



**Modifikation konditionierter Furchtreaktionen durch transkranielle
Gleichstromstimulation**

**Modification of conditioned fear response via transcranial direct
current stimulation**

Dissertation zur Erlangung des medizinischen Doktorgrades
der Graduate School of Life Sciences,
Julius-Maximilians-Universität Würzburg,
Klasse Neurowissenschaften

Vorgelegt von

Bettina Stefanie Brunhuber

aus

München

Würzburg **2020**

Eingereicht am:

Bürostempel

Mitglieder des Promotionskomitees:

Vorsitzender: Prof Dr Philip Tovote

1. Betreuer: Prof Dr Martin Herrmann

2. Betreuer: Prof Dr Jürgen Deckert

3. Betreuer: Prof Dr Paul Pauli

Tag des Promotionskolloquiums:

Doktorurkunden ausgehändigt am:

Affidavit

I hereby confirm that my thesis entitled “modification of conditioned fear response via transcranial direct current stimulation” is the result of my own work. I did not receive any help or support from commercial consultants. All sources and / or materials applied are listed and specified in the thesis.

Furthermore, I confirm that this thesis has not yet been submitted as part of another examination process neither in identical nor in similar form.

Berlin,

Place, Date

Signature

Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich an Eides statt, die Dissertation „Modifikation konditionierter Furchtreaktionen durch transkranielle Gleichstromstimulation“ eigenständig, d.h. insbesondere selbständig und ohne Hilfe eines kommerziellen Promotionsberaters, angefertigt und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

Ich erkläre außerdem, dass die Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits in einem anderen Prüfungsverfahren vorgelegen hat.

Berlin, den

Ort, Datum

Unterschrift

Inhaltsverzeichnis

INHALTSVERZEICHNIS	5
1. ANGSTERKRANKUNGEN – EPIDEMIOLOGIE, NEURONALE GRUNDLAGEN UND AKTUELLER FORSCHUNGSSTAND	8
1.1 FURCHT – EINE EVOLUTIONISTISCHE EINFÜHRUNG.....	8
1.2 ANGSTERKRANKUNGEN – FORMEN, EPIDEMIOLOGIE UND KOSTEN	9
1.3 VERHALTENSTHERAPIE ALS AKTUELLER GOLDSTANDARD IN DER THERAPIE DER ANGSTERKRANKUNGEN	11
1.4 NICHT INVASIVE HIRNSTIMULATIONSVERFAHREN IN DER THERAPIE VON ANGSTERKRANKUNGEN.....	13
1.5 DIE EXTINKTION ALS MÖGLICHER WIRKMECHANISMUS UND MODELL FÜR DIE EXPOSITIONSBEHANDLUNG.....	14
1.6 VERBESSERUNG DES EXTINKTIONSLERNENS MITTELS NICHT INVASIVER HIRNSTIMULATION	16
1.7 FRAGESTELLUNG UND FORSCHUNGSHYPOTHESEN.....	19
2. METHODEN	20
2.1 VERSUCHSDURCHFÜHRUNG	20
2.2 PROBANDENAKQUISE	21
2.3 PARADIGMA	22
2.4 MESSUNG DER HAUTLEITFÄHIGKEIT.....	23
2.5 EINSCHÄTZUNG DER GESICHTER DURCH DIE PROBANDEN.....	24
2.6 TDCS	24
2.7 AUSWERTUNG DER HAUTLEITFÄHIGKEIT UND STATISTISCHE ANALYSEN	26
3. ERGEBNISSE	28
3.1 STICHPROBENBESCHREIBUNG	28
3.2 FURCHKONDITIONIERUNG.....	29
3.2.1 <i>Hautleitfähigkeitsdaten</i>	29
3.2.2 <i>Subjektive Ratings</i>	31
3.2.3 <i>Hautleitfähigkeitsdaten</i>	33
3.3.2. <i>Subjektive Ratings</i>	35
3.3 BEEINFLUSSUNG DES ALLGEMEINEN EMOTIONALEN ZUSTANDS.....	38
3.4 VERBLINDUNG	40
3.5 NEBENWIRKUNGEN	40
4. DISKUSSION	42
4.1 REKAPITULATION UND INTERPRETATION DER TDCS EFFEKTE	42
4.2 KONDITIONIERUNGSEFFEKTE	45
4.3 WEITERE TDCS STUDIEN, DIE DEN VMPFC ALS ZIELREGION DER STIMULATION HABEN	46

4.4	STUDIEN, DIE EINE FEHLERHAFTHE AKTIVITÄT DES VMPFC IN PATIENTEN MIT ANGSTERKRANKUNGEN UNTERSUCHEN	48
4.5	BEEINFLUSSUNG DES ALLGEMEINEN EMOTIONALEN ZUSTANDS.....	49
4.6	LIMITATIONEN	50
4.6.1	<i>Stichprobe</i>	50
4.6.2	<i>Methode der tDCS</i>	51
4.6.3	<i>Kritik der Anordnung der Stimulation im Versuchsablauf</i>	53
4.7	VERBESSERUNGSVORSCHLÄGE FÜR ZUKÜNFTIGE STUDIEN	55
4.8	AUSBLICK BEZÜGLICH INTERESSANTER VERSUCHSDURCHFÜHRUNGEN IN DER ZUKUNFT UND WEITERENTWICKLUNGEN DES DURCHGEFÜHRTEN EXPERIMENTS	57
5.	KURZZUSAMMENFASSUNG	59
6.	SUMMARY	60

Abkürzungsverzeichnis

tDCS	transkranielle Gleichstromstimulation
TMS	transkranielle Magnetstimulation
rTMS	repetitive transkranielle Magnetstimulation
mPFC	medialer präfrontaler Kortex
vmPFC	ventromedialer präfrontaler Kortex
UCR	unkonditionierte Reaktion
UCS	unkonditionierter Stimulus
CS	konditionierter Stimulus
CS+	Reiz, der mit aversivem Stimulus gekoppelt wurde
CS-	Reiz, der nicht mit einem Stimulus gekoppelt wurde
CR	konditionierte Reaktion
PTBS	posttraumatische Belastungsstörung

1. Angsterkrankungen – Epidemiologie, neuronale Grundlagen und aktueller Forschungsstand

1.1 Furcht – eine evolutionistische Einführung

„Angst haben wir alle. Der Unterschied liegt in der Frage wovor.“

Der zu Zeiten des nationalsozialistischen Deutschlands aktive Schriftsteller Frank Thies, von dem obiges Zitat stammt, war mit wissenschaftlicher Forschung auf Ebene der Medizin nicht vertraut. Seine Aussage jedoch bezieht sich durchaus auf medizinische Grundlagenforschung.

Die Physiologie der Angst, welche evolutionsbedingt seit Anbeginn unserer Zeit in jedem Menschen verankert ist und welche wir auch in unseren nahen Vorfahren finden können, ist eines der wichtigsten und zugleich komplexesten Systeme im menschlichen Gehirn.

Bedenkt man, wie essentiell und überlebenswichtig Furcht und die mit ihr folgenden, automatisch ablaufenden Reflexe für unsere Vorfahren waren und für uns heute noch immer sind, überkommt uns zugleich der beklemmende Gedanke, wie schwierig, einsam und einschränkend es sein muss, wenn, so wie oben von Thies angedeutet, sich diese Furcht und alle ihre Folgen auf Lebensbereiche und Situationen ausweiten, in denen wir sie nicht als nützlich empfinden, sondern sie uns einschränkt, lähmt und von unseren Pflichten und Freuden abhalten kann, wie zum Beispiel im Falle einer Angsterkrankung.

1.2 Angsterkrankungen – Formen, Epidemiologie und Kosten

Zur Gruppe dieser Krankheitsbilder zählt man die Panikstörung, die Agoraphobie, die generalisierte Angststörung, die soziale Angststörung, so wie die spezifischen Phobien. Diese sind durch Ängste definiert, die den Menschen nicht mehr nützlich in ihrem täglichen Leben sind, sondern sie restringieren und behindern. Sei es die Furcht vor einer Spinne, die im Schlafzimmer an der Decke sitzt und den Patienten davon abhält in Ruhe einschlafen zu können, oder sei es das blanke Entsetzen vor einer kardialen Attacke, die den Menschen mit Panikstörung jedes Mal überfällt, wenn sein Herz auf Grund von äußeren oder inneren Reizen, schneller zu schlagen beginnt und die dann nur durch einen absichernden Arztbesuch, der bestätigen kann, dass kein Herzinfarkt vorliegt, wieder loszuwerden ist.

Genau hier setzt Frank Thies mit seinem Zitat an, das aktueller im Jahre 2020 nicht sein könnte: Wovor hat der Mensch Angst? Was bestimmt, wovor man sich fürchtet? Wie groß und wie wichtig lassen Menschen ihre Ängste werden? Wie viel Macht haben diese Ängste dadurch?

Die Relevanz dieser Fragen und der Thematik der Angsterkrankungen wird deutlich, wenn man sich mit der Epidemiologie dieser Krankheitsbilder beschäftigt.

In der europäischen Union leiden pro Jahr 38.2% der Bevölkerung an mindestens einer psychischen Erkrankung. Das entspricht 164.8 Millionen Menschen, von denen lediglich weniger als ein Drittel adäquat behandelt werden (Wittchen et al., 2011).

