerdem zeigen S-Allel-Träger im Vergleich zu homozygoten L-Allel-Trägern eine höhere Amygdala-Aktivierung auf emotionale Reize (Dannlowski et al. 2010; Hariri et al. 2002) und eine stärkere furchtpotenzierte Schreckreaktion auf einen konditionierten Hinweisreiz (CS+) (Lonsdorf et al. 2009). Neuere Studien haben außerdem einen Zusammenhang zwischen der Panikstörung und dem T-Allel des Neuropeptid S (NPS) Rezeptor-Gens (*NPSR1*; rs324981) gefunden (Domschke et al. 2011). Darüber hinaus lösen angstrelevante Reize (Angstgesichter) bei gesunden T-Allel-Trägern eine höhere Amygdala-Aktivierung aus als bei A-Allel-Trägern (Dannlowski et al. 2011). Das S-Allel des 5-HTTLPR-Polymorphismus und das T-Allel des

NPSR1-Polymorphismus scheinen also Risikoallele für Angststörungen zu sein. Ob die S-Allel- und T-Allel-Träger auch durch eine schnellere und stärkere Kontextkonditionierung charakterisiert sind, haben wir mit unserem VR-Kontextkonditionierungsparadigma untersucht vor dem Hintergrund, dass dies zur Entstehung lang anhaltender Angstzustände beitragen könnte. Hier fanden wir (Glottzbach-Schoon et al. 2013b), dass die Kontextkonditionierung durch eine Interaktion beider Genotypen auf physiologischer Ebene beeinflusst wird. Nur Träger beider Risikoallele (S-Allel und T-Allel) zeigten eine höhere Schreckreaktion im Angstkontext im Vergleich zum Sicherheitskontext. Des Weiteren könnte Kontextangst außerdem durch einen Polymorphismus in der Promotorregion des Cannabinoid-Rezeptor-Gens (*CNR1*, rs2180619), ein Risikogen für Angststörungen, moduliert werden. Hier gibt es zwar noch keine Studien zur Kontextkonditionierung, aber homozygote A-Allel-Träger zeigen Defizite in der Extinktion einer Hinweisreizkonditionierung, was mit einer erhöhten Angstreaktion auf den Hintergrundkontext einhergeht (Heitland et al. 2012). Diese Daten legen nahe,

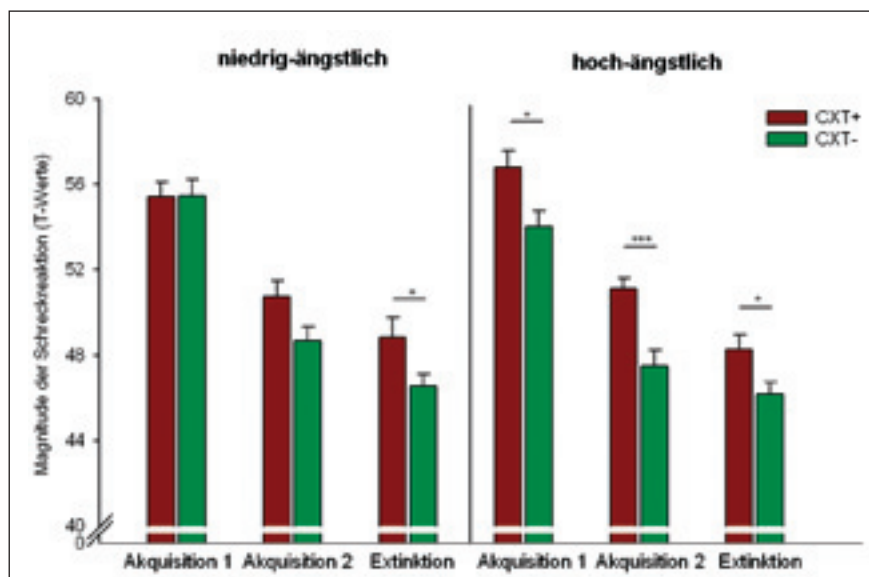


Abb. 6: Furchtpotenzierte Schreckreaktion bei niedrig-ängstlichen (links) und hoch-ängstlichen (rechts) Probanden. Hoch-ängstliche Probanden zeigen bereits in der ersten Akquisitionsphase eine höhere Potenzierung im Angstkontext (CXT+) im Vergleich zum Sicherheitskontext (CXT-), wohingegen dieser Unterschied bei niedrig-ängstlichen Probanden erst in der Extinktion zu finden ist. Mittelwerte und Standardfehler sind dargestellt. * $p < .05$, ** $p < .01$, * $p < .001$.**

dass genetische Polymorphismen, die mit einem erhöhten Risiko für Angststörungen in Verbindung gebracht werden, die Kontextkonditionierung erleichtern bzw. mit einem Extinktionsdefizit einhergehen und somit die Kontextangst erhöhen.

