

Aus der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie, Psychosomatik und
Psychotherapie

der Universität Würzburg

Direktor: Universitäts-Professor Dr. J. Deckert

Modulation von „Sustained fear“ durch transkranielle
Gleichstromstimulation (tDCS)

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der

Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von

Sarah Fröhlich

aus Memmingen

Würzburg, Mai 2016



Referent: Priv.-Doz. Dr. M. Herrmann

Korreferent: Prof. Dr. E. Wischmeyer

Dekan: Prof. Dr. M. Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 09.02.2017

Die Promovendin ist Zahnärztin

Wie immer das sein mag, es steht fest,
dass das Angstproblem ein Knotenpunkt
ist, an welchem die Verschiedensten und
wichtigsten Fragen zusammentreffen,
ein Rätsel, dessen Lösung eine Fülle
von Licht über unser
ganzes Seelenleben ergießen müsste.

Freud

INHALTSVERZEICHNIS

1	EINLEITUNG	1
2	THEORETISCHER HINTERGRUND	4
2.1	Angst – ein natürliches Verhalten	4
2.1.1	Pathologische Angst.....	5
2.1.2	Differenzierung von Angst und Furcht	7
2.1.3	Neurobiologische Grundlagen	8
2.2	Startle.....	11
2.2.1	Die Startle Reaktion	12
2.2.2	Auslösende Reize	13
2.2.3	Neuroanatomische Mechanismen	13
2.2.4	EMG- Datenaufnahme	14
2.3	Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS)	14
2.3.1	Tierexperimentelle Befunde und Grundlagen	14
2.3.2	Funktionsmechanismus.....	16
2.3.3	Entscheidende Parameter beim Einsatz von tDCS	18
2.3.3.1	Stimulationsdauer	18
2.3.3.2	Polarität, Geometrie und Orientierung der Neuronen.....	19
2.3.3.3	Stromintensität	21
2.3.4	Vorteile von tDCS.....	23
2.3.5	Sicherheit von tDCS	23
2.3.6	Studien zu tDCS.....	25
2.3.6.1	Verbesserung von kognitiven Fähigkeiten	25
2.3.6.2	Versuche am visuellen Cortex	25
2.3.6.3	tDCS und Motorcortex.....	25
2.3.6.4	Therapeutische Ansätze	26
3	FRAGESTELLUNG	30
4	PROBANDEN UND METHODIK	31
4.1	Probanden	31

4.2 Ein- /Ausschlusskriterien	31
4.3 Fragebögen	32
4.3.1 State-Trait Anxiety Inventory (STAI).....	32
4.3.2 Penn State Worry Questionnaire (PSWQ)	33
4.3.3 Allgemeine Depressionsskala (ADS).....	34
4.3.4 Angstsensitivitätsindex (ASI).....	35
4.3.5 Positive and Negative Affect Schedule (PANAS)	36
4.3.6 SAM (Self-Assessment Manikin).....	36
4.4 Design der Studie	37
4.5 Versuchsablauf und technische Daten	38
4.6 Paradigma	40
4.7 Datenanalyse und –auswertung	43
4.7.1 SPSS.....	43
4.7.2 Auswertung der EMG Daten.....	45
4.8 Spezielle Angaben zu den Versuchsteilnehmern/-innen	46
4.9 Forschungshypothesen	49
5 ERGEBNISSE	50
5.1 Startle Daten	50
5.1.1 Allgemeine Ergebnisse der Startle Analysen.....	50
5.1.2 Post-hoc Tests zur Untersuchung von Interaktionseffekten	51
5.1.2.1 Startle während der Cue Präsentation	51
5.1.2.2 Startle während der ITI Phase	52
5.1.2.3 Startle Werte der einzelnen Bedingungen während der Cue Präsentation im Vergleich zum Intertrial Intervall	53
5.2 Wirkung von tDCS auf „sustained fear“ und „phasic fear“	55
5.3 Subjektive Daten	59
5.3.1 Auswertung des STAI-X1	59
5.3.2 Auswertung des PANAS	60
5.3.3 Das Rating mittels SAM-Test	63

6	DISKUSSION.....	66
6.1	Paradigma	66
6.2	tDCS	70
6.3	Fragebögen	78
6.3.1	STAI-X1.....	78
6.3.2	PANAS.....	78
6.3.3	SAM-Test	79
6.4	Einheitliche Rahmenbedingungen	80
6.5	Einschränkungen des Studiendesigns	81
7	ZUSAMMENFASSUNG.....	84
8	LITERATURVERZEICHNIS.....	86
9	ANHANG	105
10	DANKSAGUNG.....	118

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

ACC	Anteriore Cinguläre Cortex	N	Neutrale Bedingung
ADS	Allgemeine Depressionsskala	NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
Ag/AgCl	Silber/Silberchlorid Elektroden	n.s.	nicht signifikant
ASI	Angstsensitivitätsindex	OFC	Orbitofrontaler Cortex
BNST	Bed Nucleus der Stria Terminalis	P	Vorhersehbare Bedingung
CeA	Nucleus centralis der Amygdala	P	Irrtumswahrscheinlichkeit
cm ²	Quadratcentimeter	PANAS	Positive and Negative Affect Schedule
CRH	Corticotropin-Releasing Hormon	PDS	Peroxysmal Depolarization Shift
dB	Dezibel	PFC	Präfrontaler Cortex
DLPFC	Dorsolateraler Präfrontaler Cortex	PSWQ	Penn State Worry Questionnaire
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders	SAM	Self-Assessment Manikin
EMG	Elektromyogramm	s.o.	siehe oben
ICD	Classification of Diseases, Injuries and Causes of Death	SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
IADS	International Affective Digitized Sound	STAI	State-Trait Anxiety Inventory
ITI	Intertrial Interval	tDCS	Transcranial Direct Current Stimulation
lat.	Lateinisch	TMS	Transcranial Magnetic Stimulation
LTD	Long Term Depression	U	Unvorhersehbare Bedingung
LTP	Long Term Potentiation	VEP	Visuell-evoked Potential
µA	Mikroampere	WHO	World Health Organization
mA	Milliampere		
M1	Primärer Motorcortex		
MEP	Motor evoked Potential		
MRT	Magnetresonanztomographie		
Ms	Millisekunden		

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1: Die nach Vorbild von Walker kreierte Abbildung zeigt den Funktionsmechanismus, der nach Aktivierung der Amygdala abläuft	9
Abbildung 2: Unterteilung der tDCS Elektrodenanordnung nach Vorbild von Nitsche und Nasserri	17
Abbildung 3: Der Nacheffekt einer fünfminütigen Stimulation (1mA) des Motorcortex	20
Abbildung 4: Anodale Stimulationswirkung am Motorcortex mit unterschiedlichen Stromstärken	22
Abbildung 5: Darstellung des SAM-Männchens	37
Abbildung 6: Darstellung der geometrischen Figuren und der Erklärungen, die während des Versuchs angezeigt werden.....	41
Abbildung 7: Schematische Darstellung des Paradigmas von Grillon	42
Abbildung 8: Die EMG-Amplituden des Musculus orbicularis oris. Nach Vorbild Grillons erfolgte die Bearbeitung der Rohdaten.....	45
Abbildung 9: Durchschnittliche Startle Werte mit Vorwarnung (Cue) in der neutralen, vorhersehbaren und unvorhersehbaren Bedingung	52
Abbildung 10: Mittelwerte der Startle Amplituden während ITI in der neutralen, vorhersehbaren und unvorhersehbaren Bedingung	53
Abbildung 11: Durchschnittliche Startle Amplituden während Cue und dem Intertrial Interval (ITI) in der neutralen, vorhersehbaren und unvorhersehbaren Bedingung	54
Abbildung 12: Startle Reaktionen mit (Anode/Kathode) und ohne Stimulation (Sham) in Cue und ITI	55

Abbildung 13: Startle Reaktionen der unvorhersehbaren Bedingung anodaler Stimulation im direkten Vergleich zur Pseudostimulation	57
Abbildung 14: Durchschnittliche Startle Amplituden der unvorhersehbaren Bedingung ohne Stimulation (Sham) und mit anodaler Stimulation.....	58
Abbildung 15: Die Bewertung des PANAS: Positiver Affekt vor dem Versuch im Vergleich zum Zeitpunkt nach dem Versuch in den drei Stimulationsgruppen	62
Abbildung 16: Die Bewertung des PANAS: Negativer Affekt vor dem Versuch verglichen zum Zeitpunkt nach dem Versuch in den unterschiedlichen Stimulationsbedingungen	62
Abbildung 17: Durchschnittliche Startle Reaktionen in den drei Bedingungen neutral, vorhersehbar und unvorhersehbar	63
Abbildung 18: Mittelwerte des retrospektiv durchgeführten SAM Tests in der neutralen, vorhersehbaren und unvorhersehbaren Bedingung	63
Abbildung 19: Das durchschnittliche Rating im SAM Test in den drei Stimulationsarten.....	65

TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1: Durchschnittliche Werte der Versuchspersonen (Alter; Geschlecht) und Auswertung der Fragebögen ASI, STAI X2, PSWQ, ADSK	48
Tabelle 2: Amplitudenhöhe der Startle Reaktionen in der neutralen/vorhersehbaren/unvorhersehbaren Bedingung während kathodaler, anodaler und Pseudo-Stimulation	50
Tabelle 3: Berechnete Durchschnittswerte von „sustained fear“ (U·(ITI-Cue)) und „phasic fear“ (P·(Cue-ITI)) in der Pseudostimulation (Sham), anodaler und kathodaler Stimulation	58
Tabelle 4: Summenmittelwerte der Punktezahlen im STAI X1 vor und nach dem Versuch	59
Tabelle 5: Durchschnittliche Werte des positiven und negativen Affekts des PANAS vor/nach dem Versuch	61
Tabelle 6: Das Rating der Versuchspersonen während der drei Bedingungen mit/ohne Stimulation (Sham, kathodal, anodal)	65

1 EINLEITUNG

Emotionen spielen eine Schlüsselrolle in der zwischenmenschlichen Kommunikation und im sozialen Leben. Gefühle können automatisch oder willentlich über das Bewusstsein ausgelöst und reguliert werden. Bei fehlender Regulation können inadäquate emotionale Reaktionen zu Verhaltensstörungen und im Extremfall auch zu psychopathologischen Erkrankungen führen (Amstadter, 2008). Eine stabile Psyche ist die Basis für die körperliche Gesundheit. Eine der häufigsten psychischen Erkrankungen stellen dabei Angststörungen dar. Dies liegt nicht zuletzt auch in der hohen Komorbiditätsrate begründet (Sareen et al., 2006). Eine zunehmende Prävalenz von Angststörungen (Wittchen et al., 1999) hebt die Notwendigkeit hervor, die Forschung in diesem Bereich weiter voranzutreiben und neue Therapieformen zu entwickeln.

Eine Erfolg versprechende Methode stellt die transkraniale Gleichstromstimulation dar. Durch einen schwachen, konstanten Gleichstrom können Nervenbahnen in ihrer Aktivität beeinflusst werden. Der Einsatz von tDCS (Transcranial Direct Current Stimulation) fand bereits in verschiedenen Gebieten Anwendung. So beispielsweise bei der Verbesserung von kognitiven Fähigkeiten, wie auch bei Versuchen am visuellen Cortex und Motorcortex. Therapieansätze mit tDCS zur Linderung von Symptomen wurden bei Epilepsien, Morbus Parkinson und Morbus Alzheimer, sowie bei Depressionen erarbeitet.

Seit geraumer Zeit wird die Frage nach der Wirksamkeit der Gleichstromapplikation auch im spezifischen Fachgebiet der Emotionen, wie das Angstverhalten, diskutiert.

Von Bedeutung ist dabei die Differenzierung von Angst und Furcht. Obwohl die beiden Verhaltensweisen symptomatisch gleich sind, liegt der spezifische Unterschied an der Dauer. Angst ist ein Zustand, der länger anhält, weswegen es auch als „sustained fear“ bezeichnet wird. Furcht dauert nur kurze Zeit an und wird deshalb als „phasic fear“ definiert. Häufig gehen psychische und

traumatische Erkrankungen mit einer gesteigerten „sustained fear“ Reaktion einher (Grillon et al., 2008, Grillon et al., 2009). „Phasic fear“ ist davon seltener betroffen (Davis, 1998). Aus diesem Grund beschäftigt sich die Studie überwiegend mit der Frage, ob „sustained fear“ beeinflusst und reguliert werden kann.

Zielregion der Stimulation sind neuronale Verknüpfungen, die bei der Emotionsregulation eine Rolle spielen. Wichtige Strukturen, die an den Kontrollmechanismen beteiligt sind, ist die Amygdala und der Präfrontale Cortex (PFC). Durch eine Verbindung des PFCs ist es möglich die intrakortikal gelegene Amygdala zu erreichen. Im Allgemeinen hat der PFC überwiegend kognitive Funktion. Hier laufen Inputs aus der Umwelt und anderen Hirnregionen zusammen und adäquate Reaktionsmechanismen werden aktiviert (Miller and Cohen, 2001). Ein Ansatz zur Einschränkung beziehungsweise Beeinflussung von Emotionen ist deshalb der Weg über die Aktivierung des PFC.

Durch aversive Stimuli kann ein negativer Affekt erreicht werden. Aversion ist eine psychische Reaktion der Abneigung und des Unbehagens gegenüber Reizen, Ereignissen, Vorstellungen oder Personen, die mit Vermeidungs- oder Fluchtverhalten und anderen Formen der Abwehr verbunden ist (Dietrich and Rietz, 1996). Mithilfe des Paradigmas wird dieses Empfinden bei den Probanden evoziert.

Das nach Vorbild Grillons konzipierte Paradigma enthält drei unterschiedliche Bedingungen: neutral, vorhersehbar und unvorhersehbar. Als aversiver Stimulus dient ein Frauenschrei. Abhängig von der Bedingung werden die Probanden auf den Schrei vorbereitet oder nicht. Durch die Bedrohung vorhersehbarer und unvorhersehbarer Reize ist eine Beurteilung kurzdauernder („phasic fear“) und langandauernder („sustained fear“) Angstreaktionen möglich (Schmitz and Grillon, 2012). Mit Hilfe des Startle Reflexes lässt sich im Labor unter kontrollierten Bedingungen eine Änderung der inneren Anspannung wissenschaftlich analysieren und quantifizieren. Der Startle Reflex unterliegt einem automatisierten Mechanismus und kann willentlich nicht beeinflusst

werden. Aus diesem Grund eignet sich dieser besonders gut zur Untersuchung von „phasic“ und „sustained fear“. Zur Bewertung der Startle Reaktion werden EMG-Daten des Blinkreflexes aufgezeichnet.

Es gilt nun in der nachfolgenden Studie an gesunden Probanden zu testen, ob mit tDCS eine Modulation von „sustained fear“ möglich ist. Während des Versuchs erfahren die Versuchsteilnehmer eine anodale oder kathodale Stimulation. Zum Vergleich wird eine dritte Gruppe herangezogen, bei der eine Stromapplikation nur simuliert wird.

2 THEORETISCHER HINTERGRUND

2.1 Angst – ein natürliches Verhalten

Angst, ein Gefühl, das jeder kennt, stellt einen wichtigen Schutzmechanismus des Menschen dar. Es gehört zu den existenziellen Grunderfahrungen jedes Einzelnen. Dabei wird ein Alarmsignal initiiert, das den Körper auf schnelles Handeln vorbereitet. Der Auslöser stellt eine als bedrohlich empfundene, unkontrollierbare Situation dar. Insbesondere während der Kindheit wird man ständig mit Neuem konfrontiert. Vertrautes, das einem Sicherheit vermittelt, wird aufgegeben (Weinberger, 2010). Dadurch entsteht das Gefühl „in die Enge getrieben zu sein“. Die Herkunft des Wortstammes „angustiae“ („Enge“) aus dem Lateinischen verdeutlicht dies.

Neben dieser psychischen Komponente werden durch die Steuerung des vegetativen Nervensystems weitere Symptome ausgelöst. Emotionen bewirken eine Veränderung der Sympathikusaktivität. Es folgen die typischen Anzeichen des Körpers, die während einer Angstreaktion ablaufen. Herzrasen, Mundtrockenheit, Schweißausbruch und flache Kurzatmigkeit.

Erfährt man eine Reaktion der Angst mit mäßigem Ausmaß, wirkt dies leistungs- und motivationssteigernd und fördert neben Aufmerksamkeit, die motorischen und intellektuellen Fähigkeiten (Morschitzky, 2009). Dies manifestieren die beiden Psychologen Yerkes und Dodson im sogenannten Yerkes-Dodson-Gesetz. Demzufolge korreliert der Anstieg emotionaler Erregung mit einer Zunahme der Leistungsfähigkeit. Nimmt das Angstgefühl allerdings übermäßig zu, wirkt sich dies eher negativ auf die Leistung aus (Dodson and Yerkes, 1908). Durch die starke Konzentration auf die Gefahrensituation, sind die kognitiven Fähigkeiten reduziert. So kann es zum Beispiel bei extremer Prüfungsangst zu einer „geistigen Blockade“ kommen.

Angst steigert zudem den Muskeltonus. Dies kann bis hin zur Inhibition der Motorik führen, sodass man „vor Schreck erstarrt“ (Lieb et al., 2011).

Ängstliches Verhalten spiegelt sich demnach immer in vier Ebenen wider. Auf kognitiver und motorischer Ebene, genauso wie auf physiologischer und

neuronaler Ebene.

All diese Reaktionen gehören einem rudimentären System an, das entwicklungsgeschichtliche Bedeutung hat. In einer möglicherweise lebensgefährlichen Situation bereiten diese Mechanismen den Körper auf einen bevorstehenden Kampf oder zur Flucht vor. Walter B. Cannon zeigt in seinen neurobiologischen Untersuchungen den Einfluss der Psyche und Emotionen auf die Körperfunktionen (Cannon, 1923). Er prägt den Begriff des Fight-or-flight Mechanismus. Durch die Freisetzung von Adrenalin und Noradrenalin, den postsynaptische Neurotransmitter des Sympathikus, kann die Leistungsfähigkeit des Körpers kurzzeitig um ein Vielfaches gesteigert werden (Lieb et al., 2011). Die Stresshormone bedingen unter anderem eine zentrale, sowie kardiale Durchblutungssteigerung und dadurch eine gesteigerte Herztätigkeit, periphere Vasokonstriktion, eine Bronchodilatation und eine vermehrte Durchblutung der Muskulatur. Zusätzlich wird die Drüsensekretion vermindert und die Magen-Darm-Peristaltik reduziert.

Hans Selye untersucht 1946 erstmals die Auswirkungen von lang anhaltenden Stresssituationen. Stress beschreibt er dabei als die unspezifische Reaktion des Organismus auf jede Art von Anforderung. Demnach stellen auch chronifizierte Angstzustände eine derartige Stresssituation dar. Im Rahmen seines Stressmodells unterteilt er die Reaktion in drei Phasen. Die Alarmreaktion, die vergleichbar ist mit der Fight-or-flight Reaktion des Körpers. Es folgt die Widerstandsphase, in der die Anpassungsprozesse ihr Maximum erreichen. Hält die Stresssituation weiterhin an, kommt es zur sogenannten Erschöpfungsphase, da dem Körper nicht mehr genügend Energiereserven zur Verfügung stehen. Die Immunabwehr, Wachstums- und Fortpflanzungsprozesse sind in ihrer Funktion eingeschränkt (Selye, 1946).

2.1.1 Pathologische Angst

Der Übergang von einer angemessenen Angstreaktion zu einem pathologischen Angstmuster ist fließend. Als pathologisch bezeichnet man die Angst, wenn das Ausmaß in keiner Relation zur realen Gefahr steht. Die Qualität der Reaktion lässt sich prinzipiell nicht von der realen affektiven Angst

unterscheiden. Es treten demnach dieselben Emotionen und Körperreaktionen auf, aber in einer weitaus stärkeren Intensität und längeren Dauer. Die meisten Störungen neigen frühzeitig zur Chronifizierung. Bei pathologischer Angst hat das Individuum selbst keine Möglichkeit der Erklärung, Reduktion oder Bewältigung der Angst (Essau, 2003).

Grundlage der Entstehung ist eine Sensibilisierung des Defensivsystems. Folglich wird das Abwehrverhalten bereits bei verhältnismäßig geringer Bedrohung aktiviert. Gleichzeitig erfolgt eine Sensitivierung der Perzeption, also der inneren Wahrnehmung von Reizen aus der Umgebung. Dies verstärkt wiederum die defensive Haltung. Patienten mit chronischen Angstzuständen entwickeln eine kontinuierlich erhöhte Erregungsbereitschaft ihres Defensivsystems. Dabei stehen sie unter ständig erhöhter Alarmbereitschaft und suchen ihre Umwelt permanent auf potenzielle Warnsignale ab (Hamm et al., 2006).

Epidemiologische Studien gehen von einer Prävalenz pathologischer Angststörungen zwischen 14 bis 15 Prozent in der deutschen Bevölkerung aus. In dem Bundesgesundheitsurvey von 1998 wurden 18- bis 65-Jährige nach klinisch relevanten Erkrankungen dieser Art innerhalb eines Jahres befragt (Wittchen et al., 1999). Damit stellen Angststörungen neben depressiven Störungen die häufigsten psychischen Leiden in Deutschland dar. Dieses erhöhte Auftreten liegt nicht zuletzt in der Komorbidität mit anderen körperlichen Erkrankungen begründet. Wie Sareen bestätigt, weisen Patienten mit gesteigertem Angstverhalten eine verstärkte Symptomatik bei Schilddrüsenerkrankungen, Atemwegs-, Herz-Kreislauf-, und Darmerkrankungen, genauso wie bei Arthritis, Migräne und Allergien auf (Sareen et al., 2006). Umgekehrt leiden auch Personen mit derartigen Erkrankungen häufiger an Angststörungen. Folgen dieser Komorbidität stellen eine starke Beeinträchtigung der Lebensqualität, Störungen des Sozialverhaltens und zunehmend körperliche Einschränkungen dar. Diese Patienten versuchen Angstsituationen aus dem Weg zu gehen und werden dadurch immer mehr in ihrem Alltag eingeengt.

Diese Tatsachen verdeutlichen die Notwendigkeit Therapieformen für die Behandlung derartiger Erkrankungen zu entwickeln.

2.1.2 Differenzierung von Angst und Furcht

Obwohl Angst und Furcht sehr ähnliche körperliche Phänomene umfassen, ist ihre Differenzierung für diese Studie von Bedeutung. Der Unterschied liegt lediglich in einigen kleinen, aber bedeutenden Schlüsselpunkten begründet.

Furcht wird verstanden als eine sich sehr schnell entwickelnde Reaktion auf eine spezifische Gefahrensituation. Es stellt eine gezielte Antwort auf einen fassbaren, deutlich erkennbaren Reiz dar (Gorka et al., 2015). In der Folge wird das Defensivsystem aktiviert und der Körper auf eine Abwehrreaktion vorbereitet. Genauso schnell wie sie entsteht, verschwindet sie auch wieder, sobald die Bedrohung vorüber ist. Man bezeichnet dieses Verhalten deshalb auch als „phasic fear“ (Davis et al., 2010). Das Stadium von „phasic fear“ dauert nicht länger als einige Sekunden an. Hält dieser Zustand einige Minuten an, spricht man von „sustained fear“ (Miles et al., 2011). In experimentellen Untersuchungen findet Davis (2010) heraus, dass „sustained fear“ im Labor bei Ratten mittels Licht aufrechterhalten werden kann. Weiterführende Analysen von Miles (2011) zeigen, dass auch pharmakologisch unterschiedliche Prozesse im Gehirn ablaufen, abhängig davon, ob „phasic“ oder „sustained fear“ ausgelöst wird.

„Sustained fear“ ist ein Prozess, der länger anhält und durch eher unspezifische Stimuli ausgelöst wird. In der Regel sind dies Gefahren, die in der Vergangenheit stattfanden und nun eine gewisse Beunruhigung, Besorgnis und Unsicherheit bei dem betroffenen Menschen auslösen. Es wird definiert als ein persistierender Zustand permanenter Alarmbereitschaft. Angst stellt demnach eine zukunftsorientierte Wachsamkeit gegenüber potenziellen Gefahren dar, die im Gegensatz zu Furcht sehr viel länger anhält (Davis et al., 2010). In extremer Ausprägung kann dies pathologische Folgen haben.

Studien beweisen, dass „phasic fear“ durch eine vorhersehbare Bedrohung ausgelöst wird und unvorhersehbare Gefahren einen anhaltenden emotionalen Zustand von „sustained fear“ bewirken (Davis et al., 2010).

2.1.3 Neurobiologische Grundlagen

Die im Gehirn ablaufenden Prozesse induzieren einen automatisierten Ablauf auf vegetativer, motorischer und emotionaler Ebene. Als Konsequenz ist nach einer Aktivierung eine Kontrolle oder Inhibierung dieser Mechanismen kaum oder gar nicht möglich (Hamm et al., 2006). Es kann mit hoher Wahrscheinlichkeit davon ausgegangen werden, dass im Laufe der Evolution diese lebenswichtigen Funktionen bewahrt und von Generation zu Generation weitergegeben wurde (Davis, 1997).

Bei der Erforschung neuroanatomisch relevanter Strukturen, erwies sich die Amygdala als zentralen Angriffspunkt bei der Entstehung von Emotionen (Davis, 1997). Die Amygdala (lat., Mandelkern) stellt ein Kernkomplex des Gehirns dar und befindet sich an der medialen Spitze des Temporallappens. Sie ist Teil des limbischen Systems und besteht aus mehreren Unterkernen, die über spezifische Verschaltungen und Funktionen verfügen. Durch zahlreiche efferente Bahnen beeinflusst die Amygdala eine Vielzahl an Mechanismen.

Die Symptome phasischer Angst („phasic fear“) entwickeln sich hauptsächlich durch Signale des zentralen Nucleus der Amygdala (CeA) zum Hypothalamus und Hirnstamm (Davis et al., 2010). Da die Amygdala in enger Beziehung zur Stria terminalis steht, entwickelte Johnston (1923) das Konzept der „extended amygdala“. Tatsächlich besteht auch eine makroskopische Verknüpfung zwischen dem Nucleus centralis und medialis der Amygdala und dem Bed Nucleus der Stria terminalis (BNST) wie Alheid (1998) feststellt.

„Sustained fear“ wird über diese „extended amygdala“ vermittelt. CeA und BNST haben dabei ähnliche, aber komplementäre Funktion.

Beide Strukturen erhalten sensorische Informationen vom basolateralen Nucleus der Amygdala, sodass sie in der Lage sind auf emotionale Stimuli zu reagieren. Ebenso verfügen beide über efferente Bahnen zu hypothalamischen und anderen spezifischen Hirnstammarealen, wodurch die charakteristischen Angstsymptome ausgelöst werden (Davis, 1998).

Trotz dieser Gemeinsamkeiten bestätigen zahlreiche Studien eine unterschiedliche Wirkung abhängig von der Aktivierungsdauer. Ein

vorhersehbarer Stimulus von kurzer Dauer bewirkt „phasic fear“, wohingegen langanhaltende Angstreaktionen („sustained fear“) durch einen eher unvorhersehbaren, lang einwirkenden Reiz ausgelöst werden (Davis et al., 2010). Die Ursache dafür beruht auf der Wirkung des Corticotropin-Releasing Hormons (CRH). Der CeA verfügt über Neuronen, die CRH beinhalten. Eine Langzeitaktivierung der Amygdala führt zur Ausschüttung dieses Stresshormons, was sich wiederum an CRH-spezifischen Rezeptoren im BNST anlagert. Es entsteht „sustained fear“. Der Effekt von CRH hält längere Zeit an, was einen anhaltenden Angst- und Bereitschaftszustand hervorruft. Im Verlauf werden, wie bei „phasic fear“, Nervenbahnen des Hypothalamus und der Cortex aktiviert und spezielle Symptome einer Angstreaktion entstehen (Davis et al., 2010).

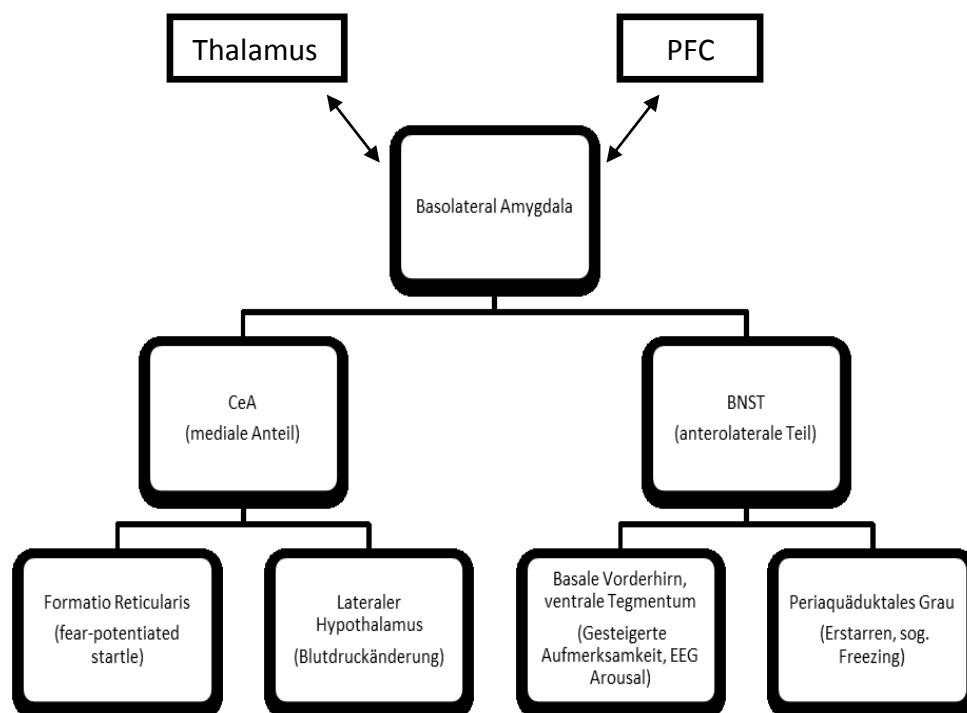


Abbildung 1: Die nach Vorbild von Walker kreierte Abbildung zeigt den Funktionsmechanismus, der nach Aktivierung der Amygdala abläuft. Der basolaterale Komplex der Amygdala erhält sensorische Afferenzen von zahlreichen thalamischen und kortikalen Strukturen. Handelt es sich dabei um ein Alarmsignal wird es weiter zum zentralen Nukleus der Amygdala (CeA) und zum Bed Nucleus der Stria terminalis (BNST) geleitet. In der Folge werden Symptome einer Angstreaktion initiiert (Walker et al., 2009)

Neben der Amygdala spielt der Präfrontale Cortex (PFC) eine wichtige Rolle bei der Angstreaktion. Der PFC lässt sich in medialen, ventromedialen, dorsolateralen und orbitofrontalen Cortex unterteilen. Dieser übernimmt im Allgemeinen kognitive Funktionen. Es existieren Verbindungen mit dem sensorischen und motorischen System. Darüber hinaus ist der PFC mit dem limbischen System verknüpft (Linke et al., 2012). Eine axonale Verbindung mit der Amygdala, dem Hippocampus und Thalamus lässt sich feststellen (Zarei et al., 2010). Diese Interaktion ist wichtig für die Emotionsentwicklung und –regulation. Einige thalamische Nervenbahnen enden in Strukturen des Hirnstamms und autonomen Spinalregionen. Auf diese Weise könnte die Assoziation emotionaler Reaktionen mit Reaktionen des selbstständig ablaufenden vegetativen Nervensystems erklärt werden. Der PFC stellt einen komplexen Kontrollpunkt dar, in dem zahlreiche Inputs aus der Umwelt oder anderen Hirnregionen zusammenlaufen und in der Folge adäquate Prozesse und Reaktionen in Gang gesetzt werden (Miller and Cohen, 2001).

Bei der Angstreaktion ist vor allem die Verknüpfung des PFC mit der Amygdala hervorzuheben. Die Amygdala kann eine Aktivierung des PFC bewirken, sodass kognitive Fähigkeiten wie die Aufmerksamkeit gesteigert werden. Umgekehrt beeinflusst der PFC auch die Amygdala, womit ein regulatorischer Einfluss möglich ist (Kalin and Shelton, 2003).

Vor allem die Aktivierung des orbitofrontalen Cortex (OFC) hat eine inhibierende Wirkung auf die Amygdala (Ochsner et al., 2004, Milad and Rauch, 2007). Eine Studie von Fox untersucht die metabolische Aktivität im orbitofrontalen Cortex bei Primaten. Dabei wurde ein Teil der Tiere einem schwachen Gleichstrom ausgesetzt, der mittels Positronen-Emissions-Tomographie ausgelöst wurde. Diese Tiere wurden mit anderen, die keine Hirnstimulation erfahren, verglichen (Fox et al., 2010). Als Maßstab für das inhibitorische Verhalten wurde das plötzliche Erstarren bei einer Bedrohung herangezogen, ähnlich einer Schockstarre. Rhesusaffen zeigen dieses Verhalten in freier Natur, um bei Gefahr unentdeckt zu bleiben. Durch die mit Gleichstrom erzeugten Läsionen weisen die Affen ein sehr viel geringeres Erstarrungsverhalten auf. Der Glucosestoffwechsel in Regionen der Amygdala

und des BNST erweisen sich als stark reduziert. Daraus resultiert ein vermindertes Angstverhalten. Die Hypothese der orbitofrontale Komplex kommuniziere mit dem BNST und stehe mit diesem in Verbindung kann dadurch nachgewiesen werden.

Ebenso werden der mediale (Milad and Quirk, 2002) und dorsolaterale Präfrontale Cortex (Gray et al., 2002) als Regulationsort für Emotionen diskutiert.

Eine weitere entscheidende Struktur, die mit der Amygdala und dem BNST Komplex in Verbindung steht, ist der anteriore Cinguläre Cortex (ACC). Obwohl der ACC aus anatomischer Sicht ein Teil des Präfrontalen Cortex darstellt, ist er doch funktional als eine autonome Struktur anzusehen. Er kommuniziert mit vielen Regionen des Präfrontalen Cortex. Der mediale PFC, wie auch der dorsolaterale Bereich weisen Verbindungen zum anterioren Cingulären Cortex auf (Price and Drevets, 2010). Anteile des ACC haben direkte neuronale Verbindungen zur Amygdala. Diese Bereiche regulieren das Angstverhalten durch Hemmung der Amygdala (Sehlmeyer et al., 2011). Neben kognitiven Aufgaben übernimmt er auf diese Weise auch die Funktion der Emotionsregulation (Bush et al., 2000). Vor allem negative Emotionen, wie Angst und Furcht, sind mit einer erhöhten Aktivität des ACCs assoziiert (Etkin et al., 2011). Diese Region spielt bei Aufmerksamkeitsprozessen eine wichtige Rolle und ist auch bei „sustained fear“ aktiv.