Die häufigsten Störungsbilder unter den psychischen Erkrankungen sind mit 14% Angststörungen, deren Untergruppen oben bereits genannt wurden (Wittchen et al., 2011). Diese enorm hohen Zahlen legen jedoch nahe, dass noch wesentlich mehr Menschen von solchen Krankheitsbildern betroffen sind, die nicht mit in die Statistik einfließen.

Interessant ist außerdem, dass sich diese epidemiologischen Zahlen nicht verändern, wenn man anderen Kulturkreise oder Länder betrachtet (Wittchen et al., 2011). Die Last und Größe der psychischen Erkrankungen wird noch klarer, wenn man miteinbezieht, wie hoch deren Anteil am gesamten erlebten Leiden ist: hier nehmen mentale und Erkrankungen des Gehirns mit 26.6% mehr als ein Viertel einen großen Teil ein (Wittchen et al., 2011).

Auch finanziell gesehen steht die moderne Gesellschaft mit diesem Hintergrund vor einer großen Herausforderung. 2004 lagen die Gesamtkosten von mentalen und neurologischen Erkrankungen noch bei 387 Milliarden Euro (Andlin-Sobocki, Jonsson, Wittchen, & Olesen, 2005), nur sechs Jahre später verdoppelten sich diese bereits auf 798 Milliarden Euro Kosten, von denen 37% direkte Gesundheitskosten sind, 23% nicht medizinische Kosten und 40% indirekte Kosten. Das entspricht bei Umlagerung auf die Einwohner Europas einer Durchschnittsausgabe von 5550 Euro pro Kopf.

Auch in Bezug auf die finanzielle Gesamtlast wird die Rolle der Angsterkrankungen deutlich: diese liegen auf Platz drei der teuersten Erkrankungen mit einer Summe von 74.4 Milliarden Euro Ausgaben im Jahr 2010 (Gustavsson et al., 2011).

Bei Analyse der Gründe für die Jahre verlorener Gesundheit (Disability-adjusted life years, kurz DALYS) ist zu bemerken, dass die psychischen und neurologischen Erkrankungen mit einem Anteil von 25% an allen DALYS einen hohen Anteil tragen.

Was die Beschäftigung und die Arbeit an diesen Krankheitsbildern außerdem unerlässlich macht sind ihr klassischerweise früher Beginn und chronischer Verlauf und der sich daraus ergebende Einfluss auf Ausbildung sowie Karrierelaufbahn.

Nicht zu unterschätzen sind ebenfalls die Belastung für Familie und nahe Angehörige chronisch Kranker, sowie ein großer Einflussfaktor auf den Tod, nicht zuletzt durch Suizid (Andlin-Sobocki et al., 2005).

Die moderne Medizin ist konfrontiert mit einer großen Herausforderung:

Die Prävention bedarf Verbesserung, ebenso wie möglichen Behandlungsmethoden und die Erforschung neurobiologischer Grundlagen dieser Erkrankungen, denn die Lebenszeitprävalenz an einer psychischen Störung des DSM-IV Katalogs zu erkranken, beträgt in den USA derzeit 46.6%, wobei auch hier die Angststörungen mit einem Anteil von 28.8% den größten Teil repräsentieren (Kessler et al., 2005).

1.3 Verhaltenstherapie als aktueller Goldstandard in der Therapie der Angsterkrankungen

Der Goldstandard für die Behandlung von Angsterkrankungen ist nach den S3 Leitlinien neben der medikamentösen Therapie die kognitive Verhaltenstherapie mit den Elementen der Expositionstherapie (Bandelow et al., 2014). Bei der Expositionstherapie setzt sich der Patient der pathologischen Angst aus, und verweilt in dieser, bis die Angst deutlich nachgelassen hat. Dieser Vorgang wird wiederholt durchgeführt, bis es zu keiner deutlichen Angstreaktion mehr kommt (Michael & Ehlers, 2009). Hierbei ist wichtig, dass der Patient ein plausibles Model der Erkrankung und der Expositionstherapie im Vorfeld vermittelt bekommen (Michael & Ehlers, 2009). Dieses plausible Model verdeutlicht, dass der Patient bei der Expositionstherapie sich nicht ablenken darf, sondern sich auf die aktuelle Situation und seine Angst konzentrieren soll. Durch dieses Vorgehen ist es möglich, dass der Patient eine neue Lernerfahrung macht: die von ihm gefürchtete Konsequenz tritt nicht ein.

Eine häufige Befürchtung bei der Panikstörung ist zum Beispiel, dass die Angst während einer Panikattacke ins unermessliche ansteigt, und nicht endet. In der Expositionstherapie wird in der Vermittlung des plausiblen Krankheitsmodells erklärt, wie es beim Zusammenspiel von Symptomen, Verhalten, Gedanken zu einem Teufelskreis der Angst kommen kann, und so die Panikattacke getriggert wird. Im Weiteren wird erläutert, dass der Körper diese Reaktion nach einer gewissen Zeit von alleine herunterreguliert, wenn ein Maximum erreicht wurde. Dies muss der Patient nun direkt erleben, zum Beispiel im Rahmen einer Expositionstherapie.

Die kognitive Verhaltenstherapie ist bereits für viele Patienten sehr effektiv (Carpenter et al., 2018), jedoch finden sich ebenfalls Studien, die eine ungenügende Effektivität der kognitiven Verhaltenstherapie als Ergebnis zeigen. In der Studie von Gloster et al. (Gloster et al., 2011) konnte bei Patienten mit einer Panikstörung nur in 60% der behandelten Fälle eine ausreichende Therapieresponse erreicht werden, weshalb eine Verbesserung der Effektivität der Therapie unbedingt notwendig ist. Ein Baustein hierzu sind Studien, welche die neurobiologischen Wirkmechanismen einer erfolgreichen Psychotherapie untersuchen (Kircher et al., 2013; Lueken et al., 2013). In einer neueren Studie (Yang et al., 2020) konnte zum Beispiel gezeigt werden, dass Patienten mit einer Panikstörung ein verzerrtes semantisches Netzwerk aufweisen, welches sich durch die kognitive Verhaltenstherapie normalisiert. In anderen Studien wird experimentell überprüft, welchen Einfluss die Atmung während einer Expositionssitzung auf den Therapieerfolg hat (Shiban et al., 2017), oder ob es effektiver ist, die Exposition in verschiedenen Kontexten durchzuführen (Shiban, Schelhorn, Pauli, & Muhlberger, 2015).

Auf Grund dieser Erkenntnisse ergeben sich zahlreiche Forschungsschwerpunkte mit Fokus auf Weiterentwicklung und Verbesserung psychotherapeutischer Methoden, sowie Untersuchungen über Kombination verschiedenen Behandlungsmethoden wie beispielsweise Verhaltenstherapie kombiniert mit Psychopharmakotherapie oder Kombinationen mit verschiedenen experimentellen Verfahren, wie den nichtinvasiven Hirnstimulationsverfahren (Herrmann, Cybinski, Unterecker, Deckert, & Polak, 2019), welche besonders im Folgenden weiter erläutert werden.

1.4 Nicht invasive Hirnstimulationsverfahren in der Therapie von Angsterkrankungen

Die nicht invasive Hirnstimulation hat sich in den letzten Jahren als effektiv in der Behandlung verschiedener neuropsychiatrischer Symptome erwiesen (Lefaucheur et al., 2020; Lefaucheur et al., 2017). Unter nicht invasiven Hirnstimulationsverfahren lassen sich zwei weit verbreitete Methoden subsummieren. Die transkranielle Magnetstimulation (TMS) und die transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS). Hierbei wird bei der repetitiven transkraniellen Magnetstimulation (rTMS) ein über die Zeit variierendes Magnetfeld induziert, welches die Schädelkalotte durchdringen kann, und im Kortex einen Stromfluss induziert. Hierdurch kann neuronale Aktivierung induziert werden (Lefaucheur et al., 2014). Bei der tDCS wird ein schwacher elektrischer Strom über dem Kopfhautbereich über mehrere Minuten appliziert. Der Strom fließt hierbei zwischen der Anode zur Kathode, dies moduliert das Ruhemembranpotential der Neuronen und beeinflusst so die kortikale Erregbarkeit (Nitsche & Paulus, 2000).

Im Bereich der Angsterkrankungen gibt es zahlreiche Studien (Ruffini et al., 2009; Winkelbeiner et al., 2018) und Reviews (Berlim & Van Den Eynde, 2014; Li, Wang, Li, & Xiao, 2014; Zwanzger, Fallgatter, Zavorotnyy, & Padberg, 2009) die einen positiven Effekt der rTMS in der Behandlung von Angsterkrankungen berichten. Auch für die tDCS gibt es zahlreiche Untersuchungen, die einen positiven Effekt einer tDCS bei Patienten mit Zwangserkrankungen (Brunelin et al., 2018; D'Urso, Mantovani, Patti, Toscano, & de Bartolomeis, 2018; Palm et al., 2017; Winkelbeiner et al., 2018) aufzeigen konnten.