Zusammenfassung und Ausblick

Virtuelle Realität (VR) ist eine computergenerierte Welt, die den Benutzern eine Immersion, ein Eintauchen in die Welt, und eine Präsenz in dieser Welt erlaubt. Dieser Ansatz eröffnet für die Neurowissenschaften, insbesondere für die Verhaltensneurowissenschaften neue Möglichkeiten für Tier- und Humanstudien (vgl. Tarr und Warren 2002). Bezogen auf Furcht, Angst und Angststörungen, den Themen des SFB-TRR 58, wurde VR bisher vorwiegend als neue Behandlungsmethode, Stichwort „virtual reality exposure therapy“ (VRET), untersucht (vgl. Mühlberger und Pauli 2011), in neuerer Zeit aber auch als Instrument der Grundlagenforschung (vgl. Grillon et al. 2006).

Kontextkonditionierung spielt sehr wahrscheinlich für die Entstehung von länger anhaltenden, chronischen Angstzuständen und damit für Angststörungen eine entscheidende Rolle (Davis et al. 2010), und der Nutzen von VR für die Untersuchung der Kontextkonditionierung im Humanbereich liegt auf der Hand. Unsere Studien

haben die Validität eines VR-Kontextkonditionierungsparadigmas bestätigt: Der mit leicht aversiven Schmerzreizen assoziierte virtuelle Kontext löst bei den Probanden auf der explizit-verbalen (Bewertungen), der implizit-biologischen (potenzierte Schreckreaktionen) und der Verhalten-sebene Angstreaktionen aus. Unsere Folgestudien konnten außerdem aufzeigen, dass Risikofaktoren für Angststörungen, erhöhte Trait-Ängstlichkeit und genetische Polymorphismen für Panikstörung und PTBS, die Kontextkonditionierung erleichtern. Es lässt sich also spekulieren, dass bei Risikopersonen Kontextreize besonders schnell und effektiv zu Angstreizen werden, die dann länger anhaltende, chronische Angstzustände auslösen und auf diesem Weg die Entstehung einer Angststörung fördern.

Die zukünftige Forschung kann nun VR nutzen, um Kontextkonditionierung beim Menschen weitergehend zu untersuchen. Auf der einen Seite bieten sich Untersuchungen an Patientengruppen an mit der Hypothese, dass insbesondere Panik- und PTBS-Patienten Kontextkonditionierungen schnell erlernen (siehe auch Grillon et al. 2008, 2009) und nur schwer wieder verlernen. Lohnenswert wäre hier auch die Frage, ob bei den Patienten ein Defizit vorliegt, die durch Kontextkonditionierung erworbene Angst kognitiv, basierend auf Aktivitäten in frontalen Gehirnzentren, zu kontrollie-

ren. Auf der anderen Seite kann VR, die gezielter und spezifischer verändert werden kann, ideal benutzt werden, um zu prüfen, welche Charakteristika eines Kontexts für die Kontextkonditionierung entscheidend sind. Sind es distinkte Charakteristika des Kontexts oder ist eine kognitiv-räumliche Repräsentation des Kontexts entscheidend? Welche Kontextcharakteristika sind für Generalisierungs- und Extinktionsprozesse bedeutsam? Eine Beantwortung dieser Frage ist wichtig, auch um die Behandlung von Angststörungen zu optimieren.