Die genannten Hirnareale stellen damit die primären Angriffspunkte bei der Beeinflussung der Angstreaktion dar. In der aktuellen Studie wird deswegen eine tDCS Stimulation dieser Strukturen angestrebt.

2.2 Startle

Zur Einschätzung und Bewertung eines emotionalen Zustandes, wie die einer Angstsituation, gibt es eine Vielzahl an Möglichkeiten. In der Forschung wird zur Ermittlung des sogenannten Arousal-Levels häufig die Startle Reaktion herangezogen. Unter Arousal versteht man das emotionale Erregungsniveau.

Dies wird als Reaktion auf äußere aversive Stimuli verstanden. Es kommt zu einer physiologischen Aktivierung von neuronalen Strukturen des Cortex cerebri und der Amygdala, wodurch psychische Prozesse aktiviert werden. Wie Schedlowski and Tewes (1992) in ihren Studien mit Fallschirmspringern beschreiben, entsteht bei einem höheren Erregungslevel ein Gefühl der Anspannung mit der Bereitschaft zur Handlung. Die psychische und körperliche Vorbereitung des Organismus wird hier als Aktivierung bezeichnet.

2.2.1 Die Startle Reaktion

Startle bezeichnet einen Reflex, der auf einen Schreckreiz hin ausgelöst wird. Dabei handelt es sich um eine unwillkürliche Reflexantwort bestimmter Muskeln auf einen unerwarteten, plötzlichen Stimulus entsprechend hoher Intensität (Valls-Sole, 2012). Nach einem raschen Lidschluss, der durch die Kontraktion des Musculus orbicularis oculi erfolgt, kommt es zur Anspannung von zahlreichen weiteren Muskelgruppen, wie Musculus masseter, Musculus mentalis, Musculus sternocleidomastoideus und Musculus trapezius (Bisdorff et al., 1994).

In der Vergangenheit wurden in zahlreichen Versuchsreihen auch Bewegungen des Kopfes oder Kontraktionen anderer Muskelgruppen zur Registrierung der Startle Reaktion herangezogen. Dennoch zeichnete sich der Blinkreflex als die beständigste Komponente ab. Das Blinzeln kann willentlich nicht unterdrückt werden und ist direkt proportional zur Intensität des äußeren Reizes (Hunt et al., 1937).

Für den Menschen hat die Reaktion Schutzfunktion. Der Körper weist ein höheres Arousal-Level auf. Wie in einer Angstreaktion entwickelt sich eine gesteigerte Aufmerksamkeit. Valls-Sole zeigt, dass die Herzschlagrate nach einem akustischen Startle Reiz merklich ansteigt. Eine Ebene höherer Alarmbereitschaft für eine eventuelle Verteidigung oder Angriffssituation wird so evoziert (Valls-Sole et al., 2002).

2.2.2 Auslösende Reize

Obwohl Startle auch mittels visueller, somatosensorischer (Alvarez-Blanco et al., 2009) und vestibulärer (Bisdorff et al., 1994) Reize provoziert werden kann, wird in der Forschung besonderes Augenmerk auf den konsequentesten Auslöser, den akustischen Reiz gelegt (Wilkins et al., 1986). Darüber hinaus zeichnet sich der akustische Startle Reflex durch eine extrem kurze Latenzzeit von 30-50 ms aus (Wilkins et al., 1986) und kann dadurch nicht von anderen Mechanismen des Körpers beeinflusst oder verändert werden.

2.2.3 Neuroanatomische Mechanismen

Startle wird durch die Aktivierung von Motoneuronen ausgelöst, deren Ursprung vorwiegend im pontomedullären Teil des Hirnstamms lokalisiert ist (Brown et al., 1991). Davis und Hitchcock konnten dies mittels Läsionsexperimente, bei denen die Verbindung zwischen zentralem Nucleus der Amygdala und dem vermeintlichen Schaltkreis für die Startle Reaktion im Hirnstamm unterbrochen wurde, bestätigen (Hitchcock and Davis, 1991). Eine weiterführende Studie beweist, dass ein primärer Schaltkreis für die akustische Startle Reaktion existiert. Dieser besteht aus drei Synapsen. Zwischen dem zentralen Hörnerv, dem Nervus cochlearis, dessen Kerngebiet sich im Stammhirn befindet, dem Nucleus reticularis pontis caudalis und den spinalen Motoneuronen (Lee et al., 1996).

Jacobson kommt zu dem Schluss, dass die Kontraktionen durch einen Reflex hervorgerufen werden, deren Umfang abhängig von der Erregbarkeit der Person und dem Überraschungseffekt des Stimulus variieren kann (Jacobson, 1926). Emotionen können demnach auf die Startle Reaktion Einfluss nehmen und diese modulieren. Positive Bilder und angenehme Geräusche bewirken eine weitaus geringere Reaktion des Musculus orbicularis oculi. Im Gegensatz dazu potenzieren negative Emotionen, wie Furcht, den Reflex deutlich. Der Zusammenhang kann durch Projektionen von Kerngebieten der Amygdala, also dem zentralen Ansatzpunkt bei der Entstehung von Emotionen, mit dem Nucleus reticularis pontis caudalis erklärt werden (Bradley and Lang, 2000).

2.2.4 EMG- Datenaufnahme

Die verlässlichste und einfachste Methode zur Beurteilung der Intensität einer Startle Reaktion ist ein Elektromyogramm des Musculus orbicularis oculi.

Mit der Elektromyographie werden allgemein Spannungsschwankungen während der Ruhe- und Innervationsphase der Skelettmuskulatur registriert (Vogel, 2011). Auf diese Weise wird die Muskelaktivität abgeleitet. Bei einem konventionellen EMG werden mit Hilfe einer Nadelelektrode die Innervationspotenziale ermittelt.

Es gibt allerdings auch die Möglichkeit diese Potenziale nicht-invasiv, mittels Oberflächenelektroden abzuleiten. Dazu werden die Elektroden auf der Haut über dem Muskel angebracht. Wenn auch die Genauigkeit im Vergleich zum Nadel-EMG etwas eingebüßt wird, liefert diese Methode durch die extrem dünne Hautschicht und der unmittelbar subkutanen Lage des Musculus orbicularis oculi ausreichend verlässliche Ergebnisse. Auf diese Weise wird der bei der Startle Reaktion ablaufende Blinkreflex registriert und visualisiert.

Im vorliegenden Versuch bietet die Startle Reaktion die Möglichkeit den emotionalen Zustand der Probanden im Hinblick auf ihr Angstlevel zu erfassen und zu quantifizieren.

2.3 Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS)

Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) ermöglicht eine neuronale Stimulation mittels schwachem konstanten Gleichstrom. Es stellt eine nicht-invasive Methode zur Modulation selektiver Hirnareale dar. tDCS wird zunehmend als neue Therapieoption bei pathologischen Hirnfunktionen diskutiert.

2.3.1 Tierexperimentelle Befunde und Grundlagen

Den Effekt von Gleichstrom auf Neuronen beschreiben Forscher bereits im 18. Jahrhundert, als Luigi Galvani 1791 erstmals bei einem seziierten Froschschenkel durch elektrischen Stromeinfluss eine Kontraktion der

Beinmuskulatur auslösen kann.

Bindman kommt 1964 durch Tierversuche mit Ratten zu dem Schluss, dass die Gleichstromstimulation peripherer Nerven eine Potentialänderung in zentralen Neuronen des primären sensorischen Cortex auslösen. Überdies findet er heraus, dass auch eine kurzzeitige Stromexposition von wenigen Minuten eine langanhaltende Wirkung auf die kortikale Aktivität erzeugen kann. Bindman untersucht in seinen Versuchsreihen ausschließlich die Wirkung von anodaler Stimulation und zeigt, dass dadurch stets eine Steigerung der Impulsfrequenz der kortikalen Nervenzellen verursacht wird. Während ein Stromfluss von weniger als fünf Minuten keine andauernde Wirkung erzeugt, zeigt sich bei längerer Exposition doch ein deutlich anhaltender Effekt. Die Nachwirkung dieses exzitatorischen Effekts hält in den Rattenversuchen nach einer Stromapplikation von fünf bis zehn Minuten mindestens eine bis fünf Stunden an (Bindman et al., 1964). Creutzfeldt und Mitarbeiter können zeigen, dass eine kathodale Stimulation dagegen eine Senkung der Nervenaktivität erzeugt (Creutzfeldt et al., 1962).

Der grundlegende Mechanismus, der bei Stromeinfluss abläuft, ist auf eine Verschiebung des Ruhemembranpotentials der neuronalen Membran zurückzuführen. Das elektrische Feld zwischen den Elektroden ist allerdings nicht stark genug, um Aktionspotentiale automatisch auszulösen. tDCS hat vielmehr einen neuromodulatorischen Effekt. Die Nervenzellen der Zielregion werden polarisiert, sodass das Ruhemembranpotential eine tonische Debeziehungsweise Hyperpolarisation erfährt. Anodale Stimulation bewirkt eine Depolarisation und führt so zu einer gesteigerten Erregbarkeit. Aktionspotentiale werden leichter ausgelöst, wodurch die Zellen eine erhöhte Aktivität aufweisen. Kathodale Stimulation ergibt ein entgegengesetztes Resultat. Durch eine Hyperpolarisation wird nur durch sehr starke Stimuli das Schwellenpotential erreicht und ein Aktionspotential ausgelöst (Nitsche et al., 2008).

Diese Veränderungen der neuronalen Erregbarkeit in der Hirnrinde führen zu entsprechender Modulation der kortikalen Funktion und Aktivität.

2.3.2 Funktionsmechanismus

Es werden positiv (anodal) und negativ (kathodal) geladene Oberflächenelektroden zur Stromapplikation verwendet. Bei einer Hirnstimulation wird eine davon auf der Kopfoberfläche der Cortexareale angebracht, die stimuliert werden soll. Um den Schaltkreis zu vervollständigen muss eine Referenzelektrode an anderer Stelle befestigt werden (Sadleir et al., 2010). Innerhalb dieses Schaltkreises fließt der Strom von der negativ geladenen Kathode, durch die Schädelkalotte und das Gehirn zur positiv geladenen Anode.

Bei dieser zerebralen Stimulation mittels Gleichstrom ist sowohl eine anodale als auch kathodale Stimulation in der Zielregion möglich. Die Polarität kann je nach angestrebter Wirkung der Stimulation verändert werden. So können akute neuroplastische Erregbarkeits- und Aktivitätsänderungen im menschlichen Gehirn erzeugt werden (Nitsche and Paulus, 2000). Bei anodaler tDCS muss die Anode an der Hautoberfläche des zu stimulierenden Hirnareals befestigt werden. Bei kathodaler entsprechend die kathodale Elektrode. Es gibt verschiedene Optionen der Elektrodenanordnung. Die Einteilung basiert auf der Anzahl der Elektroden und den stimulierten Hirnhemisphären.

Nasseri und Nitsche unterscheiden nach der Elektrodenzahl zwischen einer mono- und bipolaren Anordnung. Abhängig von den stimulierten Zielregionen differenzieren sie außerdem zwischen der uni- und bilateralen Position. Die unilaterale Stimulation zielt auf die Stimulierung einer einzelnen Hemisphäre ab, die bilaterale wirkt auf beide Hirnhälften. Eine weitere Kategorie ist die Mittellinien-Stimulation. Hier werden die Elektroden auf der Medianebene des Schädels angebracht. Dabei wird ebenfalls zwischen der mono- und bipolaren Mittellinien-Stimulation unterschieden (2015).

Im aktuellen Versuch handelt es sich nach dieser Einteilung um eine bipolare Mittellinien-Stimulation. Beide Elektroden werden auf der Kopfhaut angebracht. Eine davon oberhalb des Nasions und die zweite im Bereich des Inions.

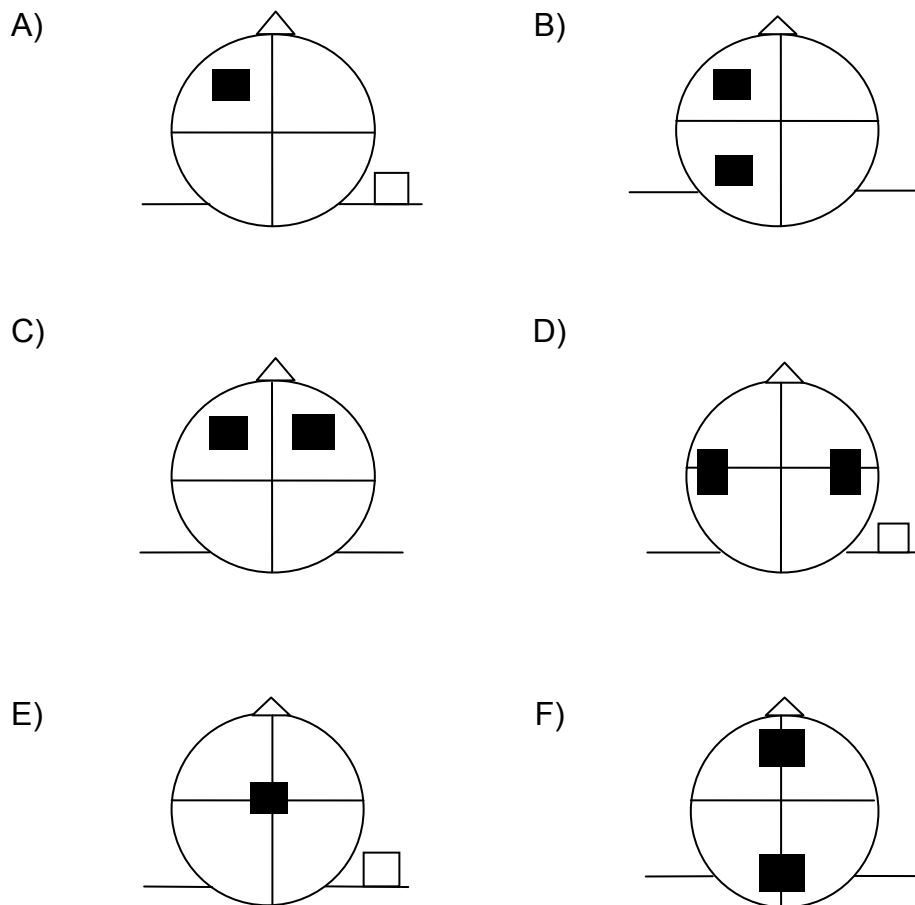


Abbildung 2: Unterteilung der tDCS Elektrodenanordnung nach Vorbild von Nitsche und Nasser (2015):

A) unilateral monopolar (nur eine Elektrode ist am Kopf angebracht, die Referenzelektrode wird auf der Schulter befestigt)

B) unilateral bipolar: beide Elektroden auf einer Hirnhälfte

C) bilateral bipolar: zwei Elektroden auf beiden Hirnhälften

D) bilateral multipel monopolar: mindestens 3 Elektroden und davon eine die Referenzelektrode, die nicht am Kopf befestigt wird

E) monopolare Mittellinien-Stimulation: eine Elektrode ist am Kopf auf der Medianebene angebracht, die Referenzelektrode an der Schulter

F) bipolare Mittellinien-Stimulation: beide Elektroden auf der Mittellinie, die Anordnung des aktuellen Versuchs

Als Stromquelle wird eine mikroprozessorgesteuerte Konstantstromquelle verwendet. Schwacher Gleichstrom fließt dann konstant zwischen Anode und Kathode, wobei Rush und Mitarbeiter feststellen, dass lediglich 45 Prozent davon auf das Gehirn einwirken (Rush and Driscoll, 1968). Aufgrund des Widerstandes geht der restliche Stromanteil beim Durchdringen der Schädelkalotte und der einzelnen Hirnhäute bis zum Erreichen der nervalen Strukturen verloren.

2.3.3 Entscheidende Parameter beim Einsatz von tDCS

2.3.3.1 Stimulationsdauer

Ein wichtiger Aspekt bei dem Einsatz von tDCS ist die Dauer der Stimulierung.

Wie bereits erwähnt kann der Effekt einige Sekunden bis hin zu mehreren Stunden anhalten. Strebt man einen nachhaltigen Effekt auch nach Beendigung der Simulation an, ist eine Stimulationsdauer von mehreren Minuten erforderlich (Bindman et al., 1964).

Die kurz dauernde Wirkung ist dabei auf eine Veränderung des Ruhemembranpotentials der Neuronen zurückzuführen. Die Ursache liegt in einer veränderten Leitfähigkeit der Natrium- und Kalziumionenkanäle begründet. Dies stellen Purpura and McMurtry (1965) in ihren tierexperimentellen Untersuchungen fest und auch Nitsche kann dies 2003 bestätigen.

Währenddessen muss der Langzeiteffekt durch andere Mechanismen hervorgerufen werden. Ansätze hierfür liefert wiederum Nitsche, der eine Veränderung in der Leitfähigkeit der N-Methyl-D-Aspartat (NMDA)-Rezeptoren vorschlägt (Nitsche et al., 2003). Durch die Blockade dieser Rezeptoren mit einem nichtkompetitiven Antagonisten Dextromethorphan kann durch anodale tDCS Stimulation kein Langzeiteffekt mehr erzielt werden. Indes bewirkt die Gabe dieses Arzneimittels keinerlei Veränderungen bei kurzzeitiger Stimulation. Bei kathodaler Stimulation ist durch die NMDA-Rezeptor-Blockade wiederum keine Minderung der Erregungsaktivität erkennbar. Es handelt sich um ionotrope Glutamat-Rezeptoren, die überwiegend im zentralen Nervensystem auftreten. Die anhaltende Wirkung von tDCS wird demnach analog zur Gedächtnisbildung und zum Lernvorgang der sogenannten Long Term Potentiation (LTP)- bzw. den Long Term Depression (LTD)-ähnlichen Phänomenen zugeschrieben (Bennett, 2000). Diese Langzeitpotenzierung ruft eine gesteigerte Effektivität exzitatorischer Synapsen hervor, die vor allem durch vermehrte präsynaptische Neurotransmitterfreisetzung induziert wird (Voronin, 1983).

Nitsche schlägt als Ursache der veränderten Leitfähigkeit ein Zusammenspiel zweier Mechanismen vor. Zum einen ist die Depolarisation, die zu einer erhöhten präsynaptischen Aktivität führt, ausschlaggebend. Zum anderen ist die Leistungsfähigkeit der NMDA-Rezeptoren auch von der Kalziumkonzentration in der Zelle abhängig. Kommt es zu einem Anstieg des Gehalts intrazellulären Kalziums, steigt die Wirksamkeit der Rezeptoren. Wie bereits erwähnt, bewirkt tDCS bei der Kurzzeitwirkung eine verringerte Leitfähigkeit für Calcium und beeinflusst via NMDA-Rezeptoren auch die Langzeitpotenzierung (Nitsche et al., 2003).

2.3.3.2 Polarität, Geometrie und Orientierung der Neuronen

DC-Stimulation hängt von dem Zusammenspiel von Polarität und der Ausrichtung der Neuronen ab (Nitsche and Paulus, 2000).

Die Polarität ist eine der entscheidenden Faktoren, bei der anodale und kathodale Stimulation unterschieden werden. Die durch die Anode hervorgerufene Depolarisation der Neuronen führt zu einer gesteigerten Erregbarkeit. Die Membranpotentialänderung ist allerdings zu schwach, als dass durch die Stimulation selbst ein Aktionspotential ausgelöst werden würde. Es bewirkt demzufolge eine Neuromodulation (Nitsche et al., 2008) und steigert die Häufigkeit der Bildung spontaner Aktionspotentiale (Purpura and McMurtry, 1965).

Kathodale Stimulation hat einen gegenteiligen Effekt und vermindert die neuronale Aktivität. Es entsteht eine Hyperpolarisierung der Nervenzellmembran. Das Erreichen des Schwellenpotentials zur Auslösung eines Aktionspotentials benötigt deutlich höhere Reize, wodurch eine inhibierende Wirkung entsteht (Purpura and McMurtry, 1965). Je nachdem, ob eine Inhibierung oder eine Aktivierung der zu stimulierenden Hirnregion angestrebt wird, müssen die entsprechenden Elektroden am Zielareal angelegt werden.

Nitsche schließt allerdings auch nicht die Beteiligung inhibitorischer Interneuronen aus. Bei anodaler Stimulation könnte es demnach auch zu einer

Hyperpolarisierung dieser inhibitorischen Neuronen kommen und durch die kathodale ein umgekehrter Vorgang ablaufen (Nitsche and Paulus, 2000).

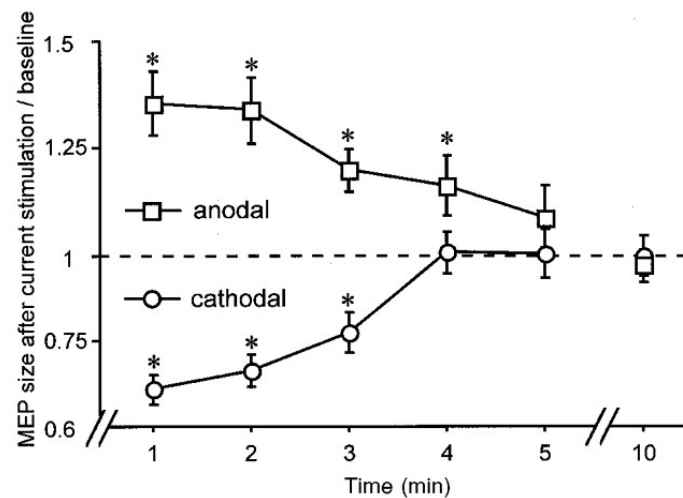


Abbildung 3: Der Nacheffekt einer fünfminütigen Stimulation (1mA) des Motorcortex. Die Wirkung der Polarität (anodal/kathodal) auf die Aktionspotentiale (MEP: Motor-evoked Potential) der Neuronen im Motorcortex (Nitsche and Paulus, 2000). Eine Lizenz für die Abbildung liegt vor(siehe Anhang).

Der Einfluss der Stimulation ist nicht überall einheitlich. Die Zellmorphologie, die Ausrichtung und Orientierung der Zellen zum elektrischen Feld, das zwischen Kathode und Anode gebildet wird, sind entscheidend (Rahman et al., 2013).

Der Stromfluss kann an unterschiedlichen Bestandteilen einer Nervenzelle ansetzen. Je nachdem, ob Soma, Dendriten oder Axon eine Polaritätsänderung erfahren, kann die Modulation synaptischer Vorgänge unterschiedlich ausfallen. Die Vektoren des erzeugten elektrischen Feldes verlaufen überwiegend tangential und radial zum Cortex. Die radiale Komponente führt zu einer Depolarisation oder Hyperpolarisation vor allem der Somata, während der größere tangentielle Anteil überwiegend die parallel zur Oberfläche verlaufenden Elemente der Zelle polarisieren, nämlich die terminalen Axone (Rahman et al., 2013).

Infolgedessen ist auch die Verlaufsrichtung des Stromflusses ein entscheidender Parameter, der nicht vernachlässigt werden darf. Durch die Positionierung der Referenzelektrode kann diese reguliert und verändert werden (Nitsche and Paulus, 2009).

2.3.3.3 Stromintensität

Neben Polarität und Dauer der Stromapplikation ist auch die Stromintensität entscheidend. Beeinflussende Faktoren sind die Stromstärke und die Größe der Elektroden (Nitsche and Paulus, 2000).

Elektrodengrößen variieren bisher zwischen 25 cm² und 35 cm². Kleinere Formate haben den Vorteil, dass Hirnareale präziser und dadurch selektiver stimuliert werden (Nitsche et al., 2008).

Durch die Angabe der verwendeten Stromstärke und der Elektrodengröße, kann die Stromdichte durch ihren Quotient (Stromstärke/Elektrodengröße) angegeben werden. Sie beeinflusst maßgeblich die Stärke des elektrischen Feldes und dadurch die Effektivität von tDCS. Bisher reichen diese von 0,029 bis 0,08 mA/cm² (Nitsche et al., 2008). Die größte Stromdichte wird in Hirnbereichen direkt unter der Elektrode erreicht (Rush and Driscoll, 1968). Obwohl die größte Wirksamkeit überwiegend lokal auf intrakortikaler Ebene erzielt wird, können über neuronale Verknüpfungen auch Strukturen, die anatomisch nicht in direkter Nachbarschaft liegen, aber funktionale Verbindungen aufweisen, erreicht werden (Polania et al., 2011). Neben dem Cortex kann durch neuronale Projektionen eine sekundäre Wirksamkeit auf subkortikale Bereiche bewirkt werden (Shiozawa et al., 2014).

Damit ein Effekt nachgewiesen werden kann, sind ein vergleichbar schwacher Stromfluss und eine kurze Applikationsdauer notwendig. Derzeit werden in den meisten Versuchen Stromstärken zwischen 1 und maximal 2 mA verwendet. Eine Veränderung der Entladungsrate von Neuronen kann bereits ab 0,2 mA festgestellt werden.

Laut Kidgell resultiert allerdings kein Unterschied in der Wirkung von tDCS durch Veränderung der Stromstärke. Er untersucht gesunde Probanden nach einer zehnmütigen anodalen Stimulation mit 0,8, 1,0 und 1,2 mA. Gemäß diesen Ergebnissen schließt er darauf, dass die Nachwirkung anodaler Stimulation vielmehr von der Modulation synaptischer Mechanismen verbunden mit einer Langzeitpotenzierung abhängig ist, als von der Stromintensität (Kidgell et al., 2013).

Im Hinblick auf die Amplitudenhöhe und die Dauer des Langzeiteffekts scheint allerdings ein Abhängigkeitsverhältnis zur Stromintensität zu existieren. Durch Steigerung der Stromstärke oder der Stimulationsdauer ist ein größerer Nacheffekt zu erzielen. Laut Nitsche ist ein Minimum von 0,6 mA oder eine Mindestdauer der Stimulation von drei Minuten notwendig, um überhaupt eine anhaltende Wirkung nach der Stimulation zu erzielen (Nitsche and Paulus, 2000).

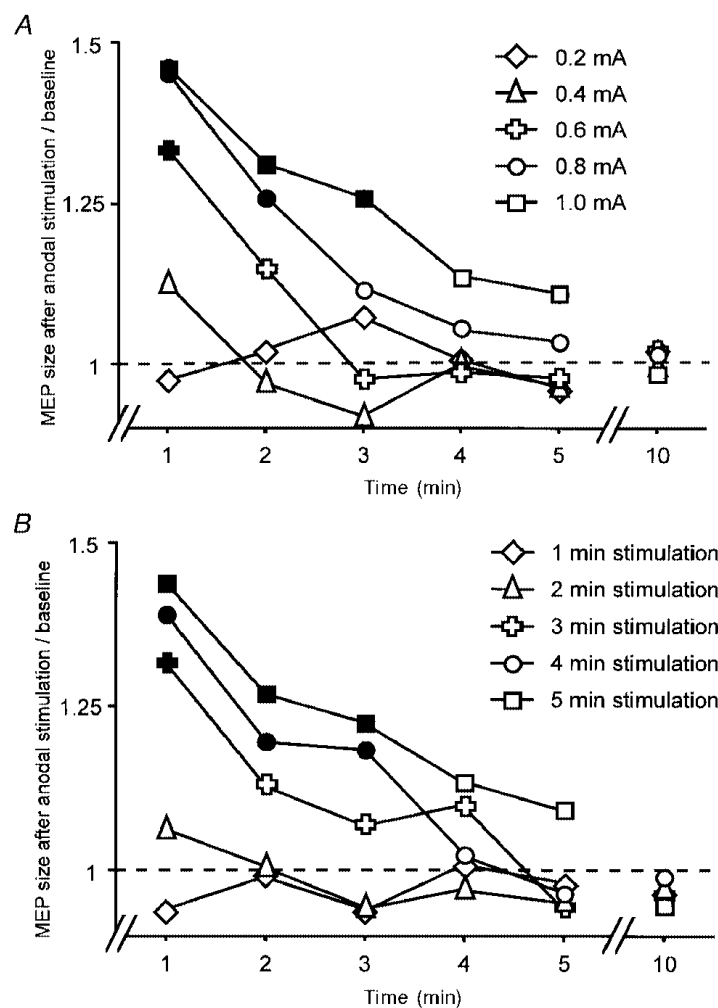


Abbildung 4: Anodale Stimulationswirkung am Motorcortex mit unterschiedlichen Stromstärken (MEP: Motor-evoked Potential). Je höher die Stromeinwirkung, desto länger und stärker ist die Wirkung (Nitsche and Paulus, 2000). Eine Genehmigung zur Darstellung der Abbildung liegt vor (siehe Anhang)

2.3.4 Vorteile von tDCS

Allgemein ist tDCS eine vielversprechende Methode. Das nicht-invasive Vorgehen ermöglicht die Modulation bestimmter Hirnareale, die lokal, schmerzlos, selektiv und reversibel ist (Nitsche and Paulus, 2000).

Neben anodaler und kathodaler Stimulation liegt ein großer Vorteil von tDCS in der Möglichkeit einer Sham Bedingung. Dies stellt eine „Pseudo“-Stimulation dar, in der eine anhaltende Stromapplikation nur simuliert wird und keine reale Stimulation stattfindet. Die Sham Stimulation beginnt wie eine reale Bedingung. Beim Patienten wird das Gefühl eines leichten „Kribbelns“ auf der Hautoberfläche ausgelöst, um eine wirkliche Stimulation zu simulieren. Laut Hersteller (NeuroConn GmbH, Ilmenau, Deutschland) wird daraufhin allerdings nur noch alle 550 ms ein schwacher Strompuls (110 μ A über 15 ms) eingepreßt. Dieser Strompuls garantiert eine regelmäßige Impedanzkontrolle, um schlechten Elektrodenkontakt oder –abriss frühzeitig zu erkennen und reale Messwerte auf dem Display anzeigen zu können. Die mittlere Stromstärke beträgt während dieser Zeit nicht mehr als 2 μ A, sodass es in Bezug auf die therapeutische Wirkung vernachlässigt werden kann. Es gibt auch die Möglichkeit die Stromeinprägung nach der Start-Sequenz komplett zu stoppen, wobei dann aber keine Impedanzkontrolle mehr stattfindet.

Auf diese Weise sind Doppelblindstudien möglich, bei der weder der Patient noch der Versuchsleiter in die tatsächlich angewandte Bedingung eingeweiht sind. Gandiga und Mitarbeiter bestätigen dies durch ihre Versuche mit realer und Pseudo-Stimulation, in denen keiner der Probanden zwischen diesen beiden Bedingungen unterscheiden konnte und empfiehlt tDCS für plazebokontrollierte Doppelblindstudien (Gandiga et al., 2006).

2.3.5 Sicherheit von tDCS

Generell gilt tDCS bei Einhalten der vorgeschriebenen Parameter als eine sehr sichere Methode. Brunoni erstellt 2011 eine Übersicht über all die bislang aufgetretenen Nebenwirkungen und kommt zu dem Schluss, dass eine zerebrale Stimulation mittels Gleichstrom prinzipiell eine verlässliche Methode ohne große Nebenwirkungen darstellt. Er betont allerdings, dass die Tendenz

zu Nebenwirkungen bei Patienten im Gegensatz zu gesunden Probanden etwas höher liegt. Es sollten deswegen neurologische Erkrankungen, sofern diese nicht in weiteren Studien explizit untersucht wurden, von der Anwendung ausgeschlossen werden (Brunoni et al., 2011).

Dasselbe ist auch bei der Verwendung von höheren Stromdichten zu beobachten (Brunoni et al., 2011). Da bisher bei Menschen selten Stromstärken über 2 mA angewandt wurden und in Tierversuchen erst ein 100-fach höherer Stromfluss zu Hirnschädigungen führen (Liebetanz et al., 2009), ist bei Einhalten der Stromdichte keine Gefahr zu erwarten. Der Bundesanstalt für Arzneimittel und Medizinprodukte zufolge liegt der histologische Grenzwert bei 25 mA/cm². Der thermische Höchstwert liegt hingegen bereits bei 0,1 mA/cm². Um Verbrennungen zu vermeiden müssen niedrigere Werte eingehalten werden.

Die am häufigsten beschriebenen Randerscheinungen waren ein Kribbeln, Brennen und ein leichter Juckreiz sowohl bei realer als auch bei Sham-Stimulation. Selten traten Symptome wie Müdigkeit, Kopfschmerzen und Übelkeit auf (Nitsche et al., 2008).

Unter den Elektroden kann einstweilen eine leichte Rötung der Hautoberfläche auftreten, die in der Regel aber nach kurzer Zeit wieder verschwindet. Die Rötung resultiert aus einer Vasodilatation, die durch die Stromeinwirkung auf die afferenten vasomotorischen Nerven induziert wird (Durand et al., 2002).

Nitsche berichtet, dass bei einer täglichen Anwendung von tDCS mit einer Stromdichte von 0,06 mA/cm² stärkere Hautirritationen unter den Elektroden bei einigen Versuchspersonen auftreten. Er empfiehlt deshalb Hauterkrankungen im Vorfeld auszuschließen und vor Anlegen der Elektroden die Haut auf Läsionen zu inspizieren (Nitsche et al., 2008).

Solange jedoch die Ausschlusskriterien und die richtigen Einstellungsparameter mit Stromintensität und Stimulationsdauer berücksichtigt werden, ist tDCS ein sicheres und verlässliches Verfahren.

2.3.6 Studien zu tDCS

2.3.6.1 Verbesserung von kognitiven Fähigkeiten

Der Wirkmechanismus, der während einer Cortexstimulation abläuft ist kognitiven Prozessen, wie dem Lernen, aber auch der Wahrnehmung und der Aufmerksamkeit sehr ähnlich. Wie bei der Gedächtnisbildung und dem Erlernen unterschiedlichster Aufgaben spielt ebenso die Long-Term Potentiation und die Long-Term Depression eine wichtige Rolle.

Fregni und Mitarbeiter weisen in ihrer Versuchsreihe nach, dass eine anodale Stromapplikation am linken Präfrontalen Cortex eine Verbesserung des Arbeitsgedächtnisses mit sich bringt. Mit Gleichstrom stimulierte Probanden schneiden beim Gedächtnisleistungstest, den „n-zurück Aufgaben“, besser ab (Fregni et al., 2005). 2010 untersuchten Chi und Mitarbeiter die Wirkung der zerebralen Stimulation auf die visuelle Erinnerung. Er kommt zu dem Schluss, dass ein Anlegen der Anode an den linken anterioren Temporallappen zu einer deutlichen Leistungssteigerung des visuellen Gedächtnisses führt.

2.3.6.2 Versuche am visuellen Cortex

tDCS bewirkt eine Modulation der Amplitude des visuell evozierten Potenzials (VEP) (Antal et al., 2004) und kann die Kontrasterkennung vorübergehend ändern (Antal et al., 2001).

VEPs sind Potenziale, die auf visuelle Reize hin im Okzipitallappen gebildet werden. Nur die Elektrodenposition am okzipitalen Scheitelpunkt zeigt die gewünschte Wirkung auf den visuellen Cortex. Kathodale Stimulation verringert die gemessene Amplitude und anodale erhöht sie (Antal et al., 2006).

2.3.6.3 tDCS und Motorcortex

In den meisten anfänglichen Studien wurde der Motorcortex als Zielregion der Stimulation herangezogen, um den grundlegenden Funktionsmechanismus der Gleichstromstimulation zu untersuchen. Deshalb stellt dies den am häufigsten untersuchten Stimulationsort dar.

Durch die Gehirnstimulation werden Motor-evozierte Potenziale (MEP) erhöht

beziehungsweise vermindert. Die MEPs der kontralateralen Handmuskeln erfahren bei Nitsches Versuchen anodal eine Steigerung der Erregbarkeit und kathodal eine Senkung (Nitsche and Paulus, 2000). Hierzu wurden die Elektroden am primären Motorcortex (M1) und an der Stirn angesetzt.

Cogiamanian beschreibt nach einer neuronalen Modulation des Motorcortex eine längere Ausdauer im Hinblick auf Muskelkontraktion und eine Verminderung der zur Ermüdung führenden Muskelschmerzen. Mithilfe der Wirkungssteigerung von synergistischen Muskelgruppen sieht er einen Fortschritt sowohl für die Sportmedizin als auch bei der Therapie von pathologischen Muskelveränderungen (Cogiamanian et al., 2007).

2.3.6.4 Therapeutische Ansätze

Seit geraumer Zeit wird tDCS als eine Behandlungsmöglichkeit für eine Vielzahl von neuropsychiatrischen Störungen diskutiert. Während der Therapie von neurologischen Veränderungen nach einem Schlaganfall (Otal et al., 2015, Wu et al., 2015), bei Epilepsien (Nitsche and Paulus, 2009), Morbus Parkinson (Doruk et al., 2014) und Morbus Alzheimer (Ferrucci et al., 2008), sowie bei der Schmerztherapie (O'Neill et al., 2015) soll die Gleichstromstimulation eine Besserung der Symptome mit sich bringen.

Bei Morbus Alzheimer Patienten kommt es durch eine Gleichstromstimulation zu einer Leistungssteigerung beim Lösen von Gedächtnisaufgaben. Temporoparietale Regionen der zerebralen Cortex sind bei der Fähigkeit der Wiedererkennung entscheidend, weisen bei Alzheimer Patienten jedoch häufig eine verminderte Hirnaktivität auf. Durch eine neuronale Modulation mittels anodaler Stimulation können diese Areale wieder eine gesteigerte Erregbarkeit erfahren (Ferrucci et al., 2008).

Der pathophysiologische Mechanismus, der zu epileptischen Anfällen führt, liegt in einer hochfrequenten Entladungsrate in einem Netzwerk zahlreicher Neuronen im zerebralen Cortex begründet, die alle synchron und unkontrolliert ablaufen. Eine Nervenzelle wird spontan oder durch verhältnismäßig schwache Reize stark depolarisiert, was auch als „Peroxysmal Depolarization Shift“ (PDS)

bezeichnet wird. In diesem Zustand sind die Neuronen nicht mehr fähig neue Aktionspotentiale aufzubauen und bleiben dadurch unerregbar. Es kommt zu einer pathologischen Ausbreitung dieser hochfrequenten Aktionspotentiale entlang der kortikal vernetzten Neuronen. Ein antiepileptischer Therapieansatz stellt eine Reduktion dieser neuronalen Hyperaktivität dar. Genau diesen Effekt birgt kathodale Gleichstromstimulation (Nitsche and Paulus, 2009).

Seit den sechziger Jahren versuchen Wissenschaftler immer wieder die Wirkung von tDCS auf Emotionen und depressive Symptome zu erforschen. Wegen der Verwendung von sehr unterschiedlichen Parametern ergeben sich teilweise konträre Ergebnisse. Große Unterschiede sind zum Beispiel bei der Stromstärke, der Stromintensität und -dauer, wie auch in der Elektrodenpositionierung und der Häufigkeit der Anwendung zu finden (Kuo et al., 2014). Letztlich stellen sich die untersuchten Patientengruppen als sehr klein und demnach wenig repräsentativ heraus. Seit Beginn des 21. Jahrhunderts haben Wissenschaftler die Versuchsanordnungen weiter optimiert und damit die Forschung vorangetrieben.

Bei der Beeinflussung von Stimmungsänderungen hat sich der Präfrontale Cortex als einflussreiche Zielregion erwiesen. Zahlreiche Studien zielen demnach auf eine Modulation dieses Cortexareals ab und können dabei eine Stimmungsaufhellung durch die tDCS Stimulation bei depressiven Probanden bestätigen (Fregni et al., 2006, Boggio et al., 2008, Loo et al., 2012, Palm et al., 2015a).

Palm und Pattberg wenden eine Stimulation des dorsolateralen Präfrontalen Cortex (DLPFC) über mehrere Wochen bei einer Patientin an, die aufgrund eines Schilddrüsenadenoms an einem posterioren reversiblen Enzephalopathie-Syndrom und rezidivierenden Depressionen leidet. Nach erfolgloser Therapie mit psychopharmakologischen Medikamenten, kann schließlich durch die Kombination mit tDCS eine deutliche Stimmungsaufhellung festgestellt werden. Sie schlussfolgern eine problemlose Anwendung der Gleichstromstimulation bei neurologischen Erkrankungen und

therapieresistenter Depression (Palm et al., 2015b).

Den DLPFC als wirkungsvolle Zielregion bei Major Depression bestätigte eine groß angelegte Studie von Brunoni zwei Jahre zuvor. Von den 120 analysierten Probanden ergeben sich die effektivsten therapeutischen Ergebnisse bei der Kombination einer tDCS Behandlung und einem oral verabreichten Antidepressivum. Zum Vergleich wurden verschiedene Gruppen herangezogen. Einige Probanden wurden lediglich mit einem Antidepressivum therapiert, andere unterzogen sich einer alleinigen tDCS Therapie. Zusätzlich gab es eine Kontrollgruppe, die nur eine Scheinbehandlung erhielt. tDCS kam mit 2 mA 30 Minuten lang über einen Zeitraum von 6 Wochen angewandt zum Einsatz (Brunoni et al., 2013).

Bei der Entstehung von Emotionen und vor allem in Bezug auf den pathophysiologischen Mechanismus von Angststörungen wird ebenfalls dem Präfrontalen Cortex eine wichtige Rolle zugeschrieben.

In einer Pilotstudie von Shiozawa wird der Effekt einer kathodalen Stimulation am rechten DLPFC untersucht. Nachdem bei einem Patienten mit einer generalisierten Angststörung keine Psychopharmaka Wirkung zeigen, kommt tDCS zum Einsatz. Nach täglicher Gleichstromstimulation (2 mA, 30 min/Tag) mit 25 cm² großen Elektroden ist innerhalb von drei Wochen eine deutliche Besserung der Symptome festzustellen. Laut Shiozawa erreicht die Stimulation über neuronale Verbindungen auch funktionell verbundene Strukturen wie den medialen PFC oder die Amygdala (Shiozawa et al., 2014).

Erwähnenswert sind in diesem Zusammenhang einige TMS (Transcranial Magnetic Stimulation) Studien. TMS wirkt auf ähnliche Weise wie tDCS. Hier sorgen allerdings stark gepulste Magnetfelder für den neuromodulatorischen Effekt. Nach einer TMS Therapie von Probanden mit komorbider Major Depression und generellen Angststörungen, lässt sich bei 11 von 13 Teilnehmern eine Verringerung ihrer Angstsymptome verzeichnen. Während der Behandlung fand eine sechswöchige Stimulation des rechten und linken DLPFC statt (White and Tavakoli, 2015).

Weitere Forschungen ergeben, dass ein inhibierender TMS Einfluss auf den rechten DLPFC eine gesteigerte Alarmbereitschaft auf bedrohliche Stimuli induziert. Die visuelle Emotionsverarbeitung und die visuelle Achtsamkeit wird gesteigert. Neben einer generell zunehmenden Neuronenaktivität, zeichnet sich nach einer Stimulation eine erhöhte Empfindlichkeit gegenüber furchterregenden Reizen ab. Dies zeigt sich bei der Erkennung und Beurteilung von Bildern mit emotionalen Gesichtsausdrücken. Zwanzger bestätigt damit auch die Bedeutung des PFC bei der Emotionsregulation (2014).

Diese experimentellen Modelle bergen interessante Ansätze für den Einsatz von tDCS bei der Therapie von emotionalen Störungen. Speziell auch bei der Behandlung von Angststörungen.

Den beschriebenen Studien zufolge scheint Gleichstromstimulation in den verschiedensten Bereichen ein Erfolg versprechendes Verfahren zu sein. Um es allerdings therapeutisch einsetzen zu können, sind noch einige weiterführende wissenschaftliche Untersuchungen in Zusammenhang mit Funktion und genauer Wirkungsweise notwendig. Erst wenn der Einfluss der Stimulation auf die Hirnstrukturen gesunder Probanden nachgewiesen wird und die neurobiologischen Grundlagen geklärt sind, kann tDCS als neue Therapieoption in Erwägung gezogen werden. Weitere Erkenntnisse darüber liefert der folgende Versuchsaufbau.

3 FRAGESTELLUNG

Pathologisches Angstverhalten tritt bei nahezu allen psychischen Erkrankungen als Begleit- und Folgesymptomatik, oder auch als ätiologischer Faktor selbst auf. Die Entwicklung einer weiteren Therapiemöglichkeit würde demnach einen weitreichenden medizinischen Fortschritt bedeuten.

In der vorliegenden Studie wird der Effekt von tDCS auf Emotionen untersucht. Wie in zahlreichen Vorstudien mit Hirnstromstimulation bereits erforscht (siehe oben), bewirkt diese in vielfacher Hinsicht eine Beeinflussung der Psyche.

Die grundlegende Frage, ob eine Modulation von „sustained fear“ mittels tDCS möglich ist, soll hier erörtert werden. Besonders die Positionierung der Elektroden während der Stimulation spielt dabei eine entscheidende Rolle. Eine Aktivitätsänderung des Präfrontalen Cortex hat Einfluss auf die Verarbeitung von emotionalen Prozessen (Nitsche et al., 2012). Da der PFC in direkter Verbindung mit der Amygdala, der emotionsverarbeitenden Struktur des Gehirns steht, liegt es nahe, diese Hirnregion als Zielort der Stimulation anzustreben.

Die Schreckreaktion auf vorhersehbare und unvorhersehbare aversive Reize während einer Gleichstromstimulation wird im Folgenden an gesunden Probanden untersucht.

4 PROBANDEN UND METHODIK

4.1 Probanden

In die Auswertung konnten 74 Probanden aufgenommen werden, 34 männliche und 40 weibliche. Das durchschnittliche Alter betrug $24.1 \pm 3,18$ Jahre. In der Gesamtheit wurden neun weitere Probanden gemessen. Diese mussten allerdings ausgeschlossen werden, da eine Auswertung der Daten nicht möglich war. Zwei von ihnen aufgrund technischer Probleme, sieben wegen einer zu geringen Anzahl an artefaktfreien Startle Antworten (mindestens 2 gültige Startle Reaktionen je Bedingung nötig), oder zu vielen Nullresponses ($< 5 \mu\text{V}$, mehr als 2 Standardabweichungen= 6.71 vom Mittelwert= 3.12 , somit mehr als 16.54 Nullresponses).

Die Studie wurde von der Ethikkommission der Julius Maximilians Universität Würzburg genehmigt und steht in Einklang mit den Grundsätzen der Deklaration von Helsinki. Die Datenerhebung fand in der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie in Würzburg statt.

Vor der Durchführung des Versuchs wurden den Versuchsteilnehmern der genaue Versuchsablauf und die Zielsetzung der Studie erläutert. Die Probanden erklärten sich freiwillig zur Teilnahme bereit und unterzeichneten dafür eine Einverständniserklärung. Ein Teil der Teilnehmer/-innen erhielt eine Aufwandsentschädigung in Höhe von 12 Euro. Die Teilnehmer/-innen wurden außerdem darüber unterrichtet, dass der Versuch jederzeit und ohne Angabe von Gründen abgebrochen werden kann.

4.2 Ein- /Ausschlusskriterien

Als Probanden wurden rechtshändige Männer und Frauen, die aus dem europäischen Kulturkreis stammen und der deutschen Sprache mächtig sind, gesucht. Um eine möglichst homogene Altersverteilung zu erzielen, wurde das Alter der gesuchten Teilnehmer/-innen auf 18 bis 35 Jahre eingegrenzt. Bei Frauen wurde eine Schwangerschaft oder Stillzeit ausgeschlossen. Da die

Studie auf die Wirksamkeit von tDCS bei gesunden Probanden abzielt, wurde jegliche Art von neurologischen und psychotherapeutischen Störungen ausgeschlossen. Im Hinblick darauf wurde nach gegenwärtigen, als auch in der Vergangenheit therapierte psychische Erkrankungen gefragt. Keiner der Probanden hatte, nach eigenen Angaben, psychische Probleme oder nahm Psychopharmaka ein. Des Weiteren stellen allgemeine körperliche Erkrankungen oder Epilepsien ein Ausschlusskriterium dar. Der Versuch fand in einer schallisolierten EEG-Kabine statt. Durch den Einsatz von Gleichstrom mittels tDCS wurde schließlich der Ausschluss von Herzschrittmacher, Cochlea Implantaten, oder anderweitigen Metallteilen im Kopf als wichtiges Kriterium gewertet. Die Angaben der Ein- und Ausschlusskriterien bestätigten die Probanden mittels Fragebögen.

4.3 Fragebögen

Die Studienteilnehmer/-innen wurden zunächst gebeten einige Fragebögen auszufüllen. Der erste befasst sich mit allgemeinen Angaben zur Person. Dies beinhaltet Geschlecht, Alter, Gewicht und Körpergröße genauso wie Familienstand, Händigkeit, Schulbildung und einige Angaben zur beruflichen Tätigkeit.

Darüber hinaus wurden Fragebögen, wie der STAI-Q Form X2, der PSWQ, der ADS-K, der ASI-3 ausgefüllt. Unmittelbar vor, sowie kurz nach der Stimulation sollte der PANAS und der STAI-G Form X1 über die temporäre emotionale Befindlichkeit Auskunft geben.

4.3.1 State-Trait Anxiety Inventory (STAI)

Die STAI Fragebögen zielen allgemein darauf ab die State- und Trait-Angst zu erfassen. Besonders in klinischen Experimenten, die auf die Einschätzung des Angstzustandes abzielen, hat sich dieser durch seine hohe Beständigkeit und Aussagekraft bewährt (Spielberger et al., 1983). Durch den STAI Test wird der Vergleich von Ergebnissen verschiedener Studien, sowie deren Probanden möglich.

Er besteht aus zwei Fragebögen mit insgesamt 40 Aussagen, die es durch Selbsteinschätzung zu bewerten gilt. Der Proband wird darin aufgefordert in einer Skala beginnend mit 1: „fast nie“, über 2: „manchmal“ und 3: „oft“ bis zu 4: „fast immer“ selbst zu beurteilen wie sie sich im Allgemeinen (Form X2), wie auch unmittelbar vor und nach dem Versuch (Form X1) fühlen.

Dabei beurteilt die Form X1 mit seinen ersten 20 Aussagen die State-Angst, die die Angst während einer bestimmten Phase, zu einem bestimmten Zeitpunkt beschreibt. Dieser aktive emotionale Zustand ist demnach zeitlich begrenzt und wird durch Anspannung, Besorgnis und Nervosität charakterisiert (Purdue and Spielberger, 1966). Die nachfolgenden 20 Einstufungen in der X2 Form dienen der Beurteilung der Trait-Angst. Sie liefern Hinweise für die Anfälligkeit ängstlichen Verhaltens. Es beschreibt individuelle Unterschiede in der Neigung zu Angstreaktionen, ist über längere Zeit stabil und steht in stärkerem Konsens mit der Persönlichkeit (Purdue and Spielberger, 1966).

State- und Trait-Angst beeinflussen sich gegenseitig, so dass Individuen mit hoher Trait-Angst auf angstausslösende Reize mit stärkerer Intensität reagieren. Sie weisen deswegen auch einen höheren Grad an State-Angst auf (Spielberger et al., 1983).

Zur Auswertung der Fragebögen wird zuletzt die Summe der einzelnen Punktzahlen gebildet, sodass sich für die einzelnen Formen Werte zwischen 20 und 80 Punkten ergeben. Eine höhere Punktezahl weist auf eine stärkere Neigung zu Angstverhalten.

4.3.2 Penn State Worry Questionnaire (PSWQ)

Der PSWQ dient der Erschließung pathologischer Besorgnis als Persönlichkeitsmerkmal. Der Fragebogen gilt als Maßstab für die Häufigkeit und das Ausmaß der Besorgnis. Mit Hilfe einer Likert-Skala, die von 1 („nicht typisch“) bis 5 („äußerst typisch“) kodiert ist, sollen die 16 positiv beziehungsweise negativ formulierten Unterpunkte beurteilt werden. Der Test zeichnet sich durch eine hohe Wiederholpräzision über 8 und 10 Wochen aus (Meyer et al., 1990).

Der PSWQ wird als Möglichkeit der Differenzierung zwischen generalisierten und andersartigen Angststörungen gesehen. Eine erhöhte Besorgnis ist eines der Hauptsymptome einer generalisierten Angststörung. Fresco und Mitarbeiter schlagen den Einsatz des Fragebogens als initiales Screening und zur Identifikation von Patienten mit generalisierten Angststörungen vor (Fresco et al., 2003). So etabliert sich der Penn State Worry Questionnaire zunehmend als ergänzendes Mittel bei der Untersuchung pathologischer Besorgnis.

Wie auch beim STAI wird hier die Summe der angekreuzten Punkte gebildet, wodurch sich ein Gesamtwert zwischen 16 und maximal 80 Punkten ergibt. Anzumerken ist, dass bei positiv formulierten Aussagen (Frage Nr. 1, 3, 8, 10, 11) die Punktzahlen umgekehrt gewertet werden. Demnach ist hier 1= äußerst typisch (auf dem Fragebogen mit 5 gewertet) bis 5=nicht typisch (auf dem Fragebogen mit 1 gewertet).

4.3.3 Allgemeine Depressionsskala (ADS)

Depressive Stimmungen können mittels dieses Selbstbeurteilungstests aufgezeigt werden. Es gibt zwei Formen, der ADS-K, welcher die Kurzform mit 15 Items darstellt und der ADS-L, eine etwas ausführlichere Version mit 20 Items. Bei dem vorliegenden Experiment wurde auf den ADS-K zurückgegriffen.

Im Allgemeinen wird versucht anhand dieses Fragebogens die Dauer der Belastung und die subjektive Beeinträchtigung einer Person durch depressive Empfindungen und negative Denkmuster zu erfassen. In einer 4-stufigen Skala wird nach depressiven Symptomen während der letzten sieben Tage gefragt. Der Proband hat hier die Möglichkeit zwischen 0: „selten oder überhaupt nicht“ (weniger als 1 Tag), 1: „manchmal“ (1-2 Tage lang), 2: „öfters“ (3-4 Tage lang) und 3: „meistens, die ganze Zeit“ (5-7 Tage lang) zu bewerten.

Dabei gibt es 13 positiv und 2 negativ (Frage Nr. 9 und 12) gepolte Aussagen. Für die negativen Formulierungen werden die Punktzahlen der Skala umgekehrt zugeordnet. Eine angekreuzte 3 wird demnach als 0 gewertet, eine 2 als 1, eine 1 als 2 und eine 0 als 3. Fällt die Summe auf einen Wert unter 17 Punkten (bei ADS-K), kann dies ein erster Hinweis auf eine depressive Störung

sein. Als Screeninginstrument, bei der Beurteilung depressiver Symptomatik und der Untersuchung des Schweregrads depressiver Störungen hat sich die Allgemeine Depressionsskala bewährt.

Anhand dieser Skala kann auch das Lügenkriterium berechnet werden. Dieses Kriterium hilft, Verzerrungen, unachtsames Beantworten und schematische Antwortmuster herauszufiltern. Zur Berechnung wird die Differenz der addierten positiven Items und dem 6,5-fachen Wert der addierten negativen Items genommen. Der kritische Wert liegt bei -24. Wird dieser Wert unterschritten, kann dies ein Hinweis auf nicht wahrheitsgemäße Beantwortung oder verminderte Sorgfalt sein. Sollte dies eintreten wird ein Gespräch mit dem Patienten bzw. Probanden empfohlen, um eventuelle Missverständnisse oder Beantwortungsfehler korrigieren zu können (Hautzinger et al., 2012).

4.3.4 Angstsensitivitätsindex (ASI)

Als Angstsensitivität definiert Reiss die Furcht vor Angstsymptomen und Befürchtungen in Bezug auf deren Schädlichkeit. Es beschreibt gewissermaßen die Angst vor der Angst. Einfache Phobien entstehen häufig aus der permanenten Angst vor Panikattacken heraus (Reiss, 1991).

Der Angstsensitivitätsindex ist eine wirksame Methode durch Selbst-Rating individuelle Unterschiede im Umgang mit Angstsymptomen aufzuzeigen. Reiss, Peterson, Gursky, und McNally entwickelten 1986 diesen Fragebogen. Die 2007 von Taylor überarbeitete Version (ASI-3) umfasst 18 Fragen, die auf einer fünfstufigen Skala beantwortet werden sollen (0: „stimme gar nicht zu“, 1: „stimme wenig zu“, 2: „stimme teils teils zu“, 3: „stimme ziemlich zu“, 4: „stimme völlig zu“). Die Auswertung erfolgt standardisiert durch die Summenwertbildung.

Der ASI lässt sich zudem in drei Subskalen, die somatischen, sozialen und kognitiven Bedenken gliedern. Jeweils sechs Items aus jedem Themenbereich gilt es zu beurteilen. Davon zielen die ersten auf die Furcht vor körperlichen Angstsymptomen und deren Konsequenzen ab. Die sozialen Bedenken beziehen sich auf die Angst vor öffentlich sichtbaren Symptomen, die von der Umwelt möglicherweise negativ gewertet werden könnten. Zusätzlich nehmen

die Aussagen Bezug auf kognitive Vorbehalte, die die Furcht vor dem Ausfall geistiger Fähigkeiten thematisiert (Kemper et al., 2012). Die Summe dieser sechs Fragen ergibt letztlich den Skalenwert. Hohe Werte deuten auf eine erhöhte Angstsensitivität hin.

4.3.5 Positive and Negative Affect Schedule (PANAS)

Der PANAS Fragebogen stellt ein standardisiertes Verfahren dar, in dem durch Selbstbeurteilung die temporäre Gefühlslage beurteilt werden kann. Die beiden Hauptfaktoren zur Beschreibung von Empfindungen werden als positiver und negativer Affekt bezeichnet. Der 1988 von Watson, Clark und Tellegen entwickelte Fragebogen bietet die Möglichkeit diesen Affekt zu erfassen (Watson et al., 1988). Die deutsche Übersetzung zur englischsprachigen Originalversion liefert Krohne 1996 (Krohne et al., 1996). Watson und Clark stellen 1991 das „Tripartite Model“ von Angst und Depressionen vor. Nach dieser Theorie eignet sich die Analyse des positiven und negativen Affekts, sowie die psychologische Übererregung (Hyperarousal) zur Untersuchung pathologischen Angstverhaltens, depressiver Misstimmungen und deren Komorbidität (Clark and Watson, 1991).

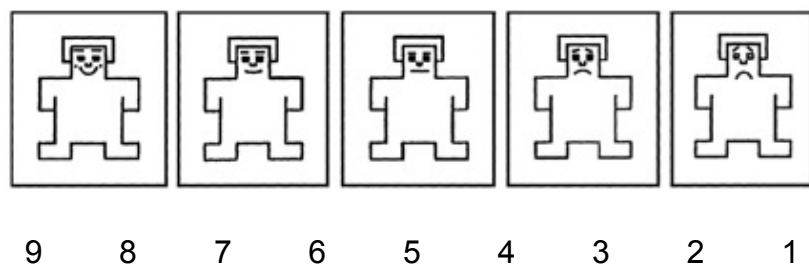
Der PANAS besteht aus insgesamt 20 Adjektiven, von denen 10 positive und 10 negative Empfindungen beschreiben. Diese voneinander unabhängigen Gefühlsausdrücke gilt es in einer fünfstufigen Antwortskala nach individuellem Empfinden einzustufen. Nicht die einzelnen Ausdrücke des positiven und negativen Affekts werden miteinander verglichen, sondern ein Mittelwert liefert letztlich eine verlässliche Aussage über die aktuelle Stimmungslage.

4.3.6 SAM (Self-Assessment Manikin)

Um den Effekt der Stimuli während des Paradigmas zu untersuchen, wurden die Versuchspersonen gebeten direkt nach Beenden des Versuchs ihre emotionale Erregung (Arousal) einzustufen. Zudem sollte auf diese Weise die Wirkung vorhersehbarer und unvorhersehbarer Reize subjektiv beurteilt werden. Dies erfolgte mit Hilfe des sogenannten Self-Assessment Manikin (SAM), der 1980 von Lang konzipiert wurde. Anhand einer graphischen Darstellung eines Männchens und einer Skala von 1 bis 9 wurden die

unterschiedlichen Bedingungen (neutral, vorhersehbar, unvorhersehbar) gewertet. SAM stellt eine simple, nonverbale Methode dar, durch die rasch der subjektive Gefühlszustand quantifiziert werden kann. Der Mittelwert der Bewertungspunkte bringt zum Ausdruck, ob und in welcher Weise der Versuch Einfluss auf die emotionale Lage nimmt.

„Valenz“ (emotionale Wirkung): 9: sehr angenehm → 1: sehr unangenehm



„Arousal“ (Erregung): 9: sehr erregend → 1: gar nicht erregend

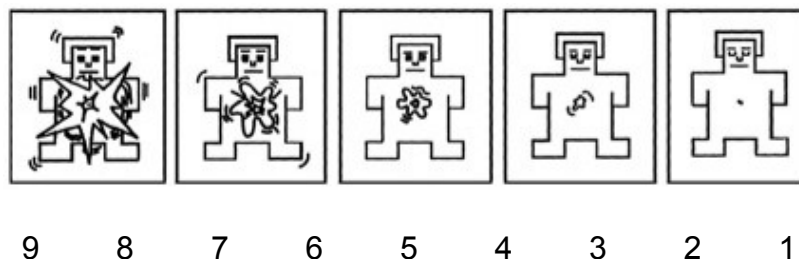


Abbildung 5: Darstellung des SAM-Männchens

4.4 Design der Studie

Bei diesem Versuch handelt es sich um eine plazebokontrollierte, randomisierte Doppelblindstudie.

In einem plazebokontrollierten Versuch wird eine Experimentalgruppe mit einer Kontrollgruppe verglichen. Die Kontrollgruppe stellt eine Gruppe dar, in der nur eine Scheinbehandlung durchgeführt wird. In der folgenden Studie wird diese Gruppe als die Sham (engl.: Schwindel, Täuschung, Simulation) Gruppe

bezeichnet, da hier eine Stimulation nur simuliert wird und keine wirkliche Stromapplikation erfolgt. Die Probanden der Experimentalgruppe erfahren eine Gleichstromstimulation mittels tDCS. Hier unterscheidet man die kathodale und anodale Stimulation. Beim Vergleich der Gruppen kann das Ergebnis als direkten Effekt von tDCS gewertet werden.

Eine randomisierte Verteilung geht von einer zufälligen Zuordnung der Probanden in die Experimental- beziehungsweise Kontrollgruppe aus. Dadurch können Störgrößen gleichmäßig auf die Gruppen verteilt werden und es ergibt sich eine weitgehend äquivalente Zusammensetzung.

In Doppelblindstudien haben sowohl der Versuchsleiter als auch der Proband keine Kenntnis darüber, ob eine Stimulation stattfindet oder nicht. Mit dieser Methode kann die Objektivität beim Versuch gewahrt werden.

Durch diese Form des Studiendesigns werden einheitliche Versuchsbedingungen kreiert, was wiederum ein höheres Maß an statistischer Sicherheit gewährleistet.

4.5 Versuchsablauf und technische Daten

Nachdem die Einverständniserklärung unterschrieben, die Ein- und Ausschlusskriterien kontrolliert und die ersten Fragebögen ausgefüllt vorlagen (STAI Form X2, PSWQ, ADS-K, ASI), begann das eigentliche Experiment.

Zunächst wurden die Hautstellen, an denen Elektroden befestigt werden sollten, durch ein Peeling vorbereitet. Zur Reduktion des Hautwiderstandes konnten so Verunreinigungen und Hautschuppen entfernt werden. Um die Startle Reaktion ableiten zu können, wurden zwei Ag/AgCl-Elektroden (Durchmesser: 13mm) auf die Hautoberfläche unter dem rechten Auge befestigt. Das Oberflächen-EMG gab die Aktivität des Musculus orbicularis oculi wieder. Auf diese Weise zeichnete man die Startle Amplitude während der gesamten Stimulationsdauer auf. Für die Erdung wurde eine Elektrode am Mastoid angebracht. Dabei achtete man darauf den Widerstand unter 5 k Ω zu halten. Die Daten wurden mit einem 16-Kanal QuickAmp Gleichstromverstärker (Brain Products GmbH)

potenziert. Die Blinkkomponente des Startle Reflexes wurde über die Brain Vision Recorder Software (Version (1.0) von Brain Products GmbH) digital dargestellt und kontinuierlich aufgezeichnet.

Daraufhin befestigte man die tDCS Elektroden am Kopf des Probanden. Als Stimulator wandte man ein batteriebetriebenes Gerät der Firma NeuroConn GmbH (Ilmenau, Deutschland) an. Die erste Elektrode wurde möglichst mittig, oberhalb des Nasions auf der Stirn angebracht (Fpz: Nasion+ 10% von der Nasion-Inion-Länge). Die 35 cm² (5cm x 7cm) großen Elektroden positionierte man quer, möglichst zentral über diesen Punkt. Auch diese Stellen wurden durch ein Hautpeeling vorbereitet, um den Widerstand zu minimieren und den größtmöglichen Effekt in der Zielregion zu erzielen. Die Anordnung der anodalen und kathodalen Elektroden richtete sich dabei nach der Stimulationsbedingung. Die Referenzelektrode wurde auf der gegenüberliegenden Seite der Schädelkalotte, im Bereich des Inions befestigt (Oz + 10 % von Nasion-Inion-Länge=Inion). Um ausreichend Kontakt zur Haut herzustellen und zusätzlich den Widerstand auf ein Minimum zu reduzieren, wurde auf die aus Gummi bestehenden Elektroden gleichmäßig Leitpaste (Ten20 Paste) aufgetragen. Ein einheitlicher Hautkontakt hilft dabei ein homogenes elektrisches Feld zu erzeugen. Zur Fixierung spannte man zusätzlich ein Gummiband um den Kopf.

Während des Versuchs wurde der Gleichstrom 20 Minuten lang mit einer Stromstärke von 1 mA und einer fade in und fade out Phase von jeweils 10 Sekunden geleitet. Die Stromdichte betrug dabei 0,0286 mA/cm². Die Impedanz musste stets unter 20 k Ω betragen, da durch eine zu hohe Spannung der Stromfluss nicht die vorgegebenen Werte erreicht hätte.

Nachdem die Widerstände und die Elektroden auf sicheren Sitz kontrolliert worden waren, wurde der Proband gebeten zwei Fragebögen (STAI Form X1 und PANAS) unmittelbar vor dem Versuch auszufüllen.

Danach wurde das tDCS Gerät und damit die Stimulation gestartet. Das Paradigma begann immer in derselben Phase, 100 Sekunden nach Aktivierung der Gleichstromstimulation. Nach Beendigung des Paradigmas erfolgte die

subjektive Bewertung der Stimuli mittels SAM Test. Zuletzt wurde unmittelbar nach dem Versuch der STAI-X1 und PANAS Fragebogen nochmals ausgefüllt.

4.6 Paradigma

Das Paradigma mit einer Gesamtdauer von 20 Minuten wurde nach Vorbild Grillons konzipiert. Während des Experiments soll die aversive Reaktion der Probanden auf vorhersehbare und unvorhersehbare Szenarien getestet werden.

Dafür wurden drei unterschiedliche Bedingungen kreiert, die jeweils etwa 140 Sekunden andauern. Eine neutrale (N), eine vorhersehbare (P) und eine unvorhersehbare (U) Bedingung.

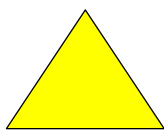
Als aversiver Stimulus wurde ein 2000 ms dauernder Frauenschrei (102 dB) angewandt. Der Schrei stellt den unkonditionierten Stimulus dar. Präsentiert wurde dieser mit Hilfe der Software Presentation (Neurobehavioral Systems, Albany, CA). Der auditorische Reiz stammt aus der International Affective Digital Sounds (IADS)-Datenbank und wurde mit Hilfe einer externen Soundkarte (Terratec DMX 6 Fire USB) dargeboten.

Bei der neutralen Bedingung ist kein Schrei zu erwarten. In der vorhersehbaren Situation wird erst nach einer Vorwarnung ein Schrei präsentiert und der Stimulus in der unvorhersehbaren Bedingung erfolgt ohne direkten Hinweis. Er kann demnach sowohl mit als auch ohne Vorwarnung ertönen. Der Test löst sowohl eine kurzandauernde („phasic fear“), als auch eine langandauernde („sustained fear“) Startle Potenzierung in der P, sowie in der U Bedingung aus.

Das Paradigma beginnt mit einer kurzen Adaptionsphase, in der dem Probanden der Startle Reiz sechsmal präsentiert wird. Der akustische Stimulus ist ein weißes Rauschen mit 95 dB, das 50 ms andauert. Der Startle Reflex fällt während der ersten Reize stärker aus und wird im Laufe der Habituationsphase zunehmend schwächer. Diese Vorgehensweise verhindert eine unverhältnismäßig starke Einflussnahme der Adaption auf das Ergebnis.

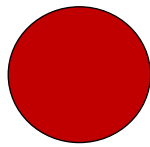
Jede Phase besteht aus drei N, zwei P und zwei U Bedingungen, die entweder in der Reihenfolge P N U N U N P oder U N P N P N U ablaufen. Jeweils die Hälfte der Versuchsteilnehmer erfuhr eine der beiden Abfolgen.

Während einer 140 Sekunden andauernden Bedingung werden dem Probanden viermal jeweils 10 Sekunden lang Hinweise angezeigt. Dabei erscheinen auf dem Computerbildschirm verschiedene geometrische Figuren. Diese stellen die konditionierten Stimuli dar. Ein gelber Kegel für N, ein roter Kreis für P und ein blauer Würfel für U. Zu Beginn jeder Bedingung wird eine ausführliche Erklärung der zu erwartenden Ereignisse angezeigt. Danach bleibt eine verkürzte Beschreibung während der Präsentation der geometrischen Figuren abgebildet (siehe Abbildung 6).



„In dem nun folgenden Abschnitt werden Sie wiederholt gelbe Kegel sehen. In diesem Block wird kein Schrei präsentiert!“

→ „Es wird kein Schrei präsentiert!“



„In dem nun folgenden Abschnitt werden Sie wiederholt rote Kugeln sehen. Die Wahrscheinlichkeit, dass Sie während der Kugeln auch einen lauten Schrei hören, ist sehr hoch. Zwischen den Kugelpräsentationen wird jedoch niemals ein Schrei präsentiert!“

→ „Der Schrei wird nur während der roten Kugel präsentiert!“



„Nun werden Sie wiederholt blaue Würfel sehen. Irgendwann werden Ihnen außerdem Schreie präsentiert. Der Zeitpunkt der Schreie ist dabei nicht vorhersehbar!“

→ „Der Schrei kann jederzeit präsentiert werden!“

Abbildung 6: Darstellung der geometrischen Figuren und der Erklärungen, die während des Versuchs angezeigt werden. Nach den ausführlichen Erklärungen werden verkürzte Kommentare auf dem Bildschirm abgebildet

In jeder N, P und U Bedingung werden sechs akustische Startle Stimuli dargeboten. Das kurz andauernde weiße Rauschen wird über Kopfhörer präsentiert. Drei davon werden mit den Warnhinweisen präsentiert und drei ertönen in den sogenannten „Intertrial Intervals“ (ITI). Während diesem Intervall sind keine Vorwarnungen oder Signale am Computer angezeigt. Stattdessen wird dem Proband ein weißes Fixationskreuz (+) mit schwarzem Hintergrund auf dem Bildschirm dargeboten.

Während der P und U Bedingung erfolgt zusätzlich der aversive Stimulus, ein menschlicher Schrei. In jeder Phase werden jeweils zwei Reize präsentiert. Somit ergibt sich eine Anzahl von acht aversiven Reizen. In der vorhersehbaren Phase (rote Kugel) wird er 5 bis 7 Sekunden nach Einblenden des Warnhinweises präsentiert und bei der unvorhersehbaren Bedingung (blauer Würfel) 7 bis 10 Sekunden nach Verschwinden des Warnsignals. In dieser Zeit erscheint das Fixationskreuz. In der neutralen Phase (gelber Kegel) wird kein Schrei präsentiert.

Zwischen Startle Reiz und Schrei liegt generell allerdings niemals ein kürzeres Intervall als acht Sekunden, um eine potentielle Kurzzeitsensibilisierung zu vermeiden (Grillon et al., 2008).

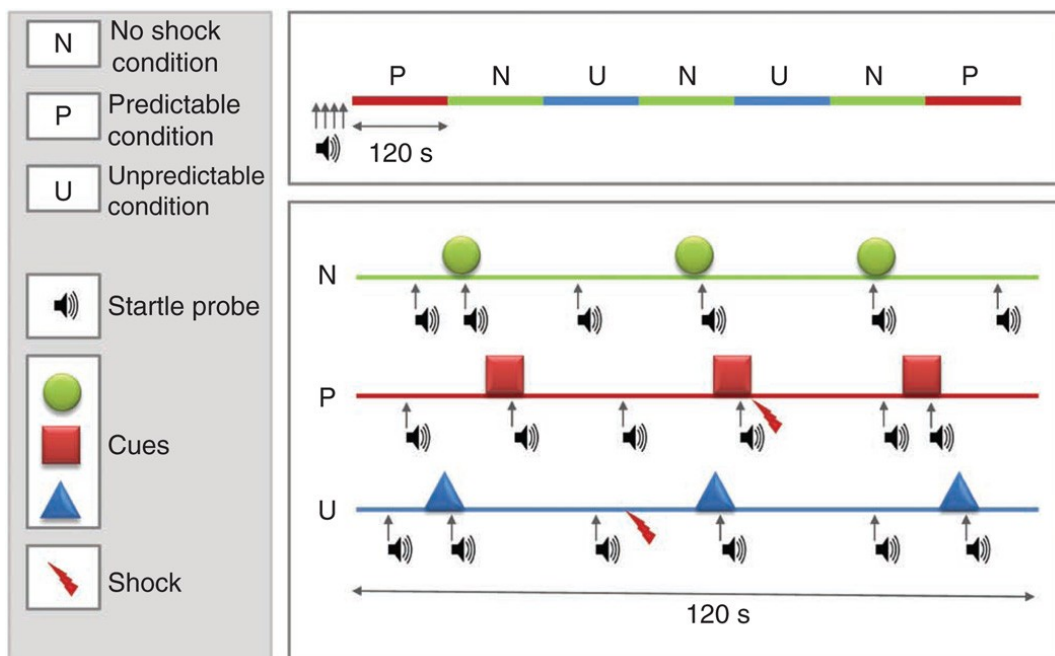


Abbildung 7: Schematische Darstellung des Paradigmas von Grillon (Schmitz and Grillon, 2012). Die ursprünglich von Schmitz erstellte Abbildung wurde von Grillon mit einem detaillierterem Versuchsaufbau dargestellt (Schmitz et al., 2011). Eine Einwilligung zur Verwendung liegt sowohl von Schmitz als auch von Grillon vor (siehe Anhang). Statt des grünen Kreises wurde bei dieser Studie ein gelber Kegel verwendet. Der obere Teil zeigt den Ablauf des gesamten Experiments, das untere Schaubild erläutert die einzelnen Phasen mit den dargebotenen Startle Reizen (weißes Rauschen). Ein schwacher elektrischer Schock wie bei Grillon wurde hier allerdings nicht angewandt. Statt einer Dauer von 120s hatten die Bedingungen im Versuch eine Länge von 140s.

4.7 Datenanalyse und –auswertung

4.7.1 SPSS

Die Datenanalyse erfolgt mit dem Statistik und Analyse-Softwareprogramm SPSS (Statistical Package for the Social Sciences, Version 20.0).

Prinzipiell kommt es hier zu einer Gegenüberstellung von Daten zweier oder mehrerer Gruppen. Es wird ein Signifikanztest, der t-Test, durchgeführt, mit dessen Hilfe man die Unterschiede zwischen Vergleichsgruppen statistisch nachweisen kann.

Zu Beginn einer statistischen Auswertung wird eine Alternativhypothese aufgestellt, die die inhaltliche Forschungsfrage definiert. Demgegenüber steht die Nullhypothese. Diese geht davon aus, dass kein Unterschied zwischen den Gruppen besteht. Die Nullhypothese gilt es zu widerlegen.

Dabei ist ein Vergleich von Mittelwerten abhängiger und unabhängiger Gruppen möglich. Abhängig sind die Vergleichsgruppen bei Messwiederholungen an derselben Testperson. Dies ist beispielsweise der Fall bei der Auswertung der Fragebögen PANAS und STAI X1. Die Probanden füllten diese unmittelbar vor und nach dem Versuch aus.

Des Weiteren können die Stichproben in Bezug auf die Ausprägung einer bestimmten Variablen verglichen werden. Neben diesen Unterschiedshypothesen wurden in dieser Studie auch Zusammenhangshypothesen aufgestellt. Hier berechnet man Zusammenhänge zwischen Variablen, Korrelationen und Regressionen. Eine Verallgemeinerung des t-Tests stellt die Varianzanalyse dar, die international mit ANOVA (Analysis of Variance) abgekürzt wird.

Mit ANOVA werden Mittelwerte mehrerer unabhängiger Gruppen in Bezug auf verschiedene Variablen verglichen. Variablen werden auch Faktoren genannt, wodurch die Bezeichnung der einfaktoriellen Varianzanalyse zustande kommt. Werden die Gruppen auf zwei oder mehr stetige Faktoren gleichzeitig untersucht spricht man von einer multivariaten Varianzanalyse. Diese Art der Varianzanalyse erlaubt das Testen von Haupteffekten unterschiedlicher Faktoren, sowie deren Interaktionen.

Im vorliegenden Versuch handelt es sich bei den Vergleichsgruppen um drei unabhängige Stichproben. Zwei mit unterschiedlicher Stimulationsart (anodal, kathodal) und eine ohne jegliche Gleichstromstimulierung (Sham). Die Variablen stellen spezielle Angaben zur Person (Alter, Geschlecht, Stimulationsart), zahlreiche Fragebögen (ASI, STAI-X1, PSWQ, ADSK, PANAS, Rating mittels SAM-Test), sowie die Startle Daten dar.

Das Signifikanzniveau wird auf $p < 0.05$ festgelegt. Sind die Ergebniswerte kleiner als 0.05 wird die Nullhypothese demzufolge abgelehnt und es ergibt sich eine Signifikanz für diese Variable. Die Nullhypothese postuliert die Gleichheit der Gruppen. Die Wiederlegung zeigt, dass sie sich im Hinblick auf diesen Faktor unterscheiden. Das bedeutet er hat einen signifikanten Einfluss.

Mit der Festlegung des Signifikanzniveaus auf 5% ergibt sich die entsprechende Irrtumswahrscheinlichkeit. Man kann demnach mit mindestens 95 prozentiger Sicherheit davon ausgehen, dass die Nullhypothese fälschlicherweise verworfen wird. Dies würde dann als Fehler 1. Art bezeichnet. Fehler 2. Art nennt man die Annahme der Nullhypothese, obwohl die Alternativhypothese gilt. Das festgelegte Signifikanzniveau beschreibt die Grenze ab der ein Mittelwertunterschied nicht mehr als zufällig angesehen wird. Die Irrtumswahrscheinlichkeit p ist dabei der entscheidende Wert, der angibt wie verlässlich das Ergebnis einzustufen ist. Beträgt die Irrtumswahrscheinlichkeit p weniger als 0.01 ist die Signifikanz sehr hoch. Ergebnisse kleiner als 0.001 werden als höchst signifikant bezeichnet.

SPSS berechnet mit dem Mauchly Test die Sphärizität. Diese gilt als wichtige Voraussetzung für die Messergebnisse. Die Sphärizität ist gegeben, wenn die Differenz der einzelnen Faktorstufen beziehungsweise Messzeitpunkten und die Korrelation zwischen ihnen homogen ist. Tritt eine Verletzung der Sphärizität auf, bedeutet dies die Nullhypothese „Sphärizität angenommen“ wird verworfen ($p < 0.05$). In diesem Fall folgt eine Korrektur der Freiheitsgrade nach Greenhouse-Geisser ($\epsilon < 0.75$) beziehungsweise Huynh-Feldt ($\epsilon > 0.75$) (Bühl, 2008). In der vorliegenden Studie wurde dies berücksichtigt und gegebenenfalls eine Korrektur durchgeführt.

Wurde ein Haupteffekt nachgewiesen, kann in Post hoc Tests eine genauere Analyse durchgeführt werden. Haupteffekte weisen einen generellen Einfluss eines Faktors nach. Wie die genaue Wirkung dabei aussieht wird allerdings nicht deutlich. Mit Hilfe von Post hoc Tests lassen sich Mittelwerte einzelner Teilgruppen miteinander vergleichen.

4.7.2 Auswertung der EMG Daten

Mithilfe einer Analyse Software, dem Brain Vision Analyzer 2 (Brain Products GmbH), erfolgte die Bearbeitung der EMG-Rohwerte. Alle Daten wurden bereinigt, einheitlich ausgerichtet und gefiltert (Hochpassfilter: 28 Hz, Tiefpassfilter: 499 Hz, Notchfilter: 50 Hz).

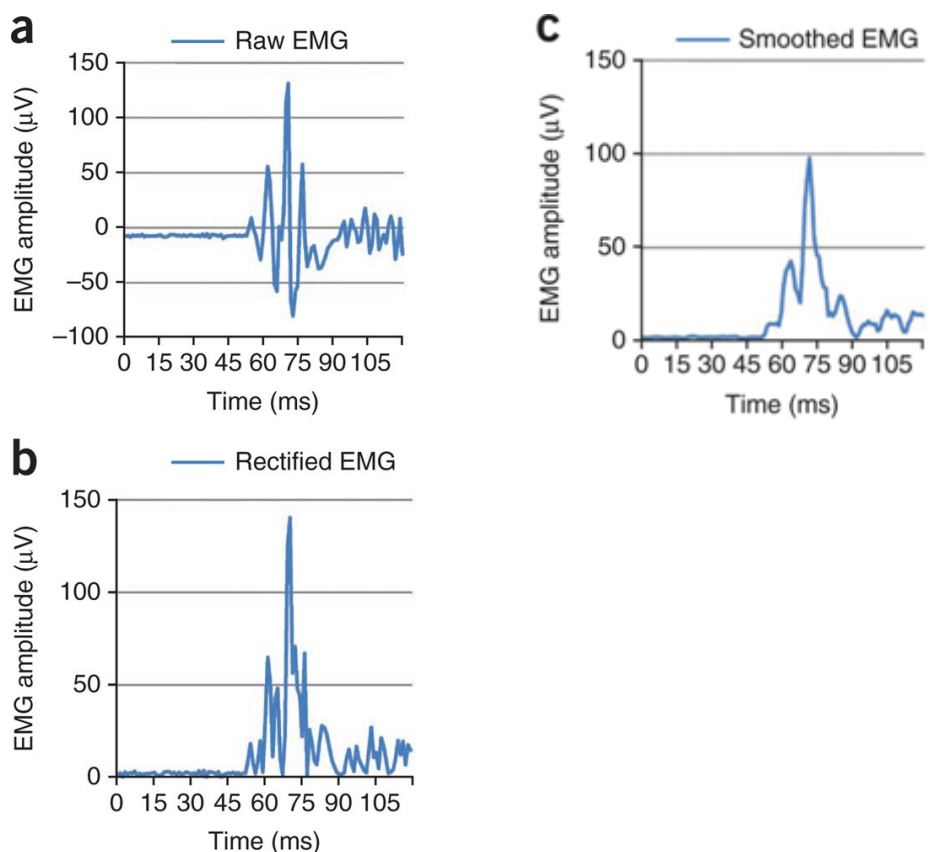


Abbildung 8: Die EMG-Amplituden des Musculus orbicularis oris. Nach Vorbild Grillons erfolgte die Bearbeitung der Rohdaten (Schmitz and Grillon, 2012). Die unbearbeiteten Linien (a) wurden bereinigt und einheitlich ausgerichtet (b). Daraus ergaben sich die gefilterten und bearbeiteten Daten (c). Die Lizenz zur Darstellung der Abbildung wurde bewilligt (siehe Anhang)

Anschließend wurden die Startle Peaks logarithmiert, um eine homogene Verteilung zu erhalten und den Einfluss statistischer Ausreißer zu minimieren. Es folgte die Umwandlung der Rohdaten in die T-Werte.

Der höchste Peak bis zu 200 ms nach dem akustischen Stimulus wurde als Startle Reaktion gewertet. Das Latenzfenster wurde auf 200 ms festgelegt, um sicherzustellen, dass es eine tatsächliche Reaktion auf den Reiz und kein zufälliges Blinzeln war.

Die Amplituden wurden einzeln auf Artefakte und sogenannte Nullwerte, nach denen die Probanden keinen Reflex zeigten, kontrolliert. Als Artefakt galten dabei auch spontane Muskelkontraktionen innerhalb der 50 ms vor dem akustischen Reiz.

Startle Peaks ohne eindeutig nachweisbare Amplituden (Amplituden geringer als 5 μV) wurden als „zero responses“ gewertet und deswegen bei der Datenanalyse nicht berücksichtigt.

Damit ein direkter Vergleich möglich wird, war es wichtig nach Beendigung des Versuchs für jede Bedingung mindestens drei adäquate Startle Reaktionen vorweisen zu können. Probanden mit überdurchschnittlich vielen Nullwerten wurden infolgedessen aus der Studie ausgeschlossen (siehe 4.1 Probanden).

4.8 Spezielle Angaben zu den Versuchsteilnehmern/-innen

In Bezug auf Anzahl und Verteilung der männlichen und weiblichen Versuchsteilnehmer unterscheiden sich die Vergleichsgruppen nicht. Die Gruppe der Probanden, die eine simulierte Stimulation erfahren, ist annähernd so groß wie bei kathodaler und anodaler Stimulation mit gleichmäßiger Verteilung in Bezug auf das Geschlecht (siehe Tabelle 1). Diese Faktoren spielen deswegen keine relevante Rolle im weiteren Auswertungsverlauf.

In gleicher Weise ist das Durchschnittsalter der Probanden homogen verteilt. Der Altersdurchschnitt beträgt 24,1 Jahre, wobei auch der Mittelwert innerhalb der drei Stimulationsgruppen bei 24 Jahren liegt. In der ANOVA erweist sich der Faktor Alter somit als nicht signifikant (siehe Tabelle 1).

Bei der Auswertung der zu Beginn des Experiments beantworteten Fragebögen zeigt sich, dass die einzelnen Probanden auch hinsichtlich ihrer Psyche und ihres Angstverhaltens im Durchschnitt sehr ähnlich sind. Demnach liegen aus psychologischer Sicht keine pathologischen Auffälligkeiten in Bezug auf deren Angstverhalten vor. Sowohl die Anfälligkeit ängstlichen Verhaltens (STAI, ASI), als auch die Beurteilung pathologischer Besorgnis (PSWQ) ergeben Werte im Normbereich. Wie die Auswertung des ADS-K Fragebogens belegt, weist zum Zeitpunkt des Versuchs keiner der Teilnehmer/-innen eine depressive Stimmung auf. Der STAI X2 Fragebogen gibt Auskunft über den psychischen Allgemeinzustand. Bei allen Versuchspersonen ergeben sich Werte im Normbereich. Die einzelnen Ergebnisse der berechneten Statistiken zeigt Tabelle 1.

Insgesamt verdeutlicht dies ausgeglichene Verhältnisse und gleiche Bedingungen sowohl innerhalb als auch zwischen den Stimulationsgruppen. Es kann deswegen ein Einfluss der Faktoren Alter, Geschlecht und unterschiedliches Angstverhalten auf das Ergebnis ausgeschlossen werden.

Tabelle 1: Durchschnittliche Werte der Versuchspersonen (Alter; Geschlecht: m:männlich, w: weiblich) und Auswertung der Fragebögen ASI, STAI X2, PSWQ, ADSK; in Klammern sind die Standardabweichungen angegeben

	Sham (11m, 13w)	Kathodal (12m, 15w)	Anodal (11m, 12w)	F	P
Alter	23.3 (2.5)	24.4 (3.2)	24.1 (3.8)	0.15	0.86
ASI	14.8 (6.9)	14.7 (9.9)	18.1 (9.3)	1.16	0.32
STAI X2	35.5 (9.3)	33.5 (6.2)	37.3 (9.0)	1.36	0.26
PSWQ	39.0 (8.8)	37.8 (7.3)	42.0 (8.9)	1.68	0.19
ADSK	7.9 (4.1)	9.1 (4.6)	8.9 (3.4)	0.60	0.55

4.9 Forschungshypothesen

Hypothese 1:

Das Paradigma löst auf subjektiver und psychophysiologischer Ebene „phasic“ und „sustained fear“ aus.

Hypothese 2:

tDCS moduliert „phasic“ und „sustained fear“. Anodale Stimulation bewirkt eine Herabsetzung der „sustained fear“ Parameter und kathodale Stimulation eine Steigerung derselben. Der gleiche Effekt wird bei „phasic fear“ erwartet.

5 ERGEBNISSE

5.1 Startle Daten

5.1.1 Allgemeine Ergebnisse der Startle Analysen

Die Auswertung der durchschnittlichen Amplitudenhöhen der Startle Reaktion in den drei Bedingungen neutral, vorhersehbar und unvorhersehbar (N, P, U) unter Einfluss von tDCS (kathodal, anodal) oder Pseudo-Stimulation (Sham) ergibt folgende Ergebnisse.

Tabelle 2: Amplitudenhöhe der Startle Reaktionen in der neutralen/vorhersehbaren/unvorhersehbaren Bedingung während kathodaler, anodaler und Pseudo-Stimulation; In Klammern sind die Standardabweichungen angegeben

		Sham	Kathodal	Anodal
Neutrale Bedingung	Cue	45.8 (3.2)	46.7 (3.5)	46.6 (3.7)
	ITI	50.3 (3.1)	51.5 (3.2)	51.9 (3.5)
Vorhersehbare Bedingung	Cue	53.5 (4.5)	54.0 (4.4)	52.3 (4.4)
	ITI	50.8 (3.4)	49.5 (3.6)	50.3 (3.5)
Unvorhersehbare Bedingung	Cue	48.0 (3.4)	46.1 (4.3)	45.2 (3.1)
	ITI	53.3 (4.9)	53.2 (4.6)	54.6 (4.8)

Die dreifaktorielle ANOVA Cue (ITI, Cue) × Bedingung (N, P, U) × tDCS (anodal, kathodal, sham) zeigt einen Haupteffekt für Bedingung ($F[1,71]=26.2$, $p<0.001$) und Cue ($F[1,71]=65.0$, $p<0.001$). Darüber hinaus resultiert eine signifikante Wechselwirkung zwischen Bedingung × Cue ($F[1,71]=112.9$, $p<0.0001$). Je nachdem, ob eine vorhersehbare, unvorhersehbare oder neutrale Phase vorliegt, besteht somit ein signifikanter Unterschied zwischen den Startle Amplituden. Ebenso bestätigt sich ein Einfluss von ITI und Cue auf die Startle Reaktion. Der Reflex ist also zudem abhängig davon, ob dem Probanden eine Warnung illustriert wird oder nicht. Die signifikante Interaktion zwischen den abhängigen Innersubjektfaktoren Bedingung und Cue bestätigt diesen Zusammenhang.

Die Gleichstromstimulation übt keinen direkt erkennbaren Einfluss auf die Startle Daten aus ($F[2,71]=0.7$, $p=0.5$) und es treten auch keine signifikanten Interaktionseffekte zwischen tDCS×Bedingung×Cue ($F[2,71]=1.0$, $p=0.4$) auf. Auch die Interaktionen zwischen Bedingung x tDCS ($F[2,71]=0.4$, $p=0.6$), wie auch Cue x tDCS ($F[2,71]=2.6$, $p=0.4$) sind nicht signifikant.

5.1.2 Post-hoc Tests zur Untersuchung von Interaktionseffekten

5.1.2.1 Startle während der Cue Präsentation

Werden die Versuchsteilnehmer auf einen möglichen Reiz vorbereitet, fällt die Startle Reaktion intensiver aus. Im Vergleich zur neutralen (N) oder unvorhersehbaren (U) Bedingung ist der Reflex demzufolge in der vorhersehbaren Bedingung (P) am stärksten ausgeprägt. (siehe Abbildung 9).

Durch die Anwendung von t-Tests mit gepaarten Stichproben lässt sich dies verdeutlichen. Während Cue zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen U ($M=46.4$, $SD=3.8$) und P ($M=53.3$, $SD=4.4$; $t[73]=-10.3$, $p<0.001$).

Ebenso stellt sich zwischen N ($M=46.4$, $SD=3.4$) und P ($M=53.3$, $SD=4.4$; $t[73]=9.1$, $p<0.001$) ein signifikanter Unterschied der Amplitudenhöhen dar. Dementsprechend fällt der Startle Reflex in der vorhersehbaren Bedingung signifikant größer aus als in der neutralen.

Gemessen an der neutralen Phase ergibt der Post-hoc Test für gepaarte Stichproben allerdings keinen signifikanten Unterschied zum unvorhersehbaren Reiz ($t[73]=0.1$, n.s.).

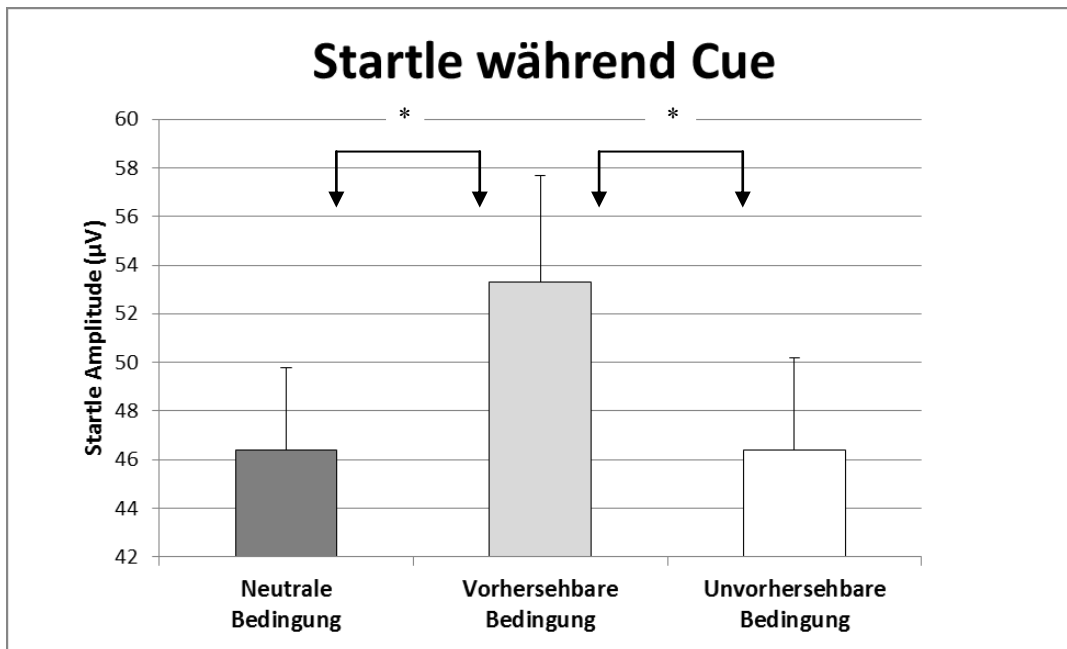


Abbildung 9: Durchschnittliche Startle Werte mit Vorwarnung (Cue) in der neutralen, vorhersehbaren und unvorhersehbaren Bedingung. Startle fällt im vorhersehbaren Intervall am stärksten aus; Signifikante Unterschiede ergeben sich zwischen der neutralen und vorhersehbaren Bedingung, sowie zwischen der unvorhersehbaren und vorhersehbaren Bedingung, *: $p < 0,001$

5.1.2.2 Startle während der ITI Phase

Im sogenannten Intertrial Interval (ITI), in dessen Verlauf dem Probanden keine Hinweise oder Vorwarnungen angezeigt werden, ergibt sich im Durchschnitt die stärkste Reaktion im unvorhersehbaren Abschnitt (siehe Abbildung 10). Während ITI wird ein signifikanter Effekt zwischen U ($M=53.7$, $SD=4.7$) und P ($M=50.2$, $SD=3.5$; $t[73]=4.4$, $p < 0.001$) deutlich.

Auch zwischen U ($M=53.7$, $SD=4.7$) und N ($M=51.2$, $SD=3.3$; $t[73]=3.4$, $p=0.01$) ergibt sich ein signifikanter Unterschied. Die Startle Reaktion weist eine höhere Amplitude in der unvorhersehbaren Bedingung auf.

Es resultieren allerdings keine signifikanten Unterschiede zwischen der neutralen und der vorhersehbaren Phase ($t[73]=-1.8$, $p=n.s.$).

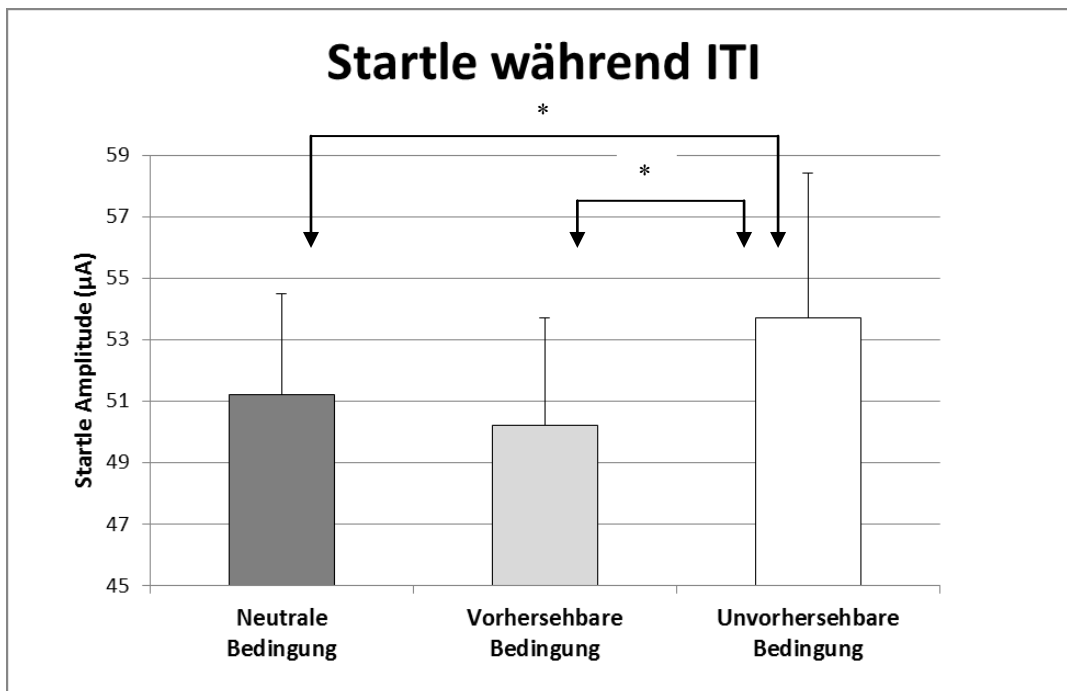


Abbildung 10: Mittelwerte der Startle Amplituden während ITI in der neutralen, vorhersehbaren und unvorhersehbaren Bedingung. Der Reflex fällt in der unvorhersehbaren Zeitspanne am intensivsten aus; Signifikante Unterschiede resultieren zwischen dem neutralen und unvorhersehbaren, wie auch zwischen dem vorhersehbaren und unvorhersehbaren Intervall, * : $p < 0,001$

5.1.2.3 Startle Werte der einzelnen Bedingungen während der Cue Präsentation im Vergleich zum Intertrial Intervall

Um die Interaktion zwischen Bedingung und Cue zu verdeutlichen, werden im Folgenden die Startle Daten von Cue und ITI im direkten Vergleich miteinander betrachtet (siehe Abbildung 11). Erfahren die Probanden die Vorwarnung für einen möglichen Stimulus, wie es in der vorhersehbaren (P) Cue Phase der Fall ist, fallen die Startle Werte höher aus als ohne sichtbaren Hinweis (ITI). Bei der isolierten Analyse von P ergeben sich deshalb im Vergleich zu ITI signifikant höhere Startle Antworten ($t[73]=4.61$, $p < 0.001$). Ähnlich signifikante Bedingungen erhält man beim Vergleich von N während Cue und ITI ($t[73]=-8.8$, $p < 0.001$). Es ergeben sich hier allerdings umgekehrte Verhältnisse. Im neutralen Abschnitt werden verglichen mit Cue ($M=46.4$, $SD=3.4$) durchschnittlich höhere Startle Werte während der ITI Phase ($M=51.2$, $SD=3.3$) erreicht. Bei U wird dieser signifikante Interaktionseffekt noch deutlicher. Hier fällt der Reflex bei ITI signifikant größer aus als in Cue ($t[73]=-10.3$, $p < 0.001$).

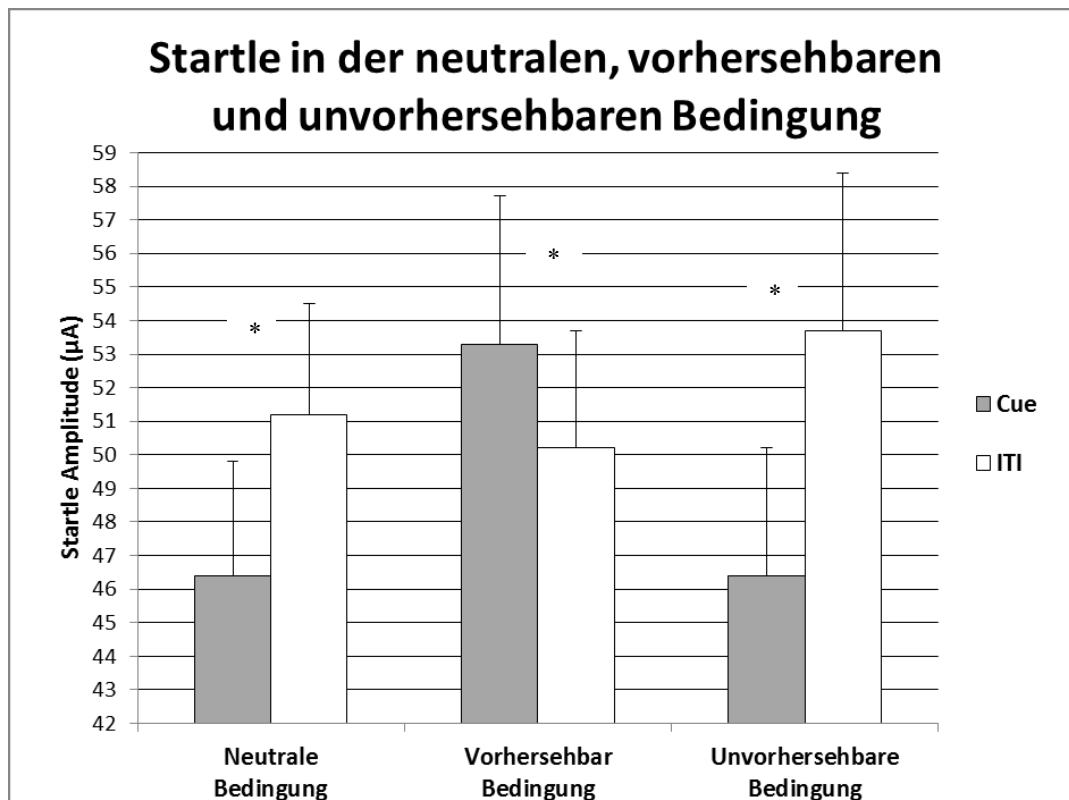


Abbildung 11: Durchschnittliche Startle Amplituden während Cue und dem Intertrial Interval (ITI) in der neutralen, vorhersehbaren und unvorhersehbaren Bedingung. Signifikante Unterschiede lassen sich bei allen Bedingungen zwischen ITI und Cue feststellen, * : $p < 0,001$

Die beschriebenen Startle Statistiken bestätigen die erste Hypothese. Das Paradigma übt auf psychophysiologischer Ebene einen Effekt auf das Angstverhalten aus. Die Auswertung der Fragebögen und des Ratings mittels SAM Test (siehe unten) bestätigen darüber hinaus einen Einfluss auf das subjektive Empfinden.

Auf welche Weise tDCS seine Wirkung entfaltet wird dabei noch nicht ersichtlich.

Im Allgemeinen lassen sich noch keine direkten Auswirkungen von tDCS auf die Startle Daten erkennen (siehe oben). Zwischen den drei unterschiedlichen Stimulationsarten (Sham, anodale und kathodale Stimulation) zeigen sich geringfügige Veränderungen und auch Startle weist unabhängig von der Stimulation tendenziell ähnliche Werte auf (siehe Abbildung 12).

Die Forschungsergebnisse der Post-hoc Tests im folgenden Kapitel machen jedoch deutlich, dass die Gleichstromstimulation durchaus eine signifikante Rolle spielt.

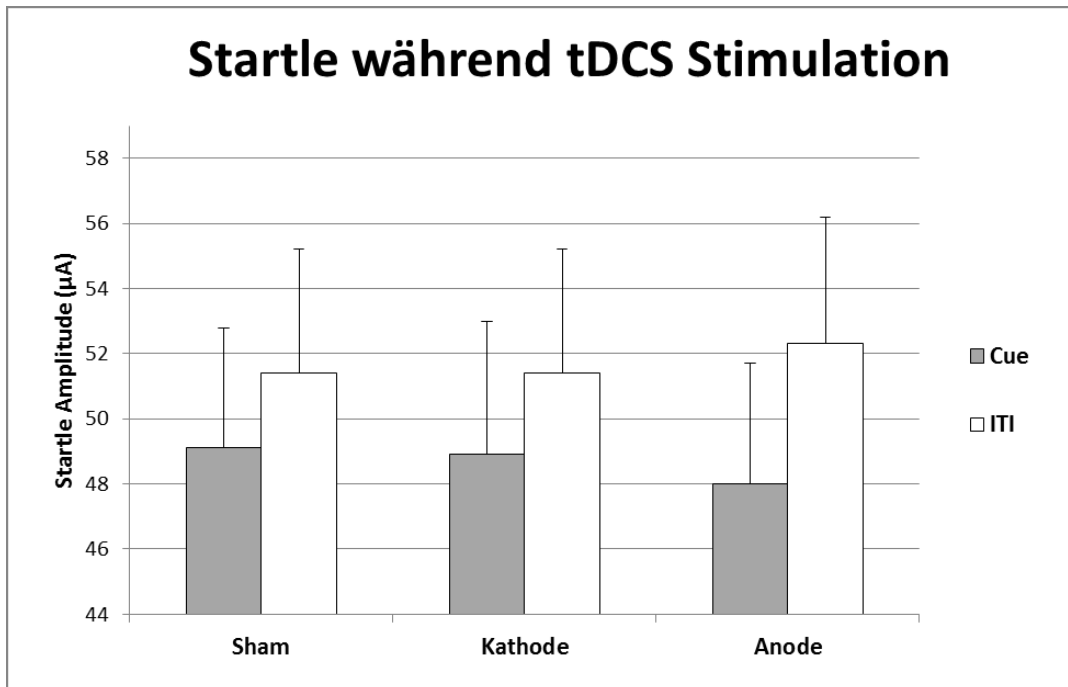


Abbildung 12: Startle Reaktionen mit (Anode/Kathode) und ohne Stimulation (Sham) in Cue und ITI. Die Werte geben Durchschnittswerte unabhängig von den drei Bedingungen (vorhersehbar/unvorhersehbar/neutral) an

5.2 Wirkung von tDCS auf „sustained fear“ und „phasic fear“

Die Signifikanz der tDCS Wirkung bestätigt sich bei der Analyse der Startle Reaktion von „sustained fear“. Hier lässt sich eine Modifikation durch anodale Stimulation nachweisen.

Für die Werte von „sustained fear“ und „phasic fear“ lässt sich dabei ein signifikanter Haupteffekt für den Faktor Bedingung feststellen ($F[1,71]=23.2$, $p < 0.0001$). Generell bestätigt sich hier die signifikante Interaktion zwischen Bedingung \times tDCS ($F[2,71]=3.29$, $p < 0.05$).

Die Startle Amplituden unterscheiden sich somit in Bezug auf die Bedingung und sind davon abhängig, ob „sustained“ oder „phasic fear“ ausgelöst wird. Es wird deutlich, dass die Gleichstromstimulation einen signifikanten Einfluss auf die Startle Reaktion hat. Die Vergleichskombinationen in darauffolgenden Post-hoc Tests ergeben eine signifikante Wirkung von tDCS auf „sustained fear“.

Zur Untersuchung von „sustained fear“ werden Startle Amplituden während ITI und Cue in der unvorhersehbaren Bedingung (U) verglichen (U ITI – U Cue).

Im Vergleich zur Sham Gruppe (M=5.3, SD=5.6) weist der „sustained fear“ Parameter einen signifikanten Anstieg in der anodalen Gruppe auf (M=9.5, SD=5.0; $t[45]=-2.7$, $p < 0.05$). Diese Signifikanz bezieht sich lediglich auf die anodale Stimulation. Weder der Vergleich von Sham und kathodale ($t[49]=-1.02$, $p=n.s.$), noch die kathodale und anodale Stimulation ($t[48]=-1.4$; $p=n.s.$) zeigen signifikante Werte.

Mit dem Hintergrund der Definition von „sustained fear“ als die Differenz der Startle Werte kann der Effekt von tDCS durch anodale Stimulation grafisch dargestellt werden (Abbildung 13). Bei anodaler Stimulation ist die Differenz der durchschnittlichen Startle Amplituden höher als bei der Sham Bedingung. Für beide Bedingungen ergibt sich in der ITI Phase eine sichtbar stärkere Reaktion als bei Cue. Deutlicher zeichnet sich dieser Unterschied allerdings bei anodaler Stimulation ab. Anhand dessen lässt sich die Signifikanz der tDCS Wirkung erkennen.

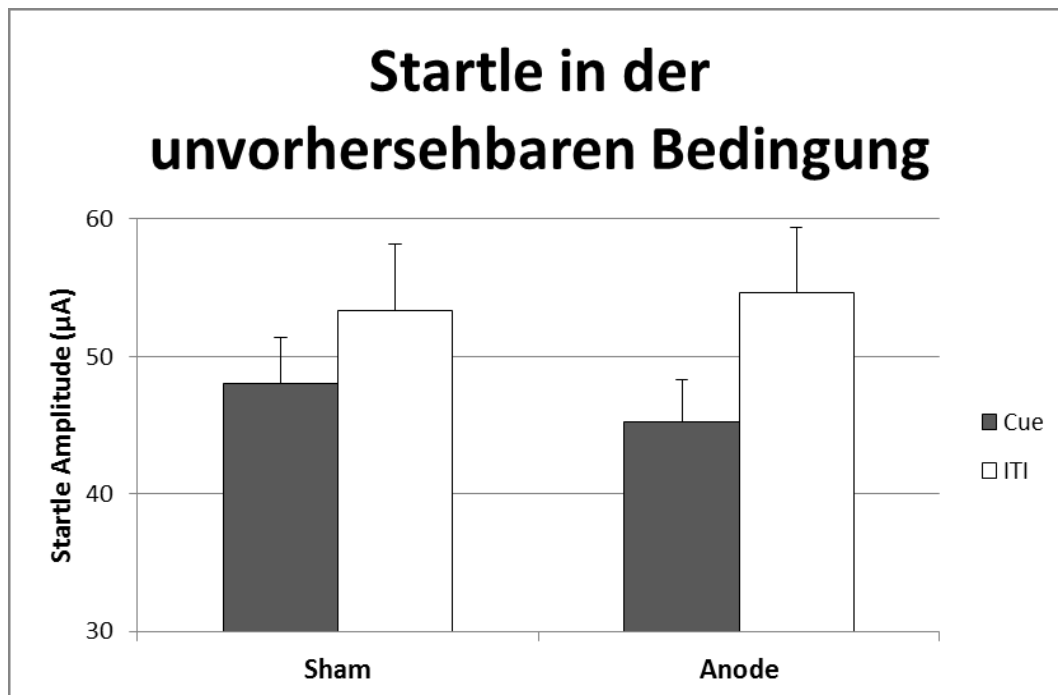


Abbildung 13: Startle Reaktionen der unvorhersehbaren Bedingung anodaler Stimulation im direkten Vergleich zur Pseudostimulation

Als direkten Vergleich werden die Startle Amplituden der vorhersehbaren Bedingung aufgeführt (Abbildung 14). Mit Hilfe dessen kann „phasic fear“ analysiert werden. Eine Gegenüberstellung der Amplituden während ITI und Cue in der vorhersehbaren Bedingung (P) definieren dabei „phasic fear“ (P Cue – ITI P).

Hier ergibt sich keine signifikante Wirkung für tDCS. Weder beim Vergleich der kathodalen ($t[49]=-1.07$, n.s.) und anodalen ($t[45]=0.45$, n.s.) Stimulation mit der Sham Bedingung, noch bei der direkten Gegenüberstellung von kathodaler und anodaler Stimulation ($t[48]=1.6$, n.s.). Es resultiert kein Einfluss von tDCS auf „phasic fear“.

Beim Vergleich mit „sustained fear“ fällt die Differenz der Startle Reaktionen zwischen Stimulation und Pseudostimulation deutlich geringer aus (siehe Abbildung 13 und 14).

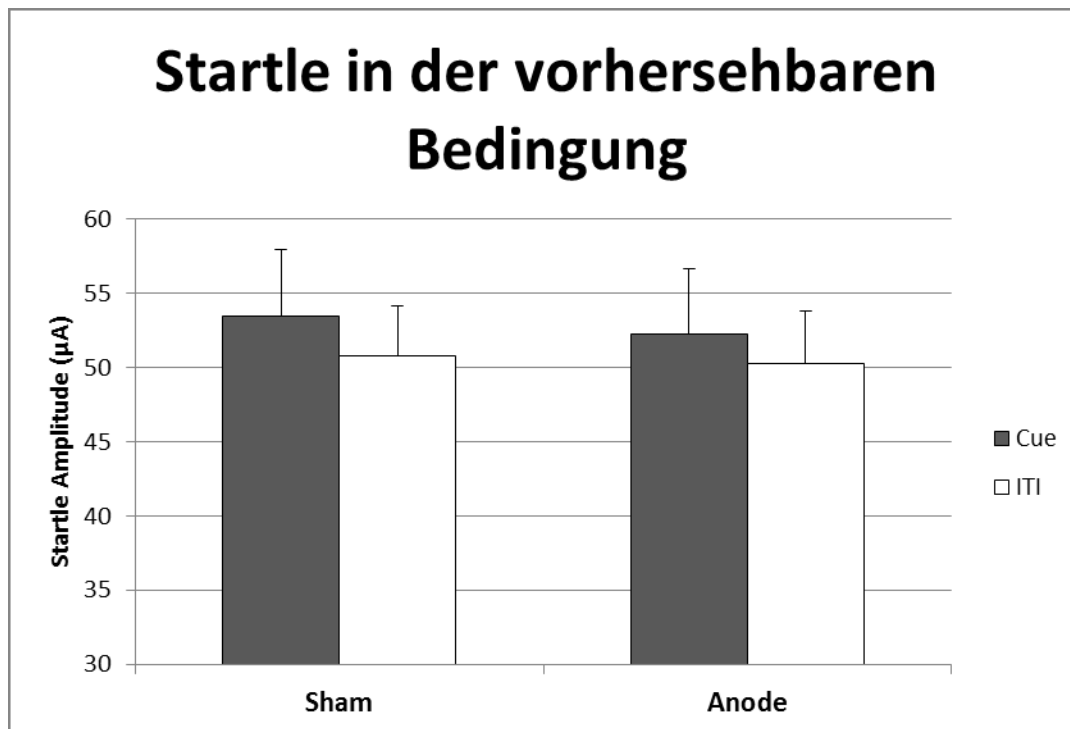


Abbildung 14: Durchschnittliche Startle Amplituden der unvorhersehbaren Bedingung ohne Stimulation (Sham) und mit anodaler Stimulation

Zur Ermittlung der genannten Ergebnisse wurde eine Varianzanalyse mit den Zwischensubjektfaktoren anodale und kathodale Gleichstromstimulation, sowie der Pseudostimulation durchgeführt.

Tabelle 3: Berechnete Durchschnittswerte von „sustained fear“ ($U \cdot (ITI - Cue)$) und „phasic fear“ ($P \cdot (Cue - ITI)$) in der Pseudostimulation (Sham), anodaler und kathodaler Stimulation; die Werte in Klammern geben die Standardabweichungen an

	Sham	Kathodal	Anodal
„Sustained fear“	5.3 (5.6)	7.1 (6.8)	9.5 (5.0)
„Phasic fear“	2.7 (6.1)	4.5 (5.8)	1.9 (5.3)

Die Einflussnahme der Gleichstromstimulation lässt sich somit bestätigen. Die zweite Hypothese tDCS moduliere „sustained fear“ wurde dementsprechend verifiziert.

5.3 Subjektive Daten

5.3.1 Auswertung des STAI-X1

Im Stai zeigt sich ein höchst signifikanter Haupteffekt für den abhängigen Innersubjektfaktor Zeitpunkt ($F[1,71]=37.7$, $p < 0.001$).

Es wird allerdings kein Haupteffekt für die tDCS Stimulation ($F[2,71]=1.09$, $p=0.34$) nachgewiesen und auch bei Betrachtung der Zwischensubjekteffekte ergibt sich keine signifikante Interaktion zwischen Zeitpunkt x tDCS Stimulation ($F[2,71]=0.15$, $p=0.86$).

Die Versuchspersonen geben nach dem Versuch signifikant höhere Werte im STAI-X1 Fragebogen an als vor dem Versuch. Die folgende Tabelle zeigt die Mittelwerte der ausgewerteten Fragebögen. Eine höhere Punktzahl weist auf eine stärkere Anspannung und Aufregung hin. Verglichen mit den Summenwerten vor dem Versuch ergeben sich anschließend höhere Zahlenwerte.

Tabelle 4: Summenmittelwerte der Punktezahlen im STAI X1 vor und nach dem Versuch; Der Wert in Klammern gibt die Standardabweichung an

	Sham	Kathodal	Anodal
Vor dem Versuch	34.9 (6.2)	32.9 (4.7)	34.3 (5.4)
Nach dem Versuch	42.3 (10.1)	39.1 (9.4)	41.9 (11.9)

5.3.2 Auswertung des PANAS

Bei der Auswertung des PANAS zeichnet sich ein signifikanter Haupteffekt für den abhängigen Faktor Valenz ($F[1, 69]=325, p < 0.001$) ab.

Aus dem Test der Zwischensubjekteffekte resultiert allerdings kein Haupteffekt für tDCS ($F[2,69]=2.4, p=0.1$). Eine signifikante Wechselwirkung ist weder zwischen Zeitpunkt und tDCS ($F[2,69]=0.71, p=0.5$), noch zwischen Valenz und Stimulation ($F[2,69]=1.12, p=0.33$) feststellbar. Ein signifikanter Haupteffekt für den Zeitpunkt der Erfassung des Fragebogens bleibt ebenfalls aus ($F[1,69]=0.27, p=0.6$). Hervorheben lässt sich bei den zweifaktoriellen Varianzanalysen eine signifikante Interaktion zwischen Valenz×Zeitpunkt ($F[1,69]=56.5, p < 0.001$). Die dreifaktorielle Analyse zwischen Valenz x Zeitpunkt x tDCS Stimulation ergibt keine signifikanten Wechselwirkungen ($F[2,69]=0.55, p=0.58$).

Bei Betrachtung der Ergebnisse wird deutlich, dass tDCS keinen Einfluss auf den bewerteten PANAS Fragebogen nimmt. In der durch Selbstbeurteilung ermittelten temporären Gefühlslage hat sich somit infolge einer Hirnstimulation nichts verändert. Es spielt dennoch eine signifikante Rolle, ob der positive und negative Affekt vor oder nach dem Paradigma gewertet werden. Zur genaueren Analyse dieses Effekts wurden weitere t-Tests berechnet.

Tabelle 5: Durchschnittliche Werte des positiven und negativen Affekts des PANAS vor/nach dem Versuch; die Standardabweichungen sind hinter den PANAS Ergebnissen beschrieben

		Sham	Kathodal	Anodal
Positiver Affekt	Vor dem Versuch	18.8 (5.6)	21.1 (5.6)	21.3 (6.4)
	Nach dem Versuch	14.9 (6.9)	18.2 (7.3)	19.3 (7.8)
Negativer Affekt	Vor dem Versuch	1.4 (1.6)	1.9 (2.2)	2.3 (2.6)
	Nach dem Versuch	5.1 (4.8)	4.5 (4.4)	6.2 (7.3)

In diesem Post-hoc Test werden positiver und negativer Affekt vor und nach dem Versuch miteinander verglichen. Es zeigt sich, dass der positive Affekt signifikant abnimmt ($t[71]=5.3$, $p < 0.001$), während der negative Affekt ($t[71]=-5.5$, $p < 0.001$) zunimmt. Nach dem Versuch ordnen die Probanden demnach den negativen Affekten höhere Werte zu und stufen die positiven Affekte niedriger ein als vor dem Versuch. Die Gerade, die die positiven Affekte beschreibt, sinkt (siehe Abbildung 15), während die Gerade des negativen Affekts verglichen zum Zeitpunkt nach dem Versuch deutlich ansteigt (siehe Abbildung 16). Bei Betrachtung der folgenden Abbildungen gilt es vor allem den annähernd äquivalenten Verlauf der drei aufgeführten Linien hervorzuheben. Hier wird deutlich, dass unabhängig von der Stimulation der Effekt tendenziell derselbe ist, was die fehlende Signifikanz von tDCS beschreibt (siehe oben). Die Linien weisen dennoch keine Parallelität auf. Die Schnittstellen

veranschaulichen die signifikante Interaktion zwischen Valenz und Zeitpunkt (siehe oben).

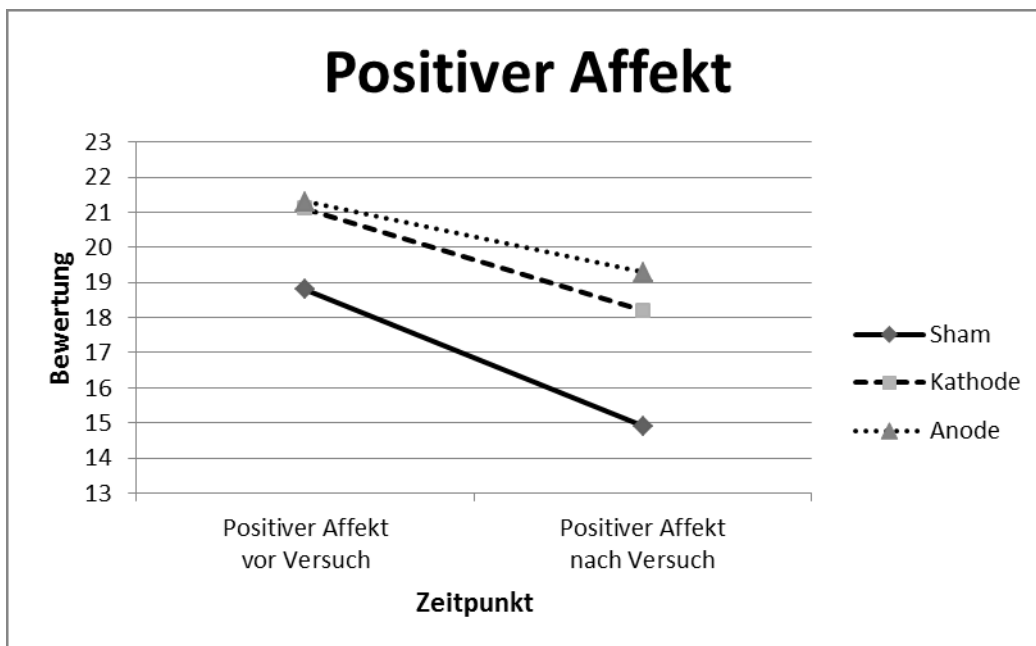


Abbildung 15: Die Bewertung des PANAS: Positiver Affekt vor dem Versuch im Vergleich zum Zeitpunkt nach dem Versuch in den drei Stimulationsgruppen

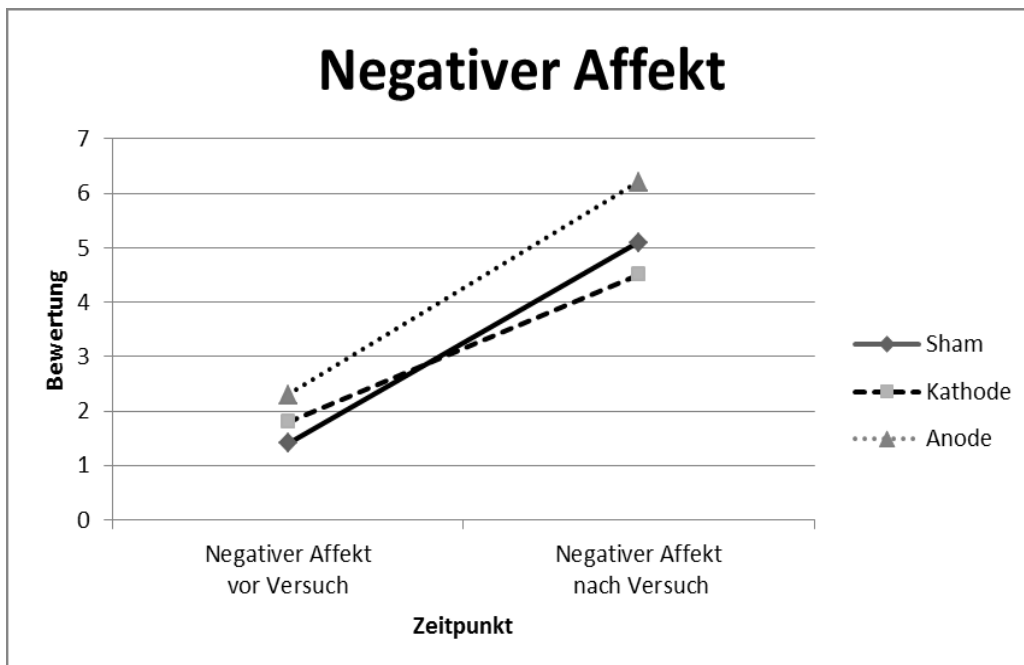


Abbildung 16: Die Bewertung des PANAS: Negativer Affekt vor dem Versuch verglichen zum Zeitpunkt nach dem Versuch in den unterschiedlichen Stimulationsbedingungen (Sham: keine Stimulation, Kathode: kathodale Stimulation, Anode: anodale Stimulation)

5.3.3 Das Rating mittels SAM-Test

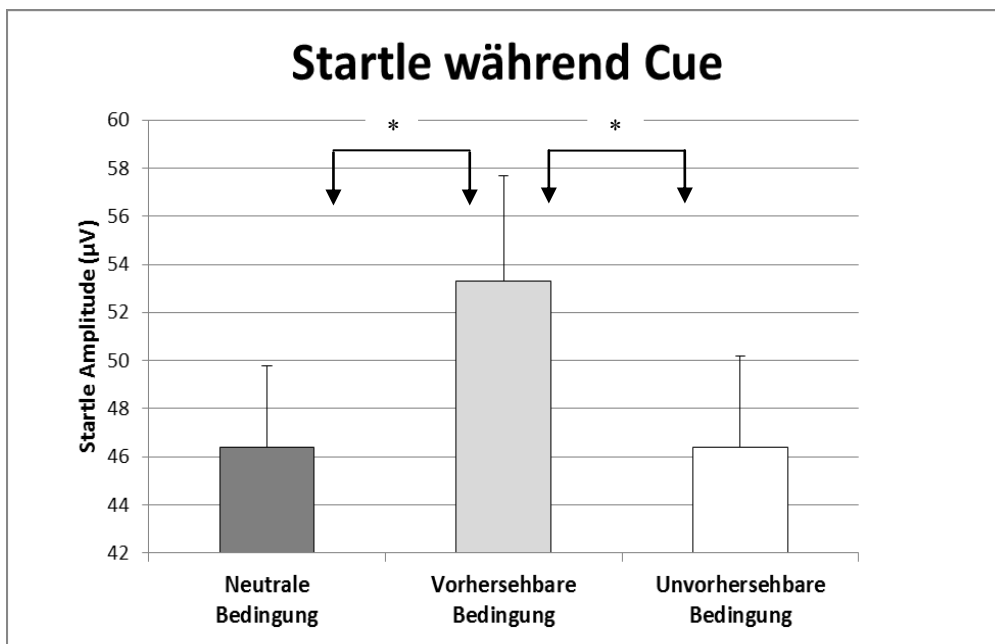


Abbildung 17: Durchschnittliche Startle Reaktionen in den drei Bedingungen neutral, vorhersehbar und unvorhersehbar; signifikante Unterschiede zwischen der neutralen und vorhersehbaren Bedingung, sowie zwischen der unvorhersehbaren und vorhersehbaren Bedingung, *: $p < 0,001$

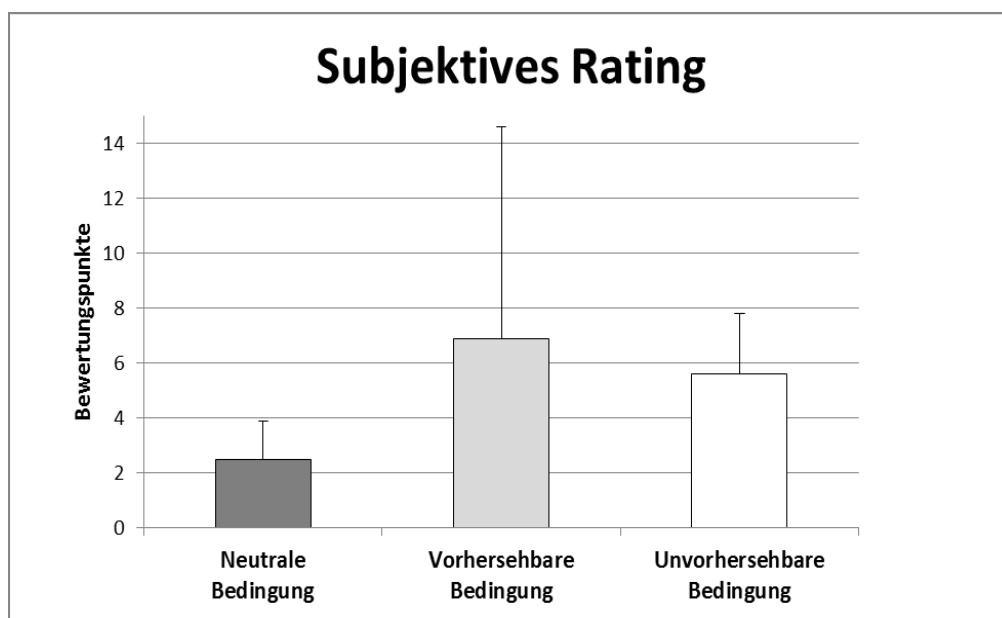


Abbildung 18: Mittelwerte des retrospektiv durchgeführten SAM Tests in der neutralen, vorhersehbaren und unvorhersehbaren Bedingung

Ein Rating aller Versuchspersonen mittels SAM (Self-Assessment Manikin)-Test wurde zum Vergleich der drei Bedingungen vorhersehbar, neutral und unvorhersehbar durchgeführt. Dabei zeigt sich ein signifikanter Haupteffekt für die abhängige Variable Bedingung ($F[1,71]=49.6$, $p < 0.001$). Für die tDCS Stimulation ergibt sich kein Haupteffekt ($F[2,71]=0.98$, $p=0.38$). Beim Vergleich der drei unterschiedlichen Stimulationsgruppen erweist sich die Interaktion Bedingung \times tDCS ($F[2,71]=1.7$, $p=0.2$) als nicht signifikant.

Eine Abhängigkeit des Ratings zu den einzelnen Bedingungen wurde damit bestätigt. Wie in Abbildung 18 deutlich wird, erhält das vorhersehbare Intervall durchschnittlich die höchste und die neutrale Phase die niedrigste Punktzahl im SAM Test.

Die Signifikanz des Haupteffekts Bedingung bestätigt sich bei Betrachtung der Startle Reaktion in der Cue Phase (siehe Abbildung 17). Startle ist in der vorhersehbaren Phase am stärksten ausgeprägt (siehe 5.1.2.1 Startle während der Cue Präsentation). Dies wird an einer Steigerung der inneren Anspannung deutlich. Entsprechend den durchschnittlichen Startle Amplituden wird im retrospektiven SAM Rating die vorhersehbare Bedingung mit der höchsten Punktzahl bewertet (siehe Abbildung 18). Die neutrale Phase werten die Probanden mit der niedrigsten Bewertungseinheit. Eine niedrige Amplitudenhöhe der Startle Reaktion bekräftigt wiederum geringe Arousal Werte.

Wenn es aber darum geht die drei Bedingungen zu bewerten, hat die Gleichstromstimulation keinen signifikanten Einfluss auf das subjektive Empfinden (siehe Abbildung 19).

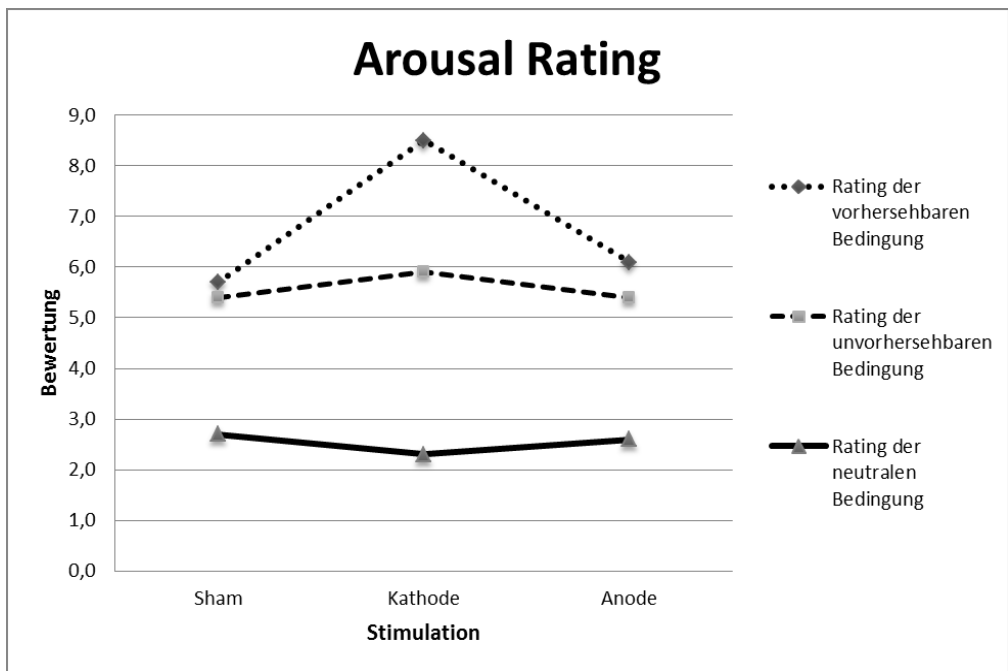


Abbildung 19: Das durchschnittliche Rating im SAM Test in den drei Stimulationsarten. Sham: keine Stimulation, Kathode: kathodale Stimulation, Anode: anodale Stimulation

Tabelle 6: Das Rating der Versuchspersonen während der drei Bedingungen mit/ohne Stimulation (Sham, kathodal, anodal); die Standardabweichungen sind dahinter angegeben

	Sham	Kathodal	Anodal
Rating Vorhersehbare Bedingung	5.7 (2.0)	8.6 (12.4)	6.1 (2.0)
Rating Neutrale Bedingung	2.7 (1.5)	2.3 (1.0)	2.6 (1.7)
Rating Unvorhersehbare Bedingung	5.4 (1.7)	5.9 (2.2)	5.4 (2.6)

6 DISKUSSION

Hauptziel der Studie war es zum einen die Wirkung einer Gleichstromstimulation nachzuweisen und zum anderen den Aufbau des Paradigmas zur Analyse des Angstverhaltens zu bestätigen. Dafür wurden zwei Hypothesen aufgestellt. Hypothese eins besagt, dass das Paradigma auf subjektiver und psychophysiologischer Ebene „phasic“ und „sustained fear“ auslöst. Hypothese zwei beschäftigt sich mit dem Thema tDCS und beinhaltet die Aussage Gleichstromapplikation moduliere „phasic“ und „sustained fear“. Der an gesunden Probanden durchgeführte Versuch ergab die Wirksamkeit einer transkraniellen Gleichstromstimulation unter bestimmten Bedingungen. Die Wirkung des Paradigmas ließ sich dabei ebenfalls verifizieren.

6.1 Paradigma

Das nach Vorbild Grillons konzipierte Verfahren bestätigte sich als reliable Methode zur Untersuchung von Angst und Furcht.

Während „phasic fear“ bei vorhersehbaren Ereignissen ausgelöst wurde, evozierte ein unvorhersehbares Geschehen den Zustand von „sustained fear“ (Schmitz and Grillon, 2012, Gorka et al., 2015). Die drei Bedingungen des NPU-Tests ermöglichten es entsprechende Rahmenbedingungen zu schaffen.

Durch die stetige Kombination der roten Kugel, dem konditionierten Reiz, mit dem weiblichen Schrei, dem unkonditionierten Stimulus, wurde eine derartige vorhersehbare Situation geschaffen. Die Probanden wurden auf den zu erwartenden aversiven Reiz, dem weiblichen Schrei, vorbereitet, sodass zu diesem Zeitpunkt „phasic fear“ entstand. Durch die Präsentation des Schreis ohne jegliche Vorwarnung ergab sich eine unvorhersehbare Situation für die Versuchsteilnehmer. Aufgrund der Ungewissheit über das Auftreten eines möglichen Schreis entwickelten sich eine gesteigerte Aufmerksamkeit und eine persistierende emotionale Anspannung. Die zeitliche Unvorhersehbarkeit, also nicht zu wissen wann der Stimulus auftreten wird, erzeugte eine gesteigerte Wachsamkeit (Shankman et al., 2014). Durch diese anhaltende Angst wurde

ein Zustand von „sustained fear“ hervorgerufen.

Anhand der neutralen Phase konnte die Angst und Furcht Reaktion zwischen den Bedingungen verglichen und beurteilt werden.

Dementsprechend ergaben sich signifikante Unterschiede der Startle Reaktion abhängig von der Bedingung und davon ob dem Probanden eine Warnung angezeigt wurde. Maßgebend war, ob der Stimulus vorhersehbar war oder nicht. Die Interaktion zwischen den Variablen Bedingung und Cue wurde in Post-hoc Tests deutlich.

Wie zu erwarten zeigten sich bei den Intervallen mit Vorwarnung am Computer die höchsten Startle Amplituden, wenn der aversive Stimulus vorhersehbar (P) war. Bereitet also der konditionierte Reiz (roter Kreis) die Probanden auf den Schrei vor, folgte die verhältnismäßig stärkste Startle Antwort. Gemessen an der neutralen (N) und unvorhersehbaren (U) Zeitspanne bestätigte sich dies mit signifikanten Relationen. Dementsprechend machten die Differenzen deutlich, dass die stärkste Reaktion phasischer Angst bei vorhersehbaren Bedingungen zustande kam. „Phasic fear“ wurde deshalb mit der Steigerung der Startle Reaktion von ITI zu Cue in der vorhersehbaren Bedingung ermittelt (P Cue – ITI P). Dies stimmt weitgehend mit Studien von Grillon, in denen ein ähnliches Paradigma angewandt wurde, überein (Grillon et al., 2006, Schmitz and Grillon, 2012).

Gab es keinerlei Vorankündigung für den Schrei (ITI), wurde der stärkste Startle Reflex in der unvorhersehbaren Bedingung (U) ausgelöst. Der Vergleich zur neutralen (N) und vorhersehbaren Situation (P) lieferte signifikante Unterschiede zu U. Ein relevanter Unterschied zwischen N und P blieb dabei aber aus. War kein Schrei zu erwarten, ließ die innere Anspannung bei den Probanden nach. Diese Situation ergab sich sowohl in der neutralen Phase, als auch in der vorhersehbaren Bedingung, in der ein Schrei nur nach Vorankündigung auftrat. In beiden Phasen fühlten die Teilnehmer/-innen sich gleichermaßen sicher, wodurch der geringe Unterschied zwischen diesen Intervallen erklärt werden kann. „Sustained fear“ wurde durch den Vergleich der

Startle Amplituden während ITI und Cue in der unvorhersehbaren Bedingung ermittelt (U ITI – Cue U) (Schmitz and Grillon, 2012).

Grillon beschrieb 2009 eine gesteigerte Angstsensitivität im Hinblick auf Unvorhersehbarkeit, vor allem bei Patienten mit Angststörungen. Eine Versuchsreihe mit Patienten, die an einer posttraumatischen Belastungsstörung litten, zeigte, dass sie auf unvorhersehbare aversive Ereignisse (ITI U) mit einem gesteigerten „sustained fear“ Parameter reagierten. Auf unmittelbar bevorstehende Bedrohungen (Cue P) wie bei physischer Angst wiesen sie jedoch im Vergleich zu gesunden Versuchsteilnehmern ein physiologisches Verhaltensmuster auf. Unvorhersehbare Gefahren löste eine Unsicherheit in den Patienten aus, sodass diese eine erhöhte Sensibilität dafür entwickelten. Die Kontrollgruppe zeigte in der Studie sogar umgekehrte Verhältnisse. Die höchste Reaktion bei den hinweisfreien Intervallen war hier in P festzustellen. Als Erklärung wurde auf eine zu geringe Aversivität des Reizes geschlossen (Grillon et al., 2009). Die Ergebnisse des vorliegenden Versuchs zeigen allerdings deutlich, dass auch bei gesunden Probanden ein menschlicher Schrei als aversiver Stimulus ausreicht, um „sustained fear“ auszulösen. Bestätigt werden kann dies durch die Tatsache, dass, wie bei den PTSB Patienten, die stärkste Reaktion in der unvorhersehbaren Bedingung feststellbar war.

In Nelsons Studie wurden neben der Aufnahme der Startle Amplituden während des NPU-Tests auch die durch Startle ausgelösten EEG Daten ausgewertet. Dabei bestärkte sich die Annahme, dass durch den Reflex ereignisabhängige EEG Potentiale ausgelöst wurden. Das wellenförmige Potential N100 war speziell bei unvorhersehbaren Reizen erhöht. Dies bewies speziell die gesteigerte Achtsamkeit gegenüber unvorhergesehenen Bedrohungen und bestätigte allgemein die erfolgreiche Wirkung des Paradigmas auf die Probanden. (Nelson et al., 2015).

Dieselben Ergebnisse beschrieben Gorka und Mitarbeiter (Gorka et al., 2015). Sie stellten eine gesteigerte Empfindlichkeit bei psychopathologischen Erkrankungen gegenüber unvorhersehbaren Stimuli fest. Probanden mit Panikstörungen reagierten empfindlicher auf unvorhersehbare Bedrohungen

und diese schwächte sich nach anfänglicher Habitationsphase langsamer ab. Eine mangelnde oder verringerte Adaption auf den Startle Reiz wird als Hinweis auf eine erhöhte Vigilanz und anhaltende Wachsamkeit verstanden (Oken et al., 2006). Der Vergleich mit gesunden Probanden ergab für U und P dieselben Reaktionstendenzen, allerdings in deutlicherer Ausprägung. Eine Assoziation zwischen einer erhöhten Sensibilität gegenüber unvorhersehbaren Ereignissen und zahlreichen Angststörungen, erkannte er bereits in früheren Versuchen. Nicht zu wissen ob und wann ein Stimulus präsentiert wird, bedeutete für die Patienten eine extreme Stresssituation, in der sie eine gesteigerte Reaktion anhaltender Angst („sustained fear“) erfuhren (Shankman et al., 2014).

Allgemein fand das Paradigma in zahlreichen Versuchen Grillons Anwendung (2008). Die vorliegenden Startle Daten stehen mit diesen Ergebnissen in Einklang. Wie im durchgeführten Versuch wurde eine Abhängigkeit der Startle Amplituden in Bezug auf die Bedingung deutlich. Je nachdem, ob der aversive Reiz im vorhersehbaren, unvorhersehbaren oder neutralen Abschnitt ausgelöst wurde, folgten unterschiedlich starke Startle Reaktionen. Zudem wurde eine signifikante Interaktion zwischen Bedingung und Cue erkennbar. Wie bereits erwähnt waren die Startle Werte in P signifikant höher als bei U und N. Im Gegensatz zum vorliegenden Versuch wurde in ITI eine lineare Steigerung der Reaktion von N zu P zu U beschrieben. Eine vorhersehbare Situation hat einen stärkeren anxiogenen Effekt als eine neutrale, ist allerdings weniger angstausslösend als U (Marlin, 1981). Obwohl in der aktuellen Studie keine Signifikanz zwischen N und P erkennbar war, resultierte wie bei Grillon die höchste Amplitude in der unvorhersehbaren Bedingung (U). Der Grund für die unterschiedlichen Startle Amplituden zwischen N und P war laut Grillon die starke Reizung in ITI U. Durch diese entstand eine erhöhte Aufmerksamkeit und Nervosität, sodass auch auf vorhersehbare Stimuli eine verstärkte Reaktion folgte. Bei Nelson und Mitarbeiter konnte dieser lineare Anstieg allerdings auch nicht wiederholt werden. Genau wie im vorliegenden Versuch blieb der signifikante Unterschied zwischen N und P während ITI aus (Nelson et al., 2015).

In dem Entwurf des NPU-Tests von Schmitz und Grillon (2012) liegen die

Startle Ergebnisse allgemein nochmal zusammengefasst vor. Demnach war Startle in P während der Cue Phase durchschnittlich höher als in ITI. Auch in ITI ergaben sich wiederum Startle Daten wie im vorliegenden Versuch. Hier war Startle in der unvorhersehbaren Bedingung höher als in der neutralen. Am deutlichsten zeigten sich die Startle Daten in der unvorhersehbaren Bedingung. Dies bestätigt erneut die aktuellen Startle Ergebnisse. Der NPU-Test ist somit zur Untersuchung des Angstverhaltens geeignet und löst auf psychophysiologischer Ebene sowohl „phasic“ als auch „sustained fear“ aus.

6.2 tDCS

Mit Hilfe des Paradigmas wurde die Wirkung von tDCS auf zwei unterschiedliche Formen der Angst erforscht. Unter kontrollierten Bedingungen wurden kurzdauernde („phasic fear“) und langandauernde („sustained fear“) Angstreaktionen wissenschaftlich analysiert und quantifiziert. Es konnte dabei ein signifikanter Effekt der anodalen Stimulation auf „sustained fear“ nachgewiesen werden.

Den Ergebnissen zufolge verringerte sich „sustained fear“ bei anodaler Stimulation. Als Stimulationsort wurden Strukturen angestrebt, die bei der Entstehung und Regulation von Angst beteiligt sind.

Die Gleichstromstimulation zielte deswegen auf eine Beeinflussung von Bereichen der Amygdala, dem PFC, wie auch des ACCs ab.

Vor allem die anatomischen und funktionellen Verbindungen zwischen PFC und Amygdala spielen eine wichtige Rolle. Dies steht in Einklang mit zahlreichen Studien, die diese Region als zentralen Angriffspunkt für die Angst- und Emotionsregulation identifizierten (Wager et al., 2008, Sotres-Bayon and Quirk, 2010, Ray and Zald, 2012, Eden et al., 2015).

Verschiedene Anteile des PFCs weisen derartige Verknüpfungen auf. Ein regulatorischer Einfluss des orbitofrontalen (OFC) und des medialen Abschnitts wurde nachgewiesen (Kalin and Shelton, 2003, Fox et al., 2010). Obwohl der dorsolaterale Teil (DLPFC) vor allem an kognitiven Prozessen beteiligt ist, wurde immer häufiger auch ein relevanter Einfluss in der Angstregulation in

Erwägung gezogen (Gray et al., 2002, Ochsner et al., 2002). Obgleich keine direkte anatomische Verbindung zur Amygdala besteht, stand eine wechselseitige Verknüpfung zum OFC und medialen PFC als regulatorischer Mechanismus zur Diskussion (Meyer-Lindenberg et al., 2005).

Die Wechselwirkung zwischen PFC und der Amygdala könnte dementsprechend auch der Grund für die tDCS Wirkung auf „sustained fear“ sein. Die anodale Stimulation bewirkte eine Erregbarkeitsteigerung der kortikalen Nervenzellen im PFC (Nitsche et al., 2008). Durch diesen exzitatorischen Effekt wurden regulatorische Nervenbahnen der Amygdala angeregt. Die Folge war eine Beeinflussung von Emotionen, wie „sustained fear“. Es resultierten veränderte Startle Reaktionen im Vergleich zur Sham-Kontrollgruppe.

Denselben Erklärungsansatz lieferte DeRubeis 2008. Eine erhöhte Amygdala-Aktivität in Folge verringerter Kontrollmechanismen durch den PFC führte zu einer mangelnden Emotionsregulation. Dies zeigte sich bei depressiven Patienten. Über neuronale Beziehungen sorgte eine Aktivierung des OFC beziehungsweise medialer Strukturen des PFC zu einer hemmenden Wirkung auf die Amygdala und damit auf die emotionale Reaktivität. Demnach litten depressive Menschen an einer herabgesetzten Kontrolle der Amygdala als Folge einer veränderten oder verringerten Funktion des Präfrontalen Cortex. Auch andere Strukturen, die an kognitiven Mechanismen beteiligt sind, wiesen eine verringerte Aktivität auf. (DeRubeis et al., 2008).

Ochsner und seine Mitarbeiter bestätigten eine signifikante Korrelation zwischen einer gesteigerten Aktivität des OFCs und einer Verringerung der Aktivität der Amygdala (2004). In der Folge zeigten die Probanden geringere Anzeichen negativer Emotionen. Eine Verbindung zwischen orbitofrontalem Komplex und dem BNST ließ sich auch bei Fox 2010 nachweisen. Nach einer Hirnstimulation des PFC bei Affen erwiesen sich der Glucosestoffwechsel in Regionen der Amygdala und des BNST als stark reduziert. Daraus resultierte ein vermindertes Angstverhalten, was im Versuchsverlauf bestätigt wurde (Fox et al., 2010).

Weitere Untersuchungen demonstrierten Auswirkungen des medialen PFC auf

die Angstreaktion. In Tierversuchen zeigte Milad (2004) beispielsweise eine Veränderung der neuronalen Aktivität des medialen PFC nach der Konditionierung auf akustische Stimuli. Er zog deshalb den Schluss, dass ein Zusammenhang zwischen dieser Region und der Emotionsverarbeitung existiere.

Grays Versuche deuteten auf einen Effekt des dorsolateralen PFC auf die Emotionsregulation und Angst hin (2002). Kalin und Shelton führten dies allerdings vielmehr auf eine bidirektionale Verknüpfung mit dem limbischen System zurück, zu dem Amygdala, Hippocampus und spezifische Hirnstammareale zählen. Außerdem stand die Interaktion mit dem OFC in der Diskussion die Verbindung zur Emotionsregulation zu sein (2003).

Eine anodale Wirkung auf den PFC zeigte sich auch bei Pena-Gomez und Mitarbeitern (2011). Die Probandinnen werteten nach einer 20-minütigen Stimulation mit 1 mA über dem linken DLPFC negative Emotionsbilder als weniger negativ. Der DLPFC ist ein Bereich, der einen entscheidenden Einfluss auf die kognitive Kontrolle emotionaler Mechanismen nimmt (Ochsner and Gross, 2005). Nach Pena-Gomez aktivierte eine Stimulation des Cortex neuronale Projektionen zur Steigerung der zielgerichteten Aufmerksamkeit. Diese konkurrierten beziehungsweise reduzierten möglicherweise andere emotionsorientierte Prozesse. Im Ergebnis spiegelte sich dies in verminderten Werten bei emotionalen Ratings (Pena-Gomez et al., 2011). Derselbe Erklärungsansatz könnte auf den vorliegenden Versuch zutreffen. Die anodale Stimulation zeigte auch hier Wirkung. Anodale Gleichstromapplikation steigerte in der Theorie die neuronale Aktivität in kortikalen Regionen (siehe 2.3 Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS)). Durch die Stimulierung des PFC könnten so Regulationsmechanismen für Angstreaktionen aktiviert werden.

Alle Hirnstrukturen, die mit dem BNST System in Verbindung stehen, können als Auslöser oder zur Regulation von „sustained fear“ gewertet werden. Neben dem PFC ist deshalb auch der anteriore Cinguläre Cortex als stimulationswirksamer Ort in Betracht zu ziehen.

Studien mit funktionellen MRT Bildern zeigen aktivierte Hirnareale bei

vorhersehbaren und unvorhersehbaren Stimuli. Eine unvorhersehbare Bedrohung bewirkt unter anderem eine erhöhte Aktivität des BNST Komplexes, der Amygdala und des dorsolateralen PFCs. Dabei zeigt sich außerdem eine Reaktion des anterioren und posterioren Cingulären Cortex auf unvorhersehbare Reize. Ein anhaltender Angstzustand wird dadurch aufrechterhalten und „sustained fear“ entsteht. Vorhersehbare Stimuli aktivieren hingegen nur Bereiche der Amygdala, den anterioren Cingulären Cortex und den ventrolateralen PFC, ohne dabei Einfluss auf den BNST zu nehmen. Damit verdeutlicht sich wiederum, dass der BNST Komplex ausschließlich bei der Entstehung von „sustained fear“ beteiligt ist (Alvarez et al., 2011, Herrmann et al., 2015).

Bei der Reaktion auf äußere Stimuli kristallisieren sich drei Regionen im System des Präfrontalen Cortex als funktionelle Zentren heraus. Diese Regionen stellen den ventromedialen PFC, den lateralen PFC und den ACC dar. Der ACC gilt als Knotenpunkt bei der Erkennung von externen Reizen und der Initiierung adäquater Reaktionsmechanismen (Kaping et al., 2011, Noonan et al., 2011).

Durch die Bestätigung der tDCS Wirkung auf „sustained fear“ kann man davon ausgehen, dass eine Gleichstrompolarisierung dieser Region stattfand. Die Anordnung der Elektroden muss dementsprechend einen Stromfluss im anterioren Cingulären Cortex bewirken.

Die direkte Verbindung des ACC mit der Amygdala könnte zur Regulation von Emotionen führen (Sehlmeyer et al., 2011). Darüber hinaus wurden auch Verknüpfungen zu weiteren Bereichen des PFCs nachgewiesen. Dabei standen vor allem der mediale und dorsolaterale PFC im Focus der Studien (Price and Drevets, 2010). Zudem wird eine wechselseitige Abhängigkeit zwischen dem ACC und dem lateralen PFC immer häufiger diskutiert.

Als Schnittstelle bei der Interaktion zwischen limbischen Strukturen und dem präfrontalen System macht Comte mit seinen Mitarbeitern deutlich, dass steigende Angst eine erhöhte ACC Aktivität, gleichzeitig aber eine verminderte funktionelle Kommunikation mit dem lateralen PFC mit sich bringen (Comte et al., 2015).

Die vorliegende Studie bestätigt die Beteiligung des anterioren Cingulären

Cortex und hebt die Bedeutung des ACC im neuronalen Schaltkreis hervor.

Die Wirkung der DC Stimulation beschränkt sich im aktuellen Versuchsaufbau auf die anodale Gleichstromapplikation. Verschiedene Gründe lassen sich als Ursache für den mangelnden Effekt der kathodalen Stimulation darstellen.

Anodale Stimulation sorgt durch neuronale Depolarisation für eine Erregbarkeitssteigerung, sodass Aktionspotentiale bereits bei Stimuli geringer Intensität ausgelöst werden. Eine gesteigerte Aktivität der Cortexareale ließ sich deswegen bestätigen. Kathodale Stimulation bewirkt eine Hyperpolarisation der neuronalen Membran, wodurch nur sehr starke Stimuli ein Aktionspotential auslösen (Nitsche et al., 2008).

Die Annahme anodale Stimulation habe einen exzitatorischen und kathodale eine inhibierende Wirkung stammt ursprünglich vor allem aus Versuchsreihen am Motorcortex (Nitsche and Paulus, 2000). Dieses Ergebnis konnte allerdings nicht bei allen nachfolgenden Studien mit tDCS repliziert werden (Tanaka et al., 2009). Insbesondere wenn es um andere Funktionsbereiche geht, ließen sich konträre Daten verzeichnen (Bellaiche et al., 2013).

Bei Emotionsversuchen oder kognitiver Aufgabenstellung laufen sehr komplexe Mechanismen ab, die mit den Prozessen im Motorcortex nicht vergleichbar sind. Im Gegensatz zur motorischen DC-Polarisation sind dabei viele unterschiedliche Strukturen involviert. Es erscheint unwahrscheinlich durch Stimulation eines Teils dieses ganzen Netzwerks alle relevanten Bereiche erreichen zu können. Die Gefahr einer Beeinflussung oder Ablenkung durch externe Faktoren ist hier sehr viel größer (Jacobson et al., 2012). Die Variabilität und neuronale Interaktivität machen die Untersuchung von tDCS hier sehr viel komplizierter.

Möglicherweise wurde der neuromodulatorische Effekt durch eine anodale Stimulierung nur bei Strukturen erreicht, die eine Senkung von „sustained fear“ bedingen.

Jacobson verglich zahlreiche Studien am Motorcortex mit kognitiven Versuchen und kam zu dem Schluss, dass der anodal exzitatorische Effekt sehr viel häufiger auftritt als der kathodal inhibitorische (2012). Die Ursache sah er in der

von Anfang an erhöhten Aktivität der Neuronen aufgrund der gestellten kognitiven Aufgaben. Überträgt man dies auf die vorliegende Studie kann man auch davon ausgehen, dass der Mensch stets auf äußere Eindrücke reagiert und Emotionen entwickelt oder unterdrückt. Das Paradigma löst Emotionen, wie „sustained“ und „phasic fear“ aus. Möglicherweise sprechen die Zielregionen deshalb stärker auf anodale Stimulation an. Wurden die Neuronen einmal aktiviert, reicht die Hyperpolarisation der kathodalen Stimulation eventuell nicht mehr für den inhibierenden Effekt aus.

Die Studie bestätigte die tDCS Wirkung selektiv auf „sustained fear“ ohne Einfluss auf „phasic fear“ zu nehmen.

Diese beiden Emotionscharakter sind in vielen Aspekten ähnlich, aber dennoch nicht identisch. Es gilt deshalb diese voneinander abzugrenzen. Der größte Unterschied liegt in der Dauer. „Sustained fear“ stellt eine längere Reaktionsantwort dar, „phasic fear“ hält nur kurze Zeit an (Miles et al., 2011).

Auch bei den Versuchen von Miles war keine pharmakologische Wirkung auf „phasic fear“ feststellbar. Er ging davon aus, dass diese Phase wegen seiner Konstanz und Stabilität nicht beeinflussbar war. Weiterhin diskutierte er, dass die aversiven Reize eher „sustained“ als „phasic fear“ auslösen könnten. Dies ist in der aktuellen Studie weitestgehend auszuschließen, da durch den Aufbau des Paradigmas mit vorhersehbaren und unvorhersehbaren Zeitabschnitten „sustained“ und „phasic fear“ in verschiedenen Phasen analysiert wurden. Nichtsdestotrotz ist aber ein geringfügiger Einfluss beziehungsweise eine anhaltende Wirkung der ausgelösten Emotionen über die Phasenabschnitte hinaus möglich.

Die fehlende Wirkung von tDCS auf „phasic fear“ könnte prinzipiell auch darin begründet sein, dass die Hirnstrukturen, die für die Entstehung von „phasic fear“ verantwortlich sind, nicht erreicht wurden. Vorhersehbare Stimuli lösen eine erhöhte Aktivität in Bereichen der Amygdala aus, ohne Einfluss auf den BNST zu nehmen (Alvarez et al., 2011, Herrmann et al., 2015). Bei der Stimulation wurden möglicherweise überwiegend Hirnareale erreicht, die den BNST aktivieren und damit ausschließlich Einfluss auf „sustained fear“ haben.

tDCS bewirkte eventuell nur eine geringfügige Regulierung des CeA. Stattdessen hatte der BNST Komplex durch entsprechende Nervenbahnen eine deutlichere Modulation erfahren. Auch darüber diskutierte Miles, der den Effekt verschiedener Medikamente auf „phasic“ und „sustained fear“ untersuchte. Startle war dabei abhängig vom Einfluss der verschiedenen Präparate auf den CeA und BNST (Miles et al., 2011).

„Phasic“ und „sustained fear“ sind in Bezug auf den Auslösemechanismus nicht völlig unabhängig. Sie entwickeln sich auf komplementärem Weg. Der Mechanismus des zentralen Nucleus der Amygdala ist vor allem bei der Entstehung von „phasic fear“ beteiligt, wohingegen durch die Aktivierung des Bed Nucleus der Stria Terminalis via CRH-Wirkung „sustained fear“ ausgelöst wird (siehe 2.1.3 Neurobiologische Grundlagen). Aus diesem Grund ist dieser Erklärungsansatz eher unwahrscheinlich.

Die Ursache ist vielmehr in der langen Dauer der Stimulationszeit zu suchen. Bei kurzzeitiger Stimulierung wird eine Aktivierung des CeA erreicht und „phasic fear“ wurde ausgelöst. „Phasic fear“ ist ein Ereignis, das nur einige Sekunden anhält (Miles et al., 2011). In den Statistiken zeigte tDCS verglichen zur Sham Kontrollgruppe keine Auswirkungen, da die Stimulation fortgesetzt wurde. Via CRH-Ausschüttung wurde daraufhin der BNST aktiviert und „sustained fear“ entstand (Davis et al., 2010). „Sustained fear“ ist ein anhaltender Effekt, der mehrere Minuten anhält und demnach sehr stabil ist. tDCS kann lange Zeit auf Regulationsmechanismen von „sustained fear“ Einfluss nehmen. Auch wenn die tDCS Wirkung auf „phasic fear“ auszubleiben schien, bestätigte sich der Aufbau dieses Versuchs zur Untersuchung der tDCS Wirkung auf „sustained fear“.

Deutlichere Ergebnisse wären möglicherweise bei einer leicht veränderten Elektrodenposition zu erwarten gewesen. Zahlreichen Studien zufolge bestand ein asymmetrischer Einfluss des PFCs auf die Emotionsregulation (Coan and Allen, 2004, Harmon-Jones et al., 2010). Die Regulation von Angstprozessen konzentrierte sich primär auf die rechte Hirnhälfte. Hier ließ sich eine vorherrschende Einflussnahme der spezifischen Verbindung zwischen rechtem PFC und der Amygdala beobachten (Eden et al., 2015). Ein sinnvoller weiterer Schritt wäre deshalb die Untersuchung der tDCS Wirkung bei unterschiedlicher

Elektrodenpositionierung, möglicherweise mit selektiver Stimulation der rechten Hemisphäre.

Wegen der Elektrodengröße könnten neben der angestrebten Zielregion auch angrenzende Areale moduliert werden. Aufgrund der Anordnung der Referenzelektrode auf der gegenüberliegenden Schädelseite kann davon ausgegangen werden, dass auch tiefer gelegene Strukturen erreicht wurden (Shiozawa et al., 2014). Kleinere Elektrodengrößen wirken lokal begrenzt, wodurch spezielle Strukturen selektiv stimuliert werden können. Für einen allgemeinen Überblick über die Wirkung am Zielort sind größere Elektroden jedoch von Vorteil. Zudem wird durch größere Elektroden ein stärkeres elektrisches Feld erzeugt. Der Vorteil ist eine stärkere Wirkung nicht nur auf kortikale Bereiche begrenzt, sondern auch auf anatomisch entfernte, subkortikale Areale. Insgesamt steigt die Variabilität des Effekts durch kleine Elektroden an (Nitsche et al., 2008).

Weitere Einstellungsparameter wie Stromintensität, Stimulationsdauer und Stimulationszeitpunkt in Bezug auf den Versuchsbeginn sind variable Faktoren, die näher untersucht werden müssen. Höhere Stromintensität hatte in den meisten Versuchen auch zu einer stärkeren Wirkung geführt (Iyer et al., 2005). Allerdings warnte Shin auch vor der Gefahr einer Richtungsänderung des Stroms bei zu starker Stromapplikation (2015). Die Stimulation im vorliegenden Versuch wurde unmittelbar vor Versuchsbeginn gestartet und dann 20 Minuten aufrechterhalten (mit Ausnahme der Sham Bedingung). Der Effekt könnte mit einer Stimulation vor Versuchsbeginn, eventuell bis zu einigen Stunden vorher gesteigert werden. Nitsche untersuchte den Langzeiteffekt von tDCS und stellte dabei fest, dass bei einer 13-minütigen Stimulation mit einer Stromintensität von 1 mA (Elektrodengröße: 35 cm²) ein Nacheffekt von bis zu 90 Minuten nach Beendigung der Stimulation feststellbar war (Nitsche and Paulus, 2001). Durch Änderung der Stimulationsdauer und der Stromintensität kann die Dauer und Intensität des Nacheffekts kontrolliert werden (Nitsche and Paulus, 2000). So könnte auch die Frequenz der Therapiewiederholungen untersucht werden, die zur Aufrechterhaltung der durch tDCS gesteigerten neuronalen Aktivität notwendig ist.

6.3 Fragebögen

6.3.1 STAI-X1

Der STAI-X1, der unmittelbar vor und nach dem Versuch ausgefüllt wurde, bestätigte, dass das Paradigma Wirkung auf den temporären psychischen Zustand der Probanden ausübt und Emotionen hervorruft. Die State-Angst, die in diesem Fragebogen untersucht wurde, erfasste den zeitlich begrenzten, aktuellen Emotionszustand (Purdue and Spielberger, 1966). Die hohen Summenwerte bei der Auswertung waren ein Indiz für eine höhere Anspannung und Nervosität der Probanden nach dem Versuch verglichen zum Zeitpunkt vorher. Der subjektiven Einschätzung zufolge fühlten die Teilnehmer sich im Durchschnitt unruhiger, aufgeregter und besorgter als vorher. Der STAI-X1 Fragebogen fand auch bei Dhansoia und Mitarbeiter Anwendung. Dabei sollte die Wirkung von MRST, einer Resonanzbehandlungsmethode, auf die State-Angst von Patienten mit Angststörungen getestet werden. Auch hier wurde der Fragebogen vor und unmittelbar danach von den Probanden ausgefüllt und diese miteinander verglichen. Anhand dessen wurde dann auf den emotionalen Zustand geschlossen (Dhansoia et al., 2015).

Der STAI-X1 lieferte allgemein den ersten Nachweis für eine Steigerung der inneren Anspannung durch das Paradigma.

6.3.2 PANAS

Ähnliches ließ sich bei Betrachtung der Ergebnisse des PANAS beobachten. Unabhängig von der Gleichstromstimulation zeigte sich eine Veränderung der subjektiven Stimmung der Probanden. Der gegenwärtige emotionale Zustand, der im PANAS mit positivem und negativem Affekt beschrieben wird, änderte sich abhängig vom Zeitpunkt. Im direkten Vergleich der Prä- und Postphase des Paradigmas stieg der negative Affekt, während der positive Affekt sank. Ein weiteres Anzeichen dafür, dass der Versuch Emotionen initiiert und dadurch zur Analyse des Angstverhaltens geeignet ist. Ein positiver Affekt zeichnete sich durch Enthusiasmus und Aufmerksamkeit aus, während Eigenschaften wie Ängstlichkeit und Nervosität den negativen Affekt charakterisierten (Watson and

Clark, 1984). Bei den 20 Adjektiven, die es durch Selbstbeurteilung zu bewerten galt, stieg der Summenwert des negativen Affekts deutlich an, während der positive durchschnittlich etwas abnahm. Dem „Tripartite Model“ von Watson und Clark zufolge signalisierte ein hoher negativer Affekt eine Angstsymptomatik. Gemäß zahlreicher Folgestudien war ein niedriger positiver Affekt im Grunde genommen Anzeichen für eine eher depressive Stimmung (Joiner et al., 1996, Brown et al., 1998). Entgegen dieser Feststellungen bestätigte sich durch einen geringfügig sinkenden Summenwert des positiven Affekts lediglich, dass die Probanden unmittelbar nach dem Versuch keine positiven oder fröhlichen Stimmungen aufwiesen. Auch in dem Studienaufbau von Plazier fand der PANAS Fragebogen Anwendung (Plazier et al., 2012). Nach einer tDCS Stimulation diente dieser als Mittel zur Feststellung von subjektiven Stimmungsänderungen bei depressiven Probanden. Obwohl kein deutlicher Effekt bei der DLPFC Stimulation feststellbar war, ergab der PANAS eine Stimmungsaufhellung. Demnach stiegen die Summenwerte des positiven Affekts unmittelbar nach der Stimulation an. Eine Stimmungsaufhellung in der Postphase einer tDCS Anwendung ließ sich auch bei Marshall mit Hilfe des PANAS verzeichnen (Marshall et al., 2004).

6.3.3 SAM-Test

Der SAM-Test untersuchte die Wirkung des Paradigmas auf emotionaler Ebene. Anhand der piktogrammbasierten Methode ließ sich in einer neunstufigen Bewertungsskala die psychologische Einflussnahme des Versuchs zum Ausdruck bringen. Die Ergebnisse zeigten, dass das Rating in Abhängigkeit zur Bedingung steht. Ohne Berücksichtigung von ITI und Cue ergaben die Durchschnittswerte des vorhersehbaren Intervalls die höchste Punktzahl, gefolgt von der unvorhersehbaren Bedingung. Die neutrale Phase wurde mit der niedrigsten Bewertung eingestuft. Dies bestätigte die erzielte Wirkung auf den Probanden. War der Reiz vorhersehbar, stieg die Aufregung und die Anspannung auf das zu Erwartende an. Die Versuchsteilnehmer erlebten dies als negativen Affekt und stuften es in der Folge als eher unangenehm ein. Bei der Beurteilung ihres emotionalen Arousal-Levels stieg es

dem subjektiven Empfinden nach in der vorhersehbaren Phase an. Diesen Effekt bestätigte sich beim Vergleich mit dem Startle Reflex. Startle wurde von Emotionen beeinflusst (Bianchin and Angrilli, 2012) und war bei einem erhöhten Arousal-Level verstärkt.

Wurde der Proband nicht auf den aversiven Stimulus vorbereitet, war die innere Anspannung insgesamt geringer. Die unvorhersehbare Phase wurde deswegen subjektiv als angenehmer empfunden. Das Maß an Arousal blieb unverändert und stieg nicht an.

Die neutrale Bedingung wurde mit der niedrigsten Punktzahl bewertet. Demzufolge war das Arousal-Level hier am geringsten, was mit der schwächsten Startle Antwort bestärkt wurde.

Die nach außen präsentierten Symptome des Startle Reflexes stimmten mit der subjektiven Bewertung der drei Bedingungen überein. In den Ergebnissen des SAM-Tests spiegelt sich die erzielte Wirkung des Paradigmas wieder und bestätigt die Daten der Startle Auswertung.

Dies steht im Einklang mit den Untersuchungen von Grillon, der denselben Paradihmaaufbau in seinem Versuch 2008 verwendete. Die Probanden sollten retrospektiv das Level ihrer inneren Unruhe für jede Bedingung in einer Skala von 0 (gar nicht angsterregend) bis 10 (extrem beängstigend) bewerten. Die Probanden fühlten sich hier angespannter wenn ein möglicher Stimulus in der vorhersehbaren Bedingung vorangekündigt wurde. Grillon ließ die Probanden auch die Bedingungen in ITI bewerten. Er kam dabei zu dem Schluss, dass die innere Anspannung subjektiv bei Phasen ohne Vorwarnung fortschreitend von der neutralen zur vorhersehbaren und zur unvorhersehbaren Bedingung anstieg (Grillon, 2008). Im vorliegenden Versuch wurden die Bedingungen (NPU) generell und nicht einzeln in ITI und Cue eingestuft.

6.4 Einheitliche Rahmenbedingungen

Nur durch einheitliche Rahmenbedingungen zwischen den Versuchsgruppen und allen Versuchsteilnehmer/-innen individuell konnte ein verlässliches und aussagekräftiges Ergebnis erzielt werden. Zum einen wurde Wert darauf gelegt

einen gleichmäßigen Stichprobenumfang bei der Anzahl der einzelnen Gruppen zu erreichen. Zum anderen ging es darum eine möglichst homogene Verteilung der einzelnen Probandinnen und Probanden zu erhalten.

Im Hinblick auf die Stimulationsart (anodal, kathodal oder Sham Bedingung), Alter und Geschlecht herrschten ausgeglichene Verhältnisse zwischen den Gruppen. Alle Teilnehmer wiesen ein ähnliches Angstverhalten und eine stabile Psyche auf. Der Summenwert des Angstsensitivitätsindex (ASI) lag bei allen Teilnehmern bei einem geringen Durchschnittswert, sodass von einer gesunden Einstellung zur Angstthematik mit seinen Symptomen ausgegangen werden kann. Mit dem ADS-K Fragebogen wurden depressive Neigungen ausgeschlossen und die Auswertung des PSWQ bestätigte, dass keine Angststörungen der einzelnen Personen vorlagen. Anhaltspunkt für die allgemeine Einstellung gegenüber Angst lieferte der STAI-X2 Fragebogen. Bei der Selbsteinschätzung ergaben sich für die Trait-Angst Werte im Normbereich und bestätigten damit bei allen Teilnehmern eine stabile Psyche in Bezug auf die Anfälligkeit ängstlichen Verhaltens. Demzufolge kann eine Verfälschung der Ergebnisse durch diese Faktoren ausgeschlossen werden.

6.5 Einschränkungen des Studiendesigns

Trotz größter Sorgfalt bei der Durchführung und Auswertung der Daten, müssen die Ergebnisse im Kontext mit einigen Einschränkungen im Hinblick auf die Rahmenbedingungen betrachtet und interpretiert werden. Die relativ kleine Teilnehmerzahl des Versuchs mag eine Limitierung dieser Art darstellen. Mit einer Größe von 74 Versuchsteilnehmern, die in die Auswertung mit einfließen, ließen sich dennoch eindeutige Wirkungstendenzen und neue Erkenntnisse für zukünftige Studien aufzeigen.

Im Studiendesign konnte nur auf die reflektierende Angstsymptomatik der Probanden während der transkraniellen Stimulation zurückgegriffen werden. Es war deswegen nur ein begrenzter Aufschluss der Funktionsmechanismen möglich. Über die kortikal ablaufenden Prozesse und die funktionellen Verbindungen der Hirnstrukturen konnte nur spekulativ erörtert werden. Zukünftige Studien sind nötig, um diese weiter zu entschlüsseln. Einige MRT

Versuche bestätigen bereits die aufgezeigten Systematiken. Eventuell stellt eine Kombination aus Stimulation mit tDCS und einem funktionellen Bildgebungsverfahren einen Versuchsaufbau mit großer Aussagekraft dar.

Letztlich hängt die tDCS Wirkung auch von interindividuellen Unterschieden ab. Zu diesen Faktoren zählten laut Ridding und Ziemann Händigkeit, körperliche Fitness wegen einer gesteigerten zerebralen Durchblutung, Alter, Geschlecht, pharmakologischer Einfluss durch zentral wirksame Medikamente, genetische Unterschiede oder Tageszeit des durchgeführten Versuchs (2010). Auf einige dieser Aspekte wurde in dieser Studie bereits Rücksicht genommen, sodass nur Rechtshänder im Alter zwischen 18 und 35 Jahren, die keine Psychopharmaka einnahmen als Probanden teilnahmen.

Eine generelle Aussage über das Angstverhalten könnte allerdings auch durch die Tatsache limitiert sein, dass sich alle Probanden in der gleichen Altersgruppe befanden. An der Studie nahmen vor allem Studenten mit einem Durchschnittsalter von 24 Jahren teil. Im Hinblick auf die Startle Reaktion beschrieb Ludewig einen geringeren Reflex bei Menschen höheren Alters, ebenso wie eine verstärkte Habituation im Vergleich zu jüngeren Studienteilnehmern (2003). Um einen Vergleich der Probanden in dem vorliegenden Versuch allerdings möglich zu machen, waren zunächst möglichst homogene Verhältnisse zwischen den Teilnehmern notwendig. Ob das Alter Einfluss hat, muss durch einen Vergleich mit einem Probandenkollektiv anderen Alters untersucht werden.

Ein Faktor, der nur teilweise berücksichtigt wurde ist der Geschlechtsunterschied. Die Studie wies eine gleichmäßige Verteilung der männlichen und weiblichen Probanden in den einzelnen Stimulationsgruppen auf. Ob allerdings ein Unterschied zwischen der Reaktion von Männern und Frauen besteht, wurde nicht getestet. Die teilweise konträren Ergebnisse zahlreicher Studien lassen hier keine eindeutige Aussage zu. Während bei Ludewig und Mitarbeiter kein Einfluss des Geschlechts auf die Startle Reaktion nachzuweisen war (2003), ergaben sich bei Bianchin und Angrilli durchaus

Unterschiede (Bianchin and Angrilli, 2012). Beim femininen Geschlecht kamen hier durchschnittlich höhere Startle Antworten zustande als beim maskulinen Pendant. Darüber hinaus untersuchte Kofler in seiner Studie neben EMG Daten des Musculus orbicularis oculi auch die Ableitung weiterer Muskeln, die am Startle Reflex beteiligt sind. Dabei resultierte ein signifikanter Einfluss des Geschlechts auf die akustische Startle Reaktion (Kofler et al., 2001). Obwohl Grillon 2006 zunächst einen Geschlechterunterschied der Startle Reaktion ablehnte, revidierte er zwei Jahre später seine Aussage. Mit der expliziten Fragestellung der unterschiedlichen Reaktionen von Männern und Frauen gegenüber „sustained“ und „phasic fear“ stellte sich 2008 ein Unterschied heraus. Obwohl kein Einfluss auf „phasic fear“ erkennbar war, zeigten die weiblichen Probanden in der „sustained fear“ Phase deutlich stärkere Startle Amplituden im Vergleich zu den männlichen. Als Ursache diskutierte er hormonelle (Toufexis, 2007) und psychosoziale Einflüsse. Er schloss aber auch genetisch bedingte Unterschiede zwischen den Geschlechtern in Verhalten und Hirnfunktion, wie beispielsweise in den Strukturen des BNST (Allen and Gorski, 1990) nicht aus. Dass Frauen auf Gefühlsausdrücke, wie das Angstverhalten, sensibler reagieren, bekräftigten auch die Prävalenzraten des Bundesgesundheits surveys. Demnach erkrankten Frauen häufiger an affektiven und somatoformen Störungen, wie auch an Angststörungen als Männer (Wittchen et al., 1999). Im vorliegenden Versuch wurden allerdings keine geschlechtsspezifischen Unterschiede berücksichtigt, sodass dies weitere Untersuchungen bedarf.

Letztlich sind aber nicht nur tDCS Parameter und die Rahmenbedingungen für die Stimulationswirkung entscheidend, sondern auch die individuelle Persönlichkeit. Introvertierte Charaktere reagierten beispielsweise anfälliger auf den modulierenden Effekt einer Gleichstromstimulation als extrovertierte (Pena-Gomez et al., 2011).

7 ZUSAMMENFASSUNG

Transkraniale Gleichstromstimulation (tDCS) stellt eine neue Therapieoption für Patienten mit neurologischen und psychiatrischen Erkrankungen dar. tDCS ist eine nichtinvasive Methode, mit der das Membranpotential von Nervenzellen verändert wird. Eine Depolarisation führt zu einer Erhöhung des Potentials, eine Hyperpolarisation bewirkt eine Senkung. Diesen neuromodulatorischen Effekt hat man sich in der vorliegenden Arbeit zunutze gemacht.

Im Versuchsaufbau wurde die Modulation von „sustained fear“ durch tDCS getestet. Das angewandte Paradigma ist nach dem Prinzip des NPU-Tests von Grillon aufgebaut. Mithilfe von vorhersehbaren und unvorhersehbaren aversiven Reizen (menschlicher Schrei) ist eine Einschätzung von kurz- („phasic“) und langanhaltenden („sustained“) Angstreaktionen möglich. Der Startle Reflex wurde zur Erfassung dieses Angstzustands aufgezeichnet. Gesunde Probanden (n=74) erfuhren eine 20-minütige tDCS Stimulation mit einer Stromstärke von 1 mA bei einer Elektrodengröße von 35 cm². Es ergab sich somit eine Stromdichte von 0,0286 mA/cm².

Es konnte ein signifikanter Effekt von tDCS auf „sustained fear“ nachgewiesen werden. Die neuromodulatorische Wirkung stellte sich bei anodaler Stimulation durch veränderte Startle Statistiken im Vergleich zur Sham Kontrollgruppe dar. „Phasic fear“ zeigte keine nachweisbare Wirkung der Gleichstromstimulation.

Gegenstand der Arbeit war außerdem die Untersuchung des Paradigmas zur Analyse von „phasic“ und „sustained fear“ auf subjektiver und psychophysiologischer Ebene. Mithilfe von Startle Daten und dreier spezieller Fragebögen war dies möglich (STAI X1, PANAS, SAM).

Die Startle Daten bewiesen eine Einflussnahme der Bedingungen (vorhersehbar, unvorhersehbar, neutral). Zudem war der Reflex davon abhängig, ob den Probanden eine Vorwarnung angezeigt wurde (ITI, Cue). Eine Vorankündigung der aversiven Reize bewirkte eine erhöhte Anspannung, weshalb die Startle Reaktion bei der vorhersehbaren Bedingung am stärksten ausfiel. Ohne Vorwarnung (ITI) war die durchschnittliche Reaktion auf einen

unvorhersehbaren Schrei am größten. Nicht angekündigte Stimuli lösten eine starke Stressreaktion aus, woraufhin eine anhaltende Alarmbereitschaft bei den Probanden entstand. „Sustained fear“ ergab sich aus den unvorhersehbaren Bedingungen mit und ohne Warnhinweise (ITI U-Cue U).

Nach subjektiver Einschätzung der Versuchsteilnehmer/-innen bestätigte der STAI X1 und der PANAS einen Anstieg der emotionalen Anspannung durch das Paradigma. Der psychologische Einfluss des Paradigmas spiegelte sich auch im Rating des SAM-Tests wider. Vor allem der Effekt vorhersehbarer und unvorhersehbarer Ereignisse ergab übereinstimmend signifikante Werte, analog zu den Startle Daten.

Die statistische Auswertung zeigt Erfolg versprechende Ansätze in Bezug auf den Einfluss der Gleichstromstimulation auf das Angstverhalten. Durch den Versuchsaufbau einer plazebokontrollierten, randomisierten Doppelblindstudie kann von sehr verlässlichen Ergebnissen mit großer Aussagekraft ausgegangen werden.

Die nachgewiesene tDCS Wirkung gilt es nun anhand weiterführender Studien genauer zu untersuchen. Variable Parameter wie Stromintensität, Stimulationsdauer, Elektrodengröße und -position, aber auch interindividuelle Aspekte wie Alter, Geschlecht oder genetische Unterschiede müssen in Vergleichsuntersuchungen möglicherweise mit einem größeren Probandenkollektiv überprüft werden. Darüber hinaus wurde die Studie zunächst an gesunden Probanden getestet. Für eine Anwendung von tDCS bei Angststörungen müssen gesondert Versuche durchgeführt werden.

Die Daten liefern einen wichtigen Beitrag zur tDCS Forschung und haben weitreichende Bedeutung für die Entwicklung neuer Therapiemöglichkeiten im klinischen Alltag.

8 LITERATURVERZEICHNIS

Alheid GF, Beltramino CA, De Olmos JS, Forbes MS, Swanson DJ, Heimer L (1998) The neuronal organization of the supracapsular part of the stria terminalis in the rat: the dorsal component of the extended amygdala. *Neuroscience* 84:967-996.

Allen LS, Gorski RA (1990) Sex difference in the bed nucleus of the stria terminalis of the human brain. *The Journal of comparative neurology* 302:697-706.

Alvarez-Blanco S, Leon L, Valls-Sole J (2009) The startle reaction to somatosensory inputs: different response pattern to stimuli of upper and lower limbs. *Experimental brain research Experimentelle Hirnforschung Experimentation cerebrale* 195:285-292.

Alvarez RP, Chen G, Bodurka J, Kaplan R, Grillon C (2011) Phasic and sustained fear in humans elicits distinct patterns of brain activity. *NeuroImage* 55:389-400.

Amstadter A (2008) Emotion regulation and anxiety disorders. *Journal of anxiety disorders* 22:211-221.

Antal A, Kincses TZ, Nitsche MA, Bartfai O, Paulus W (2004) Excitability changes induced in the human primary visual cortex by transcranial direct current stimulation: direct electrophysiological evidence. *Investigative ophthalmology & visual science* 45:702-707.

Antal A, Nitsche MA, Paulus W (2001) External modulation of visual perception in humans. *Neuroreport* 12:3553-3555.

Antal A, Nitsche MA, Paulus W (2006) Transcranial direct current stimulation and the visual cortex. *Brain research bulletin* 68:459-463.

Bellaïche L, Asthana M, Ehlis AC, Polak T, Herrmann MJ (2013) The Modulation of Error Processing in the Medial Frontal Cortex by Transcranial Direct Current Stimulation. *Neuroscience journal* 2013:187692.

Bennett MR (2000) The concept of long term potentiation of transmission at synapses. *Progress in neurobiology* 60:109-137.

Bianchin M, Angrilli A (2012) Gender differences in emotional responses: a psychophysiological study. *Physiology & behavior* 105:925-932.

Bindman LJ, Lippold OC, Redfearn JW (1964) The Action of Brief Polarizing Currents on the Cerebral Cortex of the Rat (1) during Current Flow and (2) in the Production of Long-Lasting after-Effects. *The Journal of physiology* 172:369-382.

Bisdorff AR, Bronstein AM, Gresty MA (1994) Responses in neck and facial muscles to sudden free fall and a startling auditory stimulus. *Electroencephalography and clinical neurophysiology* 93:409-416.

Boggio PS, Rigonatti SP, Ribeiro RB, Myczkowski ML, Nitsche MA, Pascual-Leone A, Fregni F (2008) A randomized, double-blind clinical trial on the efficacy of cortical direct current stimulation for the treatment of major depression. *Int J Neuropsychopharmacol* 11:249-254.

Bradley MM, Lang PJ (2000) Affective reactions to acoustic stimuli. *Psychophysiology* 37:204-215.

Brown P, Rothwell JC, Thompson PD, Britton TC, Day BL, Marsden CD (1991) New observations on the normal auditory startle reflex in man. *Brain : a journal of neurology* 114 (Pt 4):1891-1902.

Brown TA, Chorpita BF, Barlow DH (1998) Structural relationships among dimensions of the DSM-IV anxiety and mood disorders and dimensions of negative affect, positive affect, and autonomic arousal. *Journal of abnormal psychology* 107:179-192.

Brunoni AR, Amadera J, Berbel B, Volz MS, Rizzerio BG, Fregni F (2011) A systematic review on reporting and assessment of adverse effects associated with transcranial direct current stimulation. *Int J Neuropsychopharmacol* 14:1133-1145.

Brunoni AR, Valiengo L, Baccaro A, Zanao TA, de Oliveira JF, Goulart A, Boggio PS, Lotufo PA, Bensenor IM, Fregni F (2013) The sertraline vs. electrical current therapy for treating depression clinical study: results from a factorial, randomized, controlled trial. *JAMA psychiatry* 70:383-391.

Bühl A (2008) *SPSS 16: Einführung in die moderne Datenanalyse*: Pearson Studium.

Bush G, Luu P, Posner MI (2000) Cognitive and emotional influences in anterior cingulate cortex. *Trends in cognitive sciences* 4:215-222.

Cannon WB (1923) *Bodily changes in pain, hunger, fear and rage*: Nabu Press.

Chi RP, Fregni F, Snyder AW (2010) Visual memory improved by non-invasive brain stimulation. *Brain research* 1353:168-175.

Clark LA, Watson D (1991) Tripartite model of anxiety and depression: psychometric evidence and taxonomic implications. *Journal of abnormal psychology* 100:316-336.

Coan JA, Allen JJ (2004) Frontal EEG asymmetry as a moderator and mediator of emotion. *Biological psychology* 67:7-49.

Cogiamanian F, Marceglia S, Ardolino G, Barbieri S, Priori A (2007) Improved isometric force endurance after transcranial direct current stimulation over the human motor cortical areas. *The European journal of neuroscience* 26:242-249.

Comte M, Cancel A, Coull JT, Schon D, Reynaud E, Boukezzi S, Rousseau PF, Robert G, Khalfa S, Guedj E, Blin O, Weinberger DR, Fakra E (2015) Effect of trait anxiety on prefrontal control mechanisms during emotional conflict. *Human brain mapping* 36:2207-2214.

Creutzfeldt OD, Fromm GH, Kapp H (1962) Influence of transcortical d-c currents on cortical neuronal activity. *Experimental neurology* 5:436-452.

Davis M (1997) Neurobiology of fear responses: the role of the amygdala. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences* 9:382-402.

Davis M (1998) Are different parts of the extended amygdala involved in fear versus anxiety? *Biological psychiatry* 44:1239-1247.

Davis M, Walker DL, Miles L, Grillon C (2010) Phasic vs sustained fear in rats and humans: role of the extended amygdala in fear vs anxiety. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology* 35:105-135.

DeRubeis RJ, Siegle GJ, Hollon SD (2008) Cognitive therapy versus medication for depression: treatment outcomes and neural mechanisms. *Nature reviews Neuroscience* 9:788-796.

Dhansoia V, Bhargav H, Metri K (2015) Immediate effect of mind sound resonance technique on state anxiety and cognitive functions in patients suffering from generalized anxiety disorder: A self-controlled pilot study. *International journal of yoga* 8:70-73.

Dietrich R, Rietz I (1996) *Psychologisches Grundwissen für Schule und Beruf.*, p S. 48: Auer Donauwörth.

Dodson J, Yerkes R (1908) The relation of strength of stimulus to rapidity of habit-formation. *Journal of Comparative Neurology and Psychology*, 18, 459-482.

Doruk D, Gray Z, Bravo GL, Pascual-Leone A, Fregni F (2014) Effects of tDCS on executive function in Parkinson's disease. *Neuroscience letters* 582:27-31.

Durand S, Fromy B, Bouye P, Saumet JL, Abraham P (2002) Vasodilatation in response to repeated anodal current application in the human skin relies on aspirin-sensitive mechanisms. *The Journal of physiology* 540:261-269.

Eden AS, Schreiber J, Anwander A, Keuper K, Laeger I, Zwanzger P, Zwitterlood P, Kugel H, Döbel C (2015) Emotion regulation and trait anxiety are predicted by the microstructure of fibers between amygdala and prefrontal cortex. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 35:6020-6027.

Essau CA (2003) *Angst bei Kindern und Jugendlichen: UTB.*

Etkin A, Egner T, Kalisch R (2011) Emotional processing in anterior cingulate and medial prefrontal cortex. *Trends in cognitive sciences* 15:85-93.

Ferrucci R, Mameli F, Guidi I, Mrakic-Sposta S, Vergari M, Marceglia S, Cogiamanian F, Barbieri S, Scarpini E, Priori A (2008) Transcranial direct current stimulation improves recognition memory in Alzheimer disease. *Neurology* 71:493-498.

Fox AS, Shelton SE, Oakes TR, Converse AK, Davidson RJ, Kalin NH (2010) Orbitofrontal cortex lesions alter anxiety-related activity in the primate bed nucleus of stria terminalis. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 30:7023-7027.

Fregni F, Boggio PS, Nitsche M, Berman F, Antal A, Feredoes E, Marcolin MA, Rigonatti SP, Silva MT, Paulus W, Pascual-Leone A (2005) Anodal transcranial direct current stimulation of prefrontal cortex enhances working memory. *Experimental brain research Experimentelle Hirnforschung Experimentation cerebrale* 166:23-30.

Fregni F, Boggio PS, Nitsche MA, Rigonatti SP, Pascual-Leone A (2006) Cognitive effects of repeated sessions of transcranial direct current stimulation in patients with depression. *Depression and anxiety* 23:482-484.

Fresco DM, Mennin DS, Heimberg RG, Turk CL (2003) Using the Penn State Worry Questionnaire to identify individuals with generalized anxiety disorder: a receiver operating characteristic analysis. *Journal of behavior therapy and experimental psychiatry* 34:283-291.

Gandiga PC, Hummel FC, Cohen LG (2006) Transcranial DC stimulation (tDCS): a tool for double-blind sham-controlled clinical studies in brain stimulation. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology* 117:845-850.

Gorka SM, Liu H, Sarapas C, Shankman SA (2015) Time course of threat responding in panic disorder and depression. *International journal of psychophysiology : official journal of the International Organization of Psychophysiology* 98:87-94.

Gray JR, Braver TS, Raichle ME (2002) Integration of emotion and cognition in the lateral prefrontal cortex. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 99:4115-4120.

Grillon C (2008) Greater sustained anxiety but not phasic fear in women compared to men. *Emotion* 8:410-413.

Grillon C, Baas JM, Pine DS, Lissek S, Lawley M, Ellis V, Levine J (2006) The benzodiazepine alprazolam dissociates contextual fear from cued fear in humans as assessed by fear-potentiated startle. *Biological psychiatry* 60:760-766.

Grillon C, Lissek S, Rabin S, McDowell D, Dvir S, Pine DS (2008) Increased anxiety during anticipation of unpredictable but not predictable aversive stimuli as a psychophysiological marker of panic disorder. *The American journal of psychiatry* 165:898-904.

Grillon C, Pine DS, Lissek S, Rabin S, Bonne O, Vythilingam M (2009) Increased anxiety during anticipation of unpredictable aversive stimuli in posttraumatic stress disorder but not in generalized anxiety disorder. *Biological psychiatry* 66:47-53.

Hamm AO, Weike A, Melzig C (2006) When fear and anxiety derail: The pathology of the human defense system. *Psychologische Rundschau* 57:154-164.

Harmon-Jones E, Gable PA, Peterson CK (2010) The role of asymmetric frontal cortical activity in emotion-related phenomena: a review and update. *Biological psychology* 84:451-462.

Hautzinger M, Bailer M, Hofmeister D, Keller F (2012) Allgemeine Depressionsskala (ADS).

Herrmann MJ, Boehme S, Becker MP, Tupak SV, Guhn A, Schmidt B, Brinkmann L, Straube T (2015) Phasic and sustained brain responses in the amygdala and the bed nucleus of the stria terminalis during threat anticipation. *Human brain mapping*.

Hitchcock JM, Davis M (1991) Efferent pathway of the amygdala involved in conditioned fear as measured with the fear-potentiated startle paradigm. *Behavioral neuroscience* 105:826-842.

Hunt WA, Landis C, Strauss H (1937) The startle pattern. *The Journal of Psychology* 4:199-206.

Iyer MB, Mattu U, Grafman J, Lomarev M, Sato S, Wassermann EM (2005) Safety and cognitive effect of frontal DC brain polarization in healthy individuals. *Neurology* 64:872-875.

Jacobson E (1926) Response to a sudden unexpected stimulus. *Journal of Experimental Psychology* 9:19-25.

Jacobson L, Koslowsky M, Lavidor M (2012) tDCS polarity effects in motor and cognitive domains: a meta-analytical review. *Experimental brain research* Experimentelle Hirnforschung Experimentation cerebrale 216:1-10.

Johnston JB (1923) Further contribution to the study of the evolution of the forebrain. *J Comp Neurol* 337-481.

Joiner TE, Jr., Catanzaro SJ, Laurent J (1996) Tripartite structure of positive and negative affect, depression, and anxiety in child and adolescent psychiatric inpatients. *Journal of abnormal psychology* 105:401-409.

Kalin NH, Shelton SE (2003) Nonhuman primate models to study anxiety, emotion regulation, and psychopathology. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1008:189-200.

Kaping D, Vinck M, Hutchison RM, Everling S, Womelsdorf T (2011) Specific contributions of ventromedial, anterior cingulate, and lateral prefrontal cortex for attentional selection and stimulus valuation. *PLoS biology* 9:e1001224.

Kemper CJ, Lutz J, Bahr T, Ruddel H, Hock M (2012) Construct validity of the Anxiety Sensitivity Index-3 in clinical samples. *Assessment* 19:89-100.

Kidgell DJ, Daly RM, Young K, Lum J, Tooley G, Jaberzadeh S, Zoghi M, Pearce AJ (2013) Different current intensities of anodal transcranial direct current stimulation do not differentially modulate motor cortex plasticity. *Neural plasticity* 2013:603502.

Kofler M, Muller J, Reggiani L, Valls-Sole J (2001) Influence of gender on auditory startle responses. *Brain research* 921:206-210.

Krohne HW, Egloff B, C. K, Tausch A (1996) Untersuchungen mit einer deutschen Version der "Positive und Negative Affect Schedule" (PANAS)/ Investigations with a German version of the Positive and Negative Affect Schedule (PANAS). *Diagnostica* 42(2):139-156.

Kuo MF, Paulus W, Nitsche MA (2014) Therapeutic effects of non-invasive brain stimulation with direct currents (tDCS) in neuropsychiatric diseases. *NeuroImage* 85 Pt 3:948-960.

Lee Y, Lopez DE, Meloni EG, Davis M (1996) A primary acoustic startle pathway: obligatory role of cochlear root neurons and the nucleus reticularis pontis caudalis. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 16:3775-3789.

Lieb K, Frauenknecht S, Brunnhuber S (2011) *Intesivkurs Psychiatrie und Psychotherapie*: Urban & Fischer Verlag/Elsevier GmbH.

Liebetanz D, Koch R, Mayenfels S, König F, Paulus W, Nitsche MA (2009) Safety limits of cathodal transcranial direct current stimulation in rats. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology* 120:1161-1167.

Linke J, Witt SH, King AV, Nieratschker V, Poupon C, Gass A, Hennerici MG, Rietschel M, Wessa M (2012) Genome-wide supported risk variant for bipolar disorder alters anatomical connectivity in the human brain. *NeuroImage* 59:3288-3296.

Loo CK, Alonzo A, Martin D, Mitchell PB, Galvez V, Sachdev P (2012) Transcranial direct current stimulation for depression: 3-week, randomised, sham-controlled trial. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science* 200:52-59.

Ludewig K, Ludewig S, Seitz A, Obrist M, Geyer MA, Vollenweider FX (2003) The acoustic startle reflex and its modulation: effects of age and gender in humans. *Biological psychology* 63:311-323.

Marlin NA (1981) Contextual associations in trace conditioning. *Animal Learning & Behavior* 9:519-523.

Marshall L, Molle M, Hallschmid M, Born J (2004) Transcranial direct current stimulation during sleep improves declarative memory. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 24:9985-9992.

Meyer-Lindenberg A, Hariri AR, Munoz KE, Mervis CB, Mattay VS, Morris CA, Berman KF (2005) Neural correlates of genetically abnormal social cognition in Williams syndrome. *Nature neuroscience* 8:991-993.

Meyer TJ, Miller ML, Metzger RL, Borkovec TD (1990) Development and validation of the Penn State Worry Questionnaire. *Behaviour research and therapy* 28:487-495.

Milad MR, Quirk GJ (2002) Neurons in medial prefrontal cortex signal memory for fear extinction. *Nature* 420:70-74.

Milad MR, Rauch SL (2007) The role of the orbitofrontal cortex in anxiety disorders. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1121:546-561.

Milad MR, Vidal-Gonzalez I, Quirk GJ (2004) Electrical stimulation of medial prefrontal cortex reduces conditioned fear in a temporally specific manner. *Behavioral neuroscience* 118:389-394.

Miles L, Davis M, Walker D (2011) Phasic and sustained fear are pharmacologically dissociable in rats. *Neuropsychopharmacology* : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology 36:1563-1574.

Miller EK, Cohen JD (2001) An integrative theory of prefrontal cortex function. *Annual review of neuroscience* 24:167-202.

Morschitzky H (2009) *Angststörungen - Diagnostik, Konzepte, Therapie, Selbsthilfe*

Springer-Verlag Wien GmbH.

Nasseri P, Nitsche MA, Ekhtiari H (2015) A framework for categorizing electrode montages in transcranial direct current stimulation. *Frontiers in human neuroscience* 9:54.

Nelson BD, Hajcak G, Shankman SA (2015) Event-related potentials to acoustic startle probes during the anticipation of predictable and unpredictable threat. *Psychophysiology* 52:887-894.

Nitsche MA, Cohen LG, Wassermann EM, Priori A, Lang N, Antal A, Paulus W, Hummel F, Boggio PS, Fregni F, Pascual-Leone A (2008) Transcranial direct current stimulation: State of the art 2008. *Brain stimulation* 1:206-223.

Nitsche MA, Fricke K, Henschke U, Schlitterlau A, Liebetanz D, Lang N, Henning S, Tergau F, Paulus W (2003) Pharmacological modulation of cortical excitability shifts induced by transcranial direct current stimulation in humans. *The Journal of physiology* 553:293-301.

Nitsche MA, Koschack J, Pohlers H, Hulleman S, Paulus W, Happe S (2012) Effects of frontal transcranial direct current stimulation on emotional state and processing in healthy humans. *Frontiers in psychiatry / Frontiers Research Foundation* 3:58.

Nitsche MA, Paulus W (2000) Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. *The Journal of physiology* 527 Pt 3:633-639.

Nitsche MA, Paulus W (2001) Sustained excitability elevations induced by transcranial DC motor cortex stimulation in humans. *Neurology* 57:1899-1901.

Nitsche MA, Paulus W (2009) Noninvasive brain stimulation protocols in the treatment of epilepsy: current state and perspectives. *Neurotherapeutics : the journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics* 6:244-250.

Noonan MP, Mars RB, Rushworth MF (2011) Distinct roles of three frontal cortical areas in reward-guided behavior. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 31:14399-14412.

O'Neill F, Sacco P, Nurmikko T (2015) Evaluation of a home-based transcranial direct current stimulation (tDCS) treatment device for chronic pain: study protocol for a randomised controlled trial. *Trials* 16:186.

Ochsner KN, Bunge SA, Gross JJ, Gabrieli JD (2002) Rethinking feelings: an fMRI study of the cognitive regulation of emotion. *Journal of cognitive neuroscience* 14:1215-1229.

Ochsner KN, Gross JJ (2005) The cognitive control of emotion. *Trends in cognitive sciences* 9:242-249.

Ochsner KN, Ray RD, Cooper JC, Robertson ER, Chopra S, Gabrieli JD, Gross JJ (2004) For better or for worse: neural systems supporting the cognitive down- and up-regulation of negative emotion. *NeuroImage* 23:483-499.

Oken BS, Salinsky MC, Elsas SM (2006) Vigilance, alertness, or sustained attention: physiological basis and measurement. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology* 117:1885-1901.

Otal B, Olma MC, Floel A, Wellwood I (2015) Inhibitory non-invasive brain stimulation to homologous language regions as an adjunct to speech and language therapy in post-stroke aphasia: a meta-analysis. *Frontiers in human neuroscience* 9:236.

Palm U, Ayache SS, Padberg F, Lefaucheur JP (2015a) [Transcranial direct current stimulation (tDCS) for depression: Results of nearly a decade of clinical research]. *L'Encephale*.

Palm U, Padberg F, Remi J (2015b) Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) in a Patient with PRES and Bipolar Depression. *Fortschritte der Neurologie-Psychiatrie* 83:e11-e13.

Pena-Gomez C, Vidal-Pineiro D, Clemente IC, Pascual-Leone A, Bartres-Faz D (2011) Down-regulation of negative emotional processing by transcranial direct current stimulation: effects of personality characteristics. *PLoS one* 6:e22812.

Plazier M, Joos K, Vanneste S, Ost J, De Ridder D (2012) Bifrontal and bioccipital transcranial direct current stimulation (tDCS) does not induce mood changes in healthy volunteers: a placebo controlled study. *Brain stimulation* 5:454-461.

Polania R, Nitsche MA, Paulus W (2011) Modulating functional connectivity patterns and topological functional organization of the human brain with transcranial direct current stimulation. *Human brain mapping* 32:1236-1249.

Price JL, Drevets WC (2010) Neurocircuitry of mood disorders. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology* 35:192-216.

Purdue OR, Spielberger CD (1966) Anxiety and the perception of punishment. *Mental Hygiene* 50:S. 390-397.

Purpura DP, McMurtry JG (1965) Intracellular Activities and Evoked Potential Changes during Polarization of Motor Cortex. *Journal of neurophysiology* 28:166-185.

Rahman A, Reato D, Arlotti M, Gasca F, Datta A, Parra LC, Bikson M (2013) Cellular Effects of Acute Direct Current Stimulation: Somatic and Synaptic Terminal Effects. *The Journal of physiology*.

Ray RD, Zald DH (2012) Anatomical insights into the interaction of emotion and cognition in the prefrontal cortex. *Neuroscience and biobehavioral reviews* 36:479-501.

Reiss S (1991) Expectancy model of fear, anxiety, and panic. *Clinical Psychology Review* 11:141-153.

Ridding MC, Ziemann U (2010) Determinants of the induction of cortical plasticity by non-invasive brain stimulation in healthy subjects. *The Journal of physiology* 588:2291-2304.

Rush S, Driscoll DA (1968) Current distribution in the brain from surface electrodes. *Anesthesia and analgesia* 47:717-723.

Sadleir RJ, Vannorsdall TD, Schretlen DJ, Gordon B (2010) Transcranial direct current stimulation (tDCS) in a realistic head model. *NeuroImage* 51:1310-1318.

Sareen J, Jacobi F, Cox BJ, Belik SL, Clara I, Stein MB (2006) Disability and poor quality of life associated with comorbid anxiety disorders and physical conditions. *Archives of internal medicine* 166:2109-2116.

Schedlowski M, Tewes U (1992) Physiological arousal and perception of bodily state during parachute jumping. *Psychophysiology* 29:95-103.

Schmitz A, Grillon C (2012) Assessing fear and anxiety in humans using the threat of predictable and unpredictable aversive events (the NPU-threat test). *Nature protocols* 7:527-532.

Schmitz A, Merikangas K, Swendsen H, Cui L, Heaton L, Grillon C (2011) Measuring anxious responses to predictable and unpredictable threat in children and adolescents. *Journal of experimental child psychology* 110:159-170.

Sehlmeyer C, Dannlowski U, Schoning S, Kugel H, Pyka M, Pfeleiderer B, Zwitterlood P, Schiffbauer H, Heindel W, Arolt V, Konrad C (2011) Neural correlates of trait anxiety in fear extinction. *Psychological medicine* 41:789-798.

Selye H (1946) The general adaptation syndrome and the diseases of adaptation. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 6:117-230.

Shankman SA, Gorka SM, Nelson BD, Fitzgerald DA, Phan KL, O'Daly O (2014) Anterior insula responds to temporally unpredictable aversiveness: an fMRI study. *Neuroreport* 25:596-600.

Shin YI, Foerster A, Nitsche MA (2015) Reprint of: Transcranial direct current stimulation (tDCS) - Application in neuropsychology. *Neuropsychologia*.

Shiozawa P, Leiva AP, Castro CD, da Silva ME, Cordeiro Q, Fregni F, Brunoni AR (2014) Transcranial direct current stimulation for generalized anxiety disorder: a case study. *Biological psychiatry* 75:e17-18.

Sotres-Bayon F, Quirk GJ (2010) Prefrontal control of fear: more than just extinction. *Current opinion in neurobiology* 20:231-235.

Spielberger CD, Gorsuch RL, Lushene R, Vagg PR, Jacobs GA (1983) *Manual for the State-Trait Anxiety Inventory*. Palo Alto: Consulting Psychologists Press Inc.

Tanaka S, Hanakawa T, Honda M, Watanabe K (2009) Enhancement of pinch force in the lower leg by anodal transcranial direct current stimulation. *Experimental brain research Experimentelle Hirnforschung Experimentation cerebrale* 196:459-465.

Toufexis D (2007) Region- and sex-specific modulation of anxiety behaviours in the rat. *Journal of neuroendocrinology* 19:461-473.

Valls-Sole J (2012) Assessment of excitability in brainstem circuits mediating the blink reflex and the startle reaction. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology* 123:13-20.

Valls-Sole J, Veciana M, Leon L, Valldeoriola F (2002) Effects of a startle on heart rate in patients with multiple system atrophy. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 17:546-549.

Vogel P (2011) *Kursbuch Klinische Neurophysiologie, EMG-ENG-Evozierte Potenziale.*: Thieme Verlag.

Voronin LL (1983) Long-term potentiation in the hippocampus. *Neuroscience* 10:1051-1069.

Wager TD, Davidson ML, Hughes BL, Lindquist MA, Ochsner KN (2008) Prefrontal-subcortical pathways mediating successful emotion regulation. *Neuron* 59:1037-1050.

Watson D, Clark LA (1984) Negative affectivity: the disposition to experience aversive emotional states. *Psychological bulletin* 96:465-490.

Watson D, Clark LA, Tellegen A (1988) Development and validation of brief measures of positive and negative affect: the PANAS scales. *Journal of personality and social psychology* 54:1063-1070.

Weinberger S (2010) *Kindern spielend helfen: Eine personenzentrierte Lern- und Praxisanleitung*: Beltz Juventa.

White D, Tavakoli S (2015) Repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment of major depressive disorder with comorbid generalized anxiety disorder. *Annals of clinical psychiatry : official journal of the American Academy of Clinical Psychiatrists* 27:192-196.

Wilkins DE, Hallett M, Wess MM (1986) Audiogenic startle reflex of man and its relationship to startle syndromes. A review. *Brain : a journal of neurology* 109 (Pt 3):561-573.

Wittchen HU, Muller N, Pfister H, Winter S, Schmidtkunz B (1999) [Affective, somatoform and anxiety disorders in Germany--initial results of an additional federal survey of "psychiatric disorders"]. *Gesundheitswesen* 61 Spec No:S216-222.

Wu D, Wang J, Yuan Y (2015) Effects of transcranial direct current stimulation on naming and cortical excitability in stroke patients with aphasia. *Neuroscience letters* 589:115-120.

Zarei M, Patenaude B, Damoiseaux J, Morgese C, Smith S, Matthews PM, Barkhof F, Rombouts SA, Sanz-Arigita E, Jenkinson M (2010) Combining shape and connectivity analysis: an MRI study of thalamic degeneration in Alzheimer's disease. *NeuroImage* 49:1-8.

Zwanzger P, Steinberg C, Rehbein MA, Brockelmann AK, Dobel C, Zavorotnyy M, Domschke K, Junghofer M (2014) Inhibitory repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) of the dorsolateral prefrontal cortex modulates early affective processing. *NeuroImage* 101:193-203.

9 ANHANG

Lizenz zur Verwendung der Abbildungen 3 und 4:

**JOHN WILEY AND SONS LICENSE
TERMS AND CONDITIONS**

Jan 18, 2016

This Agreement between Sarah Froehlich ("You") and John Wiley and Sons ("John Wiley and Sons") consists of your license details and the terms and conditions provided by John Wiley and Sons and Copyright Clearance Center.

License Number	3791840406946
License date	Jan 18, 2016
Licensed Content Publisher	John Wiley and Sons
Licensed Content Publication	Journal of Physiology
Licensed Content Title	Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation
Licensed Content Author	M. A. Nitsche, W. Paulus
Licensed Content Date	Sep 1, 2001
Pages	7
Type of use	Dissertation/Thesis
Requestor type	University/Academic
Format	Print and electronic
Portion	Figure/table
Number of figures/tables	3
Original Wiley figure/table number(s)	Figure 1-3
Will you be translating?	No
Title of your thesis / dissertation	Modulation von sustained fear durch tDCS
Expected completion date	Jan 2016
Expected size (number of pages)	100
Requestor Location	Sarah Froehlich
Billing Type	Invoice
Billing Address	Sarah Froehlich
Total	0.00 EUR

TERMS AND CONDITIONS

This copyrighted material is owned by or exclusively licensed to John Wiley & Sons, Inc. or one of its group companies (each a "Wiley Company") or handled on behalf of a society with which a Wiley Company has exclusive publishing rights in relation to a particular work (collectively "WILEY"). By clicking "accept" in connection with completing this licensing transaction, you agree that the following terms and conditions apply to this transaction (along with the billing and payment terms and conditions established by the Copyright Clearance Center Inc., ("CCC's Billing and Payment terms and conditions"), at the time that you opened your RightsLink account (these are available at any time at <http://myaccount.copyright.com>).

Terms and Conditions

- The materials you have requested permission to reproduce or reuse (the "Wiley Materials") are protected by copyright.
- You are hereby granted a personal, non-exclusive, non-sub licensable (on a stand-alone basis), non-transferable, worldwide, limited license to reproduce the Wiley Materials for the purpose specified in the licensing process. This license, **and any CONTENT (PDF or image file) purchased as part of your order**, is for a one-time use only and limited to any maximum distribution number specified in the license. The first instance of republication or reuse granted by this license must be completed within two years of the date of the grant of this license (although copies prepared before the end date may be distributed thereafter). The Wiley Materials shall not be used in any other manner or for any other purpose, beyond what is granted in the license. Permission is granted subject to an appropriate acknowledgement given to the author, title of the material/book/journal and the publisher. You shall also duplicate the copyright notice that appears in the Wiley publication in your use of the Wiley Material. Permission is also granted on the understanding that nowhere in the text is a previously published source acknowledged for all or part of this Wiley Material. Any third party content is expressly excluded from this permission.
- With respect to the Wiley Materials, all rights are reserved. Except as expressly granted by the terms of the license, no part of the Wiley Materials may be copied, modified, adapted (except for minor reformatting required by the new Publication), translated, reproduced, transferred or distributed, in any form or by any means, and no derivative works may be made based on the Wiley Materials without the prior permission of the respective copyright owner. **For STM Signatory Publishers clearing permission under the terms of the STM Permissions Guidelines only, the terms of the license are extended to include subsequent editions and for editions in other languages, provided such editions are for the work as a whole in situ and does not involve the separate exploitation of the permitted figures or extracts**, You may not alter, remove or suppress in any manner any copyright, trademark or other notices displayed by the Wiley Materials. You may not license, rent, sell, loan, lease, pledge, offer as security, transfer or assign the Wiley Materials on a stand-alone basis, or any of the rights granted to you hereunder to any other person.
- The Wiley Materials and all of the intellectual property rights therein shall at all times remain the exclusive property of John Wiley & Sons Inc, the Wiley Companies, or their respective licensors, and your interest therein is only that of having possession of and the right to reproduce the Wiley Materials pursuant to Section 2 herein during the continuance of this Agreement. You agree that you own no right, title or interest in or to the Wiley Materials or any of the intellectual property rights therein. You shall have no rights hereunder other than the license as provided for above in Section 2. No right, license or interest to any trademark, trade name, service mark or other branding ("Marks") of WILEY or its licensors is granted hereunder, and you agree that you shall not assert any such right, license or interest with respect thereto
- NEITHER WILEY NOR ITS LICENSORS MAKES ANY WARRANTY OR REPRESENTATION OF ANY KIND TO YOU OR ANY THIRD PARTY, EXPRESS,

IMPLIED OR STATUTORY, WITH RESPECT TO THE MATERIALS OR THE ACCURACY OF ANY INFORMATION CONTAINED IN THE MATERIALS, INCLUDING, WITHOUT LIMITATION, ANY IMPLIED WARRANTY OF MERCHANTABILITY, ACCURACY, SATISFACTORY QUALITY, FITNESS FOR A PARTICULAR PURPOSE, USABILITY, INTEGRATION OR NON-INFRINGEMENT AND ALL SUCH WARRANTIES ARE HEREBY EXCLUDED BY WILEY AND ITS LICENSORS AND WAIVED BY YOU.

- WILEY shall have the right to terminate this Agreement immediately upon breach of this Agreement by you.
- You shall indemnify, defend and hold harmless WILEY, its Licensors and their respective directors, officers, agents and employees, from and against any actual or threatened claims, demands, causes of action or proceedings arising from any breach of this Agreement by you.
- IN NO EVENT SHALL WILEY OR ITS LICENSORS BE LIABLE TO YOU OR ANY OTHER PARTY OR ANY OTHER PERSON OR ENTITY FOR ANY SPECIAL, CONSEQUENTIAL, INCIDENTAL, INDIRECT, EXEMPLARY OR PUNITIVE DAMAGES, HOWEVER CAUSED, ARISING OUT OF OR IN CONNECTION WITH THE DOWNLOADING, PROVISIONING, VIEWING OR USE OF THE MATERIALS REGARDLESS OF THE FORM OF ACTION, WHETHER FOR BREACH OF CONTRACT, BREACH OF WARRANTY, TORT, NEGLIGENCE, INFRINGEMENT OR OTHERWISE (INCLUDING, WITHOUT LIMITATION, DAMAGES BASED ON LOSS OF PROFITS, DATA, FILES, USE, BUSINESS OPPORTUNITY OR CLAIMS OF THIRD PARTIES), AND WHETHER OR NOT THE PARTY HAS BEEN ADVISED OF THE POSSIBILITY OF SUCH DAMAGES. THIS LIMITATION SHALL APPLY NOTWITHSTANDING ANY FAILURE OF ESSENTIAL PURPOSE OF ANY LIMITED REMEDY PROVIDED HEREIN.
- Should any provision of this Agreement be held by a court of competent jurisdiction to be illegal, invalid, or unenforceable, that provision shall be deemed amended to achieve as nearly as possible the same economic effect as the original provision, and the legality, validity and enforceability of the remaining provisions of this Agreement shall not be affected or impaired thereby.
- The failure of either party to enforce any term or condition of this Agreement shall not constitute a waiver of either party's right to enforce each and every term and condition of this Agreement. No breach under this agreement shall be deemed waived or excused by either party unless such waiver or consent is in writing signed by the party granting such waiver or consent. The waiver by or consent of a party to a breach of any provision of this Agreement shall not operate or be construed as a waiver of or consent to any other or subsequent breach by such other party.
- This Agreement may not be assigned (including by operation of law or otherwise) by you without WILEY's prior written consent.
- Any fee required for this permission shall be non-refundable after thirty (30) days from receipt by the CCC.
- These terms and conditions together with CCC's Billing and Payment terms and conditions (which are incorporated herein) form the entire agreement between you and WILEY concerning this licensing transaction and (in the absence of fraud) supersedes all prior agreements and representations of the parties, oral or written. This Agreement may not be amended except in writing signed by both parties. This Agreement shall be binding upon and inure to the benefit of the parties' successors, legal representatives, and authorized assigns.
- In the event of any conflict between your obligations established by these terms and conditions and those established by CCC's Billing and Payment terms and conditions, these terms and conditions shall prevail.

- WILEY expressly reserves all rights not specifically granted in the combination of (i) the license details provided by you and accepted in the course of this licensing transaction, (ii) these terms and conditions and (iii) CCC's Billing and Payment terms and conditions.
- This Agreement will be void if the Type of Use, Format, Circulation, or Requestor Type was misrepresented during the licensing process.
- This Agreement shall be governed by and construed in accordance with the laws of the State of New York, USA, without regards to such state's conflict of law rules. Any legal action, suit or proceeding arising out of or relating to these Terms and Conditions or the breach thereof shall be instituted in a court of competent jurisdiction in New York County in the State of New York in the United States of America and each party hereby consents and submits to the personal jurisdiction of such court, waives any objection to venue in such court and consents to service of process by registered or certified mail, return receipt requested, at the last known address of such party.

WILEY OPEN ACCESS TERMS AND CONDITIONS

Wiley Publishes Open Access Articles in fully Open Access Journals and in Subscription journals offering Online Open. Although most of the fully Open Access journals publish open access articles under the terms of the Creative Commons Attribution (CC BY) License only, the subscription journals and a few of the Open Access Journals offer a choice of Creative Commons Licenses. The license type is clearly identified on the article.

The Creative Commons Attribution License

The Creative Commons Attribution License (CC-BY) allows users to copy, distribute and transmit an article, adapt the article and make commercial use of the article. The CC-BY license permits commercial and non-

Creative Commons Attribution Non-Commercial License

The Creative Commons Attribution Non-Commercial (CC-BY-NC) License permits use, distribution and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited and is not used for commercial purposes.(see below)

Creative Commons Attribution-Non-Commercial-NoDerivs License

The Creative Commons Attribution Non-Commercial-NoDerivs License (CC-BY-NC-ND) permits use, distribution and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited, is not used for commercial purposes and no modifications or adaptations are made. (see below)

Use by commercial "for-profit" organizations

Use of Wiley Open Access articles for commercial, promotional, or marketing purposes requires further explicit permission from Wiley and will be subject to a fee.

Further details can be found on Wiley Online Library

<http://olabout.wiley.com/WileyCDA/Section/id-410895.html>

Other Terms and Conditions:

v1.10 Last updated September 2015

Questions? customercare@copyright.com or +1-855-239-3415 (toll free in the US) or +1-978-646-2777

Lizenz zur Verwendung der Abbildung 7:

ELSEVIER LICENSE
TERMS AND CONDITIONS

Feb 28, 2016

This is a License Agreement between Sarah Froehlich ("You") and Elsevier ("Elsevier") provided by Copyright Clearance Center ("CCC"). The license consists of your order details, the terms and conditions provided by Elsevier, and the payment terms and conditions.

All payments must be made in full to CCC. For payment instructions, please see information listed at the bottom of this form.

Supplier	Elsevier Limited The Boulevard, Langford Lane Kidlington, Oxford, OX5 1GB, UK
Registered Company Number	1982084
Customer name	Sarah Froehlich
License number	3817600523389
License date	Feb 28, 2016
Licensed content publisher	Elsevier
Licensed content publication	Journal of Experimental Child Psychology
Licensed content title	Measuring anxious responses to predictable and unpredictable threat in children and adolescents
Licensed content author	Anja Schmitz, Kathleen Merikangas, Haruka Swendsen, Lihong Cui, Leanne Heaton, Christian Grillon
Licensed content date	October 2011
Licensed content volume number	110
Licensed content issue number	2
Number of pages	12
Start Page	159
End Page	170
Type of Use	reuse in a thesis/dissertation
Portion	figures/tables/illustrations
Number of figures/tables/illustrations	1
Format	both print and electronic
Are you the author of this Elsevier article?	No
Will you be translating?	No
Original figure numbers	1
Title of your thesis/dissertation	Modulation von sustained fear durch tDCS
Expected completion date	Jan 2016
Estimated size (number of pages)	100
Elsevier VAT number	GB 494 6272 12
Permissions price	0.00 EUR
VAT/Local Sales Tax	0.00 EUR / 0.00 GBP
Total	0.00 EUR
Terms and Conditions	

INTRODUCTION

1. The publisher for this copyrighted material is Elsevier. By clicking "accept" in connection with completing this licensing transaction, you agree that the following terms and conditions apply to this transaction (along with the Billing and Payment terms and conditions established by Copyright Clearance Center, Inc. ("CCC"), at the time that you opened your Rightslink account and that are available at any time at <http://myaccount.copyright.com>).

GENERAL TERMS

2. Elsevier hereby grants you permission to reproduce the aforementioned material subject to the terms and conditions indicated.

3. Acknowledgement: If any part of the material to be used (for example, figures) has appeared in our publication with credit or acknowledgement to another source, permission must also be sought from that source. If such permission is not obtained then that material may not be included in your publication/copies. Suitable acknowledgement to the source must be made, either as a footnote or in a reference list at the end of your publication, as follows:

"Reprinted from Publication title, Vol /edition number, Author(s), Title of article / title of chapter, Pages No., Copyright (Year), with permission from Elsevier [OR APPLICABLE SOCIETY COPYRIGHT OWNER]." Also Lancet special credit - "Reprinted from The Lancet, Vol. number, Author(s), Title of article, Pages No., Copyright (Year), with permission from Elsevier."

4. Reproduction of this material is confined to the purpose and/or media for which permission is hereby given.

5. Altering/Modifying Material: Not Permitted. However figures and illustrations may be altered/adapted minimally to serve your work. Any other abbreviations, additions, deletions and/or any other alterations shall be made only with prior written authorization of Elsevier Ltd. (Please contact Elsevier at permissions@elsevier.com)

6. If the permission fee for the requested use of our material is waived in this instance, please be advised that your future requests for Elsevier materials may attract a fee.

7. Reservation of Rights: Publisher reserves all rights not specifically granted in the combination of (i) the license details provided by you and accepted in the course of this licensing transaction, (ii) these terms and conditions and (iii) CCC's Billing and Payment terms and conditions.

8. License Contingent Upon Payment: While you may exercise the rights licensed immediately upon issuance of the license at the end of the licensing process for the transaction, provided that you have disclosed complete and accurate details of your proposed use, no license is finally effective unless and until full payment is received from you (either by publisher or by CCC) as provided in CCC's Billing and Payment terms and conditions. If full payment is not received on a timely basis, then any license preliminarily granted shall be deemed automatically revoked and shall be void as if never granted. Further, in the event that you breach any of these terms and conditions or any of CCC's Billing and Payment terms and conditions, the license is automatically revoked and shall be void as if never granted. Use of materials as described in a revoked license, as well as any use of the materials beyond the scope of an unrevoked license, may constitute copyright infringement and publisher reserves the right to take any and all action to protect its copyright in the materials.

9. Warranties: Publisher makes no representations or warranties with respect to the licensed material.

10. Indemnity: You hereby indemnify and agree to hold harmless publisher and CCC, and their respective officers, directors, employees and agents, from and against any and all claims arising out of your use of the licensed material other than as specifically authorized pursuant to this license.

11. No Transfer of License: This license is personal to you and may not be sublicensed,

assigned, or transferred by you to any other person without publisher's written permission.

12. **No Amendment Except in Writing:** This license may not be amended except in a writing signed by both parties (or, in the case of publisher, by CCC on publisher's behalf).

13. **Objection to Contrary Terms:** Publisher hereby objects to any terms contained in any purchase order, acknowledgment, check endorsement or other writing prepared by you, which terms are inconsistent with these terms and conditions or CCC's Billing and Payment terms and conditions. These terms and conditions, together with CCC's Billing and Payment terms and conditions (which are incorporated herein), comprise the entire agreement between you and publisher (and CCC) concerning this licensing transaction. In the event of any conflict between your obligations established by these terms and conditions and those established by CCC's Billing and Payment terms and conditions, these terms and conditions shall control.

14. **Revocation:** Elsevier or Copyright Clearance Center may deny the permissions described in this License at their sole discretion, for any reason or no reason, with a full refund payable to you. Notice of such denial will be made using the contact information provided by you. Failure to receive such notice will not alter or invalidate the denial. In no event will Elsevier or Copyright Clearance Center be responsible or liable for any costs, expenses or damage incurred by you as a result of a denial of your permission request, other than a refund of the amount(s) paid by you to Elsevier and/or Copyright Clearance Center for denied permissions.

LIMITED LICENSE

The following terms and conditions apply only to specific license types:

15. **Translation:** This permission is granted for non-exclusive world **English** rights only unless your license was granted for translation rights. If you licensed translation rights you may only translate this content into the languages you requested. A professional translator must perform all translations and reproduce the content word for word preserving the integrity of the article.

16. **Posting licensed content on any Website:** The following terms and conditions apply as follows: Licensing material from an Elsevier journal: All content posted to the web site must maintain the copyright information line on the bottom of each image; A hyper-text must be included to the Homepage of the journal from which you are licensing at <http://www.sciencedirect.com/science/journal/xxxxx> or the Elsevier homepage for books at <http://www.elsevier.com>; Central Storage: This license does not include permission for a scanned version of the material to be stored in a central repository such as that provided by Heron/XanEdu.

Licensing material from an Elsevier book: A hyper-text link must be included to the Elsevier homepage at <http://www.elsevier.com>. All content posted to the web site must maintain the copyright information line on the bottom of each image.

Posting licensed content on Electronic reserve: In addition to the above the following clauses are applicable: The web site must be password-protected and made available only to bona fide students registered on a relevant course. This permission is granted for 1 year only. You may obtain a new license for future website posting.

17. **For journal authors:** the following clauses are applicable in addition to the above:

Preprints:

A preprint is an author's own write-up of research results and analysis, it has not been peer-reviewed, nor has it had any other value added to it by a publisher (such as formatting, copyright, technical enhancement etc.).

Authors can share their preprints anywhere at any time. Preprints should not be added to or enhanced in any way in order to appear more like, or to substitute for, the final versions of articles however authors can update their preprints on arXiv or RePEc with their Accepted

Author Manuscript (see below).

If accepted for publication, we encourage authors to link from the preprint to their formal publication via its DOI. Millions of researchers have access to the formal publications on ScienceDirect, and so links will help users to find, access, cite and use the best available version. Please note that Cell Press, The Lancet and some society-owned have different preprint policies. Information on these policies is available on the journal homepage.

Accepted Author Manuscripts: An accepted author manuscript is the manuscript of an article that has been accepted for publication and which typically includes author-incorporated changes suggested during submission, peer review and editor-author communications.

Authors can share their accepted author manuscript:

- - immediately
 - via their non-commercial person homepage or blog
 - by updating a preprint in arXiv or RePEc with the accepted manuscript
 - via their research institute or institutional repository for internal institutional uses or as part of an invitation-only research collaboration work-group
 - directly by providing copies to their students or to research collaborators for their personal use
 - for private scholarly sharing as part of an invitation-only work group on commercial sites with which Elsevier has an agreement
- - after the embargo period
 - via non-commercial hosting platforms such as their institutional repository
 - via commercial sites with which Elsevier has an agreement

In all cases accepted manuscripts should:

- - link to the formal publication via its DOI
- - bear a CC-BY-NC-ND license - this is easy to do
- - if aggregated with other manuscripts, for example in a repository or other site, be shared in alignment with our hosting policy not be added to or enhanced in any way to appear more like, or to substitute for, the published journal article.

Published journal article (JPA): A published journal article (PJA) is the definitive final record of published research that appears or will appear in the journal and embodies all value-adding publishing activities including peer review co-ordination, copy-editing, formatting, (if relevant) pagination and online enrichment.

Policies for sharing publishing journal articles differ for subscription and gold open access articles:

Subscription Articles: If you are an author, please share a link to your article rather than the full-text. Millions of researchers have access to the formal publications on ScienceDirect, and so links will help your users to find, access, cite, and use the best available version.

Theses and dissertations which contain embedded PJAs as part of the formal submission can be posted publicly by the awarding institution with DOI links back to the formal publications on ScienceDirect.

If you are affiliated with a library that subscribes to ScienceDirect you have additional private sharing rights for others' research accessed under that agreement. This includes use for classroom teaching and internal training at the institution (including use in course packs and courseware programs), and inclusion of the article for grant funding purposes.

Gold Open Access Articles: May be shared according to the author-selected end-user license

and should contain a [CrossMark logo](#), the end user license, and a DOI link to the formal publication on ScienceDirect.

Please refer to Elsevier's [posting policy](#) for further information.

18. For book authors the following clauses are applicable in addition to the above: Authors are permitted to place a brief summary of their work online only. You are not allowed to download and post the published electronic version of your chapter, nor may you scan the printed edition to create an electronic version. **Posting to a repository:** Authors are permitted to post a summary of their chapter only in their institution's repository.

19. Thesis/Dissertation: If your license is for use in a thesis/dissertation your thesis may be submitted to your institution in either print or electronic form. Should your thesis be published commercially, please reapply for permission. These requirements include permission for the Library and Archives of Canada to supply single copies, on demand, of the complete thesis and include permission for Proquest/UMI to supply single copies, on demand, of the complete thesis. Should your thesis be published commercially, please reapply for permission. Theses and dissertations which contain embedded PJAs as part of the formal submission can be posted publicly by the awarding institution with DOI links back to the formal publications on ScienceDirect.

Elsevier Open Access Terms and Conditions

You can publish open access with Elsevier in hundreds of open access journals or in nearly 2000 established subscription journals that support open access publishing. Permitted third party re-use of these open access articles is defined by the author's choice of Creative Commons user license. See our [open access license policy](#) for more information.

Terms & Conditions applicable to all Open Access articles published with Elsevier:

Any reuse of the article must not represent the author as endorsing the adaptation of the article nor should the article be modified in such a way as to damage the author's honour or reputation. If any changes have been made, such changes must be clearly indicated.

The author(s) must be appropriately credited and we ask that you include the end user license and a DOI link to the formal publication on ScienceDirect.

If any part of the material to be used (for example, figures) has appeared in our publication with credit or acknowledgement to another source it is the responsibility of the user to ensure their reuse complies with the terms and conditions determined by the rights holder.

Additional Terms & Conditions applicable to each Creative Commons user license:

CC BY: The CC-BY license allows users to copy, to create extracts, abstracts and new works from the Article, to alter and revise the Article and to make commercial use of the Article (including reuse and/or resale of the Article by commercial entities), provided the user gives appropriate credit (with a link to the formal publication through the relevant DOI), provides a link to the license, indicates if changes were made and the licensor is not represented as endorsing the use made of the work. The full details of the license are available at <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0>.

CC BY NC SA: The CC BY-NC-SA license allows users to copy, to create extracts, abstracts and new works from the Article, to alter and revise the Article, provided this is not done for commercial purposes, and that the user gives appropriate credit (with a link to the formal publication through the relevant DOI), provides a link to the license, indicates if changes were made and the licensor is not represented as endorsing the use made of the work. Further, any new works must be made available on the same conditions. The full details of the license are

available at <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0>.

CC BY NC ND: The CC BY-NC-ND license allows users to copy and distribute the Article, provided this is not done for commercial purposes and further does not permit distribution of the Article if it is changed or edited in any way, and provided the user gives appropriate credit (with a link to the formal publication through the relevant DOI), provides a link to the license, and that the licensor is not represented as endorsing the use made of the work. The full details of the license are available at <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0>. Any commercial reuse of Open Access articles published with a CC BY NC SA or CC BY NC ND license requires permission from Elsevier and will be subject to a fee.

Commercial reuse includes:

- - Associating advertising with the full text of the Article
- - Charging fees for document delivery or access
- - Article aggregation
- - Systematic distribution via e-mail lists or share buttons

Posting or linking by commercial companies for use by customers of those companies.

20. Other Conditions:

Questions? customercare@copyright.com or +1-855-239-3415 (toll free in the US) or +1-978-646-2777.

Lizenz zur Verwendung der Abbildung 7 und 8:

**NATURE PUBLISHING GROUP LICENSE
TERMS AND CONDITIONS**

Jul 08, 2014

This is a License Agreement between Sarah Froehlich ("You") and Nature Publishing Group ("Nature Publishing Group") provided by Copyright Clearance Center ("CCC"). The license consists of your order details, the terms and conditions provided by Nature Publishing Group, and the payment terms and conditions.

All payments must be made in full to CCC. For payment instructions, please see information listed at the bottom of this form.

License Number	3424160070995
License date	Jul 08, 2014
Licensed content publisher	Nature Publishing Group
Licensed content publication	Nature Protocols
Licensed content title	Assessing fear and anxiety in humans using the threat of predictable and unpredictable aversive events (the NPU-threat test)
Licensed content author	Anja Schmitz, Christian Grillon
Licensed content date	Feb 23, 2012
Volume number	7
Issue number	3
Type of Use	reuse in a dissertation / thesis
Requestor type	non-commercial (non-profit)
Format	print and electronic
Portion	figures/tables/illustrations
Number of figures/tables/illustrations	2
High-res required	No
Figures	Figure 1, Figure 2, Figure 3
Author of this NPG article	No
Your reference number	None
Title of your thesis / dissertation	Modulation von sustained fear durch tDCS
Expected completion date	Jan 2016
Estimated size (number of pages)	100
Total	0.00 EUR
Terms and Conditions	

Terms and Conditions for Permissions

Nature Publishing Group hereby grants you a non-exclusive license to reproduce this material for this purpose, and for no other use, subject to the conditions below:

1. NPG warrants that it has, to the best of its knowledge, the rights to license reuse of this material. However, you should ensure that the material you are requesting is original to Nature Publishing Group and does not carry the copyright of another entity (as credited in the published version). If the credit line on any part of the material you have requested indicates that it was reprinted or adapted by NPG with permission from another source, then you should also seek permission from that source to reuse the

material.

2. Permission granted free of charge for material in print is also usually granted for any electronic version of that work, provided that the material is incidental to the work as a whole and that the electronic version is essentially equivalent to, or substitutes for, the print version. Where print permission has been granted for a fee, separate permission must be obtained for any additional, electronic re-use (unless, as in the case of a full paper, this has already been accounted for during your initial request in the calculation of a print run). NB: In all cases, web-based use of full-text articles must be authorized separately through the 'Use on a Web Site' option when requesting permission.
3. Permission granted for a first edition does not apply to second and subsequent editions and for editions in other languages (except for signatories to the STM Permissions Guidelines, or where the first edition permission was granted for free).
4. Nature Publishing Group's permission must be acknowledged next to the figure, table or abstract in print. In electronic form, this acknowledgement must be visible at the same time as the figure/table/abstract, and must be hyperlinked to the journal's homepage.
5. The credit line should read:
Reprinted by permission from Macmillan Publishers Ltd: [JOURNAL NAME] (reference citation), copyright (year of publication)
For AOP papers, the credit line should read:
Reprinted by permission from Macmillan Publishers Ltd: [JOURNAL NAME], advance online publication, day month year (doi: 10.1038/sj.[JOURNAL ACRONYM].XXXXX)
Note: For republication from the *British Journal of Cancer*, the following credit lines apply.
Reprinted by permission from Macmillan Publishers Ltd on behalf of Cancer Research UK: [JOURNAL NAME] (reference citation), copyright (year of publication)
For AOP papers, the credit line should read:
Reprinted by permission from Macmillan Publishers Ltd on behalf of Cancer Research UK: [JOURNAL NAME], advance online publication, day month year (doi: 10.1038/sj.[JOURNAL ACRONYM].XXXXX)
6. Adaptations of single figures do not require NPG approval. However, the adaptation should be credited as follows:
Adapted by permission from Macmillan Publishers Ltd: [JOURNAL NAME] (reference citation), copyright (year of publication)
Note: For adaptation from the *British Journal of Cancer*, the following credit line applies.
Adapted by permission from Macmillan Publishers Ltd on behalf of Cancer Research UK: [JOURNAL NAME] (reference citation), copyright (year of publication)
7. Translations of 401 words up to a whole article require NPG approval. Please visit <http://www.macmillanmedicalcommunications.com> for more information. Translations of up to a 400 words do not require NPG approval. The translation should be credited as follows:
Translated by permission from Macmillan Publishers Ltd: [JOURNAL NAME] (reference citation), copyright (year of publication).
Note: For translation from the *British Journal of Cancer*, the following credit line applies.
Translated by permission from Macmillan Publishers Ltd on behalf of Cancer Research UK: [JOURNAL NAME] (reference citation), copyright (year of publication)

We are certain that all parties will benefit from this agreement and wish you the best in the use of this material. Thank you.

Special Terms:

If you would like to pay for this license now, please remit this license along with your payment made payable to "COPYRIGHT CLEARANCE CENTER" otherwise you will be

invoiced within 48 hours of the license date. Payment should be in the form of a check or money order referencing your account number and this invoice number 501346140. Once you receive your invoice for this order, you may pay your invoice by credit card. Please follow instructions provided at that time.

**Make Payment To:
Copyright Clearance Center
Dept 001
P.O. Box 843006
Boston, MA 02284-3006**

For suggestions or comments regarding this order, contact RightsLink Customer Support: customer@copyright.com or +1-877-622-5543 (toll free in the US) or +1-978-646-2777.

Gratis licenses (referencing \$0 in the Total field) are free. Please retain this printable license for your reference. No payment is required.

10 DANKSAGUNG

Herzlichen Dank an Priv.-Doz. Dr. Herrmann, der mir dieses interessante Dissertationsthema zur Versuchsdurchführung und Bearbeitung überließ. Das Engagement in der Betreuung und die konstruktive Kritik verhalfen mir zu einer strukturierten und durchdachten Arbeit. Auf die schnelle Beantwortung meiner Fragen konnte ich mich stets verlassen. Vielen Dank für die Geduld und Mühe, die Sie in die Arbeit investiert haben.

Bedanken möchte ich mich außerdem bei allen Probanden, die sich freiwillig zur Teilnahme am Versuch bereit erklärten. Sie leisten einen bedeutenden Beitrag für den Fortschritt in der Wissenschaft.

Mein besonderer Dank gilt meiner Familie. Meinen Eltern, die mich im Studium und während der Doktorarbeit immer unterstützten. Vor allem meiner Zwillingsschwester danke ich, die mir mental immer zur Seite stand.