

Aus der Klinik und Poliklinik für
Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie
der Universität Würzburg
Direktor: Professor Dr. med. Jürgen Deckert

**Modulierung der Emotionsverarbeitung durch
transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS)**

Inaugural – Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der

Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von

Marielle Obermeier-Probst

aus Junglinster (Luxemburg)

Würzburg, Juli 2016

Referent: Prof. Dr. Martin J. Herrmann, Dipl. Psych.

Korreferent: Prof. Dr. Marcel Romanos

Dekan: Prof. Dr. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 24.11.2017

Die Promovendin ist Ärztin

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung.....	1
1.1 Emotionen im Labor.....	2
1.1.1 Wissenschaftliche Arbeitsdefinition.....	2
1.1.2 Emotionsauslösung durch Bilder.....	4
1.1.3 Acoustic-Startle-Reflex – ein Emotionsmaß.....	5
1.2 Neuronale Korrelate der emotionalen Verarbeitung – emotionale Prozesse auf mehreren Etagen.....	6
1.2.1 Emotionsentstehung.....	7
1.2.1.1 Erkennung emotionaler Relevanz.....	7
1.2.1.2 Emotionale Bewertung.....	7
1.2.1.3 Emotionsregulierung.....	9
1.2.2 Neuronale Korrelate pathologischer Emotionsprozesse.....	12
1.2.3 Lateralisierungstheorie.....	13
1.3 Transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS).....	15
1.3.1 Effekte auf neuronale Erregung.....	15
1.3.2 Einsatz als Therapeutikum - Antidepressiver Effekt.....	17
1.3.3 TDCS und emotionale Verarbeitung.....	19
1.3.4 Elektrodenarrangements.....	20
1.4 Fragestellung.....	21
2. Material und Methode.....	23
2.1 Überblick.....	23
2.2 Stichprobe.....	23
2.3 Fragebogen.....	24
2.4 Ausmessung und Präparation der Elektrodenpositionen.....	26
2.5 Stimulation.....	27
2.6 Affektive Stimuli.....	28
2.7 Acoustic-Startle-Reflex.....	29
2.8 Versuchsaufbau.....	30
2.9 Versuchsablauf.....	33
2.10 Berechnungen.....	34
2.10.1 Filterung und Quantifizierung der <i>Startle</i> -Reflex-Amplituden.....	34
2.10.2 Statistische Berechnungen in SPSS.....	35
3. Ergebnisse.....	37
3.1 Emotionsabhängige Acoustic-Startle-Reflex Amplituden.....	37

3.1.1	Geschlechtsspezifische Reaktion auf die emotionalen Bilder	38
3.1.2	TDCS und Emotionsverarbeitung in der Gesamtpopulation	39
3.2	TDCS bei den hoch-angstsensitiven Versuchspersonen	40
3.3	TDCS in Abhängigkeit der Depressivität	46
3.4	TDCS in Abhängigkeit der Trait-Anxiety	46
3.5	TDCS und die Veränderung der State-Anxiety (aktuelle Ängstlichkeit).....	47
3.6	PANAS_{vorher / nachher} - Affektveränderung.....	48
3.6.1	PANAS _{vorher/nachher} in Abhängigkeit des Geschlechts.....	49
3.6.2	PANAS _{vorher/nachher} und tDCS.....	50
3.6.3	PANAS _{vorher/nachher} in Abhängigkeit der Angstsensitivität und der tDCS.....	50
3.7	Bewertung der Intensität der Bilder - Arousal.....	52
3.7.1	Arousal und Geschlecht.....	53
3.7.2	Arousal und tDCS.....	54
3.7.3	Arousal in Abhängigkeit der Angstsensitivität und der tDCS	55
4.	Diskussion	56
4.1	Transkranielle Gleichstromstimulation bei den hoch-angstsensitiven Versuchspersonen	57
4.1.1	Angstsensitivität und emotionale Verarbeitung.....	60
4.1.2	Neuronale Korrelate von Angstsensitivität.....	61
4.1.3	Maximalwirkung der tDCS in Abhängigkeit der Montage.....	65
4.1.4	Erklärungsansatz für den tDCS-Effekt bei den Hoch-Angstsensitiven	69
4.2	PANAS - Affektveränderung	69
4.3	Acoustic-Startle-Reflex.....	71
4.3.1	<i>Acoustic-Startle</i> -Reflex als Emotionsindikator	71
4.3.2	Geschlechtsspezifische Reaktion auf emotionale Stimuli	71
5.	Ausblick und Limitationen	74
6.	Zusammenfassung.....	75
7.	Abkürzungsverzeichnis	77
8.	Literaturverzeichnis	79
9.	Abbildungsverzeichnis.....	95

1. Einleitung

“We are continuously being bombarded by a myriad of diverse sensory stimuli. Recollections from our past and reflections upon our future add to this cacophony and we need to select among the vast array of stimuli to which we are exposed and approach what is useful to meet our appetitive needs and withdraw from what is harmful so we avoid situations of threat or danger.” (Davidson 2000)

In einem Satz fasst Emotionsforscher Richard J. Davidson die wesentlichen Punkte der Emotionsverarbeitung zusammen, ohne dabei die Betonung deren Komplexität zu versäumen. Seine Wortwahl lässt erahnen, dass bei fehlender Verteidigung gegen die Bombardierung durch eine „*myriad of diverse sensory stimuli*“, die Betroffenen Schaden davon tragen können. Tatsächlich konnten einige psychische Erkrankungen auf eine dysfunktionale Emotionsgenerierung und -regulierung zurückgeführt werden, darunter Angststörungen (Cisler et al. 2010), unipolare und bipolare Depression (Leppanen 2006) und Erkrankungen des schizophrenen Formenkreises (Gur et al. 2002).

Lange Zeit standen mangelndes Bewusstsein um die Häufigkeit und fehlendes Wissen über die Ätiologie von psychischen Erkrankungen deren Therapie im Weg. Die im Rahmen des *Deutschen Gesundheitssurveys* (DEGS) zwischen September 2009 und April 2012 durchgeführte Zusatzuntersuchung „Psychische Gesundheit“ ergab, dass etwa 33% der Menschen in Deutschland an einer oder mehreren psychischen Störungen im Jahr leiden (Jachertz 2013). Dies deckt sich sowohl mit europa- als auch weltweit erhobenen Prävalenzen (Kessler et al. 2008, Wittchen et al. 2011). Zu den in Deutschland häufigsten psychischen Erkrankungen zählen Angsterkrankungen (1-Jahres Prävalenz 16,2%), Alkoholstörungen (11,2%), unipolare Depression (8,2%) und Zwangsstörungen (3,8%)¹.

¹ Die Prozentangaben stammen aus dem öffentlich zugänglichen Dokument eines Vortrages, den Wittchen und Jacobi während des DEGS-Symposiums 2012 gehalten haben: http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Studien/Degs/degs_w1/Symposium/degs_psychische_stoerungen.pdf?__blob=publicationFile (Zuletzt aufgerufen am 12.6.2016)

Einleitung

Entgegen der häufig medial tradierten Alarmbotschaft, psychische Erkrankungen hätten in den letzten Jahren drastisch zugenommen², offenbarten die im Psychomodul dargestellten epidemiologischen Daten, dass die 1-Jahres Prävalenz in den letzten zehn Jahren relativ gleich geblieben ist (DEGS, Stand 2012). Dies mindert jedoch nicht die Last, die von derzeit ungefähr 27,1 Millionen psychisch erkrankten Menschen in Deutschland und 167,5 Millionen Betroffenen insgesamt in den Ländern der EU getragen wird (Wittchen et al. 2011).

Vor diesem Hintergrund beabsichtigt die vorliegende Arbeit ein weiteres Puzzlestück für das Grundlagenverständnis von emotionalen Verarbeitungsprozessen und deren Modulierung zu stiften. Im Speziellen soll untersucht werden, ob sich die emotionale Verarbeitung durch transkranielle Gleichstromstimulation verändern lässt.

Die Annäherung an die unter 1.4 ausformulierte Fragestellung dieser Studie beginnt mit dem Versuch, die breitgefächerte Literatur über Emotionen aufzubereiten. Der Fokus liegt dabei auf Definitionsansätzen, neuronalen Korrelaten und dem Zusammenhang zwischen dysfunktionaler Emotionsverarbeitung und psychischen Erkrankungen. Im weiteren Verlauf werden die experimentell-visuelle Emotionsinduktion, der *acoustic-Startle*-Reflex und die transkranielle Gleichstromstimulation vorgestellt.

1.1 Emotionen im Labor

1.1.1 Wissenschaftliche Arbeitsdefinition

„Now, what are the criteria (...) that a definition of emotion must contain, and which must guide research and analysis?“ (Frijda 2007)

Frijda bezieht sich auf einen von Emotionswissenschaftler_innen³ kontrovers geführten Diskurs, darüber, ob und wie Emotionen wissenschaftlich definiert werden können. Trotz immenser Schwierigkeiten, klare Worte für ein derart mysteriöses Phänomen zu finden, bedarf es in der Emotionsforschung aus seiner Sicht unbedingt einer stabilen Arbeitsdefinition, auf die sich alle übereinstimmend in ihren Untersuchungen beziehen (Frijda 2007).

² <http://www.rp-online.de/nrw/staedte/nettetal/immer-mehr-menschen-sind-psychisch-krank-aid-1.3567286> (Zuletzt aufgerufen am 12.6.2016)

³ Zur Berücksichtigung aller selbstgewählten Geschlechterbezeichnungen wurde in dieser Arbeit der *Gender_Gap* zur Personenbezeichnung gewählt.

Einleitung

Im experimentellen Rahmen werden Emotionen oft aus einer motivationalen Perspektive heraus betrachtet und untersucht. Das bedeutet, dass eine Emotion als sogenannte Aktionsbereitschaft (*Action Tendency*), eine bestimmte Handlung durchzuführen oder zu lassen, verstanden wird. Frijda führt zwei Beispiele für emotionale Systeme an: die Angst des Kleinkindes, welche es, im Sinne einer *Action Tendency*, „Mama“ rufen lässt, oder die Wut einer Person, die ihr Schimpfwörter entlockt (Frijda 2007). „*Emotions are about doing something that is important to the organism (escape, attack, sexual consummation etc)*“, sagt auch Peter Lang und bezeichnet Emotionen als *Action Dispositions* (Lang 1995). Er sieht in ihnen die Voraussetzungen für funktionales Verhalten (*Erstarren*), evaluative und expressive Sprache („*Hilfe!*“) und physiologische Parameter (*Herzklopfen, Muskelanspannung*), die in Anbetracht eines Stimulus (*Bache mit Frischlingen*) auftreten. Diese Reaktionen variieren innerhalb einer Emotion sowie emotionsübergreifend, wodurch die Komplexität einer emotionsbasierten Reaktion erneut deutlich wird.

Diese Reaktionskomplexität hingegen wird allein durch zwei motivationale Systeme organisiert: ein *appetitives* und ein *aversives* System (Konorski 1967, Lang 1995). Bei Aktivierung des *appetitiven* Systems wird die Bereitschaft zur Annäherung an angenehme Reize, zum sogenannten *Approaching* gebahnt. Es kommt zu konsumierendem, fürsorglichem und sexuellem Verhalten (Lang 1995) und zur Generierung positiver Gefühle (Davidson et al. 1999). In Gefahrensituationen wird das *aversive* System aktiviert und führt zu Vermeidungs- und Abwehrverhalten (*Defense/Withdrawal*) von unangenehmen Stimuli. Flucht, Vermeidung, Beschützen, Verteidigung sind in diesem System geweckte Verhaltenszüge (Lang 1995) und negative Gefühle das Begleitphänomen (Davidson et al. 1999).

Das biphasisch-motivationale System hat sich evolutionär bewährt und strukturiert das Verhalten eines jeden Organismus, ohne dass es Bewusstsein erfordert: nähern sich Bakterien Nahrung oder ziehen sie sich vor schädlichen Chemikalien zurück (Macnab et al. 1972), dann liegt ihrem Verhalten das gleiche emotional-motivationale System zu Grunde (Lang 1995).

Einleitung

Die Definierung von Emotionen als entweder *Approach*- oder *Defense*-bezogene Empfindungen und Handlungen stellt die Arbeitsdefinition der Emotion in unserer Studie dar.

1.1.2 Emotionsauslösung durch Bilder

Im experimentellen Rahmen werden Emotionen häufig durch emotional bedeutsame Bilder ausgelöst. Die visuelle Emotionsauslösung bietet den Vorteil, dass sich die Versuchsperson in passiver, ruhiger Haltung befindet, nicht in Kontakt zu anderen Menschen steht und als einzigen Stimulus das jeweils erscheinende Bild wahrnimmt (Lang 1995). Dadurch wird gewährleistet, dass etwaige emotionale Reaktionen dem Reiz relativ spezifisch zugeordnet werden können. Außerdem sind Bilder statische Stimuli, die keine Bewegung in sich tragen, die die Wahrnehmung noch zusätzlich beeinflussen kann (Coan et al. 2007). Ferner sind die Versuchsbedingungen (Dauer, Zahl und Intensität der gezeigten Bilder) gut kontrollierbar und damit reproduzierbar (Lang 1995).

Mitte der 90er wurde von der Arbeitsgruppe um Lang das sogenannte *International Affective Picture System* (IAPS) erstellt, zu dem ca. 1000 Bilder gehören, welche verschiedenen emotionalen Kategorien zugeordnet werden können (Lang 1995). Bei Betrachtung der IAPS-Bilder können Herzfrequenzerhöhung, Mimik-Veränderung und *acoustic-Startle*-Reflex-Modulierung gemessen werden (Lang et al. 2010) und zusätzlich zur Aktivierung im visuellen Cortex das Engagement subkortikaler Strukturen in der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT) nachgewiesen werden (Coan et al. 2007). Außerdem lassen sich die Bilder nachweislich in das von Lang hypothetisierte motivationale biphasische Emotionsmodell einordnen (Dolcos et al. 2004, Baeken et al. 2012).

In dieser Studie wurden die Emotionen mit Bildern des IAPS ausgelöst, die Menschen in emotional-positiven (erotische Darstellungen), emotional-negativen (Verletzungen, Unfallszenen) und emotional-neutralen Situationen (z.B.: schlafende U-Bahn-Reisende) zeigten.

1.1.3 Acoustic-Startle-Reflex – ein Emotionsmaß

Der *Startle*-Reflex⁴ ist ein defensiver, exterozeptiver⁵ Reflex, eine Reaktion die auf einen aversiven, einen erschreckenden Reiz (ein lauter Ton beim *acoustic Startle* Reflex) hin, erscheint. Diese Schreck-Reaktion stellt die motivationale und motorische Komponente der Emotion Angst dar. In Organismen geringer Komplexität kann der *Startle*-Reflex als ein verinnerlichter Fluchtreflex in einer bedrohlichen Situation betrachtet werden (Lang et al. 2010). Der vollständig entfaltete *Startle*-Reflex bezieht die Aktivierung vieler Muskelgruppen mit ein und drückt sich unter anderem durch Vorwärtsbewegung des Kopfes, Aktivierung der Flexoren und Lidschluss aus (Landis et al. 1939). Die durch Schreck induzierte Kontraktion des *Musculus orbicularis oculi* ist dabei die Reaktion, die als erste und am Schnellsten auftritt. Außerdem tritt sie auch dann auf, wenn der Schreckreiz nicht stark genug ist, das vollständige Schreckreaktionsmuster auszulösen. Als Reflex kann die Reaktion nicht willentlich unterdrückt oder verstärkt werden und fördert sozusagen „reine“ Daten (Bradley et al. 2001). Als exterozeptiver Reflex kann der Lidschlag zwar durch Exposition rasch aufeinander folgender Stimuli habituiert⁶. Allerdings dishabituiert er bei unregelmäßiger Darbietung des auslösenden Reizes ebenso schnell wieder und kann folglich in einer 30 minütigen Versuchssitzung zwischen 40 und 50 Mal ausgelöst werden (Lang et al. 1990).

Wie unter 1.1.1 beschrieben, können Emotionen als Aktionsdispositionen definiert werden, die entweder mit *Approach*-bezogenen oder *Defense*-bezogenen Verhaltenszügen einhergehen. Die Aktivierung eines der beiden Systeme färbt auf das efferente System, wie beispielsweise Verhalten und Sprache und die exterozeptiven Reflexe, wie beispielsweise den *acoustic-Startle*-Reflex⁷ ab, die ihrerseits auch in das biphasische Modell eingeordnet werden können (Konorski 1967).

Beim Menschen wurde die emotionale Abhängigkeit des *Startle*-Reflexes erstmals 1988 durch die Arbeitsgruppe um Vrana demonstriert:

⁴ Zu Deutsch: Schreck-Reflex

⁵ Als exterozeptiv wird ein Reflex bezeichnet, dessen Rezeptor nicht im Erfolgsorgan liegt.

⁶ Das heißt, als Antwort auf einen wiederholt dargebotenen Reiz abgeschwächt werden oder gänzlich ausbleiben.

⁷ Im weiteren Verlauf des Textes wird, zu Gunsten besserer Lesbarkeit, auf das Adjektiv *acoustic*-verzichtet. Nur in wenigen Fällen wird die vollständige Beschreibung „*acoustic-Startle*-Reflex“ verwendet, in den übrigen Fällen die verkürzte Version „*Startle*-Reflex“.

Einleitung

sie konnten zeigen, dass die Wertigkeit einer Situation, welche durch angenehme beziehungsweise unangenehme Reize geprägt wurde, den *Startle*-Reflex moduliert (Vrana et al. 1988). Der Schreck induzierende Reiz, der per se aversiv ist, aktiviert das *Defense*-System, zu welchem unter anderem der *Startle*-Reflex gehört. Gemäß dem von Lang beschriebenen *Motivational Priming* (Lang 1995), fällt diese Reaktion stärker aus, wenn im betroffenen Organismus ein *Defense*-Grundtonus herrscht, beispielsweise wenn er Angst hat. Die *Defense*-Reaktion (Lidschluss) auf den aversiven Reiz wird durch die Angst gebahnt.

So wurde mit dem *Startle*-Reflex ein kontrolliert und standardisiert einsetzbares Instrument entdeckt, emotionalen Vorgängen im Menschen auf den Grund zu gehen. Mehrere Studien, in denen Bilder des IAPS zur Emotionsauslösung eingesetzt wurden, bestätigten seine Validität (Lang et al. 1990, Greenwald et al. 1991).

1.2 Neuronale Korrelate der emotionalen Verarbeitung – emotionale Prozesse auf mehreren Etagen

Lange Zeit konnten Emotionen nur anhand von Verhaltensbeobachtungen, Erfahrungsberichten und Aktivitätsmessungen des peripheren Nervensystems untersucht werden, ohne dass zur eigentlichen Quelle der Emotionen vorgegriffen werden konnte. Moderne Bildgebungsverfahren, wie Positronenemissionstomographie (PET) und funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT) erlauben einen tieferen Einblick in die neuronalen Korrelate emotionsbezogener Abläufe (Wager et al. 2003). Je mehr verschiedene Hirnstrukturen mit den Emotionsprozessen verknüpft werden konnten, desto deutlicher wurde, dass die Emotionsverarbeitung und -regulierung auf vielen verschiedenen Arbeitsschritten beruhen.

Während lange Zeit die Amygdala als Herzstück der Emotionsprozesse galt (Klüver et al. 1937, Mac 1949, LeDoux 2012), lieferten Studien mit Patient_innen mit kortikalen Läsionen (Gainotti 1972, Newman et al. 2009) und mit kortikal lädierten Affen (Myers 1972) Hinweise dafür, den Cortex, speziell den präfrontalen Cortex (PFC) in das Studium emotionsbezogener Prozesse ernsthaft mit einzubeziehen und ihn, neben der Amygdala, als Schlüsselstruktur des emotionalen Netzwerkes zu betrachten.

Einleitung

Folgender Abschnitt gibt einen kurzen Überblick über die neuronale Verortung von Emotionsteilprozessen.

1.2.1 Emotionsentstehung

Zurzeit gehen Emotionstheoretiker_innen davon aus, dass die Emotionsentstehung die Prozesse der Wahrnehmung der emotionalen Bedeutung eines Reizes sowie dessen Bewertung entsprechend seiner *Valence* (Begriffserklärung folgt), seiner Intensität, dessen (Wieder-)Erkennung und schließlich die Regulierung der initial generierten Emotion umfasst (Lang et al. 1993, Russell et al. 1999, Posner et al. 2005).

1.2.1.1 Erkennung emotionaler Relevanz

Eine Emotion entsteht dann, wenn ein Organismus der inhärent emotionalen Bedeutung eines Stimulus gewahr wird, der zu *Approach* oder *Defense* (cf. 1.1.1) auffordert (Lang 1995).

Beim Menschen wie beim Tier ist die Amygdala essentiell für die Erkennung emotionalen Inhalts (Klüver et al. 1937, LeDoux 2012). Diese Rolle fand ihr empirisches Korrelat in Untersuchungen, die über Bildgebung erhöhte Aktivitätslevel in der Amygdala bei Betrachtung angsteinflößender (Breiter et al. 1996, Morris et al. 1996a, Wright et al. 2001), trauriger (Blair et al. 1999) und glücklicher (Breiter et al. 1996) Gesichter-Abbildungen nachweisen konnten. Auch vermag sie die Wahrnehmung von emotional-relevanten Reizen zu verstärken, indem sie die ihnen gewidmete Aufmerksamkeit erhöht. Über aktivierende Projektionen zu kortikalen, cholinergen Neuronen steigert die Amygdala spezifisch die kortikale Informationsverarbeitung (Whalen 1998) und stellt damit sicher, dass sich der Organismus aus der Vielfalt von Eindrücken, denen er ausgesetzt ist, auf die für ihn Wesentlichen konzentriert.

1.2.1.2 Emotionale Bewertung

Der emotional relevante Stimulus wird weiter nach verschiedenen Kriterien bewertet: die *Valence* bezeichnet dabei die subjektive Erfahrung des affektiven Wertes eines Stimulus, unabhängig von der sensorischen Beschaffenheit und dessen Einordnung in angenehm und unangenehm (Lang et al. 1993, Russell et al. 1999, Grimm et al. 2006).

Für die Bewertung emotionaler Stimuli ist vor allem der zum Frontalhirn zählende präfrontale Cortex (PFC) zuständig (Dolcos et al. 2004). Aktuell

Einleitung

wird sich einer topologischen Einteilung bedient, die einen medialen, lateralen und orbitofrontalen PFC voneinander funktionell-anatomisch unterscheidet (Dalglish 2004). Medialer und lateraler PFC werden weiter in einen ventralen und dorsalen Bereich unterteilt (Fuster 2009).

Da in dieser Studie der dorsolaterale PFC (DLPFC) Ziel der Gleichstromstimulation ist, wird als nächstes vor allem seine Rolle in der Emotionsverarbeitung und -regulierung sowie in der Erhaltung der psychischen Homöostase beschrieben. Aus gleichem Grunde wird auf die vielen anderen daran beteiligten Strukturen nicht eingegangen.

Ventromedialer (VMPFC) und dorsolateraler PFC (DLPFC) sind bei der emotionalen Bewertung in unterschiedlicher Weise beteiligt: der VMPFC übernimmt die einfache Wahrnehmung der emotionalen Einwirkung (affektive *Valence* (Russell et al. 1999)), die weiter durch den DLPFC in angenehm oder unangenehm evaluiert wird (evaluative *Valence* (Grimm et al. 2006)).

Je intensiver ein Stimulus als emotional empfunden wird, desto stärkere VMPFC-Aktivierung kann in der Bildgebung gezeigt werden (Grimm et al. 2006). Der VMPFC empfängt über Afferenzen aus dem orbitofrontalen Cortex (OFC) emotional-relevante sensorische Informationen aller fünf Modalitäten (Rolls et al. 1999, Barbas 2000b, Barbas 2000a) über den internen Zustand des Körpers und die externen Begebenheiten, in denen der Organismus sich befindet. Außerdem steht der VMPFC eng mit der Amygdala, dem ventralen Striatum, dem Hypothalamus und anderen Kernen in Verbindung, die ihm Bericht über viszeromotorische Aspekte der Emotionsverarbeitung erstatten (Roy et al. 2012). Interessant ist der Befund, dass die *Valence* eines emotionalen Stimulus den VMPFC aktiviert, ohne dass dem Stimulus bewusst Aufmerksamkeit gewidmet wird (Grimm et al. 2006). Dies bedeutet, dass der VMPFC für die *Valence* eines Stimulus, unabhängig von dessen kognitiver Verarbeitung, kodiert (Duncan et al. 2000, Phan et al. 2002). Läsionsstudien zeigten, dass Patient_innen mit medialen Läsionen Schwierigkeiten hatten, Emotionen als negativ oder als positiv zu erfahren, während laterale Läsionen diese Schwierigkeiten nicht verursachten. Dies berechtigt zu der Annahme, dass die medialen Teile des PFC für die subjektive Empfindung von Emotionen in Antwort auf einen emotionalen Reiz verantwortlich sind (Lane et al. 1997).

Einleitung

Die Einordnung emotionaler Empfindung in unangenehm und angenehm vollzieht sich im DLPFC (Dolcos et al. 2004). Die erhöhte Aktivität in DLPFC bei Beurteilung von erlebten Emotionen geht mit gleichzeitig erniedrigter Aktivität im VMPFC einher. Diese inverse Beziehung wird als Korrelat der kognitiven Modulierung von Emotionen betrachtet (Northoff et al. 2004). Je stärker emotional ein Stimulus empfunden wird, desto stärker fällt die Aktivierung im VMPFC und desto schwächer (die Aktivierung) im DLPFC aus. Wird ein Stimulus emotional evaluiert, zeigt sich das umgekehrte Aktivierungsmuster mit erhöhter Aktivität im DLPFC und herabgesetzter Aktivität im VMPFC.

1.2.1.3 Emotionsregulierung

„...emotions do not force us to respond in certain ways, they only make it more likely we will do so. This malleability permits us to regulate our emotions. When afraid, we may run, but do not always do so. (...) And when amused, we may laugh, but do not always do so.”
(Gross 2002)

Die von Gross beschriebene Fähigkeit grenzt menschliches Verhalten von tierischem, welches vollends durch evolutionär entstandene, unbewusst ablaufende emotionale Reaktionsmuster dirigiert ist, ab (LeDoux et al. 2006).

Die Emotionsmodulation vollzieht sich entlang Projektionen die u.a. laterale und mediale Anteile des PFC mit Kernen der Amygdala verbinden und Letztere in ihrer Aktivität hemmen (Gross 2007, Wager et al. 2008, Sotres-Bayon et al. 2010). Über bidirektionale Verbindungen stehen PFC und Amygdala in Verbindung (Ghashghaei et al. 2007, Kim et al. 2009).

Derzeit werden zwei Mechanismen unterschieden, Emotionen zu modulieren: bei der Betrachtung beispielsweise eines aversiven Bildes mit Verletzungsdarstellungen, kann die betrachtende Person das Bild neu bewerten, indem sie sich etwa ins Bewusstsein ruft, dass die fürchterliche Szene nicht der jetzigen Realität entspringt und für sie keine persönliche Gefahr bedeutet ist. Die Re-Interpretation eines emotional-relevanten Reizes mit nicht-emotionalen Erklärungsmustern bewirkt in diesem Fall die Abschwächung des emotionalen Eindrucks durch den schrecklichen Bildinhalt (Gross 1998). Diese Strategie wird *Reappraisal* genannt und entspricht einer kognitiven

Einleitung

Regulierung der emotionalen Wahrnehmung (Ochsner et al. 2005). Über sogenannte *Suppression*, der zweiten Modulierungsstrategie, kann die bei Entdeckung der fürchterlichen Darstellung empfundene Emotion übergangen und das dazugehörige emotionale Verhalten, wie beispielsweise lautes Aufschreien, unterdrückt werden. Die zweite Strategie hat weniger Einfluss auf das subjektive Empfinden als die erste Strategie (Richards et al. 2000), die derzeit auch am besten untersucht ist (Golkar et al. 2012a).

Während die *Suppression* eher mit dem rechtsseitigen DLPFC in Verbindung gebracht wird, wird das *Reappraisal* besonders im linksseitigen DLPFC verortet (Ochsner et al. 2012). Bei kognitiver Reduzierung negativer Emotionen wird der linksseitige ventrolaterale PFC aktiviert, was konsekutiv die Amygdala inhibiert (Ochsner et al. 2002). Der Stellenwert des lateralen PFC in der Regulierung von Emotionen konnte in mehreren Studien repliziert (Davidson et al. 2000, Dolcos et al. 2004, Amting et al. 2010) und die Effektivität der *down*-regulierenden Funktion über reduzierte *acoustic-Startle-Reflex* Amplituden dargestellt werden (Jackson et al. 2003).

Auch wenn der dorsolaterale PFC anatomisch nur spärliche Verbindungen zur Amygdala aufweist (McDonald 1998), scheint er die neuronale Struktur zu sein, die beim *Reappraisal* konsequent aktiviert wird. Insofern muss angenommen werden, dass er über andere Strukturen Einfluss auf die Emotionsgenerierung in der Amygdala ausübt (Golkar et al. 2012b). Dadurch, dass eine Aktivierung des DLPFC beim *Reappraisal* von neutralen und negativen Stimuli gezeigt werden kann, wird ihm eine weniger spezifische Rolle in der Regulation zugeordnet. Golkar beschreibt den DLPFC als generellen Antrieb der Emotionsregulierung, welcher spezifischere Regulationsprozesse bahnt (Golkar et al. 2012b). Andere Studien wiederum verknüpfen den linksseitigen DLPFC mit der Regulierung speziell negativer Emotionen (Ochsner et al. 2002, Jackson et al. 2003). Diese Hypothese konnte in Stimulationsstudien bestätigt werden. So verbesserte die stimulierende Gleichstromstimulation des linken DLPFC die *Down*-Regulierung negativer Emotionen bei Menschen, welche Bildern exponiert waren, die menschlichen Schmerz zeigten (Boggio et al. 2009). Das gleiche Stimulationssetting bewirkte in einer anderen Studie, dass negative Bilder als weniger negativ wahrgenommen wurden (Pena-Gomez et al. 2011). Seo und Mitarbeiter_innen zeigten 2008, dass der linke

Einleitung

DLPFC auch positive Emotionen *down*-reguliert (Seo et al. 2008). Überdies wird im DLPFC die Antizipation von Emotionen vermutet. Die Antizipation, das heißt, die Erwartung emotional-relevanter Ereignisse, wird als essentieller Baustein einer gesunden Emotionsverarbeitung und -regulierung betrachtet (Feeser et al. 2013). Bei Antizipation positiver Emotionen ist nachweislich der linksseitige DLPFC aktiviert, während die Antizipation negativ-emotionaler Stimuli mit rechtsseitiger Aktivität einhergeht (Ueda et al. 2003).

Die häufige Verortung der geschilderten Emotionsregulierung in der linken Hemisphäre wird von Ochsner damit erklärt, dass eine Strategie der *Down*-Regulierung von Emotionen darin besteht, sie zu verbalisieren. Durch Heranziehen linkslokalisierten verbalen Arbeitsspeichers wird bei dieser Form der Emotionsregulierung meist linksseitig Aktivität nachgewiesen (Ochsner et al. 2008).

Interessanterweise agieren Emotionsregulierung und Arbeitsgedächtnis beide innerhalb des DLPFC (Petrides et al. 1993, Schmeichel et al. 2008). Die strukturelle Kopplung dieser beiden Funktionen erklärt, warum Menschen mit höherer Arbeitsgedächtniskapazität Emotionen besser regulieren können als Menschen mit niedrigerer Kapazität (Schmeichel et al. 2008) und die bemerkenswerte Beobachtung, dass sich über Training dieser Gedächtniskapazität die emotionale Regulationsfähigkeit verbessern lässt (Schweizer et al. 2013).

Der rechte DLPFC wird mit der Generierung von *Vigilance*, einer anhaltenden Aufmerksamkeit, welche Stimuli der Außen- und Innenwelt gewidmet wird, assoziiert. Gegenüber ambivalenten Reizen verleitet die Aktivierung des rechten DLPFC eher dazu, die Reize als gefährlich einzuordnen und auf Distanz zu gehen (Shackman et al. 2009a). Dies kann auch durch temporäre Unterdrückung der Funktion sichtbar gemacht werden. Die hemmende Wirkung repetitiver, transkranieller Magnetstimulation des rechten DLPFC führt dazu, dass Versuchspersonen mehr Risiken in Kauf nehmen als bei Hemmung der Funktion des linken DLPFC (Knoch et al. 2006).

1.2.2 Neuronale Korrelate pathologischer Emotionsprozesse

Die Tatsache, dass bei mehr als der Hälfte aller in ICD-10 beschriebenen psychischen Erkrankungen eine dysfunktionale Emotionsverarbeitung als

Einleitung

Hauptmerkmal beschrieben (Gross 2007) und über Bildgebung dargestellt werden kann, unterstreicht die klinische Bedeutung des PFC und speziell des DLPFC (Grimm et al., 2008).

So konnten mittlerweile zahlreiche fMRT- und EEG-Studien ein funktionales Ungleichgewicht im DLPFC mit der Manifestation von oder Suszeptibilität für Depression assoziieren: dabei zeigt der rechtsseitige DLPFC einen hyperaktiven Aktivitätslevel, während der linksseitige DLPFC in einem hypoaktiven Zustand ist (Henriques et al. 1991, Mayberg 2003, Phillips et al. 2003, Grimm et al. 2008). Post-mortem untersuchte neuronale Strukturen von an Depression erkrankten Menschen zeigten eine verminderte Anzahl (Bowley et al. 2002) und Dichte (Rajkowska et al. 2001) glialer und neuronaler Zellen (u.a.) im DLPFC.

Viele der zu Depression zählenden Symptome lassen sich durch das Ungleichgewicht zwischen linkem und rechtem DLPFC erklären (Davidson et al. 2002): die pathologisch verringerte Aktivität im linken DLPFC resultiert in einer abgeschwächten Regulierung der durch emotionale Stimuli erregten Amygdala (Takahashi et al. 2007). Dies führt zur Perseveration der primär generierten Emotion, welche die Betroffenen in die Sackgasse der sogenannten *verbal rumination*, des Grübelns treiben, in welcher ein flexibler, gestalterischer und selbstständiger Umgang mit dem emotionalen Innenleben unmöglich wird. Zudem geht die linksbetonte Hypoaktivität mit einer verminderten Fähigkeit einher, positive Folgen einer Handlung zu antizipieren und *Approach*-assoziierte Verhaltensweisen zu generieren (Feaser et al. 2013). Die Einwirkung der Hypoaktivität auf die Arbeitsspeicherkapazität begründet die kognitiv-defizitäre Symptomatik einiger Betroffenen (Christopher et al. 2005).

So, wie die Hypoaktivität des linken DLPFC bei klinisch gesunden Personen ein Vulnerabilitätszeichen für die Entstehung von Depressionen darstellt, wird die erhöhte Aktivität des rechten DLPFC als Suszeptibilitätsfaktor für die Entstehung von Angststörungen gesehen (Poy et al. 2004, Shackman et al. 2009b). Sie korreliert mit einer übersteigerten *Vigilance*, die die Betroffenen dazu verleitet, etwaige Stimuli als gefährlicher einzuordnen als sie sind und Distanz zu wahren (MacLeod et al. 2009). Zudem verstärkt ein rechtsseitiger Tonus die Neigung, negative Folgen des eigenen Handelns zu antizipieren. Dieser auch *Behavioural Inhibition* genannte Verhaltensstil ist

Einleitung

geprägt durch eine erhöhte Angst vor aversiven Stimuli und birgt die Tendenz, emotional-relevante Stimuli generell als negativ zu bewerten (Shackman et al. 2006). Außerdem erholen sich Menschen mit hochaktivem rechtshemisphärischen DLPFC langsamer von der Exposition aversiver Stimuli; nach der Exposition weisen sie länger hohe *acoustic-Startle*-Reflex Amplituden, als Zeichen emotional-negativer Befindlichkeit, auf als Vergleichspersonen (Jackson et al. 2003).

Die in den letzten beiden Abschnitten in Bezug auf die Emotionsverarbeitung aufgeworfene Asymmetrie im Frontalhirn soll im Folgenden kurz erläutert werden, da sie zum Verständnis der Fragestellung von Bedeutung ist.

1.2.3 Lateralisierungstheorie

Aktuell orientieren sich viele Emotionsforscher_innen in ihren Untersuchungen an dem Dogma, nach welchem die Verarbeitung negativ-emotionalen Materials rechtsseitige DLPFC-Aktivierung erzeugt, während positiv-emotionale Stimuli eine linksseitige DLPFC-Aktivierung bewirken (Herrington et al. 2005). Die meisten Erkenntnisse, die zur Formulierung der sogenannten Lateralisierungstheorie führten, lieferten die Beobachtungen von Menschen mit unilateralen Hirnläsionen oder fokaler Epilepsie (Davidson 1992). Jackson notierte beispielsweise, dass der erste Epilepsie-bezogene Spasmus die linke (von der rechten Hirnhälfte kontrollierten) Körperhälfte erfasst, wenn die betroffene Person am Anfang des Anfalls eine negative Emotion, wie Angst empfindet (Davidson 1992). Goldstein beschrieb 1939 bei verletzten Soldaten unterschiedliche Symptome, je nachdem, ob die dominante oder nicht-dominante Hirnhälfte verletzt war. Menschen mit lädierter dominanter Hirnhälfte, meist der linken Seite, zeigten *Catastrophic Reactions*, mit denen er Verzweiflung, Hoffnungslosigkeit und Ärger bezeichnete (Goldstein 1952, Gainotti 1972), während die Verletzung der nicht-dominanten Hirnhälfte, meist der rechten, zu *Indifférence* führte (Hecaen et al. 1951). 1982 folgte eine groß angelegte Untersuchung an 109 Personen mit Hirnläsionen, die die Symptome *Pathological Laughing* und *Pathological crying* klar rechts- beziehungsweise linksseitigen Hirnläsionen zuordnen konnte (Sackeim et al. 1982). Daran reihten sich zahlreiche weitere Befunde über die psychopathologischen Folgen links- und rechtsseitiger Hirninfarkte, die die Betroffenen der

Einleitung

Fähigkeit beraubten, positive beziehungsweise negative Emotionen zu empfinden (Mandal et al. 1991, Morris et al. 1996b).

EEG-Analysen, fMRT-Bildgebung und PET-Studien erlauben mittlerweile, die hemisphärischen Unterschiede auch im gesunden Gehirn aufzudecken: während bei Betrachtung positiv-emotionaler Bilder der linke PFC aktiviert wird, lösen negativ-emotionale Bilder eine Erregung im rechten PFC aus (Davidson et al. 1982, Davidson 1988, Sutton et al. 1997, Canli et al. 1998). Auch wurde nachgewiesen, dass positive Bilder am Schnellsten erkannt werden, wenn sie der linken Hirnhälfte (also im rechten Gesichtsfeld) gezeigt werden (Reuter-Lorenz et al. 1983, Davidson et al. 1987).

Die auch *Emotional Valence Theory* genannte Theorie wird nicht von allen Emotionstheoretiker_innen unterstützt. Dies liegt zum Teil daran, dass die über EEG-Analyse postulierte frontale Asymmetrie in einigen Studien nicht repliziert werden konnte (Hirschman et al. 1982, Collet et al. 1987). Zudem wird dem Lateralisierungsmodell ein rechtshemisphärisches Emotionsmodell entgegengehalten, nach dem Emotionsprozesse rechtsseitig und kognitive Funktionen linksseitig lokalisiert sind. Der Verfechter untersuchte Patient_innen mit rechts- beziehungsweise linksseitigen Hirnläsionen und konnte nur bei den rechtsseitig verletzten Personen eine Einschränkung in der Erfassung von emotionalen Stimuli zeigen (Borod et al. 1992). 2000 folgte die dem gängigen Lateralisierungsmodell gegenläufige Entdeckung, dass eine rechtshemisphärische Verletzung eher das positive als das negative emotionale Erleben beeinträchtigte und bei linksseitigen Läsionen negative Emotionen nicht so gut wie positive wahrgenommen werden konnten (Borod et al. 2000).

Berkman zufolge sind diese widersprüchlichen Ergebnisse darauf zurückzuführen, dass in den zu Grunde liegenden Emotionsstudien Stimuli verwendet wurden, welche zwei Ebenen gleichzeitig aktivierten (Berkman et al. 2010). Einerseits die Ebene der *Valence*, auf welcher ein Stimulus subjektiv als positiv oder negativ empfunden wird. Andererseits die motivationale Ebene, die das Verhalten in Richtung *Approach* oder *Defense* lenkt. Im Jahr 2010 zeigten sie Versuchspersonen visuelle Stimuli, die separat die evaluative *Valence*- oder die motivationale Ebene ansprachen. Dabei konnten sie zeigen, dass die motivationale Komponente *Approach* eines Stimulus linkshemisphärisch erhöhte Aktivität auslöste, auch wenn die *Valence* des Stimulus als *nicht*

Einleitung

angenehm bewertet wurde. Interessanterweise fanden sie zusätzlich heraus, dass die alleinige *Valence*-Komponente *angenehm* (ohne gleichzeitig aktiviertes *Approach*) nicht asymmetrisch repräsentiert wurde. Darüber hinaus stellten sie fest, dass zwar die emotionale Dimension *Approach* deutlich links-hemisphärisch lokalisiert wurde, die entgegengesetzte Dimension *Defense* aber keiner spezifischen Seite oder Region zugeordnet werden konnte (Berkman et al. 2010). Damit werfen sie die Annahme auf, dass die emotional-motivationale Komponente *Defense* dem *Approach* Verhalten eventuell nicht diametral gegenübergestellt werden kann und beide Komponenten in den zu Grunde liegenden neuronalen Strukturen möglicherweise noch komplexer sind, als bisher erfassbar.

Nicht zuletzt wegen der klinisch relevanten Manifestation der frontalen Asymmetrie in psychischen Erkrankungen (Depression, Angststörungen) wird die Idee der nach zwei Dimensionen (*Approach* und *Defense*) lateralisierten Emotionen weiterhin aufrecht erhalten (Grimm et al. 2006, Rutherford et al. 2011) und auch in die Fragestellung dieser Arbeit miteinbezogen: so wollen wir in unserer Arbeit untersuchen, ob sich die Stimulierung des linken von derjenigen des rechten DLPFC unterscheidet.

1.3 Transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS)

1.3.1 Effekte auf neuronale Erregung

Die *transcranial Direct Current Stimulation* (tDCS) ist ein nicht-invasives Stimulationsverfahren, neuronale Strukturen mit schwachem Gleichstrom zu polarisieren (Nitsche et al. 2000). Essentiellen Anteil am heutigen Erkenntnisstand haben Bishop und Erlanger, die 1926 erkannten, dass sich die Refraktärperiode eines Neurons unter anodaler Polarisation verkürzt, während sie sich unter kathodaler Polarisation verlängert (Bishop et al. 1926), was gemäß der neuronalen Physiologie zu erhöhter beziehungsweise erniedrigter neuronaler Erregbarkeit führt. Bindman und Mitarbeiter_innen bewiesen, dass bereits Stromstärken von 0,5 – 1 μA ausreichen, um die neuronale Erregbarkeit zu beeinflussen (Creutzfeldt et al. 1962, Bindman et al. 1964). Purpura und Mitarbeiter_innen differenzierten die Stimulationswirkung insofern, als anodale Elektroden das Ruhemembranpotential in den positiven Bereich verschieben und somit das Auslösen von Aktionspotentialen erleichtern,

Einleitung

kathodale Polarisierung durch Negativierung des Ruhemembranpotentials das neuronale Feuern erschwert (Purpura et al. 1965)

Der tDCS-induzierte Effekt auf die Exzitabilität kann die Zeit der Stimulation überdauern, je nach Stromstärke bis zu einigen Stunden (Bliss et al. 1973, Baudewig et al. 2001, Francis et al. 2003, Boggio et al. 2007). Dies hängt von der Dauer und Intensität der Stimulation ab, wobei bereits nach dreiminütiger Stimulation mit 1 mA Nacheffekte nachgewiesen werden konnten (Nitsche et al. 2000). Die Nacheffekte beruhen nicht auf weiter zirkulierenden Erregungsströmen, sondern auf intrazellulär ablaufenden Prozessen. Hinweise hierfür fand Gartside, indem er an einer anästhesierten Ratte nach Applizierung polarisierenden Stromes erstens darstellen konnte, dass die Effekte auch nach experimentell applizierter Kälte weiter bestanden. Zweitens waren nach Gabe des Proteinbiosynthesehemmers Actinomycin oder Puromycin die unter Polarisierung erzeugten Effekte nicht mehr nachweisbar (Gartside 1968). Histologisch untersuchte Zellen zeigten nach anodaler Stimulation erhöhte Kalzium- und in der Folge veränderte Konzentrationen des intrazellulären Botenstoffes *Cyclic Adenosine Monophosphate* (cAMP) auf, welche wiederum die Gen-Expression veränderten (Hattori et al. 1990, Islam et al. 1995, Islam et al. 1997).

Beim Menschen wurde durch Kombination anodaler tDCS und einem Na⁺-Kanal-Antagonist ein fehlender Anstieg der Erregbarkeit nachgewiesen und nach Intervention mit N-Methyl-D-Aspartat-(NMDA)-Rezeptormodulatoren ein Ausbleiben der langfristigen Effekte (Liebetanz et al. 2002). Diese Ergebnisse zeigen, dass die durch tDCS ausgelöste Membranpotentialverschiebung von der Na⁺-Leitfähigkeit der Zelle abhängt und dass die langfristigen Effekte NMDA-Rezeptor abhängig sind. Da die NMDA-Rezeptoren zusammen mit den α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid (AMPA)-Rezeptoren eine wichtige Rolle in der sogenannten Langzeitpotenzierung (LTP) und Langzeitdepression (LTD) spielen, waren es u.a. diese Erkenntnisse, welche dazu führten, synaptische Modifikationsprozesse als Korrelat der langfristigen tDCS-Effekte zu identifizieren (Aroniadou et al. 1995, Liebetanz et al. 2002, Nitsche et al. 2003, Nitsche et al. 2004). Durch wiederholte Stimulation eines Axons, wird dieses zu metabolischen Veränderungsprozessen zu Gunsten effizienterer synaptischer Über-

Einleitung

tragungsprozesse angeregt (Morris 1999). Weitere Bestätigung für eine durch tDCS angestoßene Langzeitpotenzierung stiftete die Gruppe um Stagg (Stagg et al. 2009): unter anodaler Stimulation kam es zu einer lokal reduzierten Konzentration an γ -Aminobuttersäure (GABA), während die kathodale Polarisierung mit einer Reduktion der glutamatergen Aktivität einherging. Dies ist deshalb interessant, weil die Prozesse der LTP mit NMDA-abhängigen glutamatergen Interneuronen assoziiert ist (Castro-Alamancos et al. 1995) und die Prozesse der LTD möglicherweise von GABAergen Interneuronen abhängig sind (Trepel et al. 1998).

Im klinischen Kontext werden in die neuroplastische Wirkung der repetitiv eingesetzten tDCS viele Hoffnungen gesetzt (Stagg et al. 2011). Dass die durch tDCS induzierte Neuroplastizität therapeutisch bereits zum Einsatz kommt und gleichzeitig noch weiterer Forschung bedarf, zeigt folgender Abschnitt.

1.3.2 Einsatz als Therapeutikum - Antidepressiver Effekt

Aktuell sind der tDCS therapeutisch bereits in vielen verschiedenen somatischen und psychischen Erkrankungen vorteilhafte Effekte zu verdanken (Fregni et al. 2005, Fregni et al. 2006b, Fregni et al. 2006c, Fregni et al. 2008). In Bezug auf die Fragestellung der vorliegenden Studie sind besonders die Berichte über wirksame tDCS bei klinisch manifester Depression interessant.

Wegweisende Erkenntnisse konnten Boggio und Fregni gewinnen. Bei depressiven Patient_innen untersuchten sie den Unterschied zwischen der anodalen tDCS am linken DLPFC und der Kontrollsituation, in denen entweder der Occipitallappen stimuliert oder eine *Sham*-Stimulation⁸ durchgeführt wurde. Die zehn (Fregni) respektive 28 (Boggio) Patient_innen, die über fünf respektive zehn Tage jeweils 20 Minuten mit 1 mA resp. 2 mA anodaler tDCS am linken DLPFC stimuliert wurden, zeigten im Vergleich zu den oben beschriebenen Kontrollpersonen signifikant verringerte Werte im *Hamilton-Disease-Score* Fragebogen (Fregni et al. 2006a, Boggio et al. 2008). Repetitive anodale Stimulation des DLPFC kann ebenfalls die bei Depressiven oft defizitären kognitiven Kapazitäten erhöhen (Boggio et al. 2006).

⁸ Zu Deutsch: Placebo-Stimulation

Einleitung

In dem Elektrodensetting dieser Studien wurde die Anode über dem linken DLPFC platziert, die Kathode supraorbital an der rechten Hemisphäre (Fregni et al. 2006a). Diese Resultate konnten trotz gleichem Elektrodensetting in einer anderen Studie, an der 41 Patient_innen teilnahmen, nicht repliziert werden (Loo et al. 2010). Allerdings standen in letzterer Studie die Patient_innen teilweise unter antidepressiver Medikation.

Aus der Überlegung heraus, dass die tDCS-Effekte durch zusätzliche kathodal-bedingte Hemmung der bei Depression rechtsbetonten Hyperaktivität optimiert werden könnten, untersuchten einige Studien die Wirkung eines Elektrodenarrangements, in welchem die Anode über dem linken DLPFC und die Kathode über dem rechten DLPFC angebracht wird. Während eine Studie eine signifikante Verbesserung der depressiven Symptomatik erzielen konnte (Brunoni et al. 2011), blieb dieser Effekt in einer anderen Untersuchung aus (Blumberger et al. 2012). Beide Untersuchungen unterschieden sich nicht im Elektrodenarrangement, sondern allein in der Anzahl der tDCS-Sitzungen.

Die zu verzeichnende Heterogenität der Studienergebnisse wurde Thema mehrerer Metaanalysen, die die Effektivität von tDCS bei Depression in Bezug auf Therapieansprechen und Remission erkundeten: nach Analyse von zehn Studien schlussfolgerten Kalu und Kolleg_innen, dass die aktive tDCS im Vergleich zu der *Sham*-Stimulation bei depressiven Personen therapeutische Effekte erzielen kann (Kalu et al. 2012). Eine 2013 publizierte Metaanalyse von sechs Studien kam zum Schluss, dass sich die aktive Stimulation kaum von der *Sham*-Stimulation unterschied, was die klinische Nützlichkeit dieser Therapieform sehr in Frage stellte (Berlim et al. 2013). Ein interessanter Befund war indes, dass der Einsatz höherer Stromintensität (2 mA statt 1 mA) und die Therapiedauer über mehrere Sitzungen (zehn statt fünf) keinen optimierenden Wirkungseffekt erzielten (Berlim et al. 2013).

Die Heterogenität der Resultate zeigt erstens den Bedarf an weiterführender Forschung bezüglich des therapeutischen Einsatzes von tDCS in psychischen Erkrankungen auf. Zweitens liegt es nahe, potentiell additive beziehungsweise synergistische Effekte durch Kombination der tDCS mit Antidepressiva weiter zu untersuchen.

1.3.3 TDCS und emotionale Verarbeitung

Während viele tDCS-Studien mit psychisch Erkrankten klare Hinweise für einen Effekt von tDCS auf die Stimmungslage (*emotional state*) erbrachten, konnten in Studien mit gesunden Teilnehmenden bisher keine Stimmungsverändernden Effekte nachgewiesen werden (Koenigs et al. 2009b, Plazier et al. 2012a, Morgan et al. 2014). In diesem fehlenden Effekt sehen einige einen *ceiling effect*, der bei einer bereits normalen Aktivierung des DLPFC bei Gesunden eine weitere Steigerung der positiven Stimmungslage verhindert (Nitsche et al. 2012).

Allerdings konnte mehrfach gezeigt werden, dass die *emotionale Verarbeitung* bei psychisch Gesunden sehr wohl durch tDCS beeinflusst werden kann: Boggio und Kolleg_innen konnten 2009 zeigen, dass speziell die Verarbeitung negativer Emotionen durch tDCS moduliert werden kann. In dem Studiensetting betrachteten die Versuchspersonen Bilder, welche menschlichen Schmerz darstellten und von ihnen nach den Kriterien „*unpleasant-pleasant*“ bewertet wurden: unter anodaler tDCS des linksseitigen (für die Regulierung negativer Emotionen zuständigen) DLPFC wurden die Bilder als weniger „*unpleasant*“ wahrgenommen (Boggio et al. 2009). Die Arbeitsgruppe um Peña-Gómez konnte den gleichen Effekt anodaler tDCS bei der Bewertung emotional-negativer Bilder aus dem auch in unserer Studie verwendeten *International Affective Picture System* (IAPS) nachweisen (Pena-Gomez et al. 2011). In einer 2012 unter Nitsche durchgeführten Studie die anodale tDCS des linksseitigen DLPFC mit einem beschleunigten Erkennen emotional-positiver Gesichter assoziiert werden (Nitsche et al. 2012). In ähnlicher Weise konnte in einer Studie, welche die Aufgabe *Cued Emotional Conflict Task* anwandte, gezeigt werden, dass das Nennen der gegenteiligen Emotion nach Verarbeiten eines positiv-emotionalen Gesichtseindrucks unter anodaler Stimulation des linksseitigen DLPFC signifikant erleichtert wurde (Vanderhasselt et al. 2013b).

Auf diese Voruntersuchungen, die der tDCS einen Effekt auf die emotionale Verarbeitung zusprechen, stützten wir die Fragestellungen unseres Versuches.

1.3.4 Elektrodenarrangements

Oben genannte Studien, welche einen modulierenden Effekt anodaler tDCS des linksseitigen DLPFC auf die emotionale Verarbeitung bei Gesunden nachwiesen, benutzten ein unilaterales Elektrodenarrangement, bei dem die Anode über den linksseitigen DLPFC, die Kathode allerdings meist supraorbital oder an den M. deltoideus platziert wurde (Fregni et al. 2006a, Vanderhasselt et al. 2013b).

Ausgehend von der Annahme, dass eine Unterfunktion in einem Areal (bspw. im linksseitigen DLPFC bei Depression) mit einem Ungleichgewicht einhergeht, das auch die Gegenseite und die interhemisphärischen funktionalen Verbindungen miteinbezieht, erscheint eine bilaterale Stimulation sinnvoll (Sehm et al. 2013).

Basierend auf zerebralen Bildgebungsbefunden bei von Depression Betroffenen, welche ein präfrontales Ungleichgewicht mit einer Hypoaktivität im linken und Hyperaktivität im rechten DLPFC zeigten (Grimm et al. 2008), führte Ferrucci eine bifrontale tDCS mit links-anodaler/rechts-kathodaler Montage bei an therapieresistenter Depression Erkrankten durch. Dabei konnten nachhaltige, stimmungsaufhellende Effekte nachgewiesen werden (Ferrucci et al. 2009). Zwei weitere Studien mit an Depression Erkrankten konnten mit dem bilateralen Elektrodenarrangement eine Verbesserung der depressiven Symptomatik erzielen (Brunoni et al. 2011, Dell'Osso et al. 2014). Des Weiteren wurde in einer der beiden Studien auch die Herzfrequenz und die Kortisol-Konzentration im Speichel gemessen, welche unter dem links-anodalen/rechts-kathodalen Elektrodenarrangement signifikant verringert waren (Brunoni et al. 2011). Als Grundlage der Wirksamkeit der bilateralen tDCS bei an Depression Erkrankten wird die Wiederherstellung eines funktionalen Gleichgewichts zwischen den zwei Hemisphären gesehen (Dell'Osso et al. 2014).

Auch bei klinisch Gesunden konnten Effekte der bilateralen tDCS auf die emotionale Verarbeitung gezeigt werden: so wurden in einer Studie Angst-Gesichtseindrücke von den männlichen Probanden unter rechts-anodaler/links-kathodaler Stimulation signifikant schneller erfasst (Conson et al. 2015). Die Arbeitsgruppe um Hortensius zeigte, dass durch links-anodale/rechts-kathodale Stimulation die Emotion Ärger stärker durch ag-

Einleitung

gressives Verhalten sichtbar wurde (Hortensius et al. 2012). Beide Ergebnisse reihen sich auch in die Hypothese der lateralisierten *Approach* und *Defense*-assoziierten Emotionen, wobei Angst als eine rechtsseitig verortete *Defense*-assoziierte Emotion und Ärger als eine linksseitig lokalisierte *Approach*-assoziierte Emotion gilt (1.2.3 Lateralisierungstheorie).

Demgegenüber konnte in der Studie von Morgan und Kolleg_innen kein Effekt der bilateralen tDCS weder auf die emotionale Verarbeitung noch auf die Stimmungslage verzeichnet werden. Dies wurde damit erklärt, dass der DLPFC bei klinisch Gesunden keine Rolle bezüglich der Stimmungslage spielt (Morgan et al. 2014). Auch eine 2016 publizierte Studie, welche die emotionale Verarbeitung mit *event-related electroencephalographic potentials* erfasste, konnte keinen Effekt der bilateralen tDCS auf die emotionale Verarbeitung von emotional relevanten Bildern nachweisen (Vierheilig et al. 2016). Hier wird deutlich, dass bezüglich bilateraler tDCS des DLPFC bei klinisch Gesunden, weitere Untersuchungen notwendig sind.

Trotz der bisher nicht ganz einheitlichen Ergebnisse bezüglich bilateraler tDCS des DLPFC bei Gesunden, setzten wir dieses Elektroden-Setting in der theoretischen Annahme ein, einerseits die Aktivität der DLPFC-Areale anzuheben bzw. zu senken, andererseits die interhemisphärischen Verbindungen zu beeinflussen.

1.4 Fragestellung

Bei den dieser Arbeit zu Grunde liegenden Überlegungen wurde die Emotion aus dem zweidimensional-motivationalen Blickwinkel erfasst. Die emotionale Verarbeitung sollte im Hinblick auf die beiden Dimensionen *Approach* und *Defense* mittels Ableitung des *acoustic-Startle* Reflex untersucht werden.

In Anlehnung an die zitierten Berichte über die emotionsmodulierende Wirkung der transkraniellen Gleichstromstimulation wollten wir untersuchen, ob erstens die emotionale Verarbeitung bei den Proband_innen unserer Studie beeinflusst werden könnte und zweitens, ob die tDCS-induzierten Effekte durch veränderte *Startle*-Reflex-Signale messbar wären.

Material und Methode

Wir hypothetisierten Folgendes:

- Der erregungssteigernde Effekt der anodalen Stimulation des linken DLPFC und der hemmende Einfluss kathodaler Polarisierung des rechten DLPFC erleichtern insgesamt die Verarbeitung emotional positiver Stimuli
 - Dies zeigt sich in einem abgeschwächten *Startle*-Reflex
- Die anodale Stimulation des rechten DLPFC bei gleichzeitiger Hemmung des linken DLPFC verstärkt die Verarbeitung emotional negativer Stimuli
 - Dies wird in einem verstärkten *Startle*-Reflex sichtbar

2. Material und Methode

2.1 Überblick

Folgender Abschnitt gilt erstens der Erläuterung der für die Studie herangezogenen Materialien, nämlich der Stichprobe, der Fragebogen sowie der emotionsauslösenden, visuellen Stimuli, zweitens der Darlegung der angewandten Stimulations- und Messmethodik und drittens der Skizzierung des Versuchsablaufs. Anschließend werden die verschiedenen Operationalisierungsschritte und statistischen Berechnungen des Datenmaterials in SPSS beleuchtet.

Die Durchführung der Studie erfolgte mit Zustimmung der Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät der Universität Würzburg und steht im Einklang mit der aktuellen Fassung der Deklaration von Helsinki von 2013 (World Medical 2013).

2.2 Stichprobe

Wir führten die Studie an 112 gesunden Personen durch. Die ersten 70 Proband_innen konnten im Freundes- und Bekanntenkreis der Versuchsleiterinnen gefunden werden. Sie wurden mit einer kleinen unentgeltlichen Überraschung belohnt. Für die restlichen 42 Versuchspersonen, die über Aushänge rekrutiert wurden, konnte eine Vergütung von 15 Euro pro Versuch organisiert werden. Die Proband_innen, 56 Frauen, 56 Männer, waren zwischen 18 und 35 Jahren alt (Mittelwert: 23,96, Standardabweichung: $\pm 3,07$) und

rechtshändig. Es wurden ausschließlich europäisch-sozialisierte Personen in die Studie eingebunden. Die Ausschlusskriterien beinhalten aktuelle oder zurückliegende, psychische Erkrankungen, die Einnahme von Psychopharmaka, zurückliegende Schädelhirn- und Innenohrverletzungen, Herzerkrankungen und andere, schwere körperliche Erkrankungen, Epilepsie und andere neurologische Erkrankungen sowie das Tragen von Cochlea-Implantaten und Herzschrittmachern. Außerdem durften die Versuchspersonen nicht schwanger sein, nicht stillen und im vergangenen Jahr nicht an einer tDCS-Studie teilgenommen haben.

Mit dem Programm *Research Randomizer* (Version 4.0)⁹ wurden die Teilnehmenden in zwei Geschlechter-Gruppen den unterschiedlichen Stimulationsbedingungen doppelblind-randomisiert zugeordnet. Pro Geschlecht wurden vier Gruppen voneinander unterschieden: bei den Frauen wurden je 14 Personen der Gruppe der links-anodalen/rechts-kathodalen tDCS, links-anodalen/rechts-kathodalen *Sham*¹⁰-Stimulation, links-kathodalen/rechts-anodalen tDCS und der links-kathodalen/rechts-anodalen *Sham*-Stimulation zugeordnet. Die gleiche Aufteilung wurde bei den Männern vorgenommen.

Die Versuchsgruppen waren geschlechterbalanciert, um den Effekt einer in mehreren Studien berichteten, geschlechtsspezifisch unterschiedlichen Emotionsverarbeitung zu berücksichtigen. So ergab eine kürzlich durchgeführte Metaanalyse von ca. 80 Studien u.a., dass negative Emotionen bei Frauen signifikant stärker die linke Amygdala aktivieren als bei Männern, deren linke Amygdala umgekehrt stärker von positiven Emotionen erregt wird (Stevens et al. 2012).

2.3 Fragebogen

Von allen Versuchspersonen wurde eine unterschriebene Einverständniserklärung eingesammelt, nachdem sie schriftlich und mündlich über die Hintergründe der Studie informiert worden waren. Anschließend wurden ihnen verschiedene Fragebogen ausgehändigt, die im Folgenden kurz beschrieben werden. Die Auswertung der Fragebogen diente erstens der Suche nach Ausschlusskriterien, wie z.B. die Emotionsverarbeitung möglicherweise beeinflus-

⁹ Die öffentlich zugängliche Software wurde von Urbaniak, G. C. & Plous, S. (2013) entwickelt. Sie kann unter <http://www.randomizer.org/> aufgerufen werden.

Material und Methode

sende Persönlichkeitsmerkmale, zweitens der Bildung von Zwischensubjekt-faktoren in den unter 2.10 näher beschriebenen statistischen Berechnungen.

Über den *Edinburgh Handedness Inventory I* und *II* wurde die Händigkeit erfasst, welche die Lateralität emotionsbezogener Prozesse beeinflussen kann (Royet et al. 2003, Brookshire et al. 2012).

Mit der *Allgemeinen Depressionsskala (ADSK)* (Hautzinger et al. 2003) beurteilten die Versuchspersonen eine eventuelle Beeinträchtigung durch depressive Symptome in der vergangenen Zeit. Dabei wurde durch die Versuchsleiterinnen nachgeprüft, ob die Summe der Angaben den *cut-off* Wert von 19 nicht überschritt.

Zur Untersuchung der Angstsensitivität wurde die deutsche Version des *Anxiety Sensitivity Index 3* (Taylor et al. 2007) eingesetzt. Dieser Fragebogen lässt sich in drei Untergruppen unterteilen, in denen jeweils mit acht Fragen nach somatischen, kognitiven und sozialen Bedenken gefragt wird. Der somatische Teil beispielsweise erfasst, inwiefern Erregungssymptome, die mit bedrohlichen Ereignissen assoziiert sein können, aber auch durch nicht-bedrohliche Reize ausgelöst werden können, selbst Angst auslösen (Hoyer et al. 2005). Dies ist für unsere Überlegung insofern bedeutsam, als Vorbefunde aus Bildgebungsstudien nahelegen, dass bei erhöhter Angstsensitivität die Aktivitätsmuster von an Emotionsverarbeitungsprozessen beteiligten Strukturen, wie dem dorsolateralen Präfrontalen Cortex (DLPFC), welcher auch in unserer Studie Ziel der Stimulation ist, Veränderungen aufzeigen können (Kalisch et al. 2005, Schäfer et al. 2009, Holtz et al. 2012). Dies impliziert, dass bei erhöhter Angstsensitivität die Emotionen möglicherweise anders verarbeitet werden, als bei niedriger Angstsensitivität und dass die transkranielle Gleichstromstimulation eventuell auf eine in Abhängigkeit der Angstsensitivität veränderte Grundaktivität des DLPFC stößt.

Vor dem Hintergrund, dass bei ADHS-Patient_innen verminderte Reaktivität auf positiv-emotionale Bilder gezeigt wurde (Herrmann et al. 2009), wurde den Versuchspersonen der *ADHS Self-Report Scale (ASRS)* (Kessler et al. 2007) vorgelegt und Aufmerksamkeitsdefizit sowie Hyperaktivität erfragt.

Der *State-Trait-Anxiety Inventory X-1* (T1 und T2, vor und nach der Stimulation) und *X-2* (Laux et al. 1981) zielt auf die Unterscheidung zwischen aktueller (*X1-State*) und habitueller (*X2-Trait*) Ängstlichkeit, im Sinne eines

Material und Methode

depressionsbezogenen Symptoms, ab. Für die Untersuchung eines möglichen Einflusses der tDCS auf die aktuell während des Versuches empfundene Angst bildeten wir die Differenz zwischen den Werten der *State-Anxiety* vor und nach der Stimulation. Auch bei hoch-ängstlichen Personen lassen sich in der Emotionsverarbeitung im Vergleich zu nicht-ängstlichen Gesunden unterschiedliche Reaktivitätsmuster zeigen (Stein et al. 2007).

Kurz vor und direkt nach der Stimulation füllten die Versuchspersonen den *Positive und Negative Affective Schedule (PANAS)* aus, in dem sie mit je zehn positiven und negativen Adjektiven ihren affektiven Zustand beschreiben konnten. Reliabilität und Validität vom PANAS in der Erfassung Positiven und Negativen Affekts wurden mehrmals geprüft (Crawford et al. 2004).

Nach dem Versuch bewerteten die Versuchspersonen die IAPS-Bilder auf den emotionalen Erregungsparameter *Arousal*. Mithilfe des *Arousal Self-Assessment-Manikin (SAM)* (Sidowski et al. 1980) wird auf einer Skala zwischen 1=sehr ruhig und 9=sehr aufgeregt, erfasst, inwiefern die Bilder die Versuchspersonen emotional erregten.

Mögliche Suchtmittelabhängigkeiten wurden mündlich erfragt und schriftlich festgehalten. Tatsächlich zeigten Studien, dass chronischer Cannabis-Konsum mit veränderten *Startle*-Reflex Amplituden einhergehen (Scholes et al. 2009) und Heroin-Abhängigkeit zu einer signifikanten *acoustic-Startle*-Reflex Amplitudenreduktion - auch bei seit einem Jahr bestehender Abstinenz - führen kann (Walter et al. 2011).

Schließlich wurden über ein selbsterstelltes Formular soziodemografische Daten erhoben.

2.4 Ausmessung und Präparation der Elektrodenpositionen

Gemäß dem *International 10-20 System* (Klem et al. 1999) wurden die dem linken und rechten DLPFC entsprechenden Schädelstellen F3 und F4 (Fitzgerald et al. 2009) und das FPZ ausgemessen. Am linken Processus mastoideus wurde, auf der Höhe des Meatus acusticus externus, ein weiterer Punkt (M) markiert. Am FPZ und am Punkt M wurden die Referenzelektrode beziehungsweise die *Ground*-Elektrode des Elektroden-Arrangements positioniert, welches die *acoustic-Startle-Reflex* Signale ableitete. Dies wird unter 2.7 näher beschrieben. Die ausgemessenen Stellen wurden anschließend zur

Reduktion des Hautwiderstandes mit *Nuprep-Skin-Prep* Gel (Victor et al. 2005) gereinigt.

2.5 Stimulation

Für die transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS) benutzten wir den *DC-Stimulator* von neuroConn GmbH. Zwei Gummielektroden (5 cm × 7 cm) wurden über zwei Anschlusskabel an den Stimulator angeschlossen und, bestrichen mit der elektrisch leitfähigen EEG-Paste *Elefix (Z-401CE)* an den vorher ausgemessenen F3 und F4 Stellen, gemäß den Angaben der Randomisierungsliste (links – Anode, rechts – Kathode, beziehungsweise links – Kathode, rechts - Anode) platziert. Mit zwei Gummibändern wurden die tDCS-Elektroden am Kopf der Versuchsperson fixiert.

Für die Stimulation wurde eine Stromstärke von 1 mA gewählt. Unter der Elektrodenfläche von 35 cm² entstand folglich eine Stromdichte von 0,02857 mA/cm², was deutlich unter dem, von dem *Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte* festgelegten, thermischen Grenzwert von 0,1 mA/cm² liegt (Claßen et al. 2012). Mit einem *Fade-in* und *Fade-out* von jeweils zehn Sekunden, wurde die Stimulationsdauer auf 1200 Sekunden festgelegt. Vor Beginn der Stimulation wurden die Widerstände zwischen Schädel und Elektroden kontrolliert. Der maximal tolerierte Wert wurde auf 20 kΩ definiert, in unserer Studie lag die Impedanz konstant zwischen 3 und 5 kΩ. Wegen Probleme mit dem Verstärker waren bei einer Probandin die Widerstände anhaltend über 100 kΩ und zwangen zum Versuchsabbruch.

Der Unterschied zwischen *aktiver* und *Sham*-Stimulation war für die Versuchsleiterin nicht sichtbar. Auch für die Versuchspersonen wurde das Erkennen der Stimulationsart dadurch erschwert, dass die *Sham*-Bedingung wie eine *aktive* Stimulation begann und somit anfangs die gleichen Kopfhaut-Empfindungen wie die *aktive* Stimulation auslöste: einem *Fade-in* von zehn Sekunden folgte in der *Sham*-Situation aber nur 30 Sekunden Gleichstrom. Diese kurzzeitige Stimulation wurde durch ein *Fade-out* beendet. In Abständen von 550 ms wurde ein Strompuls von 110 µA über 15 ms gegeben. Dies stellte sicher, dass auf dem Display des Geräts reale Messwerte angegeben und die Impedanz kontrolliert wurden und so gegebenenfalls das Abfallen der Elektroden hätte detektiert werden können. Die dafür applizierte, durch-

schnittliche Stromstärke im Verlauf der Zeit überschritt dabei nicht 2 μA und hatte deshalb keine Wirkung auf die Verarbeitung der Bilder¹¹.

Alle Versuchspersonen haben den Versuch wohlauf überstanden. Einige berichteten leichtes Kribbeln an den Elektrodenstellen am Anfang der Stimulationsdauer, das bei den meisten, laut eigener Angabe, im Laufe der 20 Minuten verschwand.

2.6 Affektive Stimuli

Während 20 Minuten betrachteten die Versuchspersonen auf einem PC-Bildschirm 40 Bilder, die jeweils acht Sekunden erschienen und von einem Zwischenbild (Fixationskreuz auf schwarzem Hintergrund) unterbrochen wurden.

Die Bilder entstammten dem unter 1.1.2 näher beschriebenen *International Affective Picture System* (IAPS) (Ito et al. 1998). Für unsere Studie wurden 30 Bilder ausgewählt, die Menschen darstellten und - jeweils zu zehnt - drei emotionalen Kategorien zugeordnet werden konnten: die positiven Bilder zeigten erotische Darstellungen, die negativen Unfall-Szenen und Verletzungen und die neutralen Bilder zeigten beispielsweise schlafende U-Bahn Reisende. Weitere zehn Bilder zeigten Alkoholika und waren Bestandteil einer anderen Untersuchung, die mit der gleichen Stichprobe durchgeführt wurde.

Die Bilder wurden in zufälliger Reihenfolge gezeigt, welche auch zwischen den Untersuchungssitzungen variierte. Anschließend bewerteten die Versuchspersonen alle Bilder auf den emotionalen Erregungsparameter *Arousal* (1=sehr ruhig, 9=sehr aufgeregt) anhand des *Arousal Self-Assessment-Manikin* (SAM) (Sidowski et al. 1980).

Allgemein wurde das Studiensetting von den Teilnehmenden als unangenehm bewertet, dabei lag die Betonung vor allem auf den sehr aufwühlenden Bildern. Drei Personen berichteten bedrückte Stimmung nach Betrachten der Bilder, die Verletzungen zeigten.

¹¹ Diese Information wurde aus dem Kapitel „Zusätzlicher Betriebsmodus STUDY“ des Handbuchs des DC-STIMULATORS (PLUS-Version) entnommen, das 2008 von neuroConn GmbH herausgegeben wurde.

2.7 Acoustic-Startle-Reflex

Der *acoustic-Startle-Reflex* wurde durch kurze Klick-Töne ausgelöst, welche der Versuchsperson in unregelmäßigen Abständen über, an *E-A-RTONE Insert Earphone* gekoppelte, Ohrstöpsel ertönten. Die akustischen Stimuli wurden über die Soundkarte *DMX-6-Fire-USB (Terratec)* bereitgestellt. Pro Kategorie, mit jeweils zehn Bildern, wurden acht Klick-Töne (50 ms, 95 dB) präsentiert, wobei der Interstimulus-Intervall zwischen 9,5 – 25,5 Sekunden variierte. Die *Startle*-Reaktion wurde mittels Oberflächen-Elektromyografie-(EMG)-Ableitung am linksseitigen *M. orbicularis oculi* gemessen und verstärkt. Die Ableitung der Muskelfaseraktivität im *M. orbicularis oculi* mittels Elektromyographie hat den Vorteil gegenüber anderen Messmethoden, dass sie sehr geringe Aktivität detektieren kann, ohne dass sich der Lidschluss komplett vollziehen muss (Flaten 1993).

Um die Impedanz zwischen Haut und Elektroden möglichst gering zu halten (unter 5 k Ω), wurden alle, für die Ableitung vorgesehenen Hautstellen mit dem *Nuprep*-Peeling und Spatel gereinigt und anschließend sorgfältig trocken getupft. Für die infraorbitale Ableitung der Muskelfaseraktivität wurden zwei 5 mm Silber/Silberchlorid Napfelektroden mit Sicherheitsstecker verwendet, die - beklebt mit transparenten Kleberingen - über Leitgel mit der gereinigten Haut in Kontakt standen. Daneben wurde eine sog. *Ground*-Elektrode an den linken *Processus mastoideus* angebracht. Er diente als elektrisch inaktive Hautstelle. Der nach dem *International 10-20 System* ausgemessene FPZ-Punkt wurde mit der Referenzelektrode beklebt. Die an den beiden letztgenannten Stellen verwendeten Elektroden waren Silber/Silberchlorid *Cup*-Elektroden, die mit dem *Ten20* Leitgel angebracht wurden.

Es wurde darauf geachtet, die ableitenden Kabel isoliert zur Elektroden-Box *EASYCAP* (32 Kanäle, 2 *Ground*, 2 *Reference*) (CatNo EIB32), laufen zu lassen, um einer möglichen Störungsquelle durch Kontakt vorzubeugen. Die Signale wurden weiter an den *BRAINAMP MR* Verstärker (Brain Products GmbH, Deutschland) (003 10/2008) geschickt, welcher die Muskel-Aktionspotentiale amplifiziert an das Programm *Brain Vision Recorder* (Ver-

Material und Methode

sion 1.20.0506, Brain Products GmbH) weiter leitete. Die Abtastfrequenz lag bei 1000 Hz und der *Notch* Filter bei 50 Hz.

Bei der Kontrolle der Widerstände an den infraorbitalen, den Referenz- und *Ground*-Elektroden wurde die Überschreitung von 5 k Ω vermieden. Bei höheren Ausgangswerten wurde das Peeling wiederholt und die Elektroden neu angebracht.

Im *Brain Vision Recorder* wurden die verstärkten EMG-Ableitungen zweispurig dargestellt, mit Anzeige der präsentierten *Startle*-Stimuli. Vor jeder Messung wurde geprüft, wie stark sich ein willentlicher Lidschluss zeigte und ob Artefakte, wie angespannte Kau- oder Stirnmuskulatur eventuell eine unruhige *Baseline* bedingten. Gegebenenfalls wurde die Versuchsperson gebeten, die Mimik zu entspannen und möglichst ruhig auf dem Stuhl sitzen zu bleiben.

2.8 Versuchsaufbau

Die Studie fand im Labor für Psychophysiologie und funktionelle Bildgebung des Zentrums für Psychische Gesundheit Würzburg statt. Der Versuch wurde in einer schallisolierten, ventilierten Kabine von 2,4 m \times 1,7 m Maßen durchgeführt. Die Versuchsperson saß an einem Tisch und blickte auf einen ca. 1 m entfernten Bildschirm. Während der Messungen war die Kabine verdunkelt, die Versuchsperson war über eine Freisprechanlage mit der Versuchsleiterin verbunden. Während des Versuches konnte die Versuchsleiterin die verstärkten EMG-Signale auf einem Bildschirm und die Darbietung der IAPS-Bilder auf einem zweiten Bildschirm verfolgen. Unterdessen konnte sie über ein Sichtfenster die Versuchsperson im Auge behalten.

Die folgenden Abbildungen zeigen die in 2.5 und 2.7 näher beschriebenen Elektroden und Arbeitsgeräte.

Material und Methode



Abb. 1: Vollständiger Versuchsaufbau



Abb. 2: Silber/Silberchlorid Napfelektroden für EMG am *M. orbicularis oculi*

Material und Methode

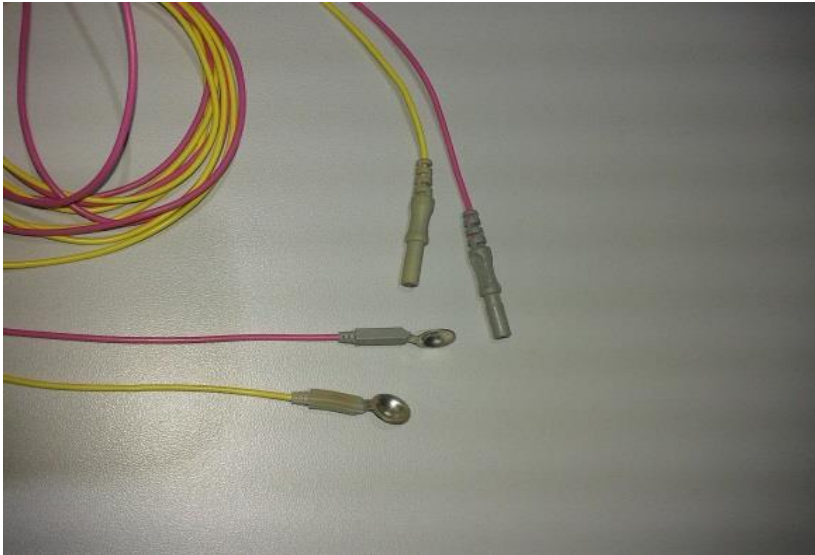


Abb. 3: Silber/Silberchlorid-Oberflächenelektroden für FPZ und Mastoid



Abb. 4: Vollständiger Versuchsaufbau mit Versuchsperson¹²

¹² Die zur Veranschaulichung des Versuchsaufbaus und -ablaufs gezeigten Bilder wurden 2014 von den Versuchsleiterinnen, Frau Lilian Kornmann und Frau Marielle Obermeier-Probst erstellt und zeigen als Beispiel-Probandin Frau Obermeier-Probst. Die Benutzungsrechte der Bilder liegen somit vor.

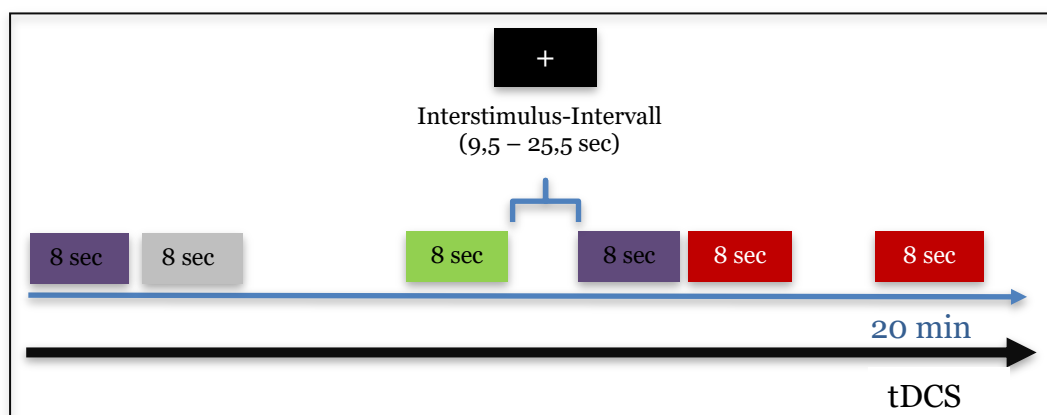
2.9 Versuchsablauf

Bei telefonischer Terminvereinbarung wurden der Versuchsperson die groben Züge der Studie erklärt sowie Ein- und Ausschlusskriterien durchgesprochen. Die Untersuchung begann für die Versuchspersonen - in der Gewissheit, zu jedem Zeitpunkt den Versuch abbrechen zu können - mit dem Durchlesen der schriftlichen Informationen zur Studie und dem Signieren der Einverständniserklärung. Nach schriftlich festgehaltener Abklärung der Ein- und Ausschlusskriterien und Erhebung der Suchtmittelanamnese, füllten sie die Fragebogen (cf. 2.3) aus, einschließlich des *State*-Teils des *State-Trait Anxiety Inventory-X1* (T1).

In der Versuchskabine wurden die Punkte FPZ, M, F3 und F4 ausgemessen und, wie die infraorbitalen Hautstellen auch, mit Peeling gereinigt und getrocknet. Die Elektroden wurden angebracht und auf Impedanz kontrolliert. Eine kurze Probestimulation von 5 s wurde durchgeführt und die Erfahrung mit der Versuchsperson besprochen.

Kurz vor der Stimulation füllten die Versuchspersonen den PANAS (T1) aus, infolgedessen sie über den Ablauf der Untersuchung weiter aufgeklärt wurden. Sie wurden gebeten, möglichst ruhig auf dem Stuhl sitzen zu bleiben, entspannte Mimik zu haben, sich emotional auf die vom PC-Bildschirm gezeigten Bilder einzulassen, den Blick auf dem Fixationskreuz zwischen aufeinanderfolgenden Bildern ruhen zu lassen und die durch die Kopfhörer erklingenden Töne nicht weiter zu beachten.

Die folgende Grafik veranschaulicht die Versuchssituation:



Bilder: emotional **positiv**, **negativ**, **neutral** und **Alkohol-relevant**¹³

¹³ Die Alkohol-relevanten Bilder dienten der Untersuchung einer anderen Fragestellung, die mit der gleichen Stichprobe durchgeführt wurde.

Nach der 20-minütigen Stimulation wurde kurz die *Arousal* SAM-Bildbewertung erklärt und anschließend von der Versuchsperson durchgeführt. Darauf folgten die Ausfüllung des Fragebogens PANAS (T2) und des *State*-Teils (T2) des *State-Trait-Anxiety Inventory X1*, die Erkundigung über Wohlergehen bei der Versuchsperson und Erhebung etwaiger Bemerkungen. Die Untersuchung schloss mit der Erfragung der Versuchspersonen nach ihrer Einschätzung bezüglich Versuchs- oder Kontrollgruppenzugehörigkeit.

2.10 Berechnungen

2.10.1 Filterung und Quantifizierung der *Startle*-Reflex-Amplituden

Um die rohen *Startle*-Daten quantifizierbar und somit vergleichbar zu machen, wurden sie in das Programm *Vision Analyzer 2* importiert und offline durch Filterung niedrig- und hochfrequenter Artefakte gegenüber der Grundaktivität hervorgehoben. Der dafür angewandte *Cut-Off* Wert des *High-Pass* Filters betrug 499 Hz, der *Cut-Off* Wert des *Low-Pass* Filters 28 Hz. Der *Notch*-Wert lag bei 50 Hz.

Das gefilterte EMG-Signal wurde sodann in ein Signal mit ausschließlich positiven Werten mittels der *Full-Wave Rectification* überführt. Schließlich glättete der *Moving Average Filter* die Kurve, indem er mehrere aufeinanderfolgende Werte durch ihren Mittelwert ersetzte. Die dafür eingesetzte Zeit-Konstante betrug 50 ms. In der Folge wurde die *Peak Detection* Funktion angewandt, die echte *Peaks* als die höchsten Signale definierte, die innerhalb 20 bis 200 ms nach dem *Startle*-Ton erschienen und nicht als Artefakt bezeichnet werden konnten. Als Artefakte wurden *Peaks* bestimmt, welche nicht innerhalb 20 bis 200 ms nach einem Stimulus folgten. Auch sollte in den 50 ms vor einem Stimulus keine Aktivität zu sehen gewesen sein. Die *Peaks* sollten in der Mitte eines klaren Ausschlags zentriert sein und dessen höchsten Punkt darstellen.

Die Amplitude eines *Startle*-*Peaks* wurde durch Differenz der Amplitude des höchsten Ausschlages in den 20 bis 200 ms nach einem *Startle*-Stimulus und der Durchschnittswert der Grundlinie in den 50 ms vor Erscheinen des Stimulus quantifiziert. Als *Null-Response* wurden Ausschläge mit einer Amplitude $< 5 \mu\text{V}$ definiert. Personen mit zu vielen *Null-Responses* ($>2,5$ SD vom Mittelwert der *Null-Responses*) und mit weniger als drei vali-

den *Startle*-Signalen pro Bilderkategorie wurden aus der Auswertung ausgeschlossen.

Von den 112 untersuchten Versuchspersonen konnten nach der Durchführung der in oben beschriebenen Filterung 85 für die statistischen Berechnungen übernommen werden. Dazu zählten 44 Männer und 41 Frauen. 31 gehörten zur *sham*-Gruppe, 25 zur links-anodal/rechts-kathodal Gruppe und 29 zur links-kathodal/rechts-anodal Gruppe.

2.10.2 Statistische Berechnungen in SPSS

Um die interindividuell sehr variablen Daten vergleichbar zu machen, wurden sie in SPSS *Statistic 20* zuerst der T-Wert Normierung zugeführt. Danach wurden an den normierten *Startle*-Reflex Daten die Operationen des Allgemeinen Linearen Modells durchgenommen:

Zuerst wurde eine ANOVA mit einem Messwiederholungsfaktor und zwei Zwischensubjektfaktoren durchgeführt. Der Messwiederholungsfaktor war die Emotion, die in den drei Stufen *positiv*, *neutral* und *negativ* vorkam. Die Stufen bezogen sich auf die durch die verschiedenen IAPS-Bilder ausgelösten Emotionen. Die Zwischensubjektfaktoren waren die tDCS-Gruppe mit den drei Stufen *sham*, *links-anodal/rechts-kathodal* und *links-kathodal/rechts-anodal* und das Geschlecht (*männlich*, *weiblich*). *Links-anodal/rechts-kathodal* stand abgekürzt für die anodale Stimulation des linksseitigen DLPFC bei rechtsseitig platzierter Kathode, während *links-kathodal/rechts-anodal* das Elektrodenarrangement bezeichnete, in welchem über dem linksseitigen DLPFC die Kathode, rechtsseitig die Anode platziert wurden.

Das Signifikanz beurteilende α -Niveau wurde auf 5 % festgelegt. Sphärizitätstest wurden durch den Mauchly-Test dirigiert.

In den ANOVA-Ergebnissen wurde nach Haupt- und Interaktionseffekten gesucht. Wurde eine Faktoren-Interaktion als signifikant erkannt, wurden t-Tests und der dazugehöriger Levene-Test eingesetzt, um diese Interaktion näher zu analysieren. Die post-hoc durchgeführten t-Tests wurden zweiseitig auf Signifikanz geprüft.

Hinsichtlich der Untersuchung einer möglichen tDCS-Wirkung in Abhängigkeit von einem erhöhten *Anxiety Sensitivity Index*(ASI), wurde der Zwischen-

Material und Methode

subjektfaktor Angstsensitivität mit den zwei Stufen *hoch-angstsensitiv* und *wenig-angstsensitiv* gebildet. Dafür wurden die im ASI-Fragebogen erhobenen Werte zusammengetragen und über einen Median-Split (Median: 13, Standardabweichung: 9,51) zwei Kategorien zugeordnet, der „hoch-angstsensitiven“ und „wenig-angstsensitiven“ Kategorie. Zudem wurde in dieser Analyse aufgrund einfacherer Handhabung eines zwei- statt dreistufigen Faktors, der Messwiederholungsfaktor Emotion umkodiert. So wurden zwei Faktorstufen gebildet, die sich auf zwei Differenzen bezogen. Die erste Stufe wurde durch Differenz zwischen den *acoustic-Startle-Reflex* (aSR) Amplituden bei Betrachtung von Bildern emotional-positiven Inhalts und den *Startle-Reflex* Amplituden bei Betrachtung von Bildern emotional-neutralen Inhalts errechnet $\Delta(aSR_{positiv}-aSR_{neutral})$, die zweite Stufe durch die Differenz zwischen den *Startle-Reflex* Amplituden bei Betrachtung von Bildern emotional-negativen Inhalts und den *Startle-Reflex* Amplituden bei Betrachtung von Bildern emotional-neutralen Inhalts $\Delta(aSR_{negativ}-aSR_{neutral})$. Insofern spiegelte die erste Faktorstufe die positiv-emotional bedingte Abschwächung des *Startle-Reflexes* im Vergleich zur neutral-emotionalen Situation wider. Die zweite Faktorstufe stand für die negativ-emotional bedingte Verstärkung des *Startle-Reflexes* im Vergleich zur neutral-emotionalen Situation. Die Differenzbildung ließ erwarten, dass die erste Faktorstufe negative Werte annähme, die zweite dagegen positive.

Anschließend wurde eine weitere ANOVA durchgeführt, mit dem zweistufigen Messwiederholungsfaktor Emotion $\Delta(aSR_{positiv}-aSR_{neutral})$ und $\Delta(aSR_{negativ}-aSR_{neutral})$ und den Zwischensubjektfaktoren tDCS-Gruppe (*sham, links-anodal/rechts-kathodal, links-kathodal/rechts-anodal*) und Angstsensitivität (*hoch-angstsensitiv, wenig-angstsensitiv*). Wurde ein signifikanter Zwischensubjekteffekt aufgedeckt, wurde er näher inspiziert, indem die, durch den Zwischensubjektfaktor unterschiedenen, Gruppen isoliert in einer dritten und vierten ANOVA betrachtet wurden. War hier eine Interaktion signifikant, wurde post-hoc der Tukey-HSD Test angewandt, welcher als konservativer Test aufzeigt, dass ein aufgedeckter signifikanter Unterschied zwischen zwei Gruppen relativ sicher auch tatsächlich existiert (Rasch et al. 2014).

3. Ergebnisse

Im Folgenden werden die durch ANOVA gewonnenen Ergebnisse vorgestellt. Dabei konnten wir eine **signifikante Zwischensubjekt-Interaktion Angstsensitivität*tDCS** darstellen. Die Resultate der durchgeführten SPSS-Berechnungen würden gerne ihrer Brisanz nach aufgeführt werden. Da die Gültigkeit aller hier beschriebenen Ergebnisse jedoch auf der Validität der angewandten Messmethodik beruht, wird die Analyse von letzterer dem eigentlich interessanten Resultat (cf. 3.4) vorgezogen.

3.1 Emotionsabhängige Acoustic-Startle-Reflex Amplituden

Die erste ANOVA mit dem Messwiederholungsfaktor Emotion und den Zwischensubjektfaktoren tDCS-Gruppe und Geschlecht ergab einen Haupteffekt Emotion und eine signifikante Interaktion Emotion*Geschlecht. Der Zwischensubjektfaktor tDCS und die Interaktion tDCS*Emotion waren nicht signifikant.

Dadurch wurde der seit Langem bekannte Effekt der emotionsabhängigen *acoustic-Startle-Reflex-(aSR)*-Modulierung repliziert. Der Mauchly-Test auf Sphärizität war nicht signifikant ($p=0,78$), was u.a. Homogenität der Varianzen der einzelnen Faktorenstufen und der Korrelationen zwischen ihnen bewies. Der dreistufige Effekt Emotion schlug sich in signifikant unterschiedlichen *aSR*-Amplituden nieder ($F(2, 16)=25,53$ und $p<0,001$).

Im daraufhin durchgeführten t-Test bei gepaarten Stichproben zeigte sich, dass sich die *aSR*-Amplituden bei Betrachtung der verschiedenen emotional-relevanten Bilder jeweils signifikant voneinander unterschieden: *Positiv* vs *Negativ* $T(105)=-7,71$ und $p<0,001$, *Positiv* vs *Neutral* $T(105)=-3,31$ und $p=0,001$ und *Negativ* vs *Neutral* $T(105)=4,66$ und $p<0,001$. Bei Betrachtung der Mittelwerte (MW) und Standardabweichungen (SD) zeigte sich, dass die positiv-emotionalen Bilder signifikant verringerte *aSR*-Amplituden (MW 47,99, SD 3,91), die negativ-emotionalen Bilder signifikant gesteigerte *aSR*-Amplituden (MW 53,13, SD 4,57) und die neutralen Bilder *aSR*-Amplituden (MW 49,99, SD 4,18) auslösten, welche sich zwischen den Extremen platzierten.

Ergebnisse

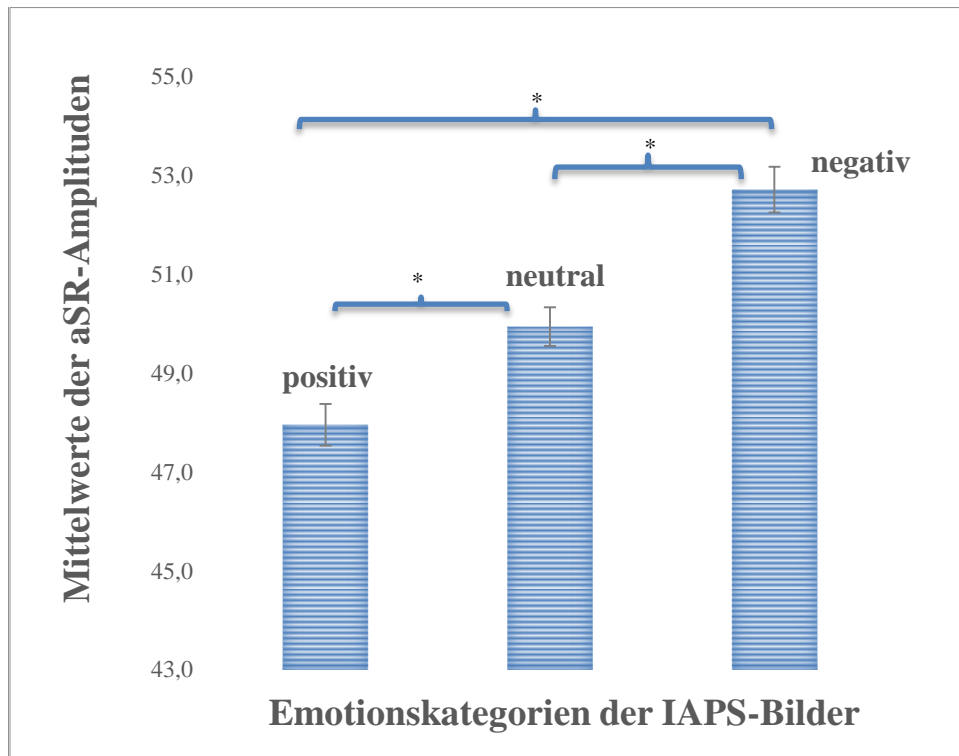


Abb. 5: Emotionsabhängiger acoustic-Startle-Reflex (aSR)

Die Mittelwerte (\pm Standardabweichung) der aSR-Amplituden sind T-Wert normiert. Die Emotionen wurden durch positive, neutrale und negative Bilder des International Affective Picture Systems (IAPS) geweckt.

Dieses Ergebnis validiert die in der Studie angewandte Messmethode und die weiter gewonnenen Resultate.

3.1.1 Geschlechtsspezifische Reaktion auf die emotionalen Bilder

In der ANOVA wurde ferner eine signifikante Interaktion zwischen Geschlecht und Emotion aufgedeckt ($F(2,16)=3,73$ und $p=0,026$). Der Zwischensubjekteneffekt Geschlecht war nicht signifikant ($F(1,79)=0,08$ und $p=0,784$). Das bedeutet, dass sich die Männer und Frauen nicht insgesamt in der emotionalen Verarbeitung der Bilderkategorien unterschieden, sondern dass ihre Reaktivität nur bei bestimmten Emotionen divergierte. Der im Anschluss durchgeführte t-Test bei unabhängigen Stichproben lieferte nähere Informationen, die durch die jeweils nicht-signifikanten Ergebnisse des Levene-Test validiert wurden: die signifikante Innersubjekt-Interaktion Geschlecht*Emotion beruhte auf dem geschlechtsabhängigen Unterschied in der Reaktion auf emotional-negative Bilder ($T(83)=-2,31$ und $p=0,023$). Die weiblichen Versuchspersonen reagierten auf die emotional-negativen Bilder mit stärkeren *Startle*-Reflex Signalen ($53,79 \pm 4,41$) als die männlichen Probanden ($51,71 \pm 3,91$). Auch von

Ergebnisse

den positiven Bildern ließen sich die Frauen stärker berühren, was sich in niedrigeren, aber nicht signifikant ($T(83)=1,94$ und $p=0,056$) niedrigeren *acoustic-Startle-Reflex* (aSR) Amplituden niederschlug. Die emotional-neutralen Bilder wurden von Frauen und Männern gleichermaßen wahrgenommen ($T(83)=0,29$ und $p=0,776$).

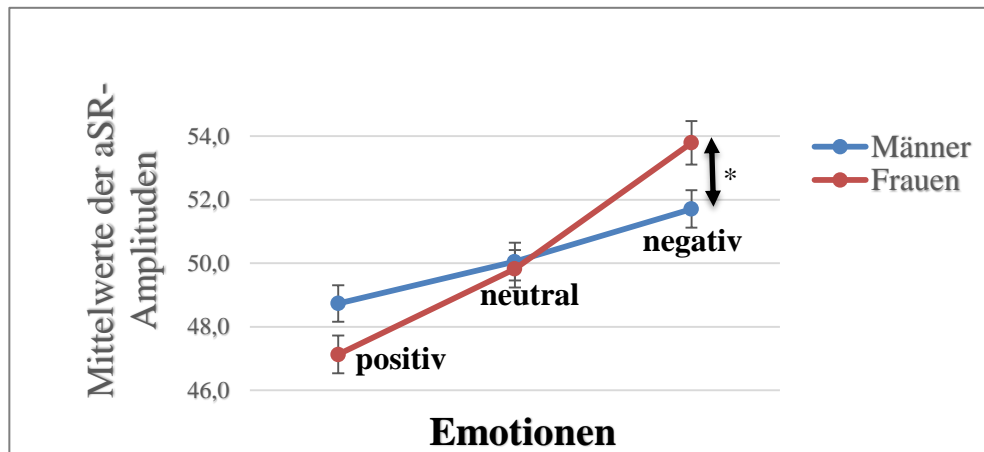


Abb. 6: Der acoustic-Startle-Reflex (aSR) in Abhängigkeit des Geschlechts und der Emotion

Mittelwerte (\pm Standardabweichung) der aSR-Amplituden bei Männern und Frauen in den drei verschiedenen Emotionskategorien. Es wurde diese Form des Diagramms gewählt, um die vergrößerte Auslenkung der aSR-Amplituden der Frauen im Vergleich zu der Auslenkung bei den Männern zu verdeutlichen.

3.1.2 TDCS und Emotionsverarbeitung in der Gesamtpopulation

Der hypothetisierte tDCS-Effekt auf die Emotionsverarbeitung in der gesamten Versuchspopulation konnte in der ANOVA nicht dargestellt werden. Sie zeigte keine signifikante ($F(4,16)=0,98$ und $p=0,422$) Interaktion zwischen dem Innersubjektfaktor Emotion und dem Zwischensubjektfaktor der tDCS-Gruppe (*sham, links-anodal/rechts-kathodal, links-kathodal/rechts-anodal*). Auch der Test des Zwischensubjektfaktors tDCS-Gruppe ergab keinen signifikanten Wert ($F(2,79)=0,52$ und $p=0,598$). Bezogen auf die Gesamtpopulation, konnte die transkranielle Gleichstromstimulation des dorsolateralen Präfrontalen Cortex in unserem Versuch die emotionale Verarbeitung nicht beeinflussen.

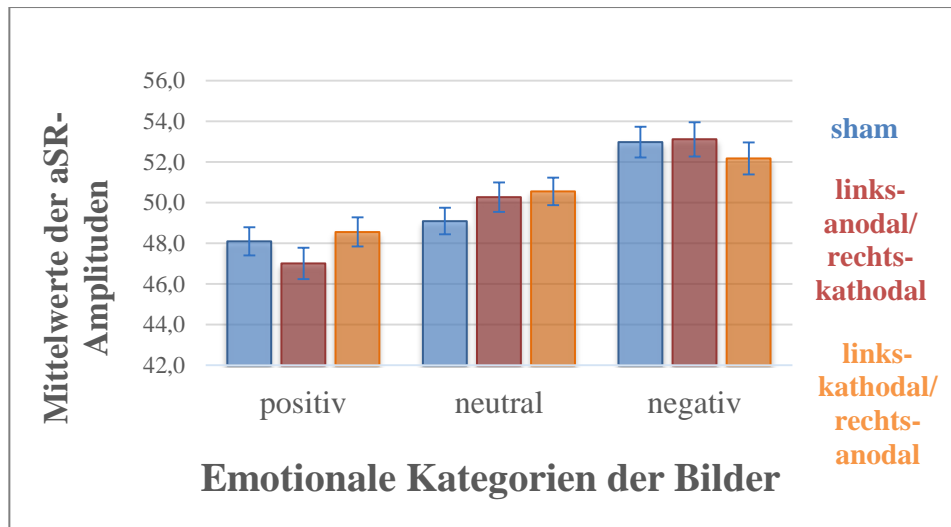


Abb. 7: Acoustic-Startle-Reflex in Abhängigkeit der tDCS und der Emotion

Es werden die aSR-Amplituden (Mittelwerte \pm Standardabweichung der T-normierten Signale) in Abhängigkeit der tDCS-Gruppe (sham, links-anodal/rechts-kathodal, links-kathodal/rechts-anodal) und der emotional (positiv, neutral, negativ) relevanten Bilder gezeigt.

3.2 TDCS bei den hoch-angstsensitiven Versuchspersonen

Zusammengefasst ergab die zweite ANOVA neben dem Haupteffekt Emotion eine signifikante Interaktion Angstsensitivität*tDCS. Die Interaktion Angstsensitivität*tDCS*Emotion und die Zwischensubjektfaktoren tDCS und Angstsensitivität waren nicht signifikant.

Für die Untersuchung eines möglichen tDCS-Effektes in Abhängigkeit der Angstsensitivität wurden die Versuchspersonen mit ihrem jeweiligen *Anxiety Sensitivity Index (ASI)* Wert zusammengetragen und durch Median-Split zwei Gruppen zugeteilt, der *hoch-angstsensitiven* und *wenig-angstsensitiven* Gruppe. Aufgrund der leichteren Handhabung eines zwei- statt dreistufigen Faktors, wurde der Messwiederholungsfaktor Emotion verändert. Da die Tests der ersten ANOVA gezeigt hatten, dass die *acoustic-Startle-Reflex* Amplituden bei Betrachtung emotional-neutraler Bilder zwischen den durch positiv-emotionale Bilder ausgelösten verringerten und durch negativ-emotionale Bilder ausgelösten verstärkten Signalen lagen, wurden folgende zwei Stufen gebildet: einerseits die Differenz zwischen den *acoustic-Startle-Reflex* (aSR) Amplituden bei Betrachtung positiver und neutraler Bilder $\Delta(aSR_{positiv}-aSR_{neutral})$, andererseits die Differenz zwischen den aSR-Amplituden bei Betrachtung negativer und neutraler Bilder $\Delta(aSR_{negativ}-$

Ergebnisse

$aSR_{neutral}$). Demnach würden beispielsweise negative Werte der ersten Differenz eine Abschwächung des aSR bei Betrachtung positiver Bilder, positive Werte der zweiten Differenz eine Steigerung des aSR bei Betrachtung negativer Bilder widerspiegeln.

Die ANOVA mit dem veränderten zweistufigen Messwiederholungsfaktor Emotion und den Zwischensubjektfaktoren tDCS (*sham, links-anodal/rechts-kathodal, links-kathodal/rechts-anodal*) und Angstsensitivität (*hoch-angstsensitiv, wenig-angstsensitiv*) ergab neben dem bereits in erster ANOVA gezeigten Haupteffekt der Emotion ($F(1,79)=42,59$ und $p<0,001$), keine signifikante Interaktion Emotion*Angstsensitivität ($F(1,79)=0,18$ und $p=0,675$). Das heißt, dass die *Startle*-Reflex-Amplituden nicht durch die Angstsensitivität beeinflusst wurden.

Darüber hinaus zeigte sich eine **signifikante Zwischensubjekt-Interaktion Angstsensitivität*tDCS-Gruppe** ($F(2,79)=5,19$ und $p=0,008$). Die Dreier-Interaktion tDCS-Gruppe*Angstsensitivität*Emotion ergab keinen signifikanten Wert ($F(2,79)=0,67$ und $p=0,514$). Auch die Zwischensubjektfaktoren tDCS-Gruppe ($F(2,79)=1,30$ und $p=0,278$) und Angstsensitivität ($F(1,79)=1,68$ und $p=0,199$) waren nicht signifikant. **Zusammengefasst bedeutet das, dass die Versuchspersonen mit einem höheren Angstsensitivitätsindex signifikant anders auf die verschiedenen Stimulationsarten reagierten, als diejenigen mit niedrigerem Angstsensitivitätsindex und dies unabhängig von der emotionalen Färbung der Bilder.**

Um diesen Effekt näher zu analysieren, wurden die Gruppen mit hoher und niedriger Angstsensitivität getrennt voneinander betrachtet und jeweils eine ANOVA durchgeführt, mit dem zweistufigen Messwiederholungsfaktor Emotion und dem Zwischensubjektfaktor der tDCS-Gruppe in den drei Stufen *sham, links-anodal/rechts-kathodal* und *links-kathodal/rechts-anodal*. Die Gruppe der Hoch-Angstsensitiven bestand aus 44 Personen, 18 wurden nicht stimuliert, 12 wurden links-anodal/rechts-kathodal und 14 links-kathodal/rechts-anodal stimuliert.

In der Gruppe der **hoch-angstsensitiven Versuchspersonen** ergab der Test des Zwischensubjektfaktors tDCS einen **signifikanten** Wert ($F(2,41)=3,91$ und $p=0,028$). Die Interaktion tDCS*Emotion war nicht signifi-

Ergebnisse

kant ($F(2,41)=0,74$ und $p=0,482$). Die hoch-angstsensitiven Versuchspersonen reagierten in Abhängigkeit der tDCS signifikant verschiedenartig und dies unabhängig von der emotionalen *Valence* der Bilder.

In der Gruppe der wenig-angstsensitiven Versuchspersonen fiel der Test des Zwischensubjektfaktors tDCS nicht signifikant aus ($F(2,38)=2,74$ und $p=0,078$)).

Dieser Unterschied zeigt, dass sich die hoch-angstsensitiven Versuchspersonen durch die verschiedenen Stimulationsarten signifikant in ihren Emotionsprozessen beeinflussen ließen, die tDCS bei den wenig-angstsensitiven Personen aber keinen Einfluss auf emotionale Reaktionen verzeichnete.

Der post-hoc angewandte Tukey-HSD verdeutlichte, dass sich in der hoch-angstsensitiven Gruppe der Effekt der **links-kathodalen/rechts-anodalen** Stimulation **fast signifikant** von dem Effekt der *sham*-Stimulation unterschied ($p=0,050$) und sich **fast signifikant** von dem Effekt der links-anodalen/rechts-kathodalen Stimulation unterschied ($p=0,051$). Außerdem konnte gezeigt werden, dass die **links-anodale/rechts-kathodale** Stimulation im Vergleich zur *sham*-Stimulation **keinen** signifikant **unterschiedlichen Effekt** erzeugte ($p=0,971$). Nach Mittelung der zwei Differenzen $\Delta(aSR_{positiv}-aSR_{neutral})$ und $\Delta(aSR_{negativ}-aSR_{neutral})$ wurde deutlich, dass die Hoch-Angstsensitiven unter links-kathodaler/rechts-anodaler Stimulation geringere *aSR*-Amplituden ($-3,11 \pm 1,22$) als unter links-anodaler/rechts-kathodaler Stimulation ($1,26 \pm 1,32$) oder in der *sham*-Situation ($0,87 \pm 1,08$) aufwiesen.

Zusammengefasst bedeutet das, dass der tDCS-Effekt auf die emotionalen Prozesse bei den hoch-angstsensitiven Personen durch die links-kathodale/rechts-anodale Stimulation des DLPFC bedingt zu sein schien, während die links-anodale/rechts-kathodale Stimulation DLPFC ohne Effekt verblieb. Unter links-kathodaler/rechts-anodaler Stimulation schienen die Hoch-Angstsensitiven eine geringere innere Anspannung zu verspüren, welche durch verringerte *acoustic-Startle*-Reflex Signale sichtbar wurde.

Ergebnisse

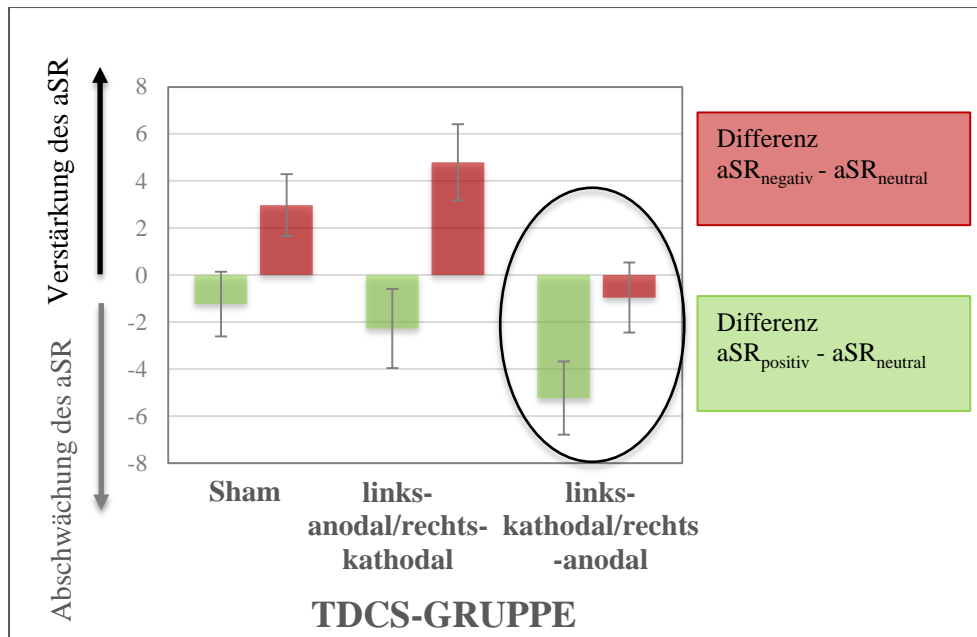


Abb. 8: TDCS-Effekt bei den hoch-angstsensitiven Versuchspersonen

Darstellung des tDCS-induzierten Effektes auf die Emotionsverarbeitung bei links-kathodaler/rechts-anodaler Elektrodenposition. aSR = acoustic-Startle Reflex. Grüne Säulen: Differenz zwischen den Mittelwerten (\pm Standardabweichung) des aSR bei positiven Bildern und des aSR bei neutralen Bildern. Rote Säulen: Differenz zwischen den Mittelwerten (\pm Standardabweichung) des aSR bei negativen Bildern und des aSR bei neutralen Bildern. Dadurch, dass sich die aSR-Signale zwischen den abgeschwächten Signalen bei positiven und verstärkten Signalen bei negativen Bildern platzieren, stellen negative Differenz-Werte insgesamt eine Abschwächung, positive Werte eine Verstärkung des aSR dar. Der Effekt der links-kathodalen/rechts-anodalen tDCS ist unabhängig von der Emotionskategorie der Bilder.

In der Grafik wird sichtbar, dass die links-kathodale/rechts-anodale Stimulation des dorsolateralen Präfrontalen Cortex (DLPFC) bei den hoch-angstsensitiven Versuchspersonen zu insgesamt verringerten *acoustic-Startle-Reflex* (aSR)-Amplituden bei Betrachtung negativer und positiver Bilder im Vergleich zu den aSR-Reaktionen in der *sham*- und in der links-anodalen/rechts-kathodalen Stimulationssituation führt. Im Säulendiagramm wird dieser Effekt durch die in links-kathodal/rechts-anodal stärker negativen Differenzwerte ($\Delta_{\text{positiv-neutral}}$ bei $-5,24 \pm 1,56$ und $\Delta_{\text{negativ-neutral}}$ bei $-0,96 \pm 1,51$) im Vergleich zu den entsprechenden kleineren negativen Differenzwerten oder gar positiven Differenzwerten in der *sham*- ($\Delta_{\text{positiv-neutral}}$ bei $-1,24 \pm 1,38$ und $\Delta_{\text{negativ-neutral}}$ bei $2,97 \pm 1,32$) sowie in der links-anodalen/rechts-kathodalen Stimulationssituation ($\Delta_{\text{positiv-neutral}}$ bei $-2,28 \pm 1,68$ und $\Delta_{\text{negativ-neutral}}$ bei $4,79 \pm 1,62$) sichtbar.

Gemäß dem unter 1.1.3 beschriebenen *Motivational Priming* erlebten die hoch-angstsensitiven Versuchspersonen demnach unter links-

Ergebnisse

kathodaler/rechts-anodaler tDCS die durch die Versuchssituation kreierte Atmosphäre, die von den Bildern und dem Setting abhängig war, als weniger anspannend und aversiv.

Im Folgenden wird die Verteilung der *aSR*-Differenzen in Abhängigkeit der Stimulationsart in der Gruppe der wenig-angstsensitiven Versuchspersonen gezeigt. Hier konnte kein signifikanter Effekt von der Stimulation auf *aSR*-Differenzen gezeigt werden. Die wenig-angstsensitiven Personen reagierten unabhängig von der tDCS-Art auf die Bilder.

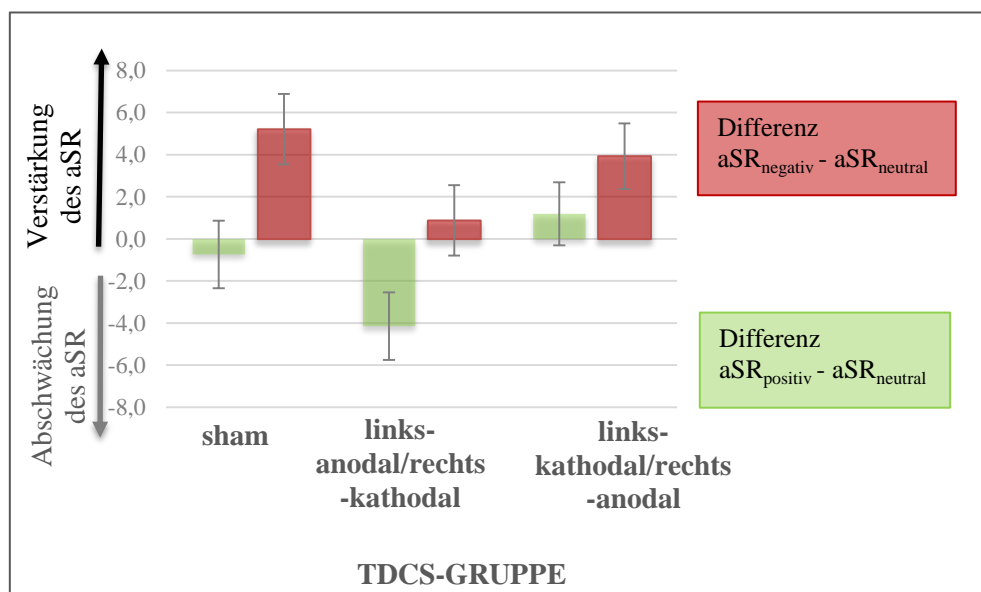


Abb. 9: TDCS bei den wenig-angstsensitiven Versuchspersonen

aSR = acoustic-Startle Reflex. Grüne Säulen: Differenz zwischen den Mittelwerten (\pm Standardabweichung) des *aSR* bei positiven Bildern und des *aSR* bei neutralen Bildern. Rote Säulen: Differenz zwischen den Mittelwerten (\pm Standardabweichung) des *aSR* bei negativen Bildern und des *aSR* bei neutralen Bildern. In der Gruppe der wenig-angstsensitiven Versuchspersonen konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den verschiedenen Stimulationsarten gezeigt werden.

Ergebnisse

Um die Divergenz zwischen der Reaktion der *Hoch-Angstsensitiven* und *Wenig-Angstsensitiven* in Abhängigkeit des Stimulationssettings aufzuzeigen, wurden beide Gruppen in ein Diagramm integriert. Dafür wurden die Werte der *aSR*-Differenzen $\Delta(aSR_{positiv}-aSR_{neutral})$ und $\Delta(aSR_{negativ}-aSR_{neutral})$ gemittelt.

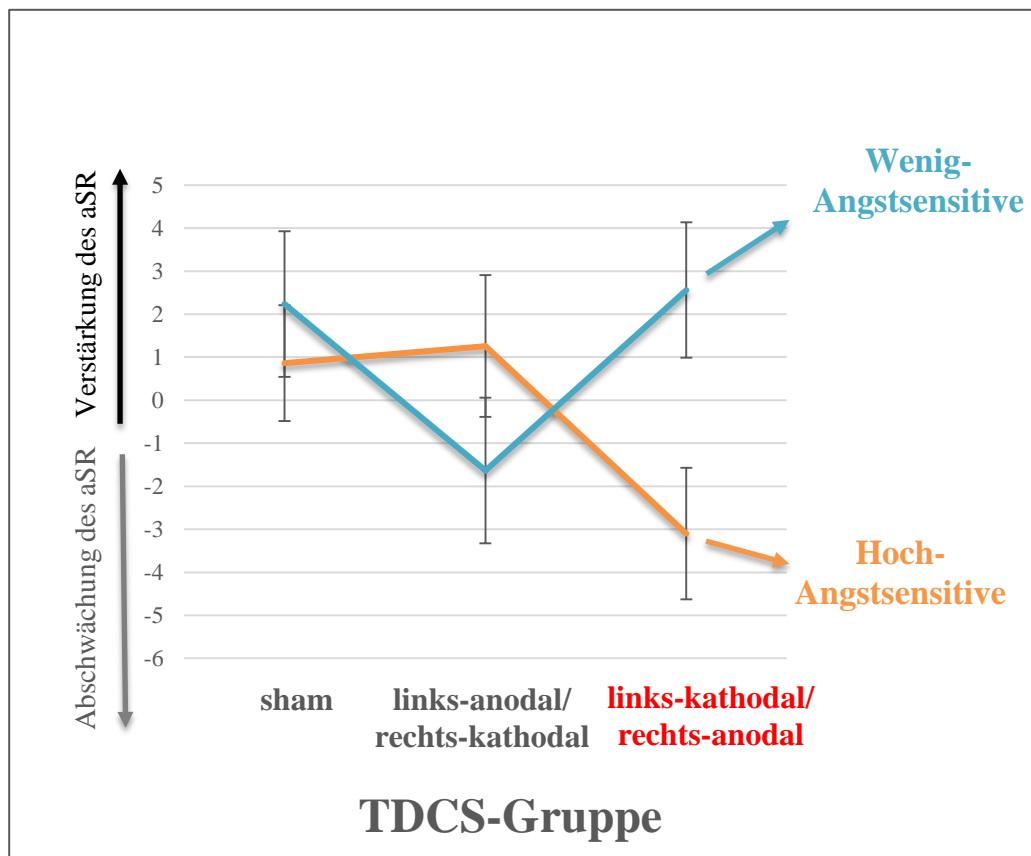


Abb. 10: Divergenz der tDCS Effekte bei den Hoch- und Wenig-Angstsensitiven

aSR = acoustic-Startle Reflex. Die Kurven zeigen die Mittelwerte (\pm Standardabweichung) der aSR-Differenzen ($aSR_{negativ} - aSR_{neutral}$ und $aSR_{positiv} - aSR_{neutral}$). Negative Werte stellen auch hier eine Abschwächung, positive Werte eine Verstärkung der aSR-Signale dar. Die im Vergleich zur blauen Kurve absteigende orangene Kurve verbildlicht die Abschwächung der aSR-Amplituden bei den hoch-angstsensitiven Versuchspersonen unter links-kathodaler/rechts-anodaler Stimulation.

Hier wird deutlich, dass sich die hoch- und wenig-angstsensitiven Versuchspersonen darin voneinander unterscheiden, dass die hoch-angstsensitiven Personen durch die links-kathodale/rechts-anodale tDCS insgesamt weniger starke *aSR*-Amplituden aufwiesen und demnach die Situation, d.h. die Bilder und das Setting insgesamt als positiver, respektive weniger negativ wahrnahmen.

3.3 TDCS in Abhängigkeit der Depressivität

Die ANOVA mit dem Messwiederholungsfaktor Emotion und den Zwischensubjektfaktoren Depressivität und tDCS ergab neben dem Haupteffekt Emotion keine signifikanten Interaktionen.

Zur Untersuchung eines möglichen emotionsmodulierenden Effektes der tDCS in Abhängigkeit der Depressivität teilten wir die Stichprobe durch Mediansplit der durch die Kurzversion der Allgemeinen Depressionsskala (ADSK) erhobenen Werte in *hoch-depressiv* und *wenig-depressiv* (Median: 6, Standardabweichung: 3,71). Der Zwischensubjektfaktor bestand also aus den zwei Stufen *hoch-depressiv* und *wenig-depressiv*. Die daraufhin durchgeführte ANOVA mit dem Messwiederholungsfaktor Emotion und den Zwischensubjektfaktoren Depressivität und tDCS-Gruppe ergab neben dem Haupteffekt der Emotion ($F(1,78)=40,40$ und $p<0,001$) keine signifikanten Interaktionen: Emotion*Depressivität ($F(1,78)=0,05$ und $p=0,824$), Emotion*Depressivität*tDCS ($F(2,78)=0,56$ und $p=0,0575$) und Depressivität*tDCS ($F(2,78)=0,45$ und $p=0,638$).

Das bedeutet erstens, dass sich – unabhängig von der Stimulation – die Versuchspersonen in der emotionalen Verarbeitung nicht durch depressive Züge beeinflussen ließen. Zweitens zeigt die nicht-signifikante Interaktion, dass die Stimulationsarten die emotionale Reagibilität der stärker-depressiven und weniger-depressiven Versuchspersonen nicht unterschiedlich beeinflusste. Drittens besagt dies, dass die tDCS-Effekte in Abhängigkeit der Angstsensitivität unabhängig von einer potentiell koexistierenden Depressivität betrachtet werden können.

3.4 TDCS in Abhängigkeit der Trait-Anxiety

Die ANOVA mit dem Messwiederholungsfaktor Emotion und den Zwischensubjektfaktoren Trait-Anxiety und tDCS ergab neben dem Haupteffekt Emotion keine signifikanten Interaktionen.

Zur Untersuchung eines möglichen Effektes der tDCS auf die emotionale Verarbeitung in Abhängigkeit der durch den *State-Trait-Anxiety Inventory* (STAI) X2 (cf. 2.3) erfassten „habituellen Ängstlichkeit“, teilten wir die Stichprobe per Mediansplit (Median: 37, Standardabweichung: 8,32) wieder zwei

Ergebnisse

Gruppen zu und bildeten den Zwischensubjektfaktor habituelle Ängstlichkeit mit den zwei Stufen *hoch-ängstlich* und *wenig-ängstlich*. Dann führten wir eine ANOVA mit dem Messwiederholungsfaktor Emotion und den Zwischensubjektfaktoren tDCS-Gruppe und habituelle Ängstlichkeit durch.

Der Haupteffekt Emotion war signifikant mit $F(1,79)=41,18$ und $p<0,001$. Keine Signifikanz ergaben die Interaktionen Emotion*habituelle Ängstlichkeit ($F(1,79)=0,22$ und $p=0,642$), Emotion*habituelle Ängstlichkeit*tDCS-Gruppe ($F(2,79)=0,24$ und $p=0,791$) und tDCS-Gruppe*habituelle Ängstlichkeit ($F(2,79)=0,04$ und $p=0,668$). Das bedeutet, dass die emotionale Verarbeitung der Versuchspersonen unabhängig von der mittels STAI-X2 erhobenen habituellen Ängstlichkeit war, dass die tDCS keinen Einfluss auf die emotionale Verarbeitung in Abhängigkeit einer bestehenden habituellen Ängstlichkeit hatte und dass der Effekt der tDCS bei den hoch-angstsensitiven Versuchspersonen isoliert von einer möglicherweise koexistierenden habituellen Ängstlichkeit bewertet werden kann.

3.5 TDCS und die Veränderung der State-Anxiety (aktuelle Ängstlichkeit)

Die ANOVA mit dem Messwiederholungsfaktor aktuelle Ängstlichkeit und dem Zwischensubjektfaktor tDCS ergab einen Haupteffekt aktuelle Ängstlichkeit. Die Interaktion tDCS*aktuelle Ängstlichkeit und auch der Zwischensubjektfaktor tDCS waren nicht signifikant.

Zur Untersuchung eines möglichen Effektes der tDCS auf den Verlauf der durch den *State-Trait-Anxiety Inventory* (STAI) X1 vor (t1) und nach (t2) der Stimulation erhobenen *State-Anxiety*, d.h. der aktuellen Ängstlichkeit, führten wir den Messwiederholungsfaktor aktuelle Ängstlichkeit mit den zwei Stufen *STAI X1_t1* und *STAI X1_t2* ein.

In der ANOVA mit dem Zwischensubjektfaktor tDCS-Gruppe zeigte sich ein Haupteffekt des zweistufigen Faktors aktuelle Ängstlichkeit ($F(1,10)=14,21$ und $p<0,001$). Das bedeutet, dass sich die zu den Zeitpunkten t1 und t2 angegebenen Ängstlichkeitswerte signifikant voneinander unterschieden. Der Mittelwert betrug zum Zeitpunkt t1 $40,96 \pm 4,11$ und zum Zeitpunkt t2 $39,67 \pm 4,31$. Die angegebene Ängstlichkeit sank also insgesamt während der Versuchssituation.

Ergebnisse

Die Interaktion aktuelle Ängstlichkeit*tDCS-Gruppe war nicht signifikant ($F(2,10)=1,72$ und $p=0,184$) und auch der Zwischensubjektfaktor tDCS-Gruppe war nicht signifikant ($F(2,10)=0,75$ und $p=,0476$). Das heißt, dass es keinen Einfluss der tDCS auf die Veränderung der durch den STAI-X1 Fragebogen erfassten Ängstlichkeit gab.

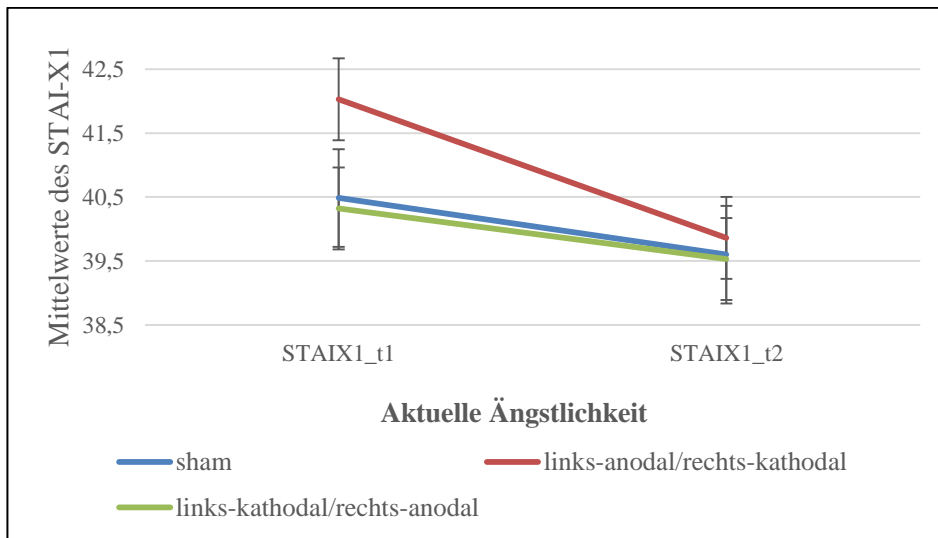


Abb. 11: Veränderung der aktuellen Ängstlichkeit in Abhängigkeit der Zeit

Mittelwerte (\pm Standardabweichung) der über den Stait-Trait-Anxiety Inventory X1 (STAIX1) Fragebogen erfassten Ängstlichkeit vor ($t1$) und nach ($t2$) Stimulation. Diese Graphik veranschaulicht, dass unabhängig der tDCS-Stimulationsart die über den STAIX1- Fragebogen erfasste aktuelle Ängstlichkeit während des Versuches sank.

3.6 PANAS vorher / nachher - Affektveränderung

Die ANOVA mit dem Messwiederholungsfaktor Affektveränderung und den Zwischensubjektfaktoren tDCS, Geschlecht und Angstsensitivität ergab den Haupteffekt Affektveränderung und eine signifikante Interaktion Geschlecht*Affektveränderung. Die Interaktionen tDCS*Affektveränderung, tDCS*Angstsensitivität sowie die Zwischensubjektfaktoren Geschlecht, tDCS und Angstsensitivität waren nicht signifikant.

Die zuerst durchgeführte ANOVA mit dem Messwiederholungsfaktor Affektveränderung mit den zwei Stufen *Veränderung des Positiven Affektes* und *Veränderung des Negativen Affektes* und den Zwischensubjektfaktoren tDCS-Gruppe und Geschlecht ergab zuerst einen Haupteffekt Affektveränderung ($F(1,76)=40,28$ und $p<0,001$). Das bedeutet, dass sich positiver und negativer Affekt signifikant unterschiedlich veränderten. Die Betrachtung der Mittelwerte ergab, dass der positive Affekt im Durchschnitt um $-3,59 \pm 0,65$

Ergebnisse

Einheiten sank und dass der negative Affekt im Mittel um $1,43 \pm 0,44$ Einheiten stieg. Insgesamt gaben die Versuchspersonen über den PANAS demzufolge eine Gemütsverschlechterung an.

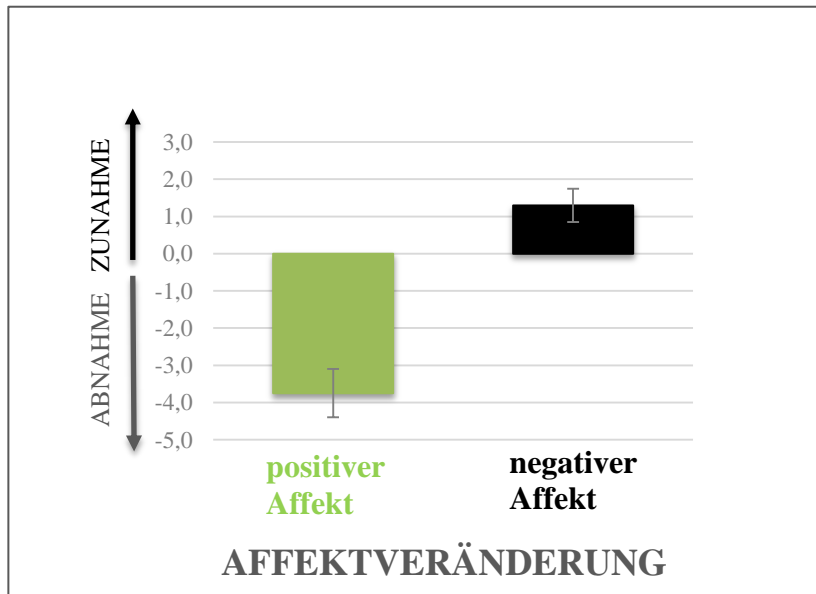


Abb. 12: Positive und negative Affektveränderung im Verlauf des Versuchs

Darstellung der Differenz der Mittelwerte (\pm Standardabweichung) des im PANAS erfassten positiven bzw. negativen Affektes. Die grüne Säule zeigt die Veränderung des positiven Affektes. Negative Werte bedeuten eine Abnahme des positiven Affektes. Die schwarze Säule zeigt die Veränderung des negativen Affektes. Positive Werte zeigen eine Zunahme des negativen Affektes.

3.6.1 PANAS vorher/nachher in Abhängigkeit des Geschlechts

Bezogen auf die Gesamtpopulation ergab die durchgeführte ANOVA eine signifikante Innersubjekt-Interaktion Geschlecht*Affektveränderung ($F(1,76)=5,17$ und $p=0,026$). Der Zwischensubjekteffekt Geschlecht war nicht signifikant ($F(1,76)=1,56$ und $p=0,216$). Demnach erfuhren die weiblichen und männlichen Teilnehmenden, bezogen auf den positiven UND den negativen Affekt keine signifikant unterschiedlichen Veränderungen. Stattdessen fiel der Unterschied zwischen den Geschlechtern je nach betrachteter Affektveränderung (positiv oder negativ) mehr oder weniger groß aus.

Dem wurde mit einem t-Test bei unabhängigen Stichproben auf den Grund gegangen. Die nicht signifikanten Levene-Test Ergebnisse mit $p=0,27$ und $p=0,85$, validierten folgende Resultate des t-Tests: Frauen und Männer unterschieden sich nicht signifikant in der Veränderung des negativen Affekts ($T(82)=-0,84$ und $p=0,401$) aber fast signifikant in der Veränderung des posi-

Ergebnisse

tiven Affekts ($T(81)=1,93$ und $p=0,057$). Hierbei erlebten die Frauen (Mittelwert: $-5,03 \pm 0,80$) eine stärkere Abnahme des positiven Affekts als die Männer (Mittelwert: $-2,56 \pm 0,98$).

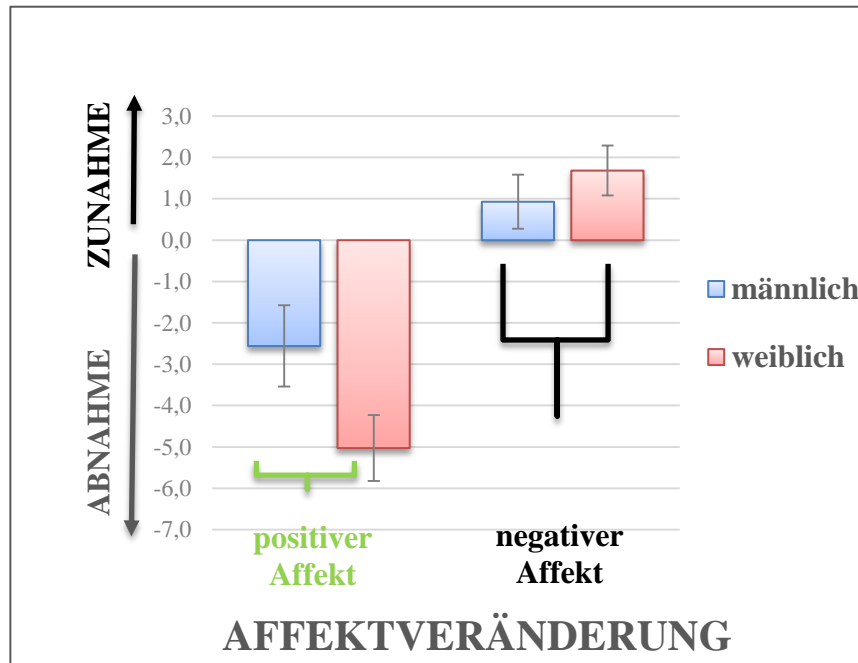


Abb. 13: Affektveränderung während des Versuches in Abhängigkeit des Geschlechts

Darstellung der Differenz der Mittelwerte (\pm Standardabweichung) des im PANAS erfassten positiven bzw. negativen Affektes. Die grüne Klammer fasst die Veränderung des positiven Affektes während der Untersuchung bei Männern und Frauen ein. Die schwarze Klammer zeigt auf die Veränderung des negativen Affektes. Das Diagramm demonstriert, dass die Frauen eine stärkere Abnahme des positiven Affektes erfuhren als die Männer. Die Veränderung des negativen Affektes fiel bei beiden Geschlechtern annähernd gleich aus.

3.6.2 PANAS vorher/nachher und tDCS

Bezogen auf die Gesamtpopulation, konnte kein signifikanter Effekt der tDCS auf die Affektveränderung nachgewiesen werden. Die Innersubjektinteraktion tDCS-Gruppe*Affektveränderung ($F(2,76)=0,980$ und $p=0,380$) und der Zwischensubjektfaktor tDCS-Gruppe ($F(2,76)=0,787$ und $p=0,459$) waren beide nicht signifikant.

3.6.3 PANAS vorher/nachher in Abhängigkeit der Angstsensitivität und der tDCS

Die ANOVA mit dem Messwiederholungsfaktor Affektveränderung mit den zwei Stufen *Veränderung des Positiven Affektes* und *Veränderung des Negativen Affektes* und den Zwischensubjektfaktoren tDCS-Gruppe und Angstsensitivität ergab einen signifikanten Trend in der Interaktion Affektverände-

Ergebnisse

Angstsensitivität mit $F(1,76)=3,19$ und $p=0,078$. Der Zwischensubjektfaktor Angstsensitivität war nicht signifikant ($F(1,76)=2,05$ und $p=0,157$). Demnach schienen die hoch- und wenig-angstsensitiven Versuchspersonen zwar nicht in Bezug auf positiven UND negativen Affekt signifikant unterschiedliche Veränderungen erlebt zu haben, sondern – mit allerdings nur signifikanter Tendenz - bezogen auf einen der beiden Affekte.

Trotz nur signifikantem Trend, wurde anschließend ein t-Test bei unabhängigen Stichproben durchgeführt, welcher zeigte, dass der (mit signifikantem Trend versehene) Unterschied auf der Veränderung des negativen Affektes zu beruhen schien ($T(82)=-2,67$ und $p=0,009$). Die Änderung des positiven Affektes schien nicht von der Angstsensitivität abhängig zu sein ($T(81)=0,44$ und $p=0,662$). Der negative Affekt verschlechterte sich bei den hoch-angstsensitiven Personen um fast 3 Einheiten in der PANAS-Form, während die wenig-angstsensitiven Personen subjektiv kaum eine Verschlechterung angaben. Die Veränderung des positiven Affektes, auch zum Negativen hin, fiel bei Hoch- und Wenig-Ängstlichen fast gleich aus.

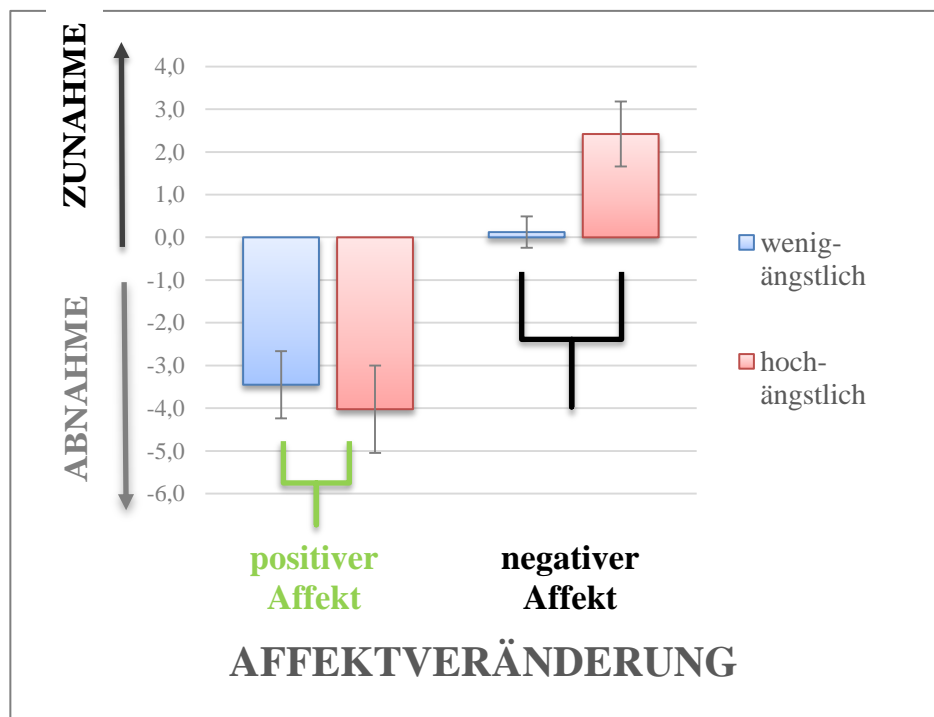


Abb. 14: Affektveränderung in Abhängigkeit der Angstsensitivität

Darstellung der Differenz der Mittelwerte (\pm Standardabweichung) des im PANAS erfassten positiven bzw. negativen Affektes. Die blauen und roten Säulen stellen die Affektveränderung dar, die durch Differenz der Affekt-Werte nach und vor dem Versuch berechnet wurde. Bezogen auf den Positiven Affekt bedeuten negative Werte eine Abnahme des Positiven Affektes, bezogen auf den Negativen Affekt bedeuten positive Werte eine Zunahme des Negativen Affektes. Die

Ergebnisse

schwarze Klammer verdeutlicht, dass die hoch-angstsensitiven Versuchspersonen eine stärkere Zunahme des Negativen Affektes zu erleben schienen als die wenig-angstsensitiven. Die beschriebene Interaktion ergab nur einen signifikanten Trend.

Anders als bei der Inspektion der *Startle*-Signale in der Population der Hoch-Angstsensitiven in Abhängigkeit der tDCS-Gruppe, konnte keine solche Abhängigkeit in den Angaben des PANAS_{vorher/nachher} gefunden werden: die Interaktion tDCS-Gruppe*Angstsensitivität war nicht signifikant ($F(2,76)=1,01$ und $p=0,369$). Der *Startle*-abschwächende Effekt der tDCS bei den hoch-angstsensitiven Versuchspersonen konnte sich nicht im auf Introspektion basierenden PANAS darstellen lassen.

3.7 Bewertung der Intensität der Bilder - Arousal

In der ANOVA mit dem Messwiederholungsfaktor Arousal und den Zwischen-subjektfaktoren tDCS, Geschlecht und Angstsensitivität zeigte sich kein Haupteffekt Arousal. Die Interaktion Arousal*Geschlecht war signifikant, die Interaktionen Arousal*tDCS und Angstsensitivität*tDCS waren nicht signifikant, die Interaktion Arousal*Angstsensitivität ergab einen signifikanten Trend.

Die ANOVA mit dem Messwiederholungsfaktor Arousal mit den drei Stufen der *Bewertung positiver, neutraler* und *negativer* Bilder und den Zwischen-subjektfaktoren tDCS-Gruppe und Geschlecht ergab zuerst, dass es keinen Haupteffekt Arousal gab ($F(2,16)=0,222$ und $p=0,801$). Der daraufhin durchgeführte t-Test bei verbundenen Stichproben zeigte, dass es auch im paarweisen Vergleich (*positiv vs negativ* $T(110)=0,14$ und $p=0,0891$; *positiv vs neutral* $T(110)=-1,09$ und $p=0,280$; *negativ vs neutral* $T(110)=1,18$ und $p=0,241$) keine signifikanten Unterschiede der Arousal-Werte gab. Das bedeutet, dass sich die Arousal-Werte in Abhängigkeit der Bilderemotionskategorie nicht signifikant voneinander unterschieden, und, dass die positiven, neutralen und negativen Bilder nicht unterschiedlich stark erregten.

Ergebnisse

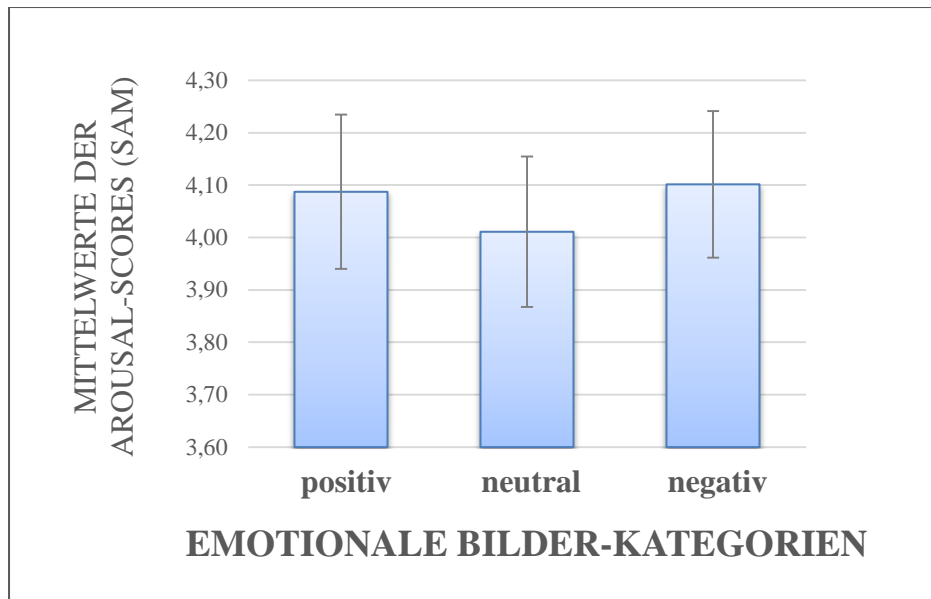


Abb. 15: Selbstbeurteiltes Arousal der emotionalen Bilder

SAM= Self-Assessment-Manikin. Die drei Säulen stellen die Mittelwerte (\pm Standardabweichung) der Bewertungen dar, die die Versuchspersonen über das emotionale Arousal der Bilder abgaben. Laut Diagramm wurden die neutralen Bilder als weniger intensiv als die positiven und negativen Bilder bewertet. Die Statistik ergab aber keine Signifikanz dieses Unterschieds.

3.7.1 Arousal und Geschlecht

Die Interaktion Arousal*Geschlecht ergab allerdings einen signifikanten Effekt ($F(2,16)=4,01$ und $p=0,020$), der durch den Mauchly-Test ($p=0,77$) validiert wurde. Der Zwischensubjektfaktor Geschlecht war nicht signifikant ($F(1,79)=0,485$ und $p=0,488$). Das bedeutet, dass die Männer und Frauen die Bilder signifikant unterschiedlich auf Intensität, d.h. *Arousal* bewerteten und dies je Bilderkategorie in unterschiedlicher Weise. Der folglich durchgeführte t-Test bei unabhängigen Stichproben zeigte, dass der Unterschied in der *Arousal*-Bewertung zwischen Männern und Frauen signifikant auf der Bewertung der *negativen* Bilder beruhte ($T(83)=2,40$ und $p=0,019$). Bei den negativen Bildern gaben Männer eine signifikant höhere *Arousal*-Bewertung ($4,42 \pm 0,19$) ab als die Frauen ($3,78 \pm 0,20$). Bei der Bewertung neutraler ($T(83)=-0,26$ und $p=0,797$) und positiver ($T(83)=-0,21$ und $p=0,838$) Bilder unterschieden sich die beiden Geschlechter nicht signifikant voneinander (neutrale Bilder: Männer $3,97 \pm 0,21$, Frauen $4,05 \pm 0,21$; positive Bilder: Männer $4,05 \pm 0,20$, Frauen $4,12 \pm 0,21$).

Ergebnisse

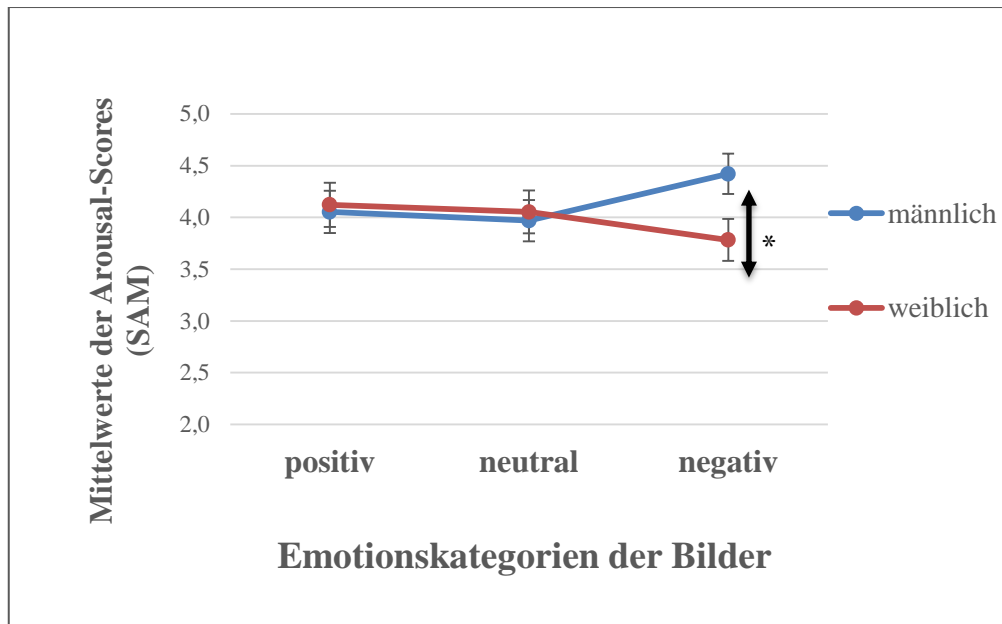


Abb. 16: Geschlechtsspezifische Bewertung des Arousal

SAM = Self-Assessment-Manikin. Männer und Frauen unterscheiden sich in der Bewertung des Arousal (Mittelwerte \pm Standardabweichung) der IAPS-Bilder signifikant voneinander. Dieser Effekt beruht auf der signifikanten Divergenz ihrer Ratings bezüglich negativ-emotionaler Bilder.

3.7.2 Arousal und tDCS

Die unter 3.7 beschriebene ANOVA ergab weiterhin für den Zwischensubjektfaktor tDCS-Gruppe einen signifikanten Trend mit $F(2,79)=3,04$ und $p=0,053$. Die Interaktion Arousal*tDCS-Gruppe war nicht signifikant ($F(4,16)=4,01$ und $p=0,704$). Das bedeutet, dass sich die Versuchspersonen bei der Bewertung der Intensität der Bilder von der tDCS-Gruppe möglicherweise beeinflussen ließen, dies aber unabhängig von der emotionalen Kategorie der Bilder. Der diesbezüglich, trotz nur signifikantem Trend der Interaktion, post-hoc durchgeführte Tukey-Test zeigte, dass sich die links-kathodale/rechts-anodale Stimulation (Mittelwert des Arousal $4,46 \pm 0,21$) fast signifikant von der links-anodalen/rechts-kathodalen (Mittelwert $3,78 \pm 0,21$) unterschied ($p=0,059$). Die beiden realen Stimulationssettings unterschieden sich allerdings jeweils nicht von der sham-Stimulation (Mittelwert $3,96 \pm 0,19$): links-kathodal/rechts-anodal vs sham $p=0,161$ und links-anodal/rechts-kathodal vs sham $p=0,834$. Dies deutet darauf hin, dass die aktive Stimulation im Vergleich zu der sham-Stimulation keinen signifikanten Effekt auf die Bewertung des emotionalen Arousal auszuüben schien, die links-anodale/rechts-kathodale tDCS aber im Vergleich zur links-kathodalen/rechts-anodalen tDCS das Arousal fast signifikant zu mindern

Ergebnisse

schien. Da die p-Werte nur auf einen signifikanten Trend hinweisen, steht diese Interpretation nicht im Mittelpunkt der Diskussion.

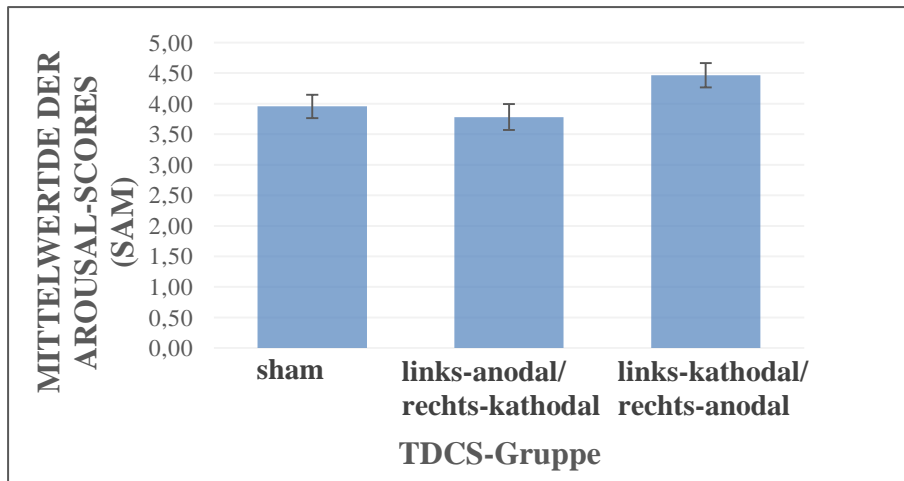


Abb. 17: Selbstbeurteiltes emotionales Arousal in Abhängigkeit der tDCS

SAM = Self-Assessment Manikin. Die drei Säulen stellen die Mittelwerte (\pm Standardabweichung) der Bewertungen über das emotionale Arousal der Bilder in Abhängigkeit der tDCS-Gruppe dar.

3.7.3 Arousal in Abhängigkeit der Angstsensitivität und der tDCS

Die ANOVA mit dem Messwiederholungsfaktor Arousal mit den drei Stufen der Bewertung des *Arousal* positiver, neutraler und negativer Bilder und den Zwischensubjektfaktoren tDCS-Gruppe und Angstsensitivität ergab einen signifikanten Trend der Interaktion Arousal*Angstsensitivität mit $F(2,21)=3,02$ und $p=0,051$. Der trotz nur signifikantem Trend in der Folge durchgeführte t-Test bei unabhängigen Stichproben ergab, dass diese fast signifikante Interaktion auf der Bewertung negativ-emotionaler Bilder zu basieren schien ($T(108)=2,37$ und $p=0,020$). Die Mittelwerte zeigten, dass die Hoch-Angstsensitiven die negativ-emotionalen Bilder tendenziell als weniger aufwühlend ($3,80 \pm 1,32$) bewerteten als die Wenig-Angstsensitiven ($4,35 \pm 1,17$). Des Weiteren fand sich keine signifikante Interaktion zwischen Angstsensitivität und tDCS-Gruppe ($F(2,79)=0,42$ und $p=0,662$). Anders als durch Erhebung der *acoustic-Startle-Reflex* Signale sichtbar wurde, konnte durch Analyse der Bewertungen des selbstbeurteilten emotionalen *Arousal*s keine Abhängigkeit zwischen Gleichstromstimulation und Angstsensitivität gezeigt werden.

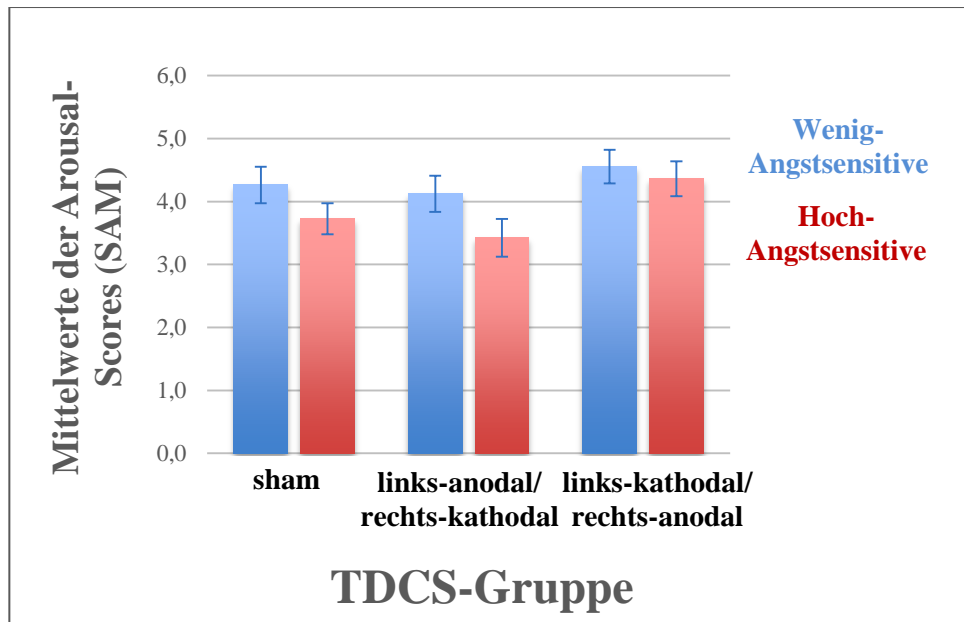


Abb. 18: Selbstbeurteiltes emotionales Arousal in Abhängigkeit der Angstsensitivität und der tDCS

SAM = Self-Assessment Manikin. Die Hoch- und Wenig-Angstsensitiven ließen sich nicht unterschiedlich von der Stimulation in ihrer Bewertung des emotionalen Arousal (Mittelwerte \pm Standardabweichung) der Bilder beeinflussen.

4. Diskussion

Die vorliegende Arbeit beschäftigte sich mit der transkraniellen Gleichstromstimulation, ihrem hypothetisierten, emotionsmodulierenden Effekt und der Erfassung dieses Effektes durch Analyse des gleichzeitig erzeugten *acoustic-Startle*-Reflexes. Hierbei kristallisierte sich ein Hauptergebnis heraus: **die hoch-angstsensitiven Versuchspersonen zeigten unter links-kathodaler/rechts-anodaler Stimulation des dorsolateralen Präfrontal-Cortex signifikant abgeschwächte *Startle*-Reflex-Signale. Dies verleitet zu der Vermutung, dass sie den Versuch, unabhängig von den jeweils betrachteten Bildern, als weniger unangenehm, weniger aversiv erlebt haben könnten.**

Zunächst wird die Bedeutung dieses Ergebnisses reflektiert und diskutiert mit besonderem Fokus auf der emotionalen Verarbeitung bei Angstsensitivität. Es werden anschließend verschiedene tDCS-Elektrodenarrangements vorgestellt und in Bezug auf die Verteilung des durch tDCS erzeugten elektrischen Feldes beleuchtet. Schließlich werden weitere Resultate und die ange-

wandte Methodik analysiert. Zu Gunsten besserer Lesbarkeit wird der *a-coustic-Startle*-Reflex im Folgenden wieder abgekürzt *Startle*-Reflex genannt.

4.1 Transkranielle Gleichstromstimulation bei den hoch-angstsensitiven Versuchspersonen

In dieser Studie konnten wir bei den hoch-angstsensitiven Versuchspersonen eine emotionsmodulierende Wirkung bei bilateraler Stimulierung des dorsolateralen Präfrontalen Cortex mit linksseitig platzierter Kathode und rechtsseitig fixierter Anode nachweisen: die hoch-angstsensitiven, die sich von den wenig-angstsensitiven Versuchspersonen durch erhöhte Werte im *Anxiety Sensitivity Index* unterschieden, erlebten durch die tDCS eine signifikante Veränderung ihrer Wahrnehmung und Verarbeitung der positiv- und negativ-emotionalen Bilder. Dies konnte durch die Analyse der *Startle*-Reflex Signale gezeigt werden.

In Anlehnung an die reichlichen Erkenntnisse bezüglich der kathodal induzierten Hyperpolarisation und der nachfolgenden Dämpfung der neuronalen Erregbarkeit und der anodal induzierten Hypopolarisation mit anschließender Erregbarkeitserhöhung (Bishop et al. 1926, Bindman et al. 1964, Nitsche et al. 2000), könnten wir davon ausgehen, dass in unserem Setting die links-kortikalen Bereiche in ihrer Aktivität gehemmt, die rechts-kortikalen hingegen angeregt wurden. Im Zusammenspiel führte dies zu verringerten *Startle*-Reflex-Signalen bei Betrachtung positiver wie negativer Bilder. Dies weist auf eine allgemeine Reduzierung der verspürten Anspannung bzw. auf eine allgemeine Hebung der emotionalen Befindlichkeit, unabhängig von der emotional-relevanten Qualität der Bilder, hin.

Die meisten Studien, die eine affekthebende tDCS-Wirkung bekundeten, beruhten allerdings auf einem Elektrodensetting, in dem der linksseitige DLPFC *anodal* stimuliert wurde (Fregni et al. 2006a). Diese Studien bestätigten die *Valence*- beziehungsweise Lateralisierungstheorie (cf. 1.2.3), nach derer linkshemisphärisch positive Emotionen wahrgenommen und verarbeitet werden, *Approach*-assoziiertes Verhalten generiert wird, beziehungsweise negative Emotionen herunterreguliert werden und rechtshemisphärisch negative Emotionen prozessiert und *Defense*-assoziiertes Verhalten generiert werden. So zeigten Boggio und Mitarbeiter_innen, dass die aktivierende anodale

Diskussion

tDCS des linksseitigen DLPFC den negativ-emotionalen Einfluss von Bildern, die menschlichen Schmerz darstellten, minderte (Boggio et al. 2009). Die Gruppe um Nitsche wies nach, dass die links-anodale tDCS die Verarbeitung und Erkennung von emotional-positiven Gesichtsausdrücken beschleunigte (Nitsche et al. 2012). Und auch die *Down*-Regulierung negativer Emotionen, kann durch die anodale tDCS des linksseitigen DLPFC erleichtert werden (Pena-Gomez et al. 2011).

Die Idee, den DLPFC zweiseitig zu stimulieren, gründet u.a. auf den Befunden des frontalen Ungleichgewichts bei psychischen Erkrankungen, mit insbesondere bei Depression mehrfach nachgewiesener linksseitiger Hypo- und rechtsseitiger Hyperaktivität (Grimm et al. 2008). So konnte bei an Depression Erkrankten die depressive Symptomatik in mehreren Studien, welche ein links-anodales/rechts-anodales Elektrodenarrangement anwandten, erfolgreich gemindert werden (Boggio et al. 2009, Brunoni et al. 2011, Kalu et al. 2012, Brunoni et al. 2013). Bei Anwendung der bilateralen Stimulierung konnten auch bei Gesunden in mehreren Studien Effekte auf die emotionale Verarbeitung von Stimuli gezeigt werden: unter rechts-anodaler/links-kathodaler tDCS wurden ein schnelleres Erfassen von Angst-assoziierten Gesichtseindrücken beschrieben (Conson et al. 2015). Bezogen auf die motivationale Perspektive der Emotionen wurde der Effekt links-anodaler/rechts-kathodaler tDCS auf den aggressiven Ausdruck nach Induktion der *Approach*-bezogenen, also auch linkshemisphärisch verorteten, Emotion Wut gezeigt (Hortensius et al. 2012).

Vor diesem Hintergrund vermag sich unser Ergebnis auf den ersten Blick nicht zu den genannten Erkenntnissen gesellen, würde die links-kathodale Stimulation doch eine Verschlechterung des Affektes, eine Dämpfung des appetitiven *Approach*-Systemes und die anodale Stimulation des rechtsseitigen DLPFC eine Steigerung des aversiven *Defense*-Systems, das Setting also insgesamt vergrößerte *Startle*-Reflex-Signale erwarten lassen.

Bezüglich des Einsatzes von tDCS im klinischen Rahmen beschäftigten sich besonders zwei Metaanalysen mit der doch zu verzeichnenden Widersprüchlichkeit der Studienergebnisse: nach Analyse von zehn Studien schlussfolgerte Kalu, dass die aktive tDCS im Vergleich zu der *Sham*-Stimulation bei depressiven Personen therapeutische Effekte erzielen kann (Kalu et al. 2012).

Diskussion

Eine 2013 publizierte Metaanalyse von sechs Studien kam zum Schluss, dass sich die aktive Stimulation kaum von der *Sham*-Stimulation unterschied, was die klinische Nützlichkeit dieser Therapieform sehr in Frage stellte (Berlim et al. 2013). Auch bei Gesunden konnte über die tDCS des frontalen Cortex nicht immer ein Effekt auf die emotionale Verarbeitung nachgewiesen werden: unter lateraler frontaler tDCS konnte Koenigs keine veränderte emotionale Verarbeitung und kein Effekt auf die selbstbeurteilte Stimmung darstellen (Koenigs et al. 2009b). Dies könnte auch auf die nicht direkt über dem DLPFC, sondern über eher anterior frontalen Bereichen und auf die Verwendung größerer Elektroden zurückgeführt werden.

Interessant für das Teilergebnis dieser Studie, dass die tDCS bezogen auf die Gesamtpopulation keine Veränderung der emotionalen Verarbeitung auslösen konnte, ist eine 2016 publizierte Studie mit exakt dem gleichen bilateralen Elektrodensetting, das auch in unserer Studie angewandt wurde. Hier konnte bei den auch gesunden Versuchspersonen kein Effekt auf die emotionale Verarbeitung nachgewiesen werden, während mit dem links-kathodal/rechts-anodalen Setting die auf visuelle Stimuli gerichtete Aufmerksamkeit gesteigert werden konnte. In der Diskussion dieses Ergebnisses wurde vermutet, dass in diesem Stimulationssetting vor allem kognitive Funktionen beeinflusst werden (Vierheilig et al. 2016).

Unser Resultat reiht sich demnach in den Kreis der gemischten Resultate ein und zeigt die Notwendigkeit weiterer Untersuchungen mit tDCS in Bezug auf die emotionale Verarbeitung und auf den Einsatz im klinischen Bereich auf.

Vor dem Hintergrund, dass sich unsere Ergebnisse nicht konform der Lateralisierungstheorie mit linkshemisphärischer Verarbeitung positiv-emotionalen Materials und rechtshemisphärischer Verarbeitung negativ-emotionalen Materials, darstellen lassen, distanziert sich die Interpretation des in vorliegender Studie aufgedeckten tDCS-Effektes bei den hochangstsensitiven Personen von diesem Dogma. Stattdessen wurde speziell die Literatur zu *Anxiety Disorders* und *Anxiety Sensitivity* sowie zu tDCS-Studien mit links-kathodalen/rechts-anodalen Elektrodensetting nach Argumenten durchforstet.

Die Argumentation beginnt mit einigen Beobachtungen der Wahrnehmungsabläufe bei erhöhter Angstsensitivität. Anschließend werden anhand Studienbefunde über Angstsensitivitäts-assoziierte dysfunktionale Prozesse und Erkenntnisse über die tatsächliche intrazerebrale Verteilung des durch tDCS induzierten elektrischen Feldes Erklärungsansätze für das Ergebnis unserer Studie formuliert.

4.1.1 Angstsensitivität und emotionale Verarbeitung

Angststörungen verzeichnen eine hohe Prävalenz (1-Jahresprävalenz 15,3%) (Jacobi et al. 2014) und verursachen eine erhebliche Beeinträchtigung der Lebensqualität der Betroffenen. Eine Anfälligkeit für die Entstehung von Angsterkrankungen wurde in Bildgebungsstudien mehrmals mit einem veränderten Reaktionsmuster, meist einer allgemeinen Hyperaktivität der bei der Emotionsverarbeitung beteiligten Strukturen assoziiert (Etkin et al. 2007).

Angst ist kein homogenes Konstrukt (Clark et al. 1991): die Tendenz negativ-emotionaler Erfahrungen wird allen zur Ängstlichkeit gehörenden Subfaktoren zugeordnet. Als zwei spezifische Subfaktoren werden von Ball „*depression*“ im Sinne des Ausbleibens positiv-emotionalen Erlebens und „*anxiety*“ im Sinne von ängstlicher Anspannung genannt. *Anxiety*/Ängstlichkeit kann weiter unterteilt werden in spezifischere Konstrukte wie beispielsweise die *Trait-Anxiety* (Eigenschaftsangst), *State-Anxiety* (Zustandsangst), *Social Anxiety* und *Anxiety Sensitivity* (Angstsensitivität). Letztgenannte bezeichnet die Furcht vor dem Auftreten von körperlichen Symptomen, die mit der realen Erfahrung der Emotion Angst (Watt et al. 2000) assoziiert werden, wie z.B. Tachykardie, Hyperventilation (Reiss et al. 1986, Reiss 1991, Wittchen et al. 2011). Das heißt, dass die angstbezogenen Symptome selbst Angst auslösen (Wittchen et al. 2011). Hoch-angstsensitive Menschen befürchten beispielsweise, dass die bloße Erfahrung von angst-assoziierten physiologischen Reaktionen negative Konsequenzen (wie beispielsweise einen Herzinfarkt) nach sich ziehen kann, und zeigen eine erhöhte Aufmerksamkeit Stimuli gegenüber, die sie mit der erlebten Emotion Angst verknüpfen und versuchen Letztere zu meiden (Reiss et al. 1986, McNally 2002).

Erhöhte Angstsensitivität zeigt eine starke erbliche Komponente auf (Stein et al. 1999) und konnte in mehreren longitudinalen Studien als Risikofaktor für die Entwicklung von Angststörungen isoliert werden. Speziell die Entstehung von Panikstörungen wird mit einer erhöhten Angstsensitivität in Verbindung gebracht (Olatunji et al. 2009). So kann der Angstsensitivität ein prädiktiver Wert bezüglich spontan auftretenden Panikattacken zugeschrieben werden (Plehn et al. 2002, Schmidt et al. 2006, Benitez et al. 2009). Die Angstsensitivität kann mit dem, mehrmals überarbeiteten, *Anxiety-Sensitivity-Index-(ASI)-3* Fragebogen erfasst werden. Dabei werden drei Dimensionen voneinander unterschieden: Bedenken hinsichtlich somatischer Folgen, Bedenken hinsichtlich sozialer Folgen und Bedenken hinsichtlich kognitiver Folgen von Angstsymptomen (Kemper et al. 2009). Von Panikstörungen Betroffene, welche meist besonders hohe Werte im Teil „Somatische Bedenken“ aufweisen (Zinbarg et al. 1997), zeigen oftmals eine Tendenz auf, ambivalente Stimuli als bedrohlich zu empfinden und im Besonderen somatische Eindrücke, wie das spürbare Klopfen des Pulses, zu dramatisieren.

Der folgende Abschnitt beschäftigt sich mit den bisher isolierten neuronalen Korrelaten von Angstsensitivität bei klinisch Gesunden und bei von Panikstörungen Betroffenen.

4.1.2 Neuronale Korrelate von Angstsensitivität

Paulus und Stein schlugen 2006 den anterioren insulären Cortex, speziell in der rechten Hemisphäre, als zentrales bei erhöhter Angstsensitivität verändertes Areal vor. In den Strukturen der Insel wird u.a. die Fähigkeit der Interozeption, der subjektiven Wahrnehmung der physiologischen körperlichen Reaktionen, verortet (Paulus et al. 2006). Gemäß Paulus und Stein haben hochangstsensitive Menschen einen geschärften Sinn für alle körperlichen Veränderungen und zeigen auch eine übertriebene Vorhersage über zukünftig eintretende somatische Reaktionen, welche sich in einer Hyperaktivität der anterioren Insula zeigt und zu einer allgemeinen Alarmbereitschaft führt. In einer 2011 unter Killgore geführten Untersuchung, konnte die rechtsseitige insuläre Aktivität bei klinisch gesunden und an *specific animal phobia*¹⁴ erkrankten

¹⁴ Eine spezifische Phobie bezeichnet eine langanhaltende, unangemessene Furcht vor, bzw. Vermeidung von spezifischen Objekten oder Situationen Wittchen, H. U. (2011). *Klinische Psychologie & Psychotherapie (Lehrbuch mit Online-Materialien)*, Springer.

Diskussion

hoch-angstsensitiven Versuchspersonen, welche maskierte emotionale Gesichtsausdrücke betrachteten, repliziert werden. Aufgrund des gewählten Paradigma wurden in dieser Studie größtenteils automatische affektive Reaktionen aufgezeichnet, welche präfrontaler Kontrolle nur minimal unterliegen haben könnten. Killgore formuliert die Annahme, dass die insuläre Aktivität in Abhängigkeit der Angstsensitivität steigt und dies unterhalb der Schwelle von bewusster Wahrnehmung oder Kontrolle (Killgore et al. 2011).

In einer Untersuchung, in welcher gesunde hoch-angstsensitive Proband_innen in Situationen gebracht wurden, in welchen sie eine vorher erlernte und als negativ empfundene Hyperventilations-Erfahrung antizipierten, wurden auch insulär verstärkte fMRT Signale verzeichnet (Holtz et al. 2012). Diese Hyperreaktivität der Insula bei hoch-angstsensitiven Menschen wird als verstärkte Sensibilität gegenüber interozeptiven Eindrücken verstanden. In einer Studie mit Gesunden zeigten die Hoch-Angstsensitiven bei Verarbeitung Angst-bezogener Wörter eine verstärkte linksseitige Aktivierung der anterioren Insula. Diese Erkenntnisse werden als unterstützende Argumentation dafür herangezogen, dass die Insula ein wichtiges neuronales Korrelat bei hoch-angstsensitiven Personen spielt (Yang et al. 2016).

Des Weiteren wurde mehrfach eine Assoziation zwischen Angstsensitivität und den funktionell verbundenen Strukturen anteriorer cingulärer Cortex (ACC) und dorsomedialer präfrontaler Cortex beobachtet. Den beiden Arealen wurde mehrfach eine evaluierende Funktion emotional bedeutsamer Stimuli zugesprochen (Ochsner et al. 2005, Kalisch et al. 2006, Rushworth et al. 2007), insbesondere in Bezug auf bedrohliche Stimuli (Etkin et al. 2011).

Vor dem Hintergrund, dass die dysfunktionale, meist dramatisierende Evaluierung körperlicher Begleitreaktionen der Emotion Angst Teil der Definition der Angstsensitivität ist, sind folgende Studien besonders interessant: 2012 konnten Ball und Kolleg_innen zeigen, dass die klinisch gesunden hoch-angstsensitiven Versuchspersonen bei dem *face-matching* Paradigma, bei welchem emotionale Gesichtsausdrücke erkannt und in einer Auswahl dem passenden Gesichtsausdruck zugeordnet werden sollen (Hariri et al. 2002), eine gesteigerte Aktivität im anterioren cingulären Cortex (ACC) aufwiesen. Unter anderen wird dem ACC eine wichtige Aufgabe bei der Regulierung von *Arousal* (emotionale Erregung) und Stress zugeordnet (Bush et al. 2000, Paus

Diskussion

2001). In der Annahme, dass hoch-angstsensitive Menschen gegenüber ihrer emotionalen Erregung und den assoziierten körperlichen Reaktionen verstärkt aufmerksam sind, erklärt Ball die Hyperaktivität des ACC als Zeichen dieser verstärkten Wachsamkeit (Ball et al. 2012).

In einer Studie von Schäfer und Kolleg_innen zeigten die gesunden hoch-angstsensitiven Versuchspersonen beim passiven Betrachten von Angst-, Ekelassozierten oder emotional neutralen Bildern des *International Affective Pictures System* (IAPS) allerdings eine *abgeschwächte* Aktivität des inferioren parietalen Cortex (IPC), des dorsolateralen Präfrontalen Cortex (DLPFC), des medialen Präfrontalen Cortex (MPFC), des orbitofrontalen Cortex (OFC), der Insula und des ACC (Schäfer et al. 2009). Da u.a. dem DLPFC und MPFC bei der gesunden Emotionsregulierung eine wichtige Rolle zugeschrieben wird (Carter 2009) und sie bei Aktivierung verschiedener kognitiver Kontrollstrategien zur Emotionsregulierung gesteigerte Aktivitätsmuster zeigen (Ochsner et al. 2004), interpretierte Schäfer die Hypoaktivität in ebenden Arealen bei den Hoch-Angstsensitiven als Zeichen für ein dysfunktionales Emotionsregulationssystem. Dies würde bedeuten, dass die Angstsensitivität teilweise durch eine verminderte Regulation der durch Angst ausgelösten emotionalen und körperlichen Vorgänge bedingt ist (Schäfer et al. 2009).

Die Tendenz, potentiell bedrohliche körperliche Veränderungen zu antizipieren, wird als ein weiteres Merkmal der Angstsensitivität gesehen und auch mit der Entstehung von Panikerkrankungen in Verbindung gebracht (Bouton et al. 2001). Die Gruppe um Holtz untersuchte 2012 die neuronalen Strukturen, die für die Antizipation dieser interozeptiven Bedrohung kodieren. In einer ersten Phase der Studie wurden die Versuchspersonen angeleitet, mehrmals eine zeitlich begrenzte Hyperventilation durchzuführen, welche von den Teilnehmenden als negativ bewertet wurde. In einer zweiten Phase wurden den Versuchspersonen zweierlei Signale gezeigt, das rot gefärbte kündigte eine erneute Hyperventilationsaufgabe an, das grün gefärbte signalisierte, dass keine erneute Hyperventilationsaufgabe folgen würde. In der gleichzeitig durchgeführten funktionellen Bildgebung wurde herausgefunden, dass die klinisch gesunden Versuchspersonen mit hohem Summenwert im *Anxiety Sensitivity Index* (ASI-3) besonders starke Aktivitätsmuster in dem dorsalen

Diskussion

ACC, dem dorsomedialen Präfrontalen Cortex (DMPFC), in der anterioren Insula und dem OFC aufwiesen (Holtz et al. 2012). Interessanterweise zeigten sie, anders als die Wenig-Angstsensitiven, diese Hyperaktivität unabhängig von der Farbe des Signals. Holtz sieht hierin eine generelle Alarmbereitschaft, eine sogenannte *anxious apprehension*, die von den Hoch-Angstsensitiven während des gesamten Versuches aufrechterhalten wird.

Auch in anderen Studien wurde eine Korrelation zwischen dem Komplex dorsaler ACC/DMPFC und der bei Angstsensitivität häufig ausgeprägten Antizipation von Angst nachgewiesen (Kalisch et al. 2005, Kalisch et al. 2006). Im Rahmen der Antizipation interozeptiver Bedrohung wird dem DMPFC und dem ACC eine evaluative Funktion zugeordnet. Dieses sog. *Appraisal* bezeichnet eine situationsabhängige subjektive Analyse der motivational-emotionalen Relevanz eines Stimulus oder einer Situation (Kalisch et al. 2015). Etkin und Kolleg_innen assoziierten den ACC und den DMPFC speziell mit der bewussten Evaluierung (*fear-appraisal*) von Angst (Etkin et al. 2011). Bei dysfunktionalem *Appraisal* von bedrohlichen Stimuli, kann es zu einer Überschätzung der von dem Stimulus ausgehenden Bedrohung kommen. In dieser fehlerhaften Evaluierung insbesondere von bedrohlichen Stimuli sehen die Anhänger_innen der kognitiven Verhaltenstherapie ein verbindendes Merkmal aller Angsterkrankungen und führen speziell die Panikstörungen teilweise auf eine Fehlinterpretation von mit Emotionen einhergehenden körperlichen Reaktionen zurück (Teachman et al. 2010). Wie unter 4.1.1 beschrieben, ist diese Missdeutung Folge einer erhöhten Angstsensitivität und kann durch den *Anxiety Sensitivity Index* erfasst werden. Kognitive Verhaltenstherapiestrategien setzen an dieser fehlerhaften Interpretation von vermeintlich bedrohlichen Stimuli an und versuchen, die Patient_innen zu differenzierteren Evaluierungsmustern von emotional relevanten Stimuli zu verhelfen (Teachman et al. 2010).

Die in den im vorliegenden Abschnitt vorgestellten Studien aufgezeigte Assoziation von medialen präfrontalen Strukturen (DMPFC) und des benachbarten (dorsalen) ACC mit Angstsensitivität und Panikerkrankungen verleitet zu der Annahme, dass diese Hirnareale bei den hoch-angstsensitiven Versuchspersonen unserer Studie dysfunktional gewesen sein könnten.

Der dorsale ACC und DMPFC sind neuronale Strukturen, welche sich medial des über die F3 bzw. F4 Position anvisierten DLPFC befinden. Der folgende Abschnitt zeigt Erkenntnisse von Untersuchungen der Verteilung des Stromes bei bilateraler Stimulierung des DLPFC und deren Relevanz für unser Ergebnis.

4.1.3 Maximalwirkung der tDCS in Abhängigkeit der Montage

Dass der links-kathodal/rechts-anodale emotionsmodulierende Effekt bei den hoch-angstsensitiven Versuchspersonen kein klares Pendant in dem aktuellen Erkenntnispool der tDCS-Forschung findet, betont die Vielfalt und Rätsel der Wirkungsmöglichkeiten der tDCS. Wir hatten das bilaterale Setting in der theoretischen Annahme gewählt, gleichzeitig die beiden DLPFC in unterschiedlicher Weise zu polarisieren und hiermit bei ipsilateraler Erregungssteigerung (bzw. -senkung) eine kontralaterale Erregungssenkung (bzw. -steigerung) zu erzielen.

Kim und Mitarbeiter_innen untersuchten die Heterogenität der durch tDCS erzielten Ergebnisse und folgerten, dass die Uneinheitlichkeit der gewonnenen Resultate u.a. auf die interindividuelle Variabilität der Neuroanatomie zurückgeführt werden kann (Kim et al. 2013). Ein weiterer Grund, der bezüglich der unterschiedlichen und teils widersprüchlichen Resultate in tDCS-Studien angeführt wird, beruft sich auf den Einsatz unterschiedlicher Elektrodensettings und die Konsequenz dessen auf den resultierenden Effekt der Stimulierung (Arul-Anandam et al. 2009).

Die Studien, die Erleichterung von depressiver Symptomatik schilderten, wandten - wie in unserem Setting - eine Stimulationsdauer von 20 Minuten an, dies jedoch häufig über mehrere Sitzungen in Folge. Weiterhin sah der meist gewählte Elektrodenaufbau vor, die Anode über den linken DLPFC, die Kathode kontralateral supraorbital zu setzen (Fregni et al. 2006a).

In unserer Studie setzten wir eine *bilaterale* Stimulation ein, in der beide Elektroden elektrisch aktiv waren und über den DLPFC-korrespondierenden Schädelstellen platziert wurden (Brunoni et al. 2012). In der Stimulationssituation wurden also rechter und linker DLPFC in den gleichen Stromkreislauf eingeschaltet. Im Gegensatz zu *unilateralen* Elektrodenmontagen, in denen eine Elektrode als Hauptelektrode auf dem Schädel und

Diskussion

die andere Elektrode extrazephal, z.B. auf den kontralateralen M. deltoideus, platziert werden, können in einer bilateralen Montage die Effekte der einen Elektrode nicht gänzlich von den Effekten der anderen Elektrode getrennt betrachtet werden. Vielmehr muss davon ausgegangen werden, dass durch die zwischen den beiden Elektroden laufende Elektrizität die Wirkung der einen Elektrode von der der anderen beeinflusst wird (Brunoni et al. 2012).

Sehm untersuchte den unterschiedlichen Effekt von bi- und unilateraler tDCS auf die intrakortikale funktionelle Verschaltung und fand heraus, dass die Aktivität unter dem anodal stimulierten Hirnareal nur dann auch nach der Stimulation noch erhöht blieb, wenn die Gegenseite kathodal stimuliert wurde. Die verstärkte anodale Wirkung wurde durch einen möglichen über transkallosale Verbindungen transportierten additiven Effekt der kathodal bedingten Hemmung der Gegenseite erklärt (Sehm et al. 2013).

Miranda untersuchte die räumliche Ausbreitung des durch tDCS erzeugten elektrischen Feldes und fand heraus, dass die Größe des elektrischen Feldes unter der Elektrode am Stärksten ist, sofern die Elektroden weit auseinander fixiert sind (Miranda et al. 2006). Genauer kann das elektrische Feld in zwei Komponenten unterteilt werden: unterhalb der Elektroden ist es senkrecht, zwischen den Elektroden tangential zu der Hirnoberfläche gerichtet (Miranda et al. 2006, Datta et al. 2008). Je nach Platzierung der Elektroden zueinander, haben die beiden Komponenten unterschiedlichen Anteil am Gesamteffekt der Stimulierung. Wird beispielsweise der linksseitige DLPFC mit einer anodalen Elektrode stimuliert, die Kathode supraorbital kontralateral fixiert, ist die senkrechte Komponente des elektrischen Feldes sehr ausgeprägt, mit einem Maximum unterhalb der Anode. Je geringer die Distanz zwischen den beiden Elektroden, desto mehr übernimmt die tangentielle Komponente am Gesamtfeld und desto mehr verschiebt sich das Maximum des erzeugten Feldes gen kontralaterale Elektrode, so dass bei einer Distanz < 10cm die Maximalwirkung der tDCS in einem Areal zwischen den zwei anvisierten Arealen liegt (Faria et al. 2011). Bei Platzierung der Elektroden an F3 bzw. F4, liegen beide bei einer durchschnittlichen Schädelgröße approximativ um die 10 cm voneinander entfernt. Außerdem wurde gezeigt, dass am Boden der Hirnfurchen die senkrechte Komponente des elektrischen Feldes am Stärksten ist (Miranda et al. 2013) und die Intensität u.a. von der Geometrie der Gy-

Diskussion

rierung abhängt (Datta et al. 2009). Da die Gyrierung der Gehirns in den zwei Hemisphären unterschiedlich ist (Watkins et al. 2001), kann die rechtsseitige Stimulierung leicht unterschiedliche Effekte als die linksseitige bewirken und umgekehrt. Des Weiteren wird die räumliche Verteilung des polarisierenden Stromes noch durch die Dicke des zu durchdringenden Schädels und die Dichte des Liquors beeinflusst (Opitz et al. 2015). Schließlich hängt die Art der Polarisierung von der Ausrichtung der Axone und Dendriten im elektrischen Feld ab (Zaghi et al. 2010). Diese nicht zu kontrollierenden Faktoren werden für bis zu 50% der interindividuellen Unterschiede der intrazerebralen Ausbreitung des tDCS-induzierten elektrischen Feldes verantwortlich gemacht (Opitz et al. 2015).

Diese teils kontrollierbaren, teils nicht kontrollierbaren Parameter und die daraus resultierende Variabilität der Effekte, zeigt, dass noch viel Forschung nötig ist, die genauen Effekte der Stimulation im Gehirn verfolgen und optimieren zu können.

Für unser Ergebnis unterstützende Befunde konnte die Arbeitsgruppe um Nakamura-Palacios erheben (Nakamura-Palacios et al. 2016): ausgehend von der Erkenntnis, dass unter repetitiver bilateraler tDCS des DLPFC bei Alkoholabhängigen und Crack-Cocain-Abhängigen mit links-kathodaler/rechts-anodaler Elektrodenplatzierung im Vergleich zur Placebogruppe mehr Patient_innen ihre Abstinenz aufrechterhalten konnten und eine Verbesserung der Lebensqualität erlebten (Klauss et al. 2014), trachteten sie, die neuronalen Korrelate der tDCS-induzierten Effekt über funktionelle Bildgebung darzustellen.

Dafür untersuchten sie alkoholabhängige und cocainabhängige Patient_innen mit einem Paradigma, welches vorgab, auf Alkohol- bzw. Cocain-relevante Bilder mit Tastendruck zu reagieren und auf neutrale Bilder nicht zu reagieren. Dabei wurden EEG und funktionelle Bildgebung durchgeführt. Es zeigte sich, dass bei den Patient_innen, welche unter links-kathodaler/rechts-anodaler Stimulation die Abstinenz aufrechterhalten konnten, der ventromediale präfrontale Cortex (VMPFC) eine verstärkte Aktivität aufwies. Des Weiteren wurden über Bildgebung verstärkte Signale in den neuronalen Verbindungen zwischen VMPFC und Nucleus Accumbens dargestellt. Diese Signal-

Diskussion

veränderungen waren signifikant mit einem herabgesetzten *Craving*¹⁵ korreliert. In der Diskussion dieses Befundes bezieht sich Nakamura-Palacios u.a. auf funktionelle Verbindungen zwischen dem durch die tDCS anvisierten DLPFC und dem VMPFC. Diesem Komplex wird eine Rolle bei der Selbstbeherrschung im Rahmen von Entscheidungsprozessen zugesprochen. Suchterkrankungen, die teils auf einem Verlust dieser Selbstbeherrschung beruhen, werden auf neuronaler Ebene mit funktionalen Defiziten dieses Komplexes assoziiert. So nimmt Nakamura-Palacios an, über die Stimulierung des DLPFC die Aktivität im VMPFC angeregt zu haben und teilweise über eine verbesserte Selbstbeherrschung und damit einhergehender verbesserter Entscheidungsfindung, die Patient_innen bei der Beibehaltung ihrer Abstinenz unterstützt zu haben (Nakamura-Palacios et al. 2016).

Ferner wurde auch in anderen Studien gezeigt, dass die tDCS-induzierten Effekte Hirnbereiche erreichen können, welche nicht primär anvisiert wurden: bei bilateraler tDCS mit Fixierung der Anode über dem linksseitigen Primären Motorischen Cortex und der Kathode über dem kontralateralen frontopolaren Cortex, wurden Veränderung des regionalen zerebralen Blutflusses in weiter abgelegenen Arealen, wie im anterioren cingulären Cortex, in dem Bereich zwischen parietalen und occipitalen Cortex, im superioren temporalen Sulcus und im Kleinhirn nachgewiesen (Lang et al. 2005). Dies wurde u.a. mit der starken funktionellen Verbindung zwischen den verschiedenen Bereichen erklärt. In einer Studie mit funktioneller Bildgebung und anodaler Stimulation des linksseitigen DLPFC bei Fixierung der Kathode kontralateral supraorbital konnte veranschaulicht werden, dass in diesem Stimmulationssetting vom DLPFC entfernt liegende Netzwerke, u.a. der posteriore cinguläre Cortex, der Gyrus temporalis medius und superior, der ventromediale präfrontale Cortex, der Lobulus parietalis superior mit beeinflusst wurden (Keeser et al. 2011).

Im nächsten Unterpunkt wird schließlich die Bedeutung der in den letzten drei Abschnitten erläuterten Erkenntnisse bezüglich Angstsensitivität, medialen Anteilen des präfrontalen Cortex und transkranieller Gleichstrom-

¹⁵ Craving ist ein Fachbegriff aus dem Bereich der Suchtmedizin und bezeichnet das kontinuierliche und nahezu unbezwingbare Verlangen eines Suchtkranken, sein Suchtmittel (Alkohol, Tabak, ...) zu konsumieren Haney, M. (2009). "Self-administration of cocaine, cannabis and heroin in the human laboratory: benefits and pitfalls." *Addiction Biology* **14**(1): 9-21..

stimulation im Hinblick auf das Hauptergebnis unserer Studie beleuchtet und ein Erklärungsansatz des tDCS-Effektes bei den Hoch-Angstsensitiven formuliert.

4.1.4 Erklärungsansatz für den tDCS-Effekt bei den Hoch-Angstsensitiven

Vor dem Hintergrund eines mit Angstsensitivität und Panikerkrankungen mehrfach assoziierten dysfunktionalen DMPFC/ACC Komplex, könnten wir annehmen, dass auch die hoch-angstsensitiven Versuchspersonen unserer Studie ein verändertes emotionsverarbeitendes Netzwerk um den ACC und den DMPFC in sich bargen. Aufgrund der Befunde bezüglich der Verteilung des elektrischen Feldes bei bilateraler tDCS, speziell des DLPFC, könnten wir vermuten, dass in Zusammenspiel der kathodalen und anodalen Polarisierung bevorzugt mediale Anteile des PFC, wie der DMPFC und über funktionelle Verbindungen mit Letzterem auch der benachbarte ACC, in ihrer Aktivität moduliert wurden. Die Modulierung der auf Alarmbereitschaft ausgerichteten medialen Anteile des PFC, könnte dazu geführt haben, dass die Hoch-Angstsensitiven die allgemeine Versuchssituation als weniger beängstigend und aufreibend erlebt und einen geringeren aversiven Grundtonus verspürt haben könnten, was sich letztendlich in signifikant verringerten *acoustic-Startle*-Reflex Amplituden niederschlug.

4.2 PANAS - Affektveränderung

Allgemein und unabhängig von der Stimulation, wurde der Versuch von den Versuchspersonen als „erschreckend“, „ermüdend“ und „unangenehm“ empfunden. Vor diesem Hintergrund ist die, im *Positive-and-Negative-Affective Schedule* (PANAS) erhobene Affektverschlechterung, nicht überraschend. Interessant ist allerdings, dass sich die, in den *Startle*-Reflex Signalen bei den hoch-angstsensitiven Versuchspersonen sichtbar gewordene, links-kathodal/rechts-anodal bedingte Veränderung der emotionalen Befindlichkeit, nicht in ihren Bewertungen im PANAS wiederfindet. Die Verminderung der *Startle*-Reflex Amplituden durch die links-kathodale/rechts-anodale tDCS würde eine Steigerung des positiven Affektes oder zumindest eine Abnahme

Diskussion

des negativen Affektes, (die im PANAS getrennt voneinander untersucht wurden), erwarten lassen.

Daher soll im folgenden Abschnitt die Divergenz zwischen den *Startle*-Reflex Signalen und PANAS-Daten bei den hoch-angstsensitiven, links-kathodal/rechts-anodal stimulierten Versuchspersonen diskutiert werden.

Viele Studien, die nicht-invasive Hirnstimulation anwandten, konnten bei gesunden Versuchspersonen keinen Effekt von tDCS auf die selbstbeurteilte Stimmung nachweisen (Mosimann et al. 2000, Baeken 2008, Koenigs et al. 2009a, Plazier et al. 2012b, Vanderhasselt et al. 2013a). Nitsche unternahm 2012 eine Studie mit gesunden Personen und fand heraus, dass (linksseitig) applizierte, anodale Gleichstromstimulation zwar die Verarbeitung positiv-emotionaler Gesichter beschleunigte, die subjektive emotionale Befindlichkeit aber nicht beeinflusste. Dies wurde damit erklärt, dass bei gesunden Personen *“a kind of ceiling (...) and a floor effect”* jeweils verhindern würden, dass über die tDCS der positiv- beziehungsweise negativ-emotionale innere Zustand weiter ausgelenkt werden könnte (Nitsche et al. 2012).

Die in diesen Studien sowie auch in unserer Untersuchung erzeugten tDCS-Effekte waren nicht über Introspektion erfassbar, konnten aber über andere Emotionsindikatoren, beispielsweise beschleunigte Verarbeitung emotionaler Gesichter (Nitsche et al. 2012) gezeigt werden. Das bedeutet möglicherweise, dass durch die tDCS eine bestimmte Ebene der Emotionsprozesse beeinflusst wurde, die im Unterbewusstsein ablief und der Introspektion nicht zugänglich war.

Dass emotional-relevante Reize Emotionsprozesse anstoßen können, ohne dass dies der betroffenen Person bewusst wird, wurde bereits mehrfach gezeigt: so konnte die Forschungsgruppe um Phillips eine Aktivierung in der Amygdala bei Versuchspersonen nachweisen, denen kurz (30 ms) vor der längeren Betrachtung eines emotional-neutralen Bildes, ein emotional-negatives Bild gezeigt wurde. In dieser kurzen Zeit konnte die Emotion des eingestrahlten Bildes nicht bewusst wahrgenommen werden, löste aber eine emotionskongruente Aktivierung in der Amygdala aus (Phillips et al. 2004). Die unter-schwellige Emotionsauslösung konnte auch in einer Studie nachgewiesen werden, die als Emotionsmaß den *Startle*-Reflex einsetzte (Ruiz-Padial et al. 2007). Diese subliminal ausgelösten emotionalen Reaktionen werden als *im-*

plizit bezeichnet, im Unterschied zu den bewusst wahrgenommenen *expliziten* Emotionen (Scherer 1990).

Anders als in den genannten Studien, wurden in unserer Untersuchung die emotional-relevanten Bilder zweifellos bewusst registriert und lösten explizite Emotionen aus. Da der *Startle*-Reflex sensitiv auf implizite Emotionsreaktionen reagiert (Ruiz-Padial et al. 2007), könnten wir annehmen, dass die IAPS-Bilder explizite und implizite Emotionen auslösten. Dies ist übereinstimmend mit den Aussagen vieler Emotionswissenschaftler_innen, denen zufolge emotionsbezogene Prozesse auf mehreren Ebenen ablaufen. So schreibt Walla: “...*there is more to emotion than subjective feeling, (...) finally (...) different measures are differently sensitive to the various aspects of emotion-related processing in the human brain.*” (Walla 2013)

Dies verdeutlicht, dass das multidimensionale Konstrukt der Emotion verschiedener Messinstrumente bedarf, die jeweils unterschiedliche Aspekte erfassen und beschreiben.

4.3 Acoustic-Startle-Reflex

4.3.1 *Acoustic-Startle-Reflex* als Emotionsindikator

Die seit Langem bestehende und seitdem oft wiederholte Beobachtung der emotionsabhängigen *acoustic-Startle-Reflex* Modulation (Vrana et al. 1988, Jackson et al. 2000, Walla et al. 2011) konnte in unserer Studie repliziert werden. Dieses Ergebnis bestätigt die signifikante Abhängigkeit der *Startle-Reflex* Signale von der jeweils induzierten Emotion und validiert die angewandte Messmethode sowie die Analyse der dadurch gewonnenen Daten.

Damit kann davon ausgegangen werden, dass die IAPS-Bilder unterschiedliche Emotionen auslösten, die sich im biphasisch-motivationalen Modell bewegten (*Approach/Defense*).

4.3.2 Geschlechtsspezifische Reaktion auf emotionale Stimuli

In der vorliegenden Studie reagierten die weiblichen Teilnehmenden durchschnittlich stärker defensiv auf aversive Bilder als die männlichen Versuchspersonen.

In westlichen Sozialisierungskreisen sind die Stereotype, Frauen seien emotionaler als Männer (Fischer et al. 2004) und Frauen würden auf unange-

Diskussion

nehme, traumatische oder bedrohende Reize stärker reagieren (Allen et al. 1976, Kring et al. 1998) weit verbreitet. Einige legen der weiblichen Emotionalität eine soziokulturell angeeignete Ausdrucksweise, vielmehr als eine grundsätzlich unterschiedliche Emotionserfahrung zu Grunde (Dimberg et al. 1990).

In einem Versuch zeigten Frauen bei Betrachtung emotionaler Filmsequenzen stärkere Gefühlsregungen als Männer, während beide Geschlechter nachträglich eine ähnliche Intensität der Emotionserfahrung berichteten (Kring et al. 1998). Die geschlechtsspezifische Bewertung aversiver Bilder oder die stärkere emotionale Expressivität der Frauen im Vergleich zu den Männern, kann sozialen Rollenbildern unterliegen (Fischer et al. 2004). Dagegen bietet der willentlich nicht beeinflussbare *Startle*-Reflex vielleicht ein objektiveres Maß zur Unterscheidung zwischen Menschengruppen.

Über die Analyse der *Startle*-Reflex Modulation bei Betrachtung aversiver Bilder, wurde durch Bradley, in Übereinstimmung mit unserem Ergebnis, gezeigt, dass Frauen auf negative Bilder stärker defensiv reagierten als Männer (Bradley et al. 2001). Ähnliche Resultate konnten auch bei Vergleich der *Startle*-Reflex-Signale von sieben- bis zehnjährigen Mädchen und Jungen berichtet werden (McManis et al. 2001).

Auch wenn der Nachweis dieses Unterschieds bei Kindern darauf hindeutet, dass die geschlechtsspezifische Reaktion auf aversive Stimuli biologisch verankert sei (Gale 1992), konnte dies bisher nicht abschließend geklärt werden (Bradley et al. 2001).

Eine 2012 publizierte Metaanalyse zeigt, dass die meisten Bildgebungsstudien die geschlechtsabhängig-unterschiedliche Emotionsverarbeitung auf eine unterschiedliche Aktivierung der Amygdala zurückführen. Während negativ-emotionale Stimuli bei Frauen eine signifikant stärkere Aktivierung der linksseitigen Amygdala auslösen, wird Letztere durch positiv-emotionale Stimuli stärker bei Männern aktiviert (Stevens et al. 2012).

Interessant ist der Befund, dass sich die männlichen und weiblichen Versuchspersonen in unserer Studie in der Bewertung der emotionalen Intensität der Bilder in umgekehrter Weise unterschieden: die negativen Bilder wurden von den Männern mit signifikant höherem *Arousal*-Wert versehen als von den Frauen. Dies stimmt nicht mit den Ergebnissen anderer Studien

Diskussion

überein, in denen hohes *Arousal* negativ-emotionaler Bilder mit potentierten *Startle*-Reflex Signalen einhergeht (VanOyen Witvliet et al. 1995, Nitschke et al. 2002).

Die geschlechtsspezifischen Unterschiede in der Emotionsverarbeitung sind ein Grund dafür, dass die meisten Emotionsstudien mit Versuchspersonen eines Geschlechtes durchgeführt werden (Pena-Gomez et al. 2011, Kret et al. 2012). Die vorliegende Studie versuchte, etwaige geschlechtsabhängige Effekte durch Ausbalancieren der Geschlechter in den verschiedenen Gruppen aufzuheben.

5. Ausblick und Limitationen

Diese Studie untersuchte die Modulierung der emotionalen Verarbeitung durch transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS) und deren Erfassung durch den *acoustic-Startle*-Reflex. Letzterer ließ sich als emotionsabhängiges Messinstrument validieren. Damit stiftet dieser Versuch weitere Unterstützung für den Einsatz dieses, im Vergleich zu auf Introspektion basierenden Fragebogen objektivierbarer Emotionsmessinstrumentes.

Die transkranielle Gleichstromstimulation entwickelt sich immer mehr zu einer vielversprechenden Therapiestrategie, bedarf allerdings noch weiterer Untersuchungen, um gezielter und erfolgreicher eingesetzt werden zu können. Dies zeigt z.B. die Heterogenität der Studienergebnisse bezüglich der Modulierung emotionaler Verarbeitungsprozesse durch tDCS und des Therapieerfolges bei psychischen Erkrankungen. Untersuchungen der realen Verteilung des durch tDCS induzierten elektrischen Feldes führen diese Heterogenität teilweise auf den Einfluss kontrollierbarer, wie nicht kontrollierbarer Parameter auf den Effekt der Stimulierung hin.

Die Limitationen dieser Studie betreffen vor allem die Größe der Stichprobe der Hoch-Angstsensitiven (41 Versuchspersonen), von denen nur 14 links-kathodal/rechts-anodal stimuliert wurden. Des Weiteren entbehrt der vorgeschlagene Erklärungsansatz für den gezeigten tDCS-Effekt auf dysfunktionale Strukturen des medialen Präfrontalen Cortex eines Bildgebungsnachweises. So bleibt es unklar, ob die Hoch-Angstsensitiven tatsächlich veränderte Aktivitätsmuster in den medialen Anteilen des PFC aufwiesen und ob diese Strukturen durch die bilaterale tDCS des DLPFC erreicht werden konnte.

Der in dieser Studie dargestellte potentiell anxiolytische Effekt der links-kathodalen/rechts-anodalen Stimulation des dorsolateralen Präfrontalen Cortex bei den hoch-angstsensitiven Versuchspersonen müsste geprüft werden. Hier wäre es interessant, das gleiche Setting in einem größeren Kollektiv von Hoch-Angstsensitiven zu wiederholen. Bezüglich der aufgestellten Vermutungen darüber, welche neuronalen Aktivitätsveränderungen Korrelat dieses Effektes waren, würde vielleicht eine gleichzeitig durchgeführte funktionelle Bildgebung Aufschluss geben.

6. Zusammenfassung

Die Idee dieser Studie war es, die Modulation der Emotionsverarbeitung mittels transkranieller Gleichstrom-Stimulation nachzuweisen. Dieser Effekt wurde in anderen Studien bereits gezeigt. In diesem Versuch wurde der emotionsabhängige *acoustic-Startle*-Reflex als Messindikator für modulierte Emotionsverarbeitung eingesetzt. Wir konnten den Effekt der emotionsabhängigen *Startle*-Reflex Modulierung replizieren und unsere Messmethodik validieren.

Entgegen der Hypothese dieser Studie, konnten – bezogen auf die Gesamtpopulation - keine Effekte der tDCS auf die Verarbeitung emotionalrelevanter Bilder gezeigt werden. Da Emotionsverarbeitung stattgefunden hat, wie durch die emotionsabhängige Modulierung des *acoustic-Startle*-Reflexes gezeigt wurde, kann der fehlende Effekt nicht auf fehlende emotionale Triggerkraft der Bilder zurückgeführt werden.

Umso interessanter ist die Beobachtung, dass die Versuchspersonen mit erhöhter Angstsensitivität signifikant anders auf die tDCS reagierten, als diejenigen mit niedriger Angstsensitivität. Sie zeigten signifikant verringerte *acoustic-Startle*-Reflex Amplituden, was gemäß dem sog. *Motivational Priming* bedeutet, dass sie eine herabgesetzte aversive Grundstimmung, bzw. eine gehobene Befindlichkeit verspürt haben könnten. Der Effekt schien durch die bilaterale, links-kathodale/rechts-anodale Stimulation des DLPFC bedingt zu sein.

Angstsensitivität umschreibt die Ausprägung der Angst vor Veränderungen (körperlich, sozial, kognitiv), welche mit dem realen Erleben der Emotion Angst einhergehen können und wird als Risikofaktor für das Entstehen vieler Angsterkrankungen, speziell der Panikstörungen verstanden. In mehreren Studien wurden mediale Anteile des Präfrontalen Cortex, im Besonderen der dorsomediale Präfrontale Cortex (DMPFC) und der anteriore cinguläre Cortex (ACC) als u.a. für Angstsensitivität kodierende neuronale Korrelate isoliert.

Als in Frage kommende Ursache für den tDCS-Effekt wird die Modulation des DMPFC und des benachbarten ACC diskutiert. Unterstützung für die vermutlich über das eigentlich anvisierte Areal des DLPFC hinausgehenden

Zusammenfassung

tDCS-induzierten Effekte, geben Bildgebungsstudien, in welchen bei bilateraler Stimulierung des DLPFC Aktivitätsveränderungen in weiter medial gelegenen Teilen des PFC nachgewiesen werden konnten.

Das Ergebnis, welches mit einer relativ kleinen Stichprobe klinisch gesunder Personen gewonnen wurde, lädt dazu ein, die gleiche Untersuchung mit einem größeren Kollektiv von Angstsensitiven durchzuführen. Eine begleitend durchzuführende funktionelle Bildgebung könnte Aufschluss über die bei bilateraler tDCS des DLPFC tatsächlich stimulierten Hirnareale geben.

7. Abkürzungsverzeichnis

DEGS	Deutsches Gesundheitssurvey
ASR	Acoustic-Startle-Reflex
PFC	Präfrontaler Cortex
DLPFC	Dorsolateraler Präfrontaler Cortex
VLPFC	Ventrolateraler Präfontaler Cortex
VMPFC	Ventromedialer Präfrontaler Cortex
DMPFC	Dorsomedialer Präfrontaler Cortex
OFC	Orbitofrontaler Cortex
(d)ACC	(dorsaler) Anteriorer Cingulärer Cortex
TDCS	Transcranial Direct Current Stimulation
TMS	Transcranial Magnetic Stimulation
IAPS	International Affective Picture System
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
fMRT	Funktionelle Magnetresonanztomogra- phie
EEG	Elektroenzephalographie
PANAS	Positive and Negative Affect Schedule
ASI	Anxiety Sensitivity Index
STAI	State and Trait Anxiety Inventory
SAM	Arousal-Self-Assessment-Manikin
ADSK	Kurzversion der Allgemeinen Depressi- onsskala
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
AMPA	α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4- isoxazolepropionic acid
LTP	Long-Term Potentiation
LTD	Long-Term Depression

Abkürzungsverzeichnis

SD

Standardabweichung

8. Literaturverzeichnis

- Allen, J. G. and D. M. Haccoun (1976). "Sex Differences in Emotionality: A Multidimensional Approach." *Human Relations* **29**(8): 711-722.
- Amting, J. M., S. G. Greening and D. G. Mitchell (2010). "Multiple mechanisms of consciousness: the neural correlates of emotional awareness." *J Neurosci* **30**(30): 10039-10047.
- Aroniadou, V. A. and A. Keller (1995). "Mechanisms of LTP induction in rat motor cortex in vitro." *Cereb Cortex* **5**(4): 353-362.
- Arul-Anandam, A. P., C. Loo and P. Sachdev (2009). "Transcranial direct current stimulation - what is the evidence for its efficacy and safety?" *F1000 Med Rep* **1**.
- Baeken, C. (2008). *Left and right High Frequency repetitive Transcranial Magnetic Stimulation of the dorsolateral prefrontal cortex does not affect mood in female volunteers*. Amsterdam : Elsevier.
- Baeken, C., R. De Raedt, P. Van Schuerbeek, J. De Mey, A. Bossuyt and R. Luybaert (2012). "The influence of emotional priming on the neural substrates of memory: a prospective fMRI study using portrait art stimuli." *Neuroimage* **61**(4): 876-883.
- Ball, T. M., S. Sullivan, T. Flagan, C. A. Hitchcock, A. Simmons, M. P. Paulus and M. B. Stein (2012). "Selective effects of social anxiety, anxiety sensitivity, and negative affectivity on the neural bases of emotional face processing." *Neuroimage* **59**(2): 1879-1887.
- Barbas, H. (2000a). "Complementary roles of prefrontal cortical regions in cognition, memory, and emotion in primates." *Adv Neurol* **84**: 87-110.
- Barbas, H. (2000b). "Connections underlying the synthesis of cognition, memory, and emotion in primate prefrontal cortices." *Brain Res Bull* **52**(5): 319-330.
- Baudewig, J., M. A. Nitsche, W. Paulus and J. Frahm (2001). "Regional modulation of BOLD MRI responses to human sensorimotor activation by transcranial direct current stimulation." *Magn Reson Med* **45**(2): 196-201.
- Benitez, C. I., M. T. Shea, S. Raffa, R. Rende, I. R. Dyck, H. J. Ramsawh, M. O. Edelen and M. B. Keller (2009). "Anxiety sensitivity as a predictor of the clinical course of panic disorder: a 1-year follow-up study." *Depress Anxiety* **26**(4): 335-342.
- Berkman, E. T. and M. D. Lieberman (2010). "Approaching the bad and avoiding the good: lateral prefrontal cortical asymmetry distinguishes between action and valence." *J Cogn Neurosci* **22**(9): 1970-1979.
- Berlim, M. T., F. Van den Eynde and Z. J. Daskalakis (2013). "Clinical utility of transcranial direct current stimulation (tDCS) for treating major depression: a systematic review and meta-analysis of randomized, double-blind and sham-controlled trials." *J Psychiatr Res* **47**(1): 1-7.
- Bindman, L. J., O. C. Lippold and J. W. Redfearn (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." *J Physiol* **172**: 369-382.

- Bishop, G. H. and J. Erlanger (1926). "THE EFFECTS OF POLARIZATION UPON THE ACTIVITY OF VERTEBRATE NERVE." *American Journal of Physiology -- Legacy Content* **78**(3): 630-657.
- Blair, R. J., J. S. Morris, C. D. Frith, D. I. Perrett and R. J. Dolan (1999). "Dissociable neural responses to facial expressions of sadness and anger." *Brain* **122 (Pt 5)**: 883-893.
- Bliss, T. V. P. and T. Lomo (1973). "Long-Lasting Potentiation of Synaptic Transmission in Dentate Area of Anesthetized Rabbit Following Stimulation of Perforant Path." *Journal of Physiology-London* **232**(2): 331-356.
- Blumberger, D. M., L. C. Tran, P. B. Fitzgerald, K. E. Hoy and Z. J. Daskalakis (2012). "A randomized double-blind sham-controlled study of transcranial direct current stimulation for treatment-resistant major depression." *Front Psychiatry* **3**: 74.
- Boggio, P. S., R. Ferrucci, S. P. Rigonatti, P. Covre, M. Nitsche, A. Pascual-Leone and F. Fregni (2006). "Effects of transcranial direct current stimulation on working memory in patients with Parkinson's disease." *J Neurol Sci* **249**(1): 31-38.
- Boggio, P. S., A. Nunes, S. P. Rigonatti, M. A. Nitsche, A. Pascual-Leone and F. Fregni (2007). "Repeated sessions of noninvasive brain DC stimulation is associated with motor function improvement in stroke patients." *Restor Neurol Neurosci* **25**(2): 123-129.
- Boggio, P. S., S. P. Rigonatti, R. B. Ribeiro, M. L. Myczkowski, M. A. Nitsche, A. Pascual-Leone and F. Fregni (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**(2): 249-254.
- Boggio, P. S., S. Zaghi and F. Fregni (2009). "Modulation of emotions associated with images of human pain using anodal transcranial direct current stimulation (tDCS)." *Neuropsychologia* **47**(1): 212-217.
- Borod, J. C., F. Andelman, L. K. Obler, J. R. Tweedy and J. Welkowitz (1992). "Right hemisphere specialization for the identification of emotional words and sentences: evidence from stroke patients." *Neuropsychologia* **30**(9): 827-844.
- Borod, J. C., K. D. Rorie, L. H. Pick, R. L. Bloom, F. Andelman, A. L. Campbell, L. K. Obler, J. R. Tweedy, J. Welkowitz and M. Sliwinski (2000). "Verbal pragmatics following unilateral stroke: emotional content and valence." *Neuropsychology* **14**(1): 112-124.
- Bouton, M. E., S. Mineka and D. H. Barlow (2001). "A modern learning theory perspective on the etiology of panic disorder." *Psychol Rev* **108**(1): 4-32.
- Bowley, M. P., W. C. Drevets, D. Ongur and J. L. Price (2002). "Low glial numbers in the amygdala in major depressive disorder." *Biol Psychiatry* **52**(5): 404-412.
- Bradley, M. M., M. Codispoti, D. Sabatinelli and P. J. Lang (2001). "Emotion and motivation II: sex differences in picture processing." *Emotion* **1**(3): 300-319.
- Breiter, H. C., N. L. Etcoff, P. J. Whalen, W. A. Kennedy, S. L. Rauch, R. L. Buckner, M. M. Strauss, S. E. Hyman and B. R. Rosen (1996).

- "Response and habituation of the human amygdala during visual processing of facial expression." *Neuron* **17**(5): 875-887.
- Brookshire, G. and D. Casasanto (2012). "Motivation and motor control: hemispheric specialization for approach motivation reverses with handedness." *PLoS One* **7**(4): e36036.
- Brunoni, A. R., R. Ferrucci, M. Bortolomasi, E. Scelzo, P. S. Boggio, F. Fregni, B. Dell'Osso, M. Giacomuzzi, A. C. Altamura and A. Priori (2013). "Interactions between transcranial direct current stimulation (tDCS) and pharmacological interventions in the Major Depressive Episode: findings from a naturalistic study." *Eur Psychiatry* **28**(6): 356-361.
- Brunoni, A. R., R. Ferrucci, M. Bortolomasi, M. Vergari, L. Tadini, P. S. Boggio, M. Giacomuzzi, S. Barbieri and A. Priori (2011). "Transcranial direct current stimulation (tDCS) in unipolar vs. bipolar depressive disorder." *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* **35**(1): 96-101.
- Brunoni, A. R., M. A. Nitsche, N. Bolognini, M. Bikson, T. Wagner, L. Merabet, D. J. Edwards, A. Valero-Cabre, A. Rotenberg, A. Pascual-Leone, R. Ferrucci, A. Priori, P. S. Boggio and F. Fregni (2012). "Clinical research with transcranial direct current stimulation (tDCS): challenges and future directions." *Brain Stimul* **5**(3): 175-195.
- Bush, G., P. Luu and M. I. Posner (2000). "Cognitive and emotional influences in anterior cingulate cortex." *Trends Cogn Sci* **4**(6): 215-222.
- Canli, T., J. E. Desmond, Z. Zhao, G. Glover and J. D. Gabrieli (1998). "Hemispheric asymmetry for emotional stimuli detected with fMRI." *Neuroreport* **9**(14): 3233-3239.
- Carter, C. S. (2009). "The ups and downs of emotion regulation." *Biol Psychiatry* **65**(5): 359-360.
- Castro-Alamancos, M. A., J. P. Donoghue and B. W. Connors (1995). "Different forms of synaptic plasticity in somatosensory and motor areas of the neocortex." *J Neurosci* **15**(7 Pt 2): 5324-5333.
- Christopher, G. and J. MacDonald (2005). "The impact of clinical depression on working memory." *Cogn Neuropsychiatry* **10**(5): 379-399.
- Cisler, J. M., B. O. Olatunji, M. T. Feldner and J. P. Forsyth (2010). "Emotion Regulation and the Anxiety Disorders: An Integrative Review." *J Psychopathol Behav Assess* **32**(1): 68-82.
- Clark, L. A. and D. Watson (1991). "Tripartite model of anxiety and depression: psychometric evidence and taxonomic implications." *J Abnorm Psychol* **100**(3): 316-336.
- Claßen and Schnitzler (2012). *Interventionelle Neurophysiologie: Grundlagen und therapeutische Anwendungen*, Thieme.
- Coan, J. A. and J. J. B. Allen (2007). *Handbook of Emotion Elicitation And Assessment*, Oxford University Press.
- Collet, L. and R. Duclaux (1987). "Hemispheric lateralization of emotions: absence of electrophysiological arguments." *Physiol Behav* **40**(2): 215-220.
- Conson, M., D. Errico, E. Mазzarella, M. Giordano, D. Grossi and L. Trojano (2015). "Transcranial Electrical Stimulation over Dorsolateral Prefrontal Cortex Modulates Processing of Social Cognitive and Affective Information." *PLoS One* **10**(5): e0126448.

- Crawford, J. R. and J. D. Henry (2004). "The Positive and Negative Affect Schedule (PANAS): Construct validity, measurement properties and normative data in a large non-clinical sample." *British Journal of Clinical Psychology* **43**(3): 245-265.
- Creutzfeldt, O. D., G. H. Fromm and H. Kapp (1962). "Influence of transcortical d-c currents on cortical neuronal activity." *Experimental Neurology* **5**(6): 436-452.
- Dalgleish, T. (2004). "The emotional brain." *Nat Rev Neurosci* **5**(7): 583-589.
- Datta, A., V. Bansal, J. Diaz, J. Patel, D. Reato and M. Bikson (2009). "Gyri-precise head model of transcranial direct current stimulation: improved spatial focality using a ring electrode versus conventional rectangular pad." *Brain Stimul* **2**(4): 201-207, 207 e201.
- Datta, A., M. Elwassif, F. Battaglia and M. Bikson (2008). "Transcranial current stimulation focality using disc and ring electrode configurations: FEM analysis." *J Neural Eng* **5**(2): 163-174.
- Davidson, R. J. (1988). "EEG measures of cerebral asymmetry: conceptual and methodological issues." *Int J Neurosci* **39**(1-2): 71-89.
- Davidson, R. J. (1992). "Anterior cerebral asymmetry and the nature of emotion." *Brain Cogn* **20**(1): 125-151.
- Davidson, R. J. (2000). "Cognitive neuroscience needs affective neuroscience (and vice versa)." *Brain Cogn* **42**(1): 89-92.
- Davidson, R. J. and N. A. Fox (1982). "Asymmetrical brain activity discriminates between positive and negative affective stimuli in human infants." *Science* **218**(4578): 1235-1237.
- Davidson, R. J. and W. Irwin (1999). "The functional neuroanatomy of emotion and affective style." *Trends Cogn Sci* **3**(1): 11-21.
- Davidson, R. J., D. Mednick, E. Moss, C. Saron and C. E. Schaffer (1987). "Ratings of emotion in faces are influenced by the visual field to which stimuli are presented." *Brain Cogn* **6**(4): 403-411.
- Davidson, R. J., D. Pizzagalli, J. B. Nitschke and K. Putnam (2002). "Depression: perspectives from affective neuroscience." *Annu Rev Psychol* **53**: 545-574.
- Davidson, R. J., K. M. Putnam and C. L. Larson (2000). "Dysfunction in the neural circuitry of emotion regulation--a possible prelude to violence." *Science* **289**(5479): 591-594.
- Dell'Osso, B., C. Dobrea, C. Arici, B. Benatti, R. Ferrucci, M. Vergari, A. Priori and A. C. Altamura (2014). "Augmentative transcranial direct current stimulation (tDCS) in poor responder depressed patients: a follow-up study." *CNS Spectr* **19**(4): 347-354.
- Dimberg, U. and L. O. Lundquist (1990). "Gender differences in facial reactions to facial expressions." *Biol Psychol* **30**(2): 151-159.
- Dolcos, F., K. S. LaBar and R. Cabeza (2004). "Dissociable effects of arousal and valence on prefrontal activity indexing emotional evaluation and subsequent memory: an event-related fMRI study." *Neuroimage* **23**(1): 64-74.
- Duncan, J. and A. M. Owen (2000). "Common regions of the human frontal lobe recruited by diverse cognitive demands." *Trends Neurosci* **23**(10): 475-483.

- Etkin, A., T. Egner and R. Kalisch (2011). "Emotional processing in anterior cingulate and medial prefrontal cortex." *Trends in cognitive sciences* **15**(2): 85-93.
- Etkin, A. and T. D. Wager (2007). "Functional neuroimaging of anxiety: a meta-analysis of emotional processing in PTSD, social anxiety disorder, and specific phobia." *Am J Psychiatry* **164**(10): 1476-1488.
- Faria, P., M. Hallett and P. C. Miranda (2011). "A finite element analysis of the effect of electrode area and inter-electrode distance on the spatial distribution of the current density in tDCS." *J Neural Eng* **8**(6): 066017.
- Feeser, M., F. Schlagenhaut, P. Sterzer, S. Park, M. Stoy, S. Gutwinski, U. Dalanay, T. Kienast, M. Bauer, A. Heinz, A. Strohle and F. Bormpohl (2013). "Context insensitivity during positive and negative emotional expectancy in depression assessed with functional magnetic resonance imaging." *Psychiatry Res* **212**(1): 28-35.
- Ferrucci, R., M. Bortolomasi, M. Vergari, L. Tadini, B. Salvaro, M. Giacomuzzi, S. Barbieri and A. Priori (2009). "Transcranial direct current stimulation in severe, drug-resistant major depression." *J Affect Disord* **118**(1-3): 215-219.
- Fischer, A. H., P. M. Rodriguez Mosquera, A. E. van Vianen and A. S. Manstead (2004). "Gender and culture differences in emotion." *Emotion* **4**(1): 87-94.
- Fitzgerald, P. B., J. J. Maller, K. E. Hoy, R. Thomson and Z. J. Daskalakis (2009). "Exploring the optimal site for the localization of dorsolateral prefrontal cortex in brain stimulation experiments." *Brain Stimul* **2**(4): 234-237.
- Flaten, M. A. (1993). *A comparison of electromyographic and photoelectric techniques in the study of classical eyeblink conditioning and startle reflex modification.* Göttingen : Hogrefe & Huber.
- Francis, J. T., B. J. Gluckman and S. J. Schiff (2003). "Sensitivity of Neurons to Weak Electric Fields." *The Journal of Neuroscience* **23**(19): 7255-7261.
- Fregni, F., P. S. Boggio, C. G. Mansur, T. Wagner, M. J. Ferreira, M. C. Lima, S. P. Rigonatti, M. A. Marcolin, S. D. Freedman, M. A. Nitsche and A. Pascual-Leone (2005). "Transcranial direct current stimulation of the unaffected hemisphere in stroke patients." *Neuroreport* **16**(14): 1551-1555.
- Fregni, F., P. S. Boggio, M. A. Nitsche, M. A. Marcolin, S. P. Rigonatti and A. Pascual-Leone (2006a). "Treatment of major depression with transcranial direct current stimulation." *Bipolar Disord* **8**(2): 203-204.
- Fregni, F., R. Gimenes, A. C. Valle, M. J. Ferreira, R. R. Rocha, L. Natalle, R. Bravo, S. P. Rigonatti, S. D. Freedman, M. A. Nitsche, A. Pascual-Leone and P. S. Boggio (2006b). "A randomized, sham-controlled, proof of principle study of transcranial direct current stimulation for the treatment of pain in fibromyalgia." *Arthritis Rheum* **54**(12): 3988-3998.
- Fregni, F., P. Liguori, S. Fecteau, M. A. Nitsche, A. Pascual-Leone and P. S. Boggio (2008). "Cortical stimulation of the prefrontal cortex with transcranial direct current stimulation reduces cue-provoked smoking craving: a randomized, sham-controlled study." *J Clin Psychiatry* **69**(1): 32-40.

- Fregni, F., S. Thome-Souza, M. A. Nitsche, S. D. Freedman, K. D. Valente and A. Pascual-Leone (2006c). "A controlled clinical trial of cathodal DC polarization in patients with refractory epilepsy." *Epilepsia* **47**(2): 335-342.
- Frijda, N. H. (2007). "What might emotions be? Comments on the Comments." *Social Science Information Sur Les Sciences Sociales* **46**(3): 433-443.
- Fuster, J. M. (2009). *The prefrontal cortex*. Amsterdam [u.a.], Elsevier.
- Gainotti, G. (1972). "Emotional behavior and hemispheric side of the lesion." *Cortex* **8**(1): 41-55.
- Gale, A. (1992). *Handbook of individual differences : biological perspectives*. Chichester [u.a.], Wiley.
- Gartside, I. B. (1968). "Mechanisms of sustained increases of firing rate of neurons in the rat cerebral cortex after polarization: reverberating circuits or modification of synaptic conductance?" *Nature* **220**(5165): 382-383.
- Ghashghaei, H. T., C. C. Hilgetag and H. Barbas (2007). "Sequence of information processing for emotions based on the anatomic dialogue between prefrontal cortex and amygdala." *Neuroimage* **34**(3): 905-923.
- Goldstein, K. (1952). "The effect of brain damage on the personality." *Psychiatry* **15**(3): 245-260.
- Golkar, A., T. B. Lonsdorf, A. Olsson, K. M. Lindstrom, J. Berrebi, P. Fransson, M. Schalling, M. Ingvar and A. Ohman (2012a). "Distinct contributions of the dorsolateral prefrontal and orbitofrontal cortex during emotion regulation." *PLoS One* **7**(11): e48107.
- Golkar, A., T. B. Lonsdorf, A. Olsson, K. M. Lindstrom, J. Berrebi, P. Fransson, M. Schalling, M. Ingvar and A. Öhman (2012b). "Distinct Contributions of the Dorsolateral Prefrontal and Orbitofrontal Cortex during Emotion Regulation." *PLoS ONE* **7**(11): e48107.
- Greenwald, M. K., B. N. Cuthbert and M. M. Bradley (1991). "Abstracts of Papers That Will Be Presented at the Thirty-First Annual Meeting of the Society for Psychophysiological Research." *Psychophysiology* **28**: S1-S64.
- Grimm, S., J. Beck, D. Schuepbach, D. Hell, P. Boesiger, F. Birmpohl, L. Niehaus, H. Boeker and G. Northoff (2008). "Imbalance between left and right dorsolateral prefrontal cortex in major depression is linked to negative emotional judgment: an fMRI study in severe major depressive disorder." *Biol Psychiatry* **63**(4): 369-376.
- Grimm, S., C. F. Schmidt, F. Birmpohl, A. Heinzl, Y. Dahlem, M. Wyss, D. Hell, P. Boesiger, H. Boeker and G. Northoff (2006). "Segregated neural representation of distinct emotion dimensions in the prefrontal cortex-an fMRI study." *Neuroimage* **30**(1): 325-340.
- Gross, J. J. (1998). "Antecedent- and response-focused emotion regulation: divergent consequences for experience, expression, and physiology." *J Pers Soc Psychol* **74**(1): 224-237.
- Gross, J. J. (2002). "Emotion regulation: affective, cognitive, and social consequences." *Psychophysiology* **39**(3): 281-291.
- Gross, J. J. (2007). *Handbook of Emotion Regulation*, Guilford Publication.
- Gur, R. E., C. McGrath, R. M. Chan, L. Schroeder, T. Turner, B. I. Turetsky, C. Kohler, D. Alsop, J. Maldjian, J. D. Ragland and R. C. Gur (2002).

- "An fMRI study of facial emotion processing in patients with schizophrenia." *Am J Psychiatry* **159**(12): 1992-1999.
- Haney, M. (2009). "Self-administration of cocaine, cannabis and heroin in the human laboratory: benefits and pitfalls." *Addiction Biology* **14**(1): 9-21.
- Hariri, A. R., V. S. Mattay, A. Tessitore, B. Kolachana, F. Fera, D. Goldman, M. F. Egan and D. R. Weinberger (2002). "Serotonin transporter genetic variation and the response of the human amygdala." *Science* **297**(5580): 400-403.
- Hattori, Y., A. Moriwaki and Y. Hori (1990). "Biphasic effects of polarizing current on adenosine-sensitive generation of cyclic AMP in rat cerebral cortex." *Neurosci Lett* **116**(3): 320-324.
- Hautzinger, M. and M. Bailer (2003). *ADS - Allgemeine Depressionsskala*. Göttingen, Beltz.
- Hecaen, H., J. De Ajuriaguerra and J. Massonnet (1951). "[Visuo-constructive disorders due to right parieto-occipital lesion; role of vestibular disturbance]." *Encephale* **40**(2): 122-179.
- Henriques, J. B. and R. J. Davidson (1991). "Left frontal hypoactivation in depression." *J Abnorm Psychol* **100**(4): 535-545.
- Herrington, J. D., A. Mohanty, N. S. Koven, J. E. Fisher, J. L. Stewart, M. T. Banich, A. G. Webb, G. A. Miller and W. Heller (2005). "Emotion-modulated performance and activity in left dorsolateral prefrontal cortex." *Emotion* **5**(2): 200-207.
- Herrmann, M. J., T. Schreppel, S. C. Biehl, C. Jacob, M. Heine, A. Boreatti-Hummer, A. Muhlberger and A. J. Fallgatter (2009). "Emotional deficits in adult ADHD patients: an ERP study." *Soc Cogn Affect Neurosci* **4**(4): 340-345.
- Hirschman, R. S. and M. A. Safer (1982). "Hemisphere differences in perceiving positive and negative emotions." *Cortex* **18**(4): 569-580.
- Holtz, K., C. A. Pane-Farre, J. Wendt, M. Lotze and A. O. Hamm (2012). "Brain activation during anticipation of interoceptive threat." *Neuroimage* **61**(4): 857-865.
- Hortensius, R., D. J. Schutter and E. Harmon-Jones (2012). "When anger leads to aggression: induction of relative left frontal cortical activity with transcranial direct current stimulation increases the anger-aggression relationship." *Soc Cogn Affect Neurosci* **7**(3): 342-347.
- Hoyer and Helbig (2005). *Diagnostik der Angststörungen Hogrefe*.
- Islam, N., M. Aftabuddin, A. Moriwaki, Y. Hattori and Y. Hori (1995). "Increase in the calcium level following anodal polarization in the rat brain." *Brain Res* **684**(2): 206-208.
- Islam, N., M. Aftabuddin, A. Moriwaki and Y. Hori (1997). "Effects of anodal polarization on protein kinase Cgamma (PKCgamma) in the rat brain." *Indian J Physiol Pharmacol* **41**(3): 204-210.
- Ito, T., J. T. Cacioppo and P. J. Lang (1998). "Eliciting affect using the international affective picture system: Trajectories through evaluative space." *Personality and Social Psychology Bulletin* **24**(8): 855-879.
- Jachertz, N. (2013). "Psychische Erkrankungen: Hohes Aufkommen, niedrige Behandlungsrate." *Dtsch Arztebl International* **12**(2): -61-62.
- Jackson, D. C., J. R. Malmstadt, C. L. Larson and R. J. Davidson (2000). "Suppression and enhancement of emotional responses to unpleasant pictures." *Psychophysiology* **37**(4): 515-522.

- Jackson, D. C., C. J. Mueller, I. Dolski, K. M. Dalton, J. B. Nitschke, H. L. Urry, M. A. Rosenkranz, C. D. Ryff, B. H. Singer and R. J. Davidson (2003). "Now you feel it, now you don't: frontal brain electrical asymmetry and individual differences in emotion regulation." *Psychol Sci* **14**(6): 612-617.
- Jacobi, F., M. Höfler, J. Strehle, S. Mack, A. Gerschler, L. Scholl, M. A. Busch, U. Maske, U. Hapke, W. Gaebel, W. Maier, M. Wagner, J. Zielasek and H.-U. Wittchen (2014). "Mental disorders in the general population." *Der Nervenarzt* **85**(1): 77-87.
- Kalisch, R., M. B. Muller and O. Tuscher (2015). "A conceptual framework for the neurobiological study of resilience." *Behav Brain Sci* **38**: e92.
- Kalisch, R., K. Wiech, H. D. Critchley and R. J. Dolan (2006). "Levels of appraisal: a medial prefrontal role in high-level appraisal of emotional material." *Neuroimage* **30**(4): 1458-1466.
- Kalisch, R., K. Wiech, H. D. Critchley, B. Seymour, J. P. O'Doherty, D. A. Oakley, P. Allen and R. J. Dolan (2005). "Anxiety reduction through detachment: subjective, physiological, and neural effects." *J Cogn Neurosci* **17**(6): 874-883.
- Kalu, U. G., C. E. Sexton, C. K. Loo and K. P. Ebmeier (2012). "Transcranial direct current stimulation in the treatment of major depression: a meta-analysis." *Psychol Med* **42**(9): 1791-1800.
- Keeser, D., T. Meindl, J. Bor, U. Palm, O. Pogarell, C. Mulert, J. Brunelin, H. J. Moller, M. Reiser and F. Padberg (2011). "Prefrontal transcranial direct current stimulation changes connectivity of resting-state networks during fMRI." *J Neurosci* **31**(43): 15284-15293.
- Kemper, C. J., M. Ziegler and S. Taylor (2009). "Überprüfung der psychometrischen Qualität der deutschen Version des Angstsensitivitätsindex-3." *Diagnostica* **55**(4): 223-233.
- Kessler, R. C., L. A. Adler, M. J. Gruber, C. A. Sarawate, T. Spencer and D. L. Van Brunt (2007). "Validity of the World Health Organization Adult ADHD Self-Report Scale (ASRS) Screener in a representative sample of health plan members." *Int J Methods Psychiatr Res* **16**(2): 52-65.
- Kessler, R. C., T. B. Ustun and W. H. Organization (2008). *The WHO World Mental Health Surveys: Global Perspectives on the Epidemiology of Mental Disorders*, Cambridge University Press.
- Killgore, W. D., J. C. Britton, L. M. Price, A. L. Gold, T. Deckersbach and S. L. Rauch (2011). "Neural correlates of anxiety sensitivity during masked presentation of affective faces." *Depress Anxiety* **28**(3): 243-249.
- Kim, J. H., D. W. Kim, W. H. Chang, Y. H. Kim and C. H. Im (2013). "Inconsistent outcomes of transcranial direct current stimulation (tDCS) may be originated from the anatomical differences among individuals: a simulation study using individual MRI data." *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* **2013**: 823-825.
- Kim, M. J. and P. J. Whalen (2009). "The structural integrity of an amygdala-prefrontal pathway predicts trait anxiety." *J Neurosci* **29**(37): 11614-11618.
- Klauss, J., L. C. Penido Pinheiro, B. L. Silva Merlo, G. de Almeida Correia Santos, F. Fregni, M. A. Nitsche and E. Miyuki Nakamura-Palacios (2014). "A randomized controlled trial of targeted prefrontal cortex

- modulation with tDCS in patients with alcohol dependence." *Int J Neuropsychopharmacol* **17**(11): 1793-1803.
- Klem, G. H., H. O. Luders, H. H. Jasper and C. Elger (1999). "The ten-twenty electrode system of the International Federation. The International Federation of Clinical Neurophysiology." *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl* **52**: 3-6.
- Klüver, H. and P. C. Bucy (1937). "'Psychic blindness" and other symptoms following bilateral temporal lobectomy in Rhesus monkeys." *American Journal of Physiology* **119**: 352-353.
- Knoch, D., L. R. Gianotti, A. Pascual-Leone, V. Treyer, M. Regard, M. Hohmann and P. Brugger (2006). "Disruption of right prefrontal cortex by low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation induces risk-taking behavior." *J Neurosci* **26**(24): 6469-6472.
- Koenigs, M., D. Ukueberuwa, P. Champion, J. Grafman and E. Wassermann (2009a). "Bilateral frontal transcranial direct current stimulation: Failure to replicate classic findings in healthy subjects." *Clinical Neurophysiology* **120**(1): 80-84.
- Koenigs, M., D. Ukueberuwa, P. Champion, J. Grafman and E. Wassermann (2009b). "Bilateral frontal transcranial direct current stimulation: Failure to replicate classic findings in healthy subjects." *Clin Neurophysiol* **120**(1): 80-84.
- Konorski, J. (1967). *Integrative activity of the brain : an interdisciplinary approach*. Chicago [u.a.], Univ. of Chicago Pr.
- Kret, M. E. and B. De Gelder (2012). "A review on sex differences in processing emotional signals." *Neuropsychologia* **50**(7): 1211-1221.
- Kring, A. M. and A. H. Gordon (1998). "Sex differences in emotion: expression, experience, and physiology." *J Pers Soc Psychol* **74**(3): 686-703.
- Landis, C., W. A. Hunt and H. Strauss (1939). *The Startle Pattern*, Farrar & Rinehart.
- Lane, R. D., E. M. Reiman, M. M. Bradley, P. J. Lang, G. L. Ahern, R. J. Davidson and G. E. Schwartz (1997). "Neuroanatomical correlates of pleasant and unpleasant emotion." *Neuropsychologia* **35**(11): 1437-1444.
- Lang, N., H. R. Siebner, N. S. Ward, L. Lee, M. A. Nitsche, W. Paulus, J. C. Rothwell, R. N. Lemon and R. S. Frackowiak (2005). "How does transcranial DC stimulation of the primary motor cortex alter regional neuronal activity in the human brain?" *Eur J Neurosci* **22**(2): 495-504.
- Lang, P. J. (1995). "The emotion probe. Studies of motivation and attention." *Am Psychol* **50**(5): 372-385.
- Lang, P. J. and M. M. Bradley (2010). "Emotion and the motivational brain." *Biol Psychol* **84**(3): 437-450.
- Lang, P. J., M. M. Bradley and B. N. Cuthbert (1990). "Emotion, attention, and the startle reflex." *Psychol Rev* **97**(3): 377-395.
- Lang, P. J., M. K. Greenwald, M. M. Bradley and A. O. Hamm (1993). "Looking at pictures: affective, facial, visceral, and behavioral reactions." *Psychophysiology* **30**(3): 261-273.
- Laux, L. and C. D. Spielberger (1981). *Das State-Trait-Angstinventar : STAI ; theoretische Grundlagen und Handanweisung*. Weinheim, Beltz-Testges.

- LeDoux, J. E. (2012). "Evolution of human emotion: a view through fear." *Prog Brain Res* **195**: 431-442.
- LeDoux, J. E. and F. Griesse (2006). *Das Netz der Gefühle : wie Emotionen entstehen*. München, Dt. Taschenbuch-Verl.
- Leppanen, J. M. (2006). "Emotional information processing in mood disorders: a review of behavioral and neuroimaging findings." *Curr Opin Psychiatry* **19**(1): 34-39.
- Liebetanz, D., M. A. Nitsche, F. Tergau and W. Paulus (2002). "Pharmacological approach to the mechanisms of transcranial DC-stimulation-induced after-effects of human motor cortex excitability." *Brain* **125**(Pt 10): 2238-2247.
- Loo, C. K., P. Sachdev, D. Martin, M. Pigot, A. Alonzo, G. S. Malhi, J. Lagopoulos and P. Mitchell (2010). "A double-blind, sham-controlled trial of transcranial direct current stimulation for the treatment of depression." *Int J Neuropsychopharmacol* **13**(1): 61-69.
- Mac, L. P. (1949). "Psychosomatic disease and the visceral brain; recent developments bearing on the Papez theory of emotion." *Psychosom Med* **11**(6): 338-353.
- MacLeod, C., E. H. Koster and E. Fox (2009). "Whither cognitive bias modification research? Commentary on the special section articles." *J Abnorm Psychol* **118**(1): 89-99.
- Macnab, R. M. and D. E. Koshland, Jr. (1972). "The gradient-sensing mechanism in bacterial chemotaxis." *Proc Natl Acad Sci U S A* **69**(9): 2509-2512.
- Mandal, M. K., S. C. Tandon and H. S. Asthana (1991). "Right brain damage impairs recognition of negative emotions." *Cortex* **27**(2): 247-253.
- Mayberg, H. S. (2003). "Modulating dysfunctional limbic-cortical circuits in depression: towards development of brain-based algorithms for diagnosis and optimised treatment." *Br Med Bull* **65**: 193-207.
- McDonald, A. J. (1998). "Cortical pathways to the mammalian amygdala." *Prog Neurobiol* **55**(3): 257-332.
- McManis, M. H., M. M. Bradley, W. K. Berg, B. N. Cuthbert and P. J. Lang (2001). "Emotional reactions in children: Verbal, physiological, and behavioral responses to affective pictures." *Psychophysiology* **38**(2): 222-231.
- McNally, R. J. (2002). "Anxiety sensitivity and panic disorder." *Biol Psychiatry* **52**(10): 938-946.
- Miranda, P. C., M. Lomarev and M. Hallett (2006). "Modeling the current distribution during transcranial direct current stimulation." *Clin Neurophysiol* **117**(7): 1623-1629.
- Miranda, P. C., A. Mekonnen, R. Salvador and G. Ruffini (2013). "The electric field in the cortex during transcranial current stimulation." *Neuroimage* **70**: 48-58.
- Morgan, H. M., N. J. Davis and R. M. Bracewell (2014). "Does Transcranial Direct Current Stimulation to Prefrontal Cortex Affect Mood and Emotional Memory Retrieval in Healthy Individuals?" *Plos One* **9**(3).
- Morris, J. S., C. D. Frith, D. I. Perrett, D. Rowland, A. W. Young, A. J. Calder and R. J. Dolan (1996a). "A differential neural response in the human amygdala to fearful and happy facial expressions." *Nature* **383**(6603): 812-815.

- Morris, P. L., R. G. Robinson, B. Raphael and M. J. Hopwood (1996b). "Lesion location and poststroke depression." *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* **8**(4): 399-403.
- Morris, R. G. (1999). "D.O. Hebb: The Organization of Behavior, Wiley: New York; 1949." *Brain Res Bull* **50**(5-6): 437.
- Mosimann, U. P., T. A. Rihs, J. Engeler, H.-U. Fisch and T. E. Schlaepfer (2000). "Mood effects of repetitive transcranial magnetic stimulation of left prefrontal cortex in healthy volunteers." *Psychiatry Research* **94**(3): 251-256.
- Myers, R. E. (1972). "Role of prefrontal and anterior temporal cortex in social behavior and affect in monkeys." *Acta neurobiologiae experimentalis* **32**(2): 567-579.
- Nakamura-Palacios, E. M., I. B. Lopes, R. A. Souza, J. Klauss, E. K. Batista, C. L. Conti, J. A. Moscon and R. S. de Souza (2016). "Ventral medial prefrontal cortex (vmPFC) as a target of the dorsolateral prefrontal modulation by transcranial direct current stimulation (tDCS) in drug addiction." *J Neural Transm* (Vienna).
- Newman, J. D. and J. C. Harris (2009). "The scientific contributions of Paul D. MacLean (1913-2007)." *The Journal of nervous and mental disease* **197**(1): 3-5.
- Nitsche, M. A., K. Fricke, U. Henschke, A. Schlitterlau, D. Liebetanz, N. Lang, S. Henning, F. Tergau and W. Paulus (2003). "Pharmacological modulation of cortical excitability shifts induced by transcranial direct current stimulation in humans." *J Physiol* **553**(Pt 1): 293-301.
- Nitsche, M. A., W. Jaussi, D. Liebetanz, N. Lang, F. Tergau and W. Paulus (2004). "Consolidation of human motor cortical neuroplasticity by D-cycloserine." *Neuropsychopharmacology* **29**(8): 1573-1578.
- Nitsche, M. A., J. Koschack, H. Pohlens, S. Hulleman, W. Paulus and S. Happe (2012). "Effects of frontal transcranial direct current stimulation on emotional state and processing in healthy humans." *Front Psychiatry* **3**: 58.
- Nitsche, M. A. and W. Paulus (2000). "Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation." *J Physiol* **527 Pt 3**: 633-639.
- Nitschke, J. B., C. L. Larson, M. J. Smoller, S. D. Navin, A. J. C. Pederson, D. Ruffalo, K. L. Mackiewicz, S. M. Gray, E. Victor and R. J. Davidson (2002). "Startle potentiation in aversive anticipation: Evidence for state but not trait effects." *Psychophysiology* **39**(2): 254-258.
- Northoff, G. and F. Bermpohl (2004). "Cortical midline structures and the self." *Trends Cogn Sci* **8**(3): 102-107.
- Ochsner, K. N., S. A. Bunge, J. J. Gross and J. D. Gabrieli (2002). "Rethinking feelings: an fMRI study of the cognitive regulation of emotion." *J Cogn Neurosci* **14**(8): 1215-1229.
- Ochsner, K. N. and J. J. Gross (2005). "The cognitive control of emotion." *Trends Cogn Sci* **9**(5): 242-249.
- Ochsner, K. N. and J. J. Gross (2008). "Cognitive Emotion Regulation: Insights From Social Cognitive and Affective Neuroscience." *Current Directions in Psychological Science* **17**(2): 153-158.
- Ochsner, K. N., R. D. Ray, J. C. Cooper, E. R. Robertson, S. Chopra, J. D. Gabrieli and J. J. Gross (2004). "For better or for worse: neural

- systems supporting the cognitive down- and up-regulation of negative emotion." *Neuroimage* **23**(2): 483-499.
- Ochsner, K. N., J. A. Silvers and J. T. Buhle (2012). "Functional imaging studies of emotion regulation: a synthetic review and evolving model of the cognitive control of emotion." *Ann N Y Acad Sci* **1251**: E1-24.
- Olatunji, B. O. and K. B. Wolitzky-Taylor (2009). "Anxiety sensitivity and the anxiety disorders: a meta-analytic review and synthesis." *Psychol Bull* **135**(6): 974-999.
- Opitz, A., W. Paulus, S. Will, A. Antunes and A. Thielscher (2015). "Determinants of the electric field during transcranial direct current stimulation." *Neuroimage* **109**: 140-150.
- Paulus, M. P. and M. B. Stein (2006). "An insular view of anxiety." *Biol Psychiatry* **60**(4): 383-387.
- Paus, T. (2001). "Primate anterior cingulate cortex: where motor control, drive and cognition interface." *Nat Rev Neurosci* **2**(6): 417-424.
- Pena-Gomez, C., D. Vidal-Pineiro, I. C. Clemente, A. Pascual-Leone and D. Bartres-Faz (2011). "Down-regulation of negative emotional processing by transcranial direct current stimulation: effects of personality characteristics." *PLoS One* **6**(7): e22812.
- Petrides, M., B. Alivisatos, E. Meyer and A. C. Evans (1993). "Functional activation of the human frontal cortex during the performance of verbal working memory tasks." *Proc Natl Acad Sci U S A* **90**(3): 878-882.
- Phan, K. L., T. Wager, S. F. Taylor and I. Liberzon (2002). "Functional neuroanatomy of emotion: a meta-analysis of emotion activation studies in PET and fMRI." *Neuroimage* **16**(2): 331-348.
- Phillips, M. L., W. C. Drevets, S. L. Rauch and R. Lane (2003). "Neurobiology of emotion perception II: Implications for major psychiatric disorders." *Biol Psychiatry* **54**(5): 515-528.
- Phillips, M. L., L. M. Williams, M. Heining, C. M. Herba, T. Russell, C. Andrew, E. T. Bullmore, M. J. Brammer, S. C. Williams, M. Morgan, A. W. Young and J. A. Gray (2004). "Differential neural responses to overt and covert presentations of facial expressions of fear and disgust." *Neuroimage* **21**(4): 1484-1496.
- Plazier, M., K. Joos, S. Vanneste, J. Ost and D. De Ridder (2012a). "Bifrontal and bioccipital transcranial direct current stimulation (tDCS) does not induce mood changes in healthy volunteers: a placebo controlled study." *Brain Stimul* **5**(4): 454-461.
- Plazier, M., K. Joos, S. Vanneste, J. Ost and D. De Ridder (2012b). "Bifrontal and bioccipital transcranial direct current stimulation (tDCS) does not induce mood changes in healthy volunteers: A placebo controlled study." *Brain Stimulation* **5**(4): 454-461.
- Plehn, K. and R. A. Peterson (2002). "Anxiety sensitivity as a predictor of the development of panic symptoms, panic attacks, and panic disorder: a prospective study." *J Anxiety Disord* **16**(4): 455-474.
- Posner, J., J. A. Russell and B. S. Peterson (2005). "The circumplex model of affect: an integrative approach to affective neuroscience, cognitive development, and psychopathology." *Dev Psychopathol* **17**(3): 715-734.
- Poy, R., M. a. d. C. Eixarch and C. Ávila (2004). "On the relationship between attention and personality: covert visual orienting of attention in anxiety

- and impulsivity." *Personality and Individual Differences* **36**(6): 1471-1481.
- Purpura, D. P. and J. G. McMurtry (1965). "Intracellular Activities and Evoked Potential Changes during Polarization of Motor Cortex." *J Neurophysiol* **28**: 166-185.
- Rajkowska, G., A. Halaris and L. D. Selemon (2001). "Reductions in neuronal and glial density characterize the dorsolateral prefrontal cortex in bipolar disorder." *Biol Psychiatry* **49**(9): 741-752.
- Rasch, Friese, Hofmann and Naumann (2014). *Quantitative Methoden. SPSS-Ergänzungen.*, Springer.
- Reiss, S. (1991). "Expectancy model of fear, anxiety, and panic." *Clinical Psychology Review* **11**(2): 141-153.
- Reiss, S., R. A. Peterson, D. M. Gursky and R. J. McNally (1986). "Anxiety sensitivity, anxiety frequency and the prediction of fearfulness." *Behav Res Ther* **24**(1): 1-8.
- Reuter-Lorenz, P. A., R. P. Givis and M. Moscovitch (1983). "Hemispheric specialization and the perception of emotion: evidence from right-handers and from inverted and non-inverted left-handers." *Neuropsychologia* **21**(6): 687-692.
- Richards, J. M. and J. J. Gross (2000). "Emotion regulation and memory: the cognitive costs of keeping one's cool." *J Pers Soc Psychol* **79**(3): 410-424.
- Rolls, E. T., M. J. Tovee and S. Panzeri (1999). "The neurophysiology of backward visual masking: information analysis." *J Cogn Neurosci* **11**(3): 300-311.
- Roy, M., D. Shohamy and T. D. Wager (2012). "Ventromedial prefrontal-subcortical systems and the generation of affective meaning." *Trends Cogn Sci* **16**(3): 147-156.
- Royet, J. P., J. Plailly, C. Delon-Martin, D. A. Kareken and C. Segebarth (2003). "fMRI of emotional responses to odors: influence of hedonic valence and judgment, handedness, and gender." *Neuroimage* **20**(2): 713-728.
- Ruiz-Padial, E. and J. Vila (2007). "Fearful and sexual pictures not consciously seen modulate the startle reflex in human beings." *Biol Psychiatry* **61**(8): 996-1001.
- Rushworth, M. F., M. J. Buckley, T. E. Behrens, M. E. Walton and D. M. Bannerman (2007). "Functional organization of the medial frontal cortex." *Curr Opin Neurobiol* **17**(2): 220-227.
- Russell, J. A. and L. F. Barrett (1999). "Core affect, prototypical emotional episodes, and other things called emotion: dissecting the elephant." *J Pers Soc Psychol* **76**(5): 805-819.
- Rutherford, H. J. V. and A. K. Lindell (2011). "Thriving and Surviving: Approach and Avoidance Motivation and Lateralization." *Emotion Review* **3**(3): 333-343.
- Sackeim, H. A., M. S. Greenberg, A. L. Weiman, R. C. Gur, J. P. Hungerbuhler and N. Geschwind (1982). "Hemispheric asymmetry in the expression of positive and negative emotions. Neurologic evidence." *Arch Neurol* **39**(4): 210-218.
- Schäfer, A., V. Leutgeb, G. Reishofer, F. Ebner and A. Schienle (2009). "Propensity and sensitivity measures of fear and disgust are

- differentially related to emotion-specific brain activation." *Neurosci Lett* **465**(3): 262-266.
- Scherer, K. R. (1990). *Psychologie der Emotion*. Göttingen, Verlag für Psychologie.
- Schmeichel, B. J., R. N. Volokhov and H. A. Demaree (2008). "Working memory capacity and the self-regulation of emotional expression and experience." *J Pers Soc Psychol* **95**(6): 1526-1540.
- Schmidt, N. B., M. J. Zvolensky and J. K. Maner (2006). "Anxiety sensitivity: prospective prediction of panic attacks and Axis I pathology." *J Psychiatr Res* **40**(8): 691-699.
- Scholes, K. E. and M. T. Martin-Iverson (2009). "Alterations to pre-pulse inhibition (PPI) in chronic cannabis users are secondary to sustained attention deficits." *Psychopharmacology (Berl)* **207**(3): 469-484.
- Schweizer, S., J. Grahn, A. Hampshire, D. Mobbs and T. Dalgleish (2013). "Training the emotional brain: improving affective control through emotional working memory training." *J Neurosci* **33**(12): 5301-5311.
- Sehm, B., J. Kipping, A. Schafer, A. Villringer and P. Ragert (2013). "A Comparison between Uni- and Bilateral tDCS Effects on Functional Connectivity of the Human Motor Cortex." *Front Hum Neurosci* **7**: 183.
- Seo, D. and U. o. Minnesota (2008). *Cognitive Control Over Positive and Negative Emotion and Its Clinical Implications*, University of Minnesota.
- Shackman, A. J., B. W. McMenamin, J. S. Maxwell, L. L. Greischar and R. J. Davidson (2009a). "Right Dorsolateral Prefrontal Cortical Activity and Behavioral Inhibition." *Psychological Science* **20**(12): 1500-1506.
- Shackman, A. J., B. W. McMenamin, J. S. Maxwell, L. L. Greischar and R. J. Davidson (2009b). "Right dorsolateral prefrontal cortical activity and behavioral inhibition." *Psychol Sci* **20**(12): 1500-1506.
- Shackman, A. J., I. Sarinopoulos, J. S. Maxwell, D. A. Pizzagalli, A. Lavric and R. J. Davidson (2006). "Anxiety selectively disrupts visuospatial working memory." *Emotion* **6**(1): 40-61.
- Sidowski, J. B., J. H. Johnson and T. A. Williams (1980). *Technology in mental health care delivery systems*, Ablex Pub. Corp.
- Sotres-Bayon, F. and G. J. Quirk (2010). "Prefrontal control of fear: more than just extinction." *Curr Opin Neurobiol* **20**(2): 231-235.
- Stagg, C. J., J. G. Best, M. C. Stephenson, J. O'Shea, M. Wylezinska, Z. T. Kincses, P. G. Morris, P. M. Matthews and H. Johansen-Berg (2009). "Polarity-Sensitive Modulation of Cortical Neurotransmitters by Transcranial Stimulation." *The Journal of Neuroscience* **29**(16): 5202-5206.
- Stagg, C. J. and M. A. Nitsche (2011). "Physiological basis of transcranial direct current stimulation." *Neuroscientist* **17**(1): 37-53.
- Stein, M. B., K. L. Jang and W. J. Livesley (1999). "Heritability of anxiety sensitivity: a twin study." *Am J Psychiatry* **156**(2): 246-251.
- Stein, M. B., A. N. Simmons, J. S. Feinstein and M. P. Paulus (2007). "Increased amygdala and insula activation during emotion processing in anxiety-prone subjects." *Am J Psychiatry* **164**(2): 318-327.
- Stevens, J. S. and S. Hamann (2012). "Sex differences in brain activation to emotional stimuli: a meta-analysis of neuroimaging studies." *Neuropsychologia* **50**(7): 1578-1593.

- Sutton, S. K., R. J. Davidson, B. Donzella, W. Irwin and D. A. Dotti (1997). "Manipulating affective state using extended picture presentations." *Psychophysiology* **34**(2): 217-226.
- Takahashi, Y., S. Yamagata, N. Kijima, K. Shigemasu, Y. Ono and J. Ando (2007). "Continuity and change in behavioral inhibition and activation systems: A longitudinal behavioral genetic study." *Personality and Individual Differences* **43**(6): 1616-1625.
- Taylor, S., M. J. Zvolensky, B. J. Cox, B. Deacon, R. G. Heimberg, D. R. Ledley, J. S. Abramowitz, R. M. Holaway, B. Sandin, S. H. Stewart, M. Coles, W. Eng, E. S. Daly, W. A. Arrindell, M. Bouvard and S. J. Cardenas (2007). "Robust dimensions of anxiety sensitivity: development and initial validation of the Anxiety Sensitivity Index-3." *Psychol Assess* **19**(2): 176-188.
- Teachman, B. A., C. D. Marker and E. M. Clerkin (2010). "Catastrophic misinterpretations as a predictor of symptom change during treatment for panic disorder." *J Consult Clin Psychol* **78**(6): 964-973.
- Trepel, C. and R. J. Racine (1998). "Long-term potentiation in the neocortex of the adult, freely moving rat." *Cereb Cortex* **8**(8): 719-729.
- Ueda, K., Y. Okamoto, G. Okada, H. Yamashita, T. Hori and S. Yamawaki (2003). "Brain activity during expectancy of emotional stimuli: an fMRI study." *Neuroreport* **14**(1): 51-55.
- Vanderhasselt, M.-A., R. De Raedt, A. R. Brunoni, C. Campanhã, C. Baeken, J. Remue and P. S. Boggio (2013a). "tDCS over the Left Prefrontal Cortex Enhances Cognitive Control for Positive Affective Stimuli." *PLoS ONE* **8**(5): e62219.
- Vanderhasselt, M. A., R. De Raedt, A. R. Brunoni, C. Campanha, C. Baeken, J. Remue and P. S. Boggio (2013b). "tDCS over the left prefrontal cortex enhances cognitive control for positive affective stimuli." *PLoS One* **8**(5): e62219.
- VanOyen Witvliet, C. and S. R. Vrana (1995). "Psychophysiological responses as indices of affective dimensions." *Psychophysiology* **32**(5): 436-443.
- Victor, S., R. E. Appleton, M. Beirne, A. G. Marson and A. M. Weindling (2005). "Spectral Analysis of Electroencephalography in Premature Newborn Infants: Normal Ranges." *Pediatr Res* **57**(3): 336-341.
- Vierheilig, N., A. Muhlberger, T. Polak and M. J. Herrmann (2016). "Transcranial direct current stimulation of the prefrontal cortex increases attention to visual target stimuli." *J Neural Transm (Vienna)*.
- Vrana, S. R., E. L. Spence and P. J. Lang (1988). "The startle probe response: a new measure of emotion?" *J Abnorm Psychol* **97**(4): 487-491.
- Wager, T. D., M. L. Davidson, B. L. Hughes, M. A. Lindquist and K. N. Ochsner (2008). "Prefrontal-subcortical pathways mediating successful emotion regulation." *Neuron* **59**(6): 1037-1050.
- Wager, T. D., K. L. Phan, I. Liberzon and S. F. Taylor (2003). "Valence, gender, and lateralization of functional brain anatomy in emotion: a meta-analysis of findings from neuroimaging." *Neuroimage* **19**(3): 513-531.
- Walla, P. (2013). "Emotion ownership: Emotion Ownership: Different Effects on Explicit Ratings " *Psychology* **4**: 213-216.

- Walla, P., G. Brenner and M. Koller (2011). "Objective measures of emotion related to brand attitude: a new way to quantify emotion-related aspects relevant to marketing." *PLoS One* **6**(11): e26782.
- Walter, M., G. A. Wiesbeck, B. Degen, J. Albrich, M. Opiel, A. Schulz, H. Schachinger and K. M. Dursteler-MacFarland (2011). "Heroin reduces startle and cortisol response in opioid-maintained heroin-dependent patients." *Addict Biol* **16**(1): 145-151.
- Watkins, K. E., T. Paus, J. P. Lerch, A. Zijdenbos, D. L. Collins, P. Neelin, J. Taylor, K. J. Worsley and A. C. Evans (2001). "Structural asymmetries in the human brain: a voxel-based statistical analysis of 142 MRI scans." *Cereb Cortex* **11**(9): 868-877.
- Watt, M. C. and S. H. Stewart (2000). "Anxiety sensitivity mediates the relationships between childhood learning experiences and elevated hypochondriacal concerns in young adulthood." *J Psychosom Res* **49**(2): 107-118.
- Whalen, P. J. (1998). "Fear, Vigilance, and Ambiguity: Initial Neuroimaging Studies of the Human Amygdala." *Current Directions in Psychological Science* **7**(6): 177-188.
- Wittchen, H. U. (2011). *Klinische Psychologie & Psychotherapie (Lehrbuch mit Online-Materialien)*, Springer.
- Wittchen, H. U., F. Jacobi, J. Rehm, A. Gustavsson, M. Svensson, B. Jonsson, J. Olesen, C. Allgulander, J. Alonso, C. Faravelli, L. Fratiglioni, P. Jennum, R. Lieb, A. Maercker, J. van Os, M. Preisig, L. Salvador-Carulla, R. Simon and H. C. Steinhausen (2011). "The size and burden of mental disorders and other disorders of the brain in Europe 2010." *Eur Neuropsychopharmacol* **21**(9): 655-679.
- World Medical, A. (2013). "World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects." *JAMA* **310**(20): 2191-2194.
- Wright, C. I., H. Fischer, P. J. Whalen, S. C. McInerney, L. M. Shin and S. L. Rauch (2001). "Differential prefrontal cortex and amygdala habituation to repeatedly presented emotional stimuli." *Neuroreport* **12**(2): 379-383.
- Yang, Y., U. Lueken, A. Wittmann, K. Holtz, N. I. Kleint, M. J. Herrmann, K. Sass, A. Jansen, C. Konrad, A. Strohle, B. Pfeleiderer, M. Lotze, A. Hamm, J. Deckert, V. Arolt, H. U. Wittchen, T. Kircher and B. Straube (2016). "Neural correlates of individual differences in anxiety sensitivity: an fMRI study using semantic priming." *Soc Cogn Affect Neurosci*.
- Zaghi, S., M. Acar, B. Hultgren, P. S. Boggio and F. Fregni (2010). "Noninvasive brain stimulation with low-intensity electrical currents: putative mechanisms of action for direct and alternating current stimulation." *Neuroscientist* **16**(3): 285-307.
- Zinbarg, R. E., D. H. Barlow and T. A. Brown (1997). "Hierarchical structure and general factor saturation of the Anxiety Sensitivity Index: Evidence and implications." *Psychological Assessment* **9**(3): 277-284.

9. Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Vollständiger Versuchsaufbau.....	31
Abb. 2: Silber/Silberchlorid Napfelektroden für EMG am M. orbicularis oculi	31
Abb. 3: Silber/Silberchlorid Oberflächenelektroden für FPZ und Mastoid	32
Abb. 4: Vollständiger Versuchsaufbau mit Versuchsperson	32
Abb. 5: Emotionsabhängiger acoustic-Startle-Reflex (aSR).....	38
Abb. 6: Der acoustic-Startle-Reflex (aSR) in Abhängigkeit des Geschlechts und der Emotion	39
Abb. 7: Acoustic-Startle-Reflex in Abhängigkeit der tDCS und der Emotion ..	40
Abb. 8: TDCS-Effekt bei den hoch-angstsensitiven Versuchspersonen.....	43
Abb. 9: TDCS bei den wenig-angstsensitiven Versuchspersonen	44
Abb. 10: Divergenz der tDCS Effekte bei den Hoch- und Wenig- Angstsensitiven	45
Abb. 11: Veränderung der aktuellen Ängstlichkeit in Abhängigkeit der Zeit ..	48
Abb. 12: Positive und negative Affektveränderung im Verlauf des Versuchs..	49
Abb. 13: Affektveränderung während des Versuches in Abhängigkeit des Geschlechts	50
Abb. 14: Affektveränderung in Abhängigkeit der Angstsensitivität	51
Abb. 15: Selbstbeurteiltes Arousal der emotionalen Bilder	53
Abb. 16: Geschlechtsspezifische Bewertung des Arousal.....	54
Abb. 17: Selbstbeurteiltes emotionales Arousal in Abhängigkeit der tDCS.....	55
Abb. 18: Selbstbeurteiltes emotionales Arousal in Abhängigkeit der Angstsensitivität und der tDCS	56

Danksagung

Ich danke Herrn Prof. Dr. Martin Herrmann für die Möglichkeit, diese Dissertation zu einem interessanten Thema verfassen zu dürfen und für die stets vorhandene Unterstützung in den verschiedenen Phasen dieser Arbeit.

Vielen Dank besonders auch an Frau Lilian Kornmann, die mich in der experimentellen Phase der Arbeit bei den tDCS-Messungen unterstützt hat. Außerdem danke ich Frau Inge Gröbner, die mir bei praktischen Fragen über die tDCS hilfreich zur Seite stand.

Meinen Proband_innen danke ich für ihr Vertrauen und für ihre Zeit, die sie für diese Studie zur Verfügung gestellt haben.

Nicht zuletzt nutze ich diese Zeilen, meiner lieben Familie und meinem wunderbarem Freundeskreis zu danken, die mich auf meinem bisherigen Weg begleitet haben!