Literatur

- Alvarez, R.P., Biggs, A., Chen, G., Pine, D.S. und Grillon, C. (2008): Contextual fear conditioning in humans: cortical-hippocampal and amygdala contributions. *Journal of Neuroscience* 28: 6211-6219.
- Baas, J.M., Nugent, M., Lissek, S., Pine, D.S. und Grillon, C. (2004): Fear conditioning in virtual reality contexts: a new tool for the study of anxiety. *Biological Psychiatry* 55: 1056-1060.
- Büchel, C., Morris, J., Dolan, R.J. und Friston, K.J. (1998): Brain systems mediating aversive conditioning: an event-related fMRI study. *Neuron* 20: 947-957.
- Davis, M., Walker, D.L., Miles, L. und Grillon, C. (2010): Phasic vs. sustained fear in rats and humans: role of the extended amygdala in fear vs. anxiety. *Neuropsychopharmacology* 35: 105-135.
- Domschke, K., Reif, A., Weber, H., Richter, J., Hohoff, C., Ohrmann, P., Pedersen, A. et al. (2011): Neuropeptide S receptor gene -- converging evidence for a role in panic disorder. *Molecular Psychiatry* 16: 938-948.
- Fanselow, M. S. (1994): Neural organization of the defensive behavior system responsible for fear. *Psychonomic Bulletin & Review* 1: 429-438.
- Fendt, M. und Fanselow, M. S. (1999): The neuroanatomical and neurochemical basis of conditioned fear. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 23: 743-760.
- Glottbach, E., Ewald, H., Andreatta, M., Pauli, P. und Mühlberger, A. (2012): Contextual fear conditioning predicts subsequent avoidance behaviour in a virtual reality environment. *Cognition & Emotion* 26: 1256-1272.
- Glottbach-Schoon, E., Tadda, R., Andreatta, M., Tröger, C., Ewald, H., Grillon, C., Pauli, P. und Mühlberger, A. (2013a): Enhanced discrimination between threatening and safe contexts in high-anxious individuals. *Biological Psychology* 93: 159-166.
- Glottbach-Schoon, E., Andreatta, M., Reif, A., Ewald, H., Tröger, C., Baumann, C., Deckert, J., Mühlberger, A. und Pauli, P. (2013b): Contextual fear conditioning in virtual reality is affected by 5HTTLPR and NPSR1 polymorphisms: effects on fear-potentiated startle. *Frontiers in Behavioral Neuroscience* 7: 31. doi:10.3389/fnbeh.2013.00031



- Grillon, C., Baas, J.M.P., Cornwell, B. und Johnson, L. (2006): Context conditioning and behavioral avoidance in a virtual reality environment: effect of predictability. *Biological Psychiatry* 60: 752-759.
- Kim, J.J. und Jung, M.W. (2006): Neural circuits and mechanisms involved in Pavlovian fear conditioning: a critical review. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 30: 88-202.
- Lonsdorf, T.B., Weike, A.I., Nikamo, P., Schalling, M., Hamm, A.O. und Öhman, A. (2009): Genetic gating of human fear learning and extinction: possible implications for Gene-Environment interaction in anxiety disorder. *Psychological Science* 20: 198-206.
- Luyten, L., Vansteenwegen, D., van Kuyck, K., Deckers, D. und Nuttin, B. (2011): Optimization of a contextual conditioning protocol for rats using combined measurements of startle amplitude and freezing: The effects of shock intensity and different types of conditioning. *Journal of Neuroscience Methods* 194: 305-311.
- Mineka, S. und Zinbarg, R. (2006): A contemporary learning theory perspective on the etiology of anxiety disorders: it's not what you thought it was. *The American Psychologist* 61: 10-26.
- Schinka, J.A., Busch, R.M. und Robichaux-Keene, N. (2004): A meta-analysis of the association between the serotonin transporter gene polymorphism (5-HTTLPR) and trait anxiety. *Molecular Psychiatry* 9: 197-202.
- Tröger, C., Ewald, H., Glotzbach, E., Pauli, P. und Mühlberger, A. (2012): Does pre-exposure inhibit fear context conditioning? A Virtual Reality Study. *Journal of Neural Transmission* 119: 709-719.
- Vansteenwegen, D., Iberico, C., Vervliet, B., Marescau, V. und Hermans, D. (2008): Contextual fear induced by unpredictability in a human fear conditioning preparation is related to the chronic expectation of a threatening US. *Biological Psychology* 77: 39-46.

Eine vollständige Literaturliste ist bei e-Neuroforum, der englischen Online-Version bei Springer-Link, zu finden.

Kurzbiografien

Evelyn Glotzbach-Schoon ist Doktorandin im Sonderforschungsbereich „Furcht, Angst, Angsterkrankungen“ (SFB TRR 58) im Teilprojekt B01 bei Prof. Dr. Paul Pauli und Prof. Dr. Andreas Mühlberger. Sie studierte von 2003 bis 2008 Psychologie an der Universität Würzburg.

Dr. Marta Andreatta ist Habilitandin in der Arbeitsgruppe „Biologische Psychologie, Klinische Psychologie und Psychotherapie“ von Prof. Dr. Paul Pauli. Sie studierte zunächst Psychologie an der Universität Padua (Italien) und promovierte 2010 über assoziatives Lernen im Co-Tutela-Verfahren

an der Universität Würzburg (Prof. Dr. P. Pauli) und der Universität Padua (Prof. Dr. A. Angrilli).

Prof. Dr. Andreas Mühlberger leitet seit Dezember 2012 den neu gegründeten Lehrstuhl für Klinische Psychologie und Psychotherapie an der Universität Regensburg. Er hat in Würzburg Psychologie studiert und anschließend im Graduiertenkolleg Neurobiologie an der Universität Tübingen promoviert. 2001 ist er nach Würzburg zurück gewechselt und hat 2007 am Lehrstuhl für Biologische Psychologie, Klinische Psychologie und Psychotherapie der Universität Würzburg seine Habilitation abgeschlossen. Seine Forschungsschwerpunkte sind Entstehung und Behandlung von Angststörungen, insbesondere unter Verwendung von virtueller Realität. Dies beinhaltet grundlagenwissenschaftliche Fragestellungen, z. B. die Untersuchung von interindividuellen Unterschieden bei der Kontextkonditionierung, und auch Anwendungsfragen, z. B. Evaluation und Optimierung von psychotherapeutischen Interventionen.

Prof. Dr. Paul Pauli leitet seit 2001 den Lehrstuhl für Biologische Psychologie, Klinische Psychologie und Psychotherapie an der Universität Würzburg. Er hat an der Universität Tübingen Psychologie studiert und war anschließend Forschungsstipendiat am Max-Planck-Institut für Psychiatrie in München. Nach seiner Promotion 1991 wurde er Assistent und Oberassistent bei Prof. Birbaumer an der Universität Tübingen, wo er 1997 habilitierte; 2000 war er Chair of Clinical Psychology Research an der University of Southampton, England. Er ist Sprecher des DFG-Graduiertenkollegs RTG 1253 „Die Verarbeitung emotional relevanter Reize: Von den molekularen Grundlagen zur Empfindung“, stellvertretender Sprecher der Sektion Neurowissenschaften der Graduate School of Life Sciences der Universität Würzburg und DFG-Vertrauensdozent an der Universität Würzburg.

Korrespondenzadressen

Dipl.-Psych. Evelyn Glotzbach-Schoon
Lehrstuhl für Psychologie I
(Biologische Psychologie, Klinische Psychologie und Psychotherapie)
Universität Würzburg
Marcusstr. 9-11, 97070 Würzburg
Tel.: +49 931 3180176
Fax: +49 931 3182733
E-Mail: evelyn.glotzbach@psychologie.uni-wuerzburg.de

Dr. Marta Andreatta
Lehrstuhl für Psychologie I
(Biologische Psychologie, Klinische Psychologie und Psychotherapie)
Universität Würzburg
Marcusstr. 9-11, 97070 Würzburg
Tel.: +49 931 3180167
Fax: +49 931 3182733
E-Mail: marta.andreatta@mail.uni-wuerzburg.de

Prof. Dr. Andreas Mühlberger
Lehrstuhl für Klinische Psychologie und Psychotherapie
Universität Regensburg
Universitätsstr. 31, 93053 Regensburg
Tel.: +49 941 6309158 50
E-Mail: andreas.muehlberger@ur.de

Prof. Dr. Paul Pauli
Lehrstuhl für Psychologie I
(Biologische Psychologie, Klinische Psychologie und Psychotherapie)
Universität Würzburg
Marcusstr. 9-11, 97070 Würzburg
Tel.: +49 931 3182843
Fax: +49 931 3182733
E-Mail: pauli@psychologie.uni-wuerzburg.de

© Springer-Verlag GmbH 2013

Neueintritte

Folgende Kolleginnen und Kollegen dürfen wir als Mitglieder der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft begrüßen:

Ahrens, Dr. Birgit (Freiburg)
Berger, Michael (Göttingen)
Canova, Carlos (Jülich)
Jalligampala, Archana (Tübingen)
Niemann, Claudia (Bremen)
Ott, Torben (Tübingen)
Schul, Daniela (Kempten)
Soriano Florez, Marta (Tübingen)
Weise, Dr. Alexandra (Bochum)

Der Mitgliedsstand zum 8. August 2013 beträgt 2.170 Mitglieder.