Allerdings sind die erreichten Effektgrößen bei der alleinigen Anwendung von Hirnstimulationsverfahren nicht überzeugend und auch die Frage nach der optimalen Stimulationslokalisation konnte bisher nicht beantwortet werden. Daher liegt es nahe zu untersuchen, ob mittels nicht invasiver Hirnstimulation relevante Lernprozesse in der Psychotherapie verstärkt werden können. In einem Systematischen Review (Herrmann, Cybinski, et al., 2019) konnten Herrmann und Kollegen vier Studien

(Herrmann et al., 2017; Isserles et al., 2013; Kozel et al., 2018; Osuch et al., 2009) identifizieren, die eine nicht invasive Hirnstimulation in Kombination zur Psychotherapie bei Angsterkrankungen eingesetzt haben. Alle vier Arbeiten verwendeten die TMS Methode, und drei der vier Arbeiten therapierten Patienten mit posttraumatischer Belastungsstörung (PTBS) (Isserles et al., 2013; Kozel et al., 2018; Osuch et al., 2009). Zwei Arbeiten (Herrmann et al., 2017; Isserles et al., 2011) überprüften die Hypothese ob eine expositionsbasierte Therapie mittels rTMS in ihrer Effektivität verbessert werden kann. Da der mediale Präfrontalkortex (mPFC) hierbei eine wesentliche Rolle spielt (Guhn et al., 2014; Milad & Quirk, 2002) fokussierten beide Studien darauf, diesen zu stimulieren. Im Mittel zeigte das systematische Review (Herrmann, Cybinski, et al., 2019), dass eine Hirnstimulation mittels rTMS während einer Expositionstherapie einen zusätzlichen Therapieerfolg bewirkt, mit einem mittleren bis großen Effekt von $f = 0.32$. Wie oben schon angedeutet, scheint eine Verbesserung des Extinktionslernens bei der Expositionstherapie ein Wirkmechanismus der Hirnstimulation zu sein (Marin, Camprodon, Dougherty, & Milad, 2014). Im Weiteren sollen nun die bisherigen Arbeiten aufgeführt werden, die eine Verbesserung des Extinktionslernens mittels nicht invasiver Hirnstimulation erreichen konnten. Zuvor wird aber noch das Extinktionslernen als möglicher Wirkmechanismus und Modell für die Expositionsbehandlung erläutert.

1.5 Die Extinktion als möglicher Wirkmechanismus und Modell für die Expositionsbehandlung

Ein wichtiger Lernprozess, der als Grundlage für die Expositionstherapie diskutiert wird, ist die Furchtextinktion (Craske, Treanor, Conway, Zbozinek, & Vervliet, 2014). In der Furchtkonditionierung wird zunächst ein neutraler Reiz mit einem aversiven Reiz gekoppelt (UCS) und so eine unkonditionierte Reaktion (UCR) ausgelöst. Der Proband lernt diese Assoziation und somit wird der zunächst neutrale Reiz zum konditionierten Stimulus (CS), der eine jetzt konditionierte Reaktion (CR) auslösen kann. Bei der differentiellen Furchtkonditionierung wird ein Reiz mit einem aversiven Reiz gekoppelt, dieser wird im weiteren als CS+ bezeichnet, während ein anderer Reiz entweder mit einem neutralen Reiz oder keinem Reiz gekoppelt wird. Dieser

Reiz wird im Weiteren als CS- bezeichnet, und stellt ein Sicherheitssignal dar (Lonsdorf et al., 2017). Nach diesem Prozess der Furchtkonditionierung kann die Furchtextinktion durchgeführt werden, in der die konditionierten Stimuli wiederholt präsentiert werden, allerdings ohne eine nachfolgende UCS Präsentation. Die Assoziation zwischen CS+ und UCS schwächt sich ab, und die CR nimmt ab. Der Proband lernt dabei, dass der CS+ nicht mehr die Präsentation eines UCS vorhersagen kann. Da auch bei der Expositionstherapie der Patient lernt, dass der angstauslösende Stimulus nicht mit dem Eintreten der gefürchteten Konsequenz einhergeht, wurde das Extinktionslernen als Modell für den Wirkmechanismus der Expositionstherapie diskutiert. Neuere theoretische Annahmen, wie die „Inhibitory Learning Theory“ (Craske et al., 2008) legen nahe, dass beim Extinktionslernen eine neue Lernerfahrung gemacht wird, die die ursprüngliche Assoziation zwischen CS+ und UCS hemmt, es aber zu keiner Löschung dieser Assoziation kommt.

Verschiedene Studien an Patienten mit einer Diagnose aus dem Spektrum der Angsterkrankungen zeigen, dass dieser Inhibitionsprozess bei diesen Patienten gestört ist (Nunez, Gregory, & Zinbarg, 2017). Ein möglicher Mechanismus könnte eine fehlerhafte Regulation der Amygdala durch den ventromedialen Präfrontalkortex (vmPFC) sein (Lissek et al., 2005).

1.6 Verbesserung des Extinktionslernens mittels nicht invasiver Hirnstimulation

In einem kürzlich erschienenen systematischen Review (Herrmann, Mühlberger, Ehlis, Deckert, & Polak, 2019) konnten sieben Arbeiten zusammengefasst werden, die eine Verbesserung des Extinktionslernens durch nicht-invasive Hirnstimulation untersuchen. Interessanterweise sind hierbei nur zwei Arbeiten mit der Methode der rTMS, aber 5 Arbeiten mit der Methode der tDCS zusammengefasst. Die beiden Arbeiten mit rTMS stimulieren beide den vmPFC, wobei die eine Arbeit direkt den medialen präfrontalen Kortex stimuliert (Guhn et al., 2014), während die zweite Arbeit über eine mit dem vmPFC funktionell gekoppelte Lokalisation des linken Präfrontalkortex arbeitet (Raij et al., 2018). Beide Arbeiten zeigen eine Verbesserung der Furchtextinktion in der verum stimulierten Gruppe im Vergleich zu sham stimulierten Kontrollgruppe. Die Arbeiten mit tDCS sind etwas widersprüchlicher. In der einzigen Arbeit, die das Extinktionslernen am selben Tag wie die das Furchtlernen untersucht, zeigen Dittert und Kollegen (Natalie Dittert, Huettner, Polak, & Herrmann, 2018), dass eine bilaterale Stimulation über den Elektrodenpositionen F7 und F8 die physiologischen Reaktionen der Hautleitfähigkeit während der Extinktion beeinflusst. Die Differenzierung zwischen CS+ und CS- verringert sich in der verum stimulierten Gruppe im Vergleich zur sham stimulierten Gruppe. Allerdings bedingt das eintägige Studiendesign, dass dieser Effekt auch durch eine Modulation der Furchtkonsolidierung begründet sein kann (Abend & van 't Wout, 2018), wie es auch schon in einer früheren Studie gezeigt werden konnte (Asthana et al., 2013). In einer weiteren Arbeit, die eine fronto-occipitale Stimulationsanordnung verwendet hat (Abend et al., 2016) wurde statt einer Verbesserung der Furchtextinktion eine verstärkte Reaktion auf den CS+ induziert. In der Studie von Ganho und Kollegen bewirkte eine Stimulation des rechten dorsolateralen Präfrontalkortex (mit dem kontralateralen Mastoid als Referenzelektrode) (Ganho-Avila et al., 2019) keine Veränderung der Furchtextinktion. Die für diese Arbeit relevanten Voruntersuchungen wurden um die

Arbeitsgruppe von van 't Wout publiziert (van 't Wout et al., 2017; van 't Wout et al., 2016).

Die Stimulationselektroden werden in diesen Arbeiten an der Elektrodenposition AF3 (Anode) und dem kontralateralen Mastoid (Kathode) angebracht, um so nach Angaben der Autoren eine Stimulation des vmPFC zu erreichen. In der ersten Arbeit der Arbeitsgruppe (van 't Wout et al., 2016) findet zunächst eine Furchtkonditionierung an gesunden Probanden statt, am zweiten Tag erfolgt eine tDCS kombiniert mit dem Extinktionslernen. Wichtig zur Interpretation der Ergebnisse ist zu erwähnen, dass die Furchtkonditionierung auf zwei CS+ erfolgte. In der Extinktionsphase wurde zunächst der eine CS1+ und im zweiten Block der zweite CS2+ gelöscht. Eine Gruppe von Probanden erhielt die tDCS während der Extinktion von CS1+, die andere Gruppe erhielt die tDCS auf die Extinktion von CS2+. Die tDCS Effekte konnten dann allerdings nur während der Extinktion nach dem eigentlichen tDCS Block gefunden werden, sodass unklar blieb, ob es sich um einen echten Effekt auf das Extinktionslernen handelte. In der nachfolgenden Studie der Arbeitsgruppe (van 't Wout et al., 2017) wurden nun Patienten mit einer PTBS untersucht. Auch diese Patienten durchliefen eine Furchtkonditionierung und eine Extinktion samt tDCS, diesmal jedoch am gleichen Tag. Am zweiten Tag wurde die Extinktionsleistung erneut erfasst. Die tDCS erfolgte am ersten Tag, bei einer Gruppe während der Extinktion, in der anderen Gruppe nach der Extinktion. Am ersten Tag zeigten sich diesmal kein Effekt der tDCS (in der Gruppe, in der die tDCS direkt während des Extinktionslernens appliziert wurde). In der Gruppe, die die tDCS nach der Extinktion erhielt, waren die Reaktionen am nächsten Tag auf CS+ tendenziell geringer. Die Autoren schließen aus ihren beiden Arbeiten, dass die Anwendung dieser Elektrodenpositionierung eine sinnvolle Möglichkeit darstellt, das Extinktionslernen positiv zu beeinflussen und schlagen dann in einer weiteren Machbarkeitsstudie vor, diese tDCS Stimulation in Kombination mit einer Expositionstherapie in virtueller Realität bei Patienten mit PTBS umzusetzen (van 't Wout, Shea, Larson, Greenberg, & Philip, 2019). Vor einem solchen Schritt der Umsetzung der Laborergebnisse in eine Therapiestudie wäre es aber wichtig, die bisherigen Ergebnisse zu replizieren und genauer zu verstehen. Ausgehend von der ersten Studie an gesunden Probanden (van 't Wout et al., 2016) ist unklar, ob die Stimulation über den Elektrodenpositionen AF3 (Anode) und dem kontralateralen Mastoid (Kathode) eine Verbesserung des Extinktionslernen bewirken kann. Die

zweite Studie (van 't Wout et al., 2017) mit PTBS Patienten widerspricht der ersten Studie und sieht keinen direkten Effekt auf das Extinktionslernen, aber einen nicht signifikanten Hinweis auf eine verbesserte Konsolidierung des Extinktionsgedächtnisses. Daher soll in dieser Arbeit überprüft werden, ob die in den Arbeiten von van 't Wout verwendete Elektrodenposition (van 't Wout et al., 2017; van 't Wout et al., 2016; van 't Wout et al., 2019) eine Verbesserung des Extinktionslernens bewirkt.

1.7 Fragestellung und Forschungshypothesen

Die Fragestellung der Arbeit ist, ob eine anodale Stimulation über AF3 mit der Kathode über dem kontralateralen Mastoid das Extinktionslernen moduliert. Hier soll sowohl die subjektive als auch die peripherphysiologische Ebene, wie in den Arbeiten von van 't Wout, betrachtet werden (van 't Wout et al., 2017; van 't Wout et al., 2016; van 't Wout et al., 2019). Die subjektive Ebene umfasst die Ratings der CS, mit einem Arousal und einem Valenz Rating. Auf der peripherphysiologischen Ebene wird die Hautleitfähigkeitsreaktion (elektrodermale Aktivität = EDA) gemessen. Um die zeitliche Dynamik während der Extinktion differenziert zu betrachten, werden die Extinktionstrials in frühe und späte Extinktionstrials unterteilt, und die Analysen getrennt für beide Zeitabschnitte durchgeführt.

Hypothesen:

- 1) In der verum stimulierten Gruppe im Vergleich zur sham stimulierten Gruppe zeigt sich ein stärkerer Abfall der Hautleitfähigkeit auf CS+ in Relation zu CS- von der Akquisitionsphase zur Extinktionsphase.
- 2) In der verum stimulierten Gruppe im Vergleich zur sham stimulierten Gruppe zeigt sich ein stärkerer Abfall des Arousalratings auf CS+ in Relation zu CS- von der Akquisitionsphase zur Extinktionsphase.
- 3) In der verum stimulierten Gruppe im Vergleich zur sham stimulierten Gruppe zeigt sich eine Verbesserung des Valenzratings auf CS+ in Relation zu CS- von der Akquisitionsphase zur Extinktionsphase.

2. Methoden

2.1 Versuchsdurchführung

Alle untersuchten Personen wurden vor der Teilnahme um ihr Einverständnis gebeten und stimmten der Verarbeitung ihrer Daten und deren Veröffentlichung schriftlich zu. Die Studie wurde von der Ethikkommission der medizinischen Fakultät des Universitätsklinikums Würzburg genehmigt (Votum 226/11) und steht im Einklang mit den Bestimmungen der Deklaration von Helsinki von 2014 der *World Medical Association* (WMA).

Zu Beginn der Studie wurden die Ein- und Ausschlusskriterien durch die Versuchsleiterin überprüft und die Probanden füllten mehrere Fragebögen aus, welche Angaben zu ihrer Person, zu ihrer Händigkeit (Edinburgh handedness inventory (EHI) (Oldfield, 1971)), zu ihrem Befinden innerhalb der letzten 12 Monate (Positive and Negative Affect Scale, PANAS, deutsche Version Krohne, Egloff, Kohlmann und Tausch (1996)), zur Bestimmung des Angstsensitivität (deutsche Übersetzung des Anxiety Sensitivity Index 3 (Taylor et al., 2007) von Kemper, Ziegler, and Taylor (2009)), der depressiven Symptomatik (Allgemeine Depressions-Skala (ADS-k) (Hautzinger, Bailer, Hofmeister, & Keller, 2003)) und zur Einschätzung der allgemeinen Ängstlichkeit der Probanden (State-Trait-Angstinventar (Laux, Glanzmann, Schaffner, & Spielberger, 1981)) erfassten.

Das im Anschluss beschriebene Experiment wurde den Probanden und Probandinnen mit Hilfe des Programms Presentation® (Version 16.5, Neurobehavioral Systems, Berkeley, CA) auf einem Bildschirm in einer Versuchskabine im Labor der Arbeitsgruppe für Psychophysiologie und funktionelle Bildgebung im Universitätsklinikum Würzburg dargeboten. Die Versuchskabine war akustisch abgeriegelt, sodass keine Geräusche von außerhalb der Kabine zum Teilnehmer der Studie während ihrer Durchführung durchdringen konnten. In der Kabine war es bis auf die Helligkeit, die vom Präsentationsbildschirm ausging, vollkommen abgedunkelt. Die Teilnehmer wurden gebeten sich möglichst bequem auf den vorhandenen Stuhl zu setzen, sich so wenig wie möglich zu bewegen und

den Blick auf die Mitte des Bildschirms zu richten, auf dem im Anschluss das Experiment zu sehen war.

Alle Versuchsteilnehmer waren zur Messung der entsprechenden physiologischen Parameter, die im weiteren Verlauf noch genauer erörtert werden, an entsprechende Geräte angeschlossen und wurden instruiert, mit ihrer rechten Hand per Tastatur durch das Experiment zu navigieren. Außerdem sollten die Teilnehmer am Ende der Untersuchung schätzen, ob sie sich in der Stimulationsgruppe oder in der Scheinstimulationsbedingung befunden hatten.

2.2 Probandenakquise

Für eine ausreichende Vorhersagekraft (Power) (80% mit einem alpha-Fehler von 5%) wurden a priori eine Fallzahlberechnung durchgeführt. Erwartet wurde ein kleiner Effekt von $f = 0.18$, daraus ergab sich eine Stichprobengröße von 24 Personen je Gruppe. Die Berechnungen wurden mit G*Power3 durchgeführt (Faul, Erdfelder, Lang, & Buchner, 2007).

Die Probanden wurden aus dem Bekanntenkreis der Doktorandin, mit Hilfe einer Online-Anzeige auf der Internetseite wuewowas.de, durch einen E-Mail-Aufruf über den Versuchspersonenstunden-Verteiler der Fachschaft für Psychologie in Würzburg, sowie durch Appelle auf der socialmedia Plattform Facebook ausgewählt. Den Probanden wurde eine Aufwandsentschädigung von 10 Euro pro Stunde gezahlt. Sie wurden stratifiziert nach Geschlecht den beiden Behandlungsgruppen (reale oder sham tDCS) randomisiert zugeteilt.

Auf Grund von speziellen Ein- und Ausschlusskriterien der tDCS wurden die Teilnehmer vor einer Zusage durch die Versuchsleiterin separat entweder am Telefon oder persönlich zu diesen Kriterien befragt. Es durften keine schwangeren oder stillenden Frauen, sowie Menschen mit starker Platzangst, körperlichen Erkrankungen, Herzschrittmachern, Cochlea-Implantaten, Aneurysma-Clips, Aneurysma-Coils, Infusionspumpen oder vorherigen Schädelhirnverletzungen sowie vergangenen Kopfoperationen teilnehmen. Hinzu kamen der Ausschluss von Probanden mit vormaligen Hörstürzen oder epileptischen Anfällen, sowie von Personen, die gegenwärtig oder zu vergangenen Zeitpunkten Psychopharmaka

einnehmen oder bereits eingenommen haben oder Betroffene neurologischer sowie psychiatrischer Erkrankungen gegenwärtig und zu vergangenen Zeitpunkten. Die weiblichen Versuchsteilnehmer sollten, sofern sie orale antikontrazeptive Hormonpräparate (i.e. „die Pille“) einnehmen, zu der Zeit am Versuch teilnehmen, zu der die Tabletten Hormone enthalten, um einen negativen Einfluss von fehlenden Estrogenspiegeln auf das Lernverhalten zu vermeiden (Milad et al., 2010).

2.3 Paradigma

Als konditionierte Stimuli wurden zwei verschiedene farbige Portraitfotografien weiblicher Gesichter in vergleichbarem Alter, mit neutralem Gesichtsausdruck, von vorne getroffen und verdeckter Kleidung verwendet (03F, 10F aus dem *NimStim Face Stimulus Set*; Tottenham et al., 2009), welche mit Hilfe der Software *Presentation* auf einem Computer-Bildschirm (Fujitsu Siemens) dargestellt wurden. Die beiden Darstellerinnen wurden je Versuchsperson randomisiert als CS+ oder CS- verwendet. In Anlehnung an das Paradigma von Lau et al. (2008) folgte der CS+ Darstellung (neutraler Gesichtsausdruck) unmittelbar ein ängstlicher Gesichtsausdruck, der mit einem aversiven Schrei (Dauer: 1,5s; Lautstärke: 95dB; Nr. 276 aus dem IADS; Bradley & Lang, 1999) gekoppelt wurde. Die Verstärkungsrate betrug 80%. Die aversiven Töne wurden über Kopfhörer präsentiert. Die Bilder wurden für jeweils 6s Sekunden mit einer Interstimulusintervall (weißes Fixationskreuz auf schwarzem Hintergrund für eine variierende Dauer zwischen 9 und 12 Sekunden) gezeigt.

Im Versuchsablauf wurden die beiden Darstellerinnen zunächst 4-mal präsentiert (Habituationsphase), damit sich die Probanden an die Stimuli gewöhnen konnten. In der Akquisitionsphase wurden CS+ und CS- jeweils 12-mal präsentiert. Anschließend wurde die tDCS gestartet, und 10 Minuten später wurde mit der Extinktionsphase begonnen, in der CS+ und CS- wieder jeweils 12-mal, jedoch ohne UCS Präsentation, gezeigt wurden.

2.4 Messung der Hautleitfähigkeit

Die Veränderungen in der Hautleitfähigkeit, welche durch leichtes Schwitzen an der Handinnenseite bedingt sind und für Sympathikusaktivität (und somit für Aufregung) sprechen, wurden durch zwei Ag/AgCl-Elektroden mit einem Durchmesser von 8 mm mit einer angelegten Spannung von 0.5 V aufgezeichnet. Die darunter befindliche Haut darf nicht gepeelt werden, die Probanden und Probandinnen wurde aber vor Versuchsbeginn gebeten sich die Hände ohne Seife zu waschen, um die Leitfähigkeit zu verbessern.

Die erste Elektrode wurde am linken Thenarballen und die Zweite am linken Hypothenarballen durch selbstklebende Aufsätze für Elektroden befestigt und zuvor mit Elektrodenleitgel (TD-246 Isotonic Electrolyte Paste, Easycap GmbH, Herrsching) befüllt. Die Messwerte wurden mit Hilfe des Brainamp ExG MR Verstärker (Brain Products GmbH, Deutschland) und der Software Brainvision Recorder (Brain Products GmbH, Deutschland) aufgezeichnet. Es wurde eine Abtastfrequenz von 500Hz angewandt und mit einem Gradienten von 25 [mV/ μ S] in Mikrosiemens (μ S) umgewandelt abgespeichert. Vor der Messung wurden die Probanden gebeten, tief ein- und auszuatmen um eine ordnungsgemäße Hautleitfähigkeitsreaktion zu überprüfen.

2.5 Einschätzung der Gesichter durch die Probanden

Um Veränderungen in der emotionalen Wahrnehmung von Probanden der Gesichter auch auf der subjektiven Ebene zu messen, wurden die Teilnehmer an mehreren Stellen des Experiments (nach der Habituation, der Akquisition und der Extinktion) um ihre subjektive Bewertung der Stimuli auf den Dimensionen Valenz und Arousal über eine visuelle Analogskala gebeten. Die Bewertung erfolgte auf einer Skala von 1 bis 9. Auf der Valenzskala war der Wert 1 mit sehr unangenehm verankert und 9 mit sehr angenehm. Auf der Arousal Skala war der Wert 1 mit sehr ruhig und der Wert 9 mit sehr erregend verankert. Die Probanden wurden vor Versuchsbeginn mit diesen Ratings durch Erklärung der Versuchsleiterin vertraut gemacht und instruiert sich relativ zügig zu entscheiden und sich auf ihr erstes Gefühl zu verlassen und diesen Wert zu wählen. Es wurde darauf hingewiesen, dass keine richtige oder falsche Antwort möglich war, sondern es vielmehr um den intuitiv zuerst in den Sinn kommenden Gedanken ginge. Zusätzlich zu den bereits genannten Ratings wurden die Versuchspersonen nach der Habituation, der Akquisition und der Extinktion nach dem Zusammenhang zwischen Bildpräsentation und aversiven Ton gefragt. Die Probanden sollten die Wahrscheinlichkeit von 0 bis 100% angeben.

2.6 tDCS

Auf Grundlage der im Einleitungstext erläuterten Vorstudie von van 't Wout et al. (2016) wurden die tDCS Elektroden auf der Elektrodenposition AF3 (Anode, linker präfrontaler Kortex zwischen FP1 und F3) und dem rechten Mastoid gewählt (Kathode). Die Elektrodenposition AF3 entspricht der Position im 10-20 EEG System von Jasper (1957). Zu Validierung der zu stimulierenden Region des vmPFC wurde die Platzierung der Stimulationselektroden mit der Software HD-Explore von Soterix Medical 3.2 (HD-Explore Soterix Medical Inc.) überprüft (siehe Abbildung1).

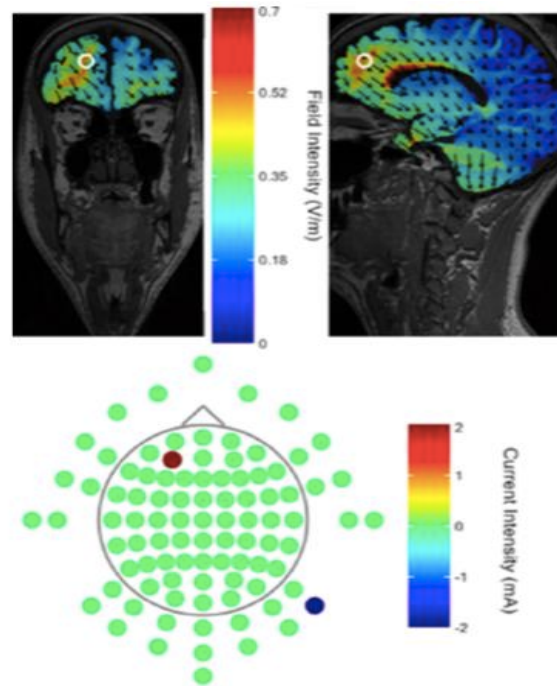


Abbildung 1 Darstellung der Anordnung der tDCS-Elektroden und des so stimulierten Hirnareals in Soterix. Der Rote Punkt entspricht der anodalen Elektrode, der blaue Punkt entspricht der kathodalen Elektrode; bei Durchführung der Stimulation wie dargestellt findet sich der stärkste Stromfluss im roten/gelb gezeichneten Kortexareal im medialen Präfrontalen Kortex.

Beide Hautstellen, an denen die tDCS Elektroden angebracht wurden, wurden vor dem Versuch mit der Peelingpaste Nuprep Skin Prep Gel (von Weaver & Company, Aurora, CO, USA) von alten Hautzellen befreit. Beide tDCS Elektroden (ca. 3.8 x 3.8 cm) wurden gleichmäßig mit Ten20-Leitpaste (Waever and Company, Colorado, USA) bestrichen, welche einen selbstklebenden Effekt hat, der es erleichtert die Elektroden am Probanden zu befestigen. Um die empfohlene maximale Stromdichte von 0.1 mA/cm^2 (um Hautirritationen zu vermeiden) nicht zu überschreiten wurde eine Stromstärke von 1.5. mA angewendet. Der Widerstand während der Messung lag unter $5 \text{ k}\Omega$. Die Stimulation der Teilnehmer erfolgte mit dem DC-Stimulatorgerät von Neuroconn (DC-Stimulator-Plus, Neuroconn GmbH, Ilmenau, Deutschland) über einen Zeitraum von 20 Minuten. Diese verteilten sich auf eine 10-minütige Ruhephase unmittelbar vor der Extinktionsphase, während der die Probanden gebeten wurden möglichst ruhig und entspannt in der Versuchskabine zu sitzen und abzuwarten, sowie auf den gesamten Extinktionsversuchsteil, der direkt an die Ruhephase angeschlossen war.

Die Zuordnung der Probanden auf die beiden Gruppen Stimulationsgruppe und Gruppe mit Scheinstimulation erfolgte rein zufällig im Sinne einer doppel-blind randomisierten Studie. Der Neuroconn-Stimulator erfragt vom Versuchsleitenden vor Experimentbeginn einen sechsstelligen Zahlencode, durch welchen festgelegt wird, in welcher der beiden Gruppen sich der Versuchsteilnehmer befindet. Die Versuchsleiterin wusste zu keinem Zeitpunkt vor dem Experiment in welcher Gruppe sich die Teilnehmer befinden werden.

Die Stromstärke wurde jeweils in den ersten und in den letzten zehn Sekunden der Stimulation durch das Gerät auf 1.5 mA gesteigert, beziehungsweise am Ende der Zeit wieder innerhalb von zehn Sekunden auf 0mA gesenkt. In der sham-Bedingung steigerte das tDCS-Gerät lediglich zu Beginn der Ruhephase einmal die Stimulationsamplitude von null auf 1.5 mA innerhalb zehn Sekunden und reduzierte dann den Strom wieder. Da Probanden die Steigerung des Stromflusses als leichtes Kribbeln auf der Haut unter den Elektroden spüren können (Antal et al., 2017) wurde dieses Verfahren zur Aufrechterhaltung der Verblindung der Probanden vom Hersteller vorgesehen.

2.7 Auswertung der Hautleitfähigkeit und statistische Analysen

Die aufgezeichneten Hautleitfähigkeitsdaten wurden in Brain Vision Analyser (Version 2.1) zunächst eingelesen, und mit einem high cutoff Filter von 1 Hz von hochfrequenten Anteilen befreit. Anschließend wurde die Aufnahmefrequenz von 500 Hz auf 10 Hz reduziert, und die Daten für die weitere Verarbeitung in Matlab kompatible Dateien exportiert. Die Daten wurden anschließend in der Software Ledalab (Version 3.4.9.) importiert (Abend et al., 2016), mit einem Gaussfilter der Breite 2 Sekunden geglättet, und eine kontinuierliche Dekompositionsanalyse (CDA) durchgeführt (Benedek & Kaernbach, 2010). Für die Optimierung wurden 6 unterschiedliche Anfangswerte für die Analyse verwendet. Die Ergebnisse wurden in einem Zeitfenster zwischen 1 und 4.5 Sekunden je Marker bestimmt. Werte unter einem Mindestwert von 0.1 μ S wurden als Nullresponse definiert und als 0 exportiert. Zur weiteren Analyse wurde die Summe der Amplituden (Ledalab Variable AmpSum)

im oben bestimmten Zeitfenster verwendet. Zur Normalisierung der Daten wurden die einzelnen Werte (+1) logarithmiert, und je Markerklasse (CS+ und CS- in der Habituation, der Akquisition und der Extinktion) der Mittelwert bestimmt. Bei der Extinktion wurden die ersten 6 Durchgänge der frühen Extinktion, die folgenden 6 Durchgänge der späten Extinktion zugeordnet. Die weiteren Berechnungen wurden mit SPSS (Version 25, IBM SPSS Statistics, New York) durchgeführt.

3. Ergebnisse

3.1 Stichprobenbeschreibung

Von allen zuvor erhobenen Versuchspersonen (N= 86) wurden nur diejenigen Probanden weiter in die Ergebnisberechnung eingeschlossen, welche laut Definition nach Absolvierung des Akquisitionsdurchgangs überzeugende Konditionierungsreaktion auf ihre zu erlernenden Stimuli zeigten. Dies wurde wie folgt definiert: Die Hautleitfähigkeitsreaktion beim Betrachten des konditionierten Stimulus (CS+) musste während der Akquisition höher sein als die Hautleitfähigkeitsreaktion bei Betrachtung des CS-.

Dies war bei 46 Probanden der Fall; 19 Probanden gehörten der verum tDCS Gruppe an (8 Männer, 11 Frauen), 27 der Sham tDCS Gruppe (14 Männer, 13 Frauen). Die Geschlechterverteilung unterschied sich nicht zwischen den beiden Stimulationsgruppen ($\chi^2=0.43$; $df=1$; $p = 0.52$). Auch in den weiteren erhobenen Variablen zeigt sich kein Gruppenunterschied zwischen der verum und sham behandelten Stichprobe (siehe Tabelle 1).

Tabelle 1: Stichprobenbeschreibung

		verum	sham	Statistik		
		M ± sd	M ± sd	t	df	p
Alter		23,9 ± 2,6	25,6 ± 4,4	-1,54	44	0,13
ASI3	Gesamt	15,9 ± 8,9	16,2 ± 10,8	-0,08	44	0,94
	Somatisch	4,9 ± 4,7	5,0 ± 4,4	-0,01	44	0,99
	Sozial	7,2 ± 4,3	8,3 ± 4,8	-0,79	44	0,44
	Kognitiv	3,8 ± 3,2	2,9 ± 3,5	0,86	44	0,40
ADS-k		8,3 ± 5,1	6,2 ± 4,4	1,51	44	0,14
STAI	Trait	34,5 ± 9,4	32,0 ± 7,3	1,02	44	0,31
PANAS	positiv	34,2 ± 5,1	36,7 ± 5,5	-1,59	44	0,12
	negativ	15,2 ± 3,6	17,4 ± 5,5	-1,50	44	0,14

PANAS = Positive and Negative Affect Scale, Trait Version, Krohne, Egloff, Kohlmann und Tausch (1996) ASI3 = *Anxiety Sensitivity Index 3* (Taylor et al., 2007), ADS-K = Allgemeine Depressions-Skala (Hautzinger et al., 2003), STAI = *State-Trait-Angstinventar* Trait Version (Laux et al., 1981)).

3.2 Furchtkonditionierung.

3.2.1 Hautleitfähigkeitsdaten

Zur Analyse der Furchtkonditionierung wurde eine Varianzanalyse mit Messwiederholung gerechnet mit den Zwischensubjektfaktor tDCS Gruppe (verum, sham), dem Innersubjektfaktor Bedingung (CS+, CS-) und dem Faktor Zeit (Habituation, Akquisition).

Die Ergebnisse zeigen einen signifikanten Haupteffekt Bedingung ($F[1,44] = 13,4$; $p < 0,001$; $\eta_p^2 = 0,23$) und einen signifikanten Interaktionseffekt Zeit x Bedingung ($F[1,44] = 5,7$; $p < 0,05$; $\eta_p^2 = 0,12$). Die restlichen Haupteffekte und Interaktionseffekte werden nicht signifikant (Haupteffekt Zeit: $F[1,44] = 0,05$; $p = 0,83$; $\eta_p^2 = 0,001$; Haupteffekt Gruppe: $F[1,44] = 0,01$; $p = 0,91$; $\eta_p^2 = 0$; Interaktionseffekt Zeit x Gruppe: $F[1,44] = 0,11$; $p = 0,75$, $\eta_p^2 = 0,002$; Interaktionseffekt Bedingung x

Gruppe: $F[1,44] = 2,8$; $p = 0.10$, $\eta_p^2 = 0,06$; Interaktionseffekt Zeit x Bedingung x Gruppe: $F[1,44] = 0,62$; $p = 0.44$; $\eta_p^2 = 0,01$).

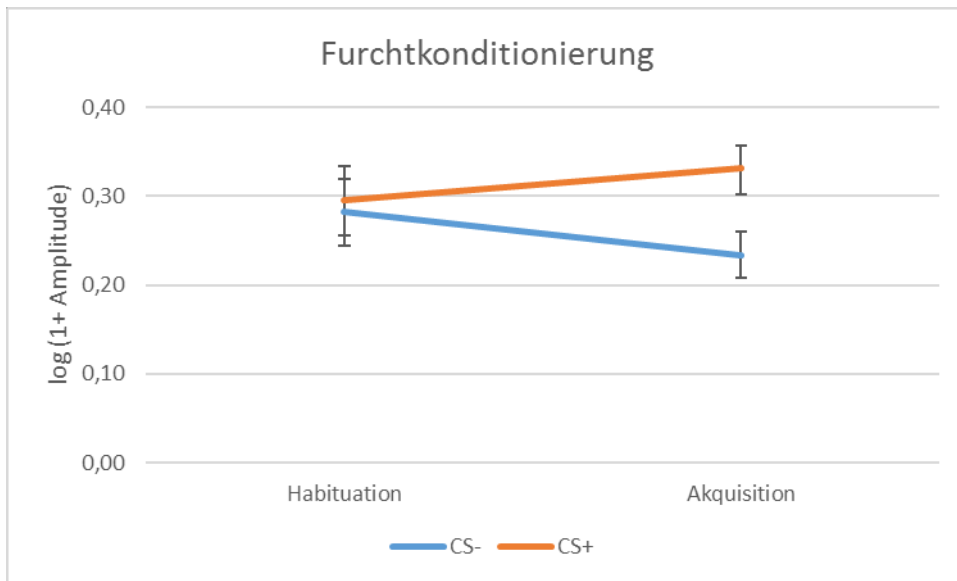


Abbildung 2. Dargestellt sind die geschätzten Randmittel für die Hautleitfähigkeitswerte in MicroSiemens (μS) mit Standardfehler der ANOVA für die beiden Bedingungen CS- und CS + der Habituation und der Akquisition über beide Gruppen hinweg

In der Posthoc Testung zeigt sich, dass sich CS+ und CS- in der Habituationsphase nicht signifikant voneinander unterscheiden (CS-: $M = 0.29$, $sd = 0,25$; CS+: $M = 0.29$, $sd = 0,27$; $t[45] = 0,24$, $p = 0,81$), jedoch in der Akquisitionsphase der Wert auf CS+ signifikant höher ist als auf CS- (CS-: $M = 0,23$; $sd = 0,17$; CS+: $M = 0,33$; $sd = 0,19$; $t[45] = 6,8$; $p < 0,001$). Die Veränderungen über die Zeit (von Habituation zu Akquisition) getrennt für CS+ ($t[45] = 1,76$; $p = 0,9$) und CS- ($t[45] = -1,05$; $p = 0,3$) sind nicht signifikant.

3.2.2 Subjektive Ratings

Für die Valenzratings zeigte sich ein signifikanter Haupteffekt Bedingung ($F[1,44]=6,9$, $p < 0,05$; $\eta_p^2=0,23$) und einen signifikanten Interaktionseffekt Zeit x Bedingung ($F[1,44] = 11,7$; $p < 0,001$; $\eta_p^2 = 0,21$). Die restlichen Haupteffekte und Interaktionseffekte werden nicht signifikant (Haupteffekt Zeit: $F[1,44]= 2,74$; $p = 0,11$; $\eta_p^2 = 0,06$; Haupteffekt Gruppe: $F[1,44] = 3,45$; $p = 0,07$; $\eta_p^2 = 0,07$; Interaktionseffekt Zeit x Gruppe: $F[1,44] = 0,03$; $p = 0,87$, $\eta_p^2 = 0,001$; Interaktionseffekt Bedingung x Gruppe: $F[1,44] = 2,2$; $p = 0,14$, $\eta_p^2 = 0,05$; Interaktionseffekt Zeit x Bedingung x Gruppe: $F[1,44] = 2,80$; $p = 0,10$; $\eta_p^2 = 0,06$).

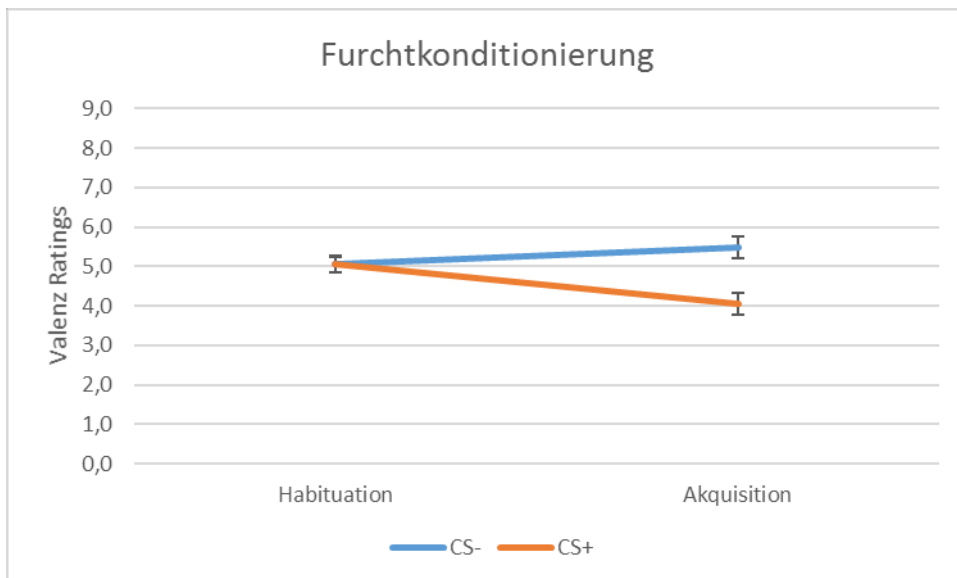


Abbildung 3. Dargestellt sind die geschätzten Randmittel der subjektiven Valenz Ratings mit Standardfehlern der ANOVA für die beiden Bedingungen CS- und CS+ der Habituation und der Akquisition über beide Gruppen hinweg.

In der Posthoc Testung zeigt sich, dass sich CS+ und CS- in der Habituationsphase nicht signifikant voneinander unterscheiden (CS-: $M = 5,11$; $sd = 1,5$; CS+: $M = 5,10$; $sd = 1,3$; $t[45] = 0,09$, $p = 0,93$), jedoch in der Akquisitionsphase der Wert auf CS+ signifikant niedriger ist als auf CS- (CS-: $M = 5,61$; $sd = 1,76$; CS+: $M = 4,02$; $sd = 1,87$; $t[45] = 3,7$; $p < 0,001$). Die Veränderungen über die Zeit (von Habituation zu

Akquisition) zeigt für CS+ eine signifikante Abnahme ($t[45] = -3,31$; $p < 0,01$) und für CS- eine tendenzielle Zunahme ($t[45] = 1,95$; $p = 0,057$).

Für die Arousalratings zeigte sich ein signifikanter Haupteffekt Zeit ($F[1,44] = 8,9$; $p < 0,01$; $\eta_p^2 = 0,17$) und einen signifikanten Interaktionseffekt Zeit x Bedingung ($F[1,44] = 15,0$; $p < 0,001$; $\eta_p^2 = 0,25$). Die restlichen Haupteffekte und Interaktionseffekte werden nicht signifikant (Haupteffekt Bedingung: $F[1,44] = 3,61$; $p = 0,06$; $\eta_p^2 = 0,08$; Haupteffekt Gruppe: $F[1,44] = 0$; $p = 0,97$; $\eta_p^2 = 0$; Interaktionseffekt Zeit x Gruppe: $F[1,44] = 0,17$; $p = 0,68$, $\eta_p^2 = 0,004$; Interaktionseffekt Bedingung x Gruppe: $F[1,44] = 1,84$; $p = 0,18$, $\eta_p^2 = 0,04$; Interaktionseffekt Zeit x Bedingung x Gruppe: $F[1,44] = 1,73$; $p = 0,20$; $\eta_p^2 = 0,04$).

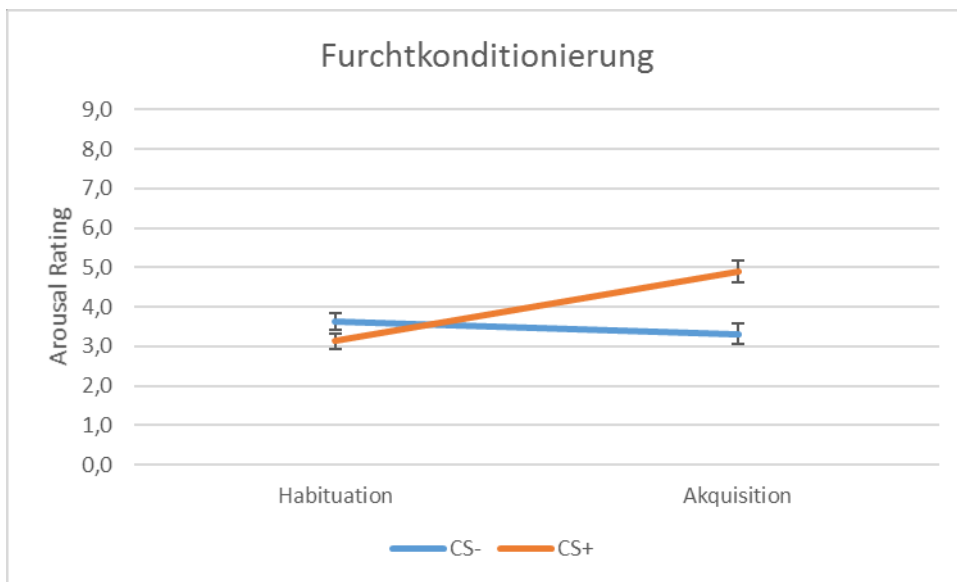


Abbildung 3. Dargestellt sind die geschätzten Randmittel der subjektiven Arousal Ratings mit Standardfehlern der ANOVA für die beiden Bedingungen CS- und CS+ der Habituation und der Akquisition über beide Gruppen hinweg.

In der Posthoc Testung zeigt sich, dass sich CS+ und CS- in der Habituationsphase nicht signifikant voneinander unterscheiden (CS-: M = 3,61; sd = 2,0; CS+: M = 3,13; sd = 1,9; $t[45] = 1,63$, $p = 0,11$), jedoch in der Akquisitionsphase der Wert auf CS+ signifikant höher ist als auf CS- (CS-: M = 3,26; sd = 1,88; CS+: M = 4,98; sd = 2,09; $t[45] = 3,6$; $p < 0,001$). Die Veränderungen über die Zeit (von Habituation zu Akquisition) zeigt für CS+ eine signifikante Zunahme ($t[45] = 3,55$; $p < 0,001$) aber keine signifikante Veränderung für CS- ($t[45] = 1,00$; $p = 0,32$). Modulation der Furchtextinktion durch die tDCS.

3.2.3 Hautleitfähigkeitsdaten

Zur Analyse der tDCS Effekte auf das Extinktionslernen wurde eine Varianzanalyse mit Messwiederholung gerechnet mit den Zwischensubjektfaktor tDCS Gruppe (verum, sham), dem Innersubjektfaktor Bedingung (CS+, CS-) und dem Faktor Zeit (Akquisition, Extinktion). Die Analyse wurde für Trials der frühen und späten Extinktion separat durchgeführt.

Für die frühe Extinktion zeigt sich ein signifikanter Haupteffekt Bedingung ($F[1,44] = 10,1$; $p < 0,01$, $\eta_p^2 = 0,19$) und ein signifikanter Interaktionseffekt Zeit x Gruppe ($F[1,44] = 4,5$; $p < 0,05$; $\eta_p^2 = 0,09$). Die restlichen Haupteffekte und Interaktionseffekte werden nicht signifikant (Haupteffekt Zeit: $F[1,44] = 0,25$; $p = 0,62$; $\eta_p^2 = 0,006$; Haupteffekt Gruppe: $F[1,44] = 0,35$; $p = 0,56$; $\eta_p^2 = 0,01$; Interaktionseffekt Zeit x Bedingung: $F[1,44] = 3,4$; $p = 0,07$; $\eta_p^2 = 0,07$; Interaktionseffekt Zeit x Bedingung x Gruppe: $F[1,44] = 0,01$; $p = 0,95$; $\eta_p^2 = 0$). Der Haupteffekt Bedingung erklärt sich mit höheren Werten auf CS+ (M = 0,32; se = 0,03) im Vergleich zu CS- (M = 0,26; se = 0,03).

Abbildung 3 zeigt den signifikanten Interaktionseffekt Zeit x Gruppe.

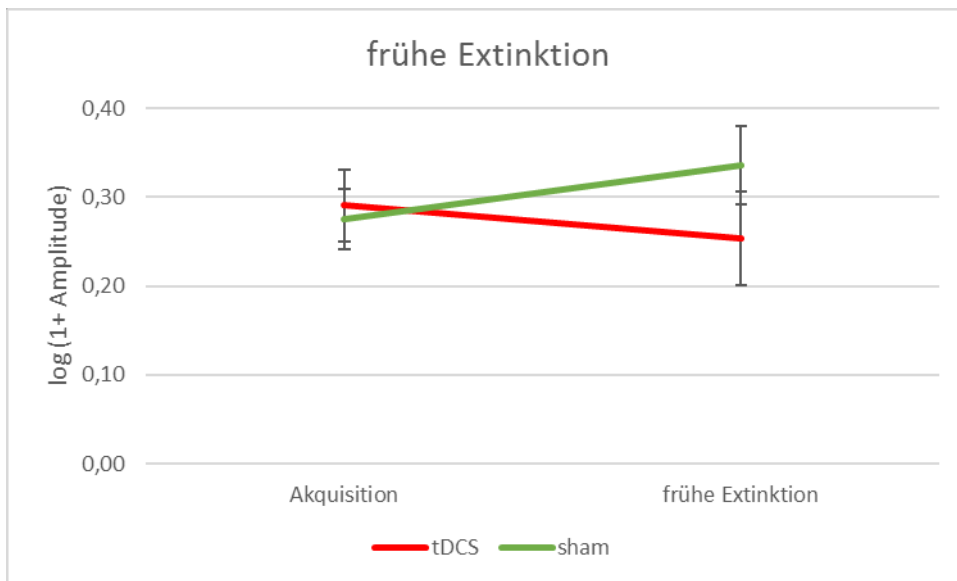


Abbildung 3. Dargestellt sind die geschätzten Randmittel und Standardfehler der ANOVA für die beiden Gruppen (TDCS und sham) in der Akquisition und der frühen Extinktion über beide Bedingungen hinweg in MicroSiemens (μS).

Für die Posthoc Testung dieser Interaktion wurde der Mittelwert für CS+ und CS- gebildet. Dieser mittlere Wert für CS+ und CS- fällt in der verum tDCS Gruppe ($M = -0,037$; $sd = 0,15$; $t[44] = 2,11$; $p < 0,05$) signifikant stärker von der Akquisitionsphase zur frühen Extinktionsphase ab als in der sham Gruppe ($M = 0,061$; $sd = 0,16$). Die Veränderung von der Akquisitionsphase zur frühen Extinktionsphase ist tendenziell signifikant positiv in der sham Gruppe ($t[26] = 2,00$; $p = 0,06$), es zeigt sich keine signifikante Veränderung in der tDCS Gruppe ($t[18] = 1,10$; $p = 0,30$). Die beiden tDCS Gruppen unterscheiden sich jedoch nicht signifikant sowohl während der Akquisitionsphase ($t[44] = 0,29$; $p = 0,77$) als auch der frühen Extinktionsphase ($t[44] = 1,21$; $p = 0,24$).

Für die späte Extinktion zeigt sich ein signifikanter Haupteffekt Bedingung ($F[1,44] = 16,2$; $p < 0,001$, $\eta_p^2 = 0,27$), ein signifikanter Haupteffekt Zeit ($F[1,44] = 13,4$; $p < 0,001$, $\eta_p^2 = 0,23$) und ein signifikanter Interaktionseffekt Zeit x Bedingung ($F[1,44] = 5,3$; $p < 0,05$; $\eta_p^2 = 0,11$). Die restlichen Haupteffekte und Interaktionseffekte werden nicht signifikant (Haupteffekt Zeit: $F[1,44] = 0,25$; $p = 0,62$, $\eta_p^2 = 0,006$; Haupteffekt Gruppe: $F[1,44] = 0$; $p = 0,99$; $\eta_p^2 = 0$; Interaktionseffekt Bedingung x Gruppe: $F[1,44] = 0,6$; $p = 0,44$; $\eta_p^2 = 0,01$; Interaktionseffekt Zeit x Gruppe: $F[1,44] = 0,5$; $p = 0,47$; $\eta_p^2 = 0,01$; Interaktionseffekt Zeit x Bedingung x Gruppe: $F[1,44] = 0,01$; $p = 0,91$; $\eta_p^2 = 0$).

Abbildung 4 zeigt den signifikanten Interaktionseffekt Zeit x Bedingung.

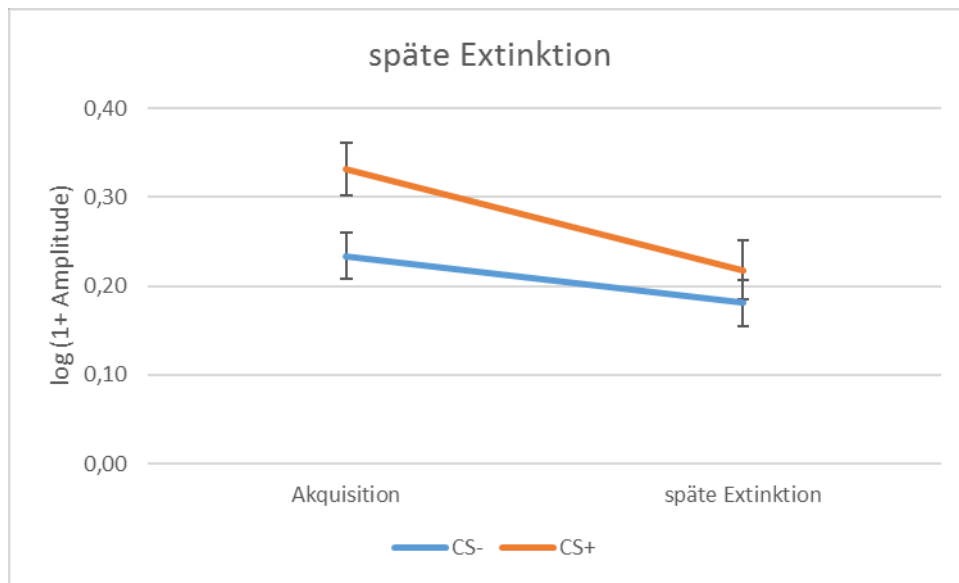


Abbildung 4. Dargestellt sind die geschätzten Randmittel und Standardfehler der ANOVA für die beiden Bedingungen CS- und CS+ der Akquisition und der späten Extinktion über beide Gruppen hinweg in MicroSiemens (μS).

In der Posthoc Testung zeigt sich wie oben schon beschrieben, dass in der Akquisitionsphase der Wert auf CS+ signifikant höher ist als auf CS- (CS+: $M = 0,33$; $sd = 0,19$; CS-: $M = 0,23$; $sd = 0,17$; $t[45] = 6,8$; $p < 0,001$). In der späten Extinktion zeigt sich kein signifikanter Unterschied mehr zwischen CS+ ($M = 0,22$, $sd = 0,22$) und CS- ($M = 0,18$; $sd = 0,17$; $t[45] = 1,34$; $p = 0,19$). Sowohl CS+ ($t[45] = -2,2$; $p < 0,05$) als auch CS- ($t[45] = -3,9$; $p < 0,001$) zeigen von der Akquisitionsphase zur späten Extinktion eine signifikante Verringerung. Dabei ist die Verringerung von CS+ ($M = -0,11$, $sd = 0,19$) signifikant stärker ausgeprägt als für CS- ($M = -0,05$, $sd = 0,15$; $t[45] = -2,39$; $p < 0,05$).

3.3.2. Subjektive Ratings

Für die frühe Extinktion zeigt sich für die Valenzratings ein signifikanter Haupteffekt Bedingung ($F[1,44] = 11,4$; $p < 0,01$; $\eta_p^2 = 0,21$) und Zeit ($F[1,44] = 14,5$; $p < 0,001$; $\eta_p^2 = 0,25$). Die restlichen Haupteffekte und Interaktionseffekte werden nicht signifikant (Haupteffekt Gruppe: $F[1,44] = 1,05$; $p = 0,31$; $\eta_p^2 = 0,02$; Interaktionseffekt Bedingung x Gruppe: $F[1,44] = 1,84$; $p = 0,18$; $\eta_p^2 = 0,04$;

Interaktionseffekt Zeit x Gruppe: $F[1,44] = 3,17$; $p = 0,08$, $\eta_p^2 = 0,07$;
Interaktionseffekt Bedingung x Zeit: $F[1,44] = 2,90$; $p = 0,10$; $\eta_p^2 = 0,06$;
Interaktionseffekt Zeit x Bedingung x Gruppe: $F[1,44] = 3,51$; $p = 0,07$; $\eta_p^2 = 0,07$).

Der Haupteffekt Bedingung kann durch höhere Werte in der Bedingung CS- ($M = 5,64$; $se = 0,20$) als in der Bedingung CS+ ($M = 4,45$; $se = 0,24$) erklärt werden. Somit zeigt sich hier eine positivere Bewertung der CS- Stimuli. Beim Haupteffekt Zeit ergibt sich eine positivere Bewertung in der frühen Extinktion ($M = 5,33$; $se = 0,15$) als in der Akquisition ($M = 4,77$; $se = 0,16$).

Für die Arousalratings zeigte sich für die frühe Extinktion ein signifikanter Haupteffekt Bedingung ($F[1,44] = 12,9$; $p < 0,001$; $\eta_p^2 = 0,23$). Die restlichen Haupteffekte und Interaktionseffekte werden nicht signifikant (Haupteffekt Zeit: $F[1,44] = 2,71$; $p = 0,11$; $\eta_p^2 = 0,06$; Haupteffekt Gruppe: $F[1,44] = 0,1$; $p = 0,70$; $\eta_p^2 = 0$; Interaktionseffekt Zeit x Gruppe: $F[1,44] = 0,03$; $p = 0,87$, $\eta_p^2 = 0$; Interaktionseffekt Bedingung x Zeit: $F[1,44] = 0,85$; $p = 0,36$, $\eta_p^2 = 0,02$; Interaktionseffekt Zeit x Bedingung x Gruppe: $F[1,44] = 0,85$; $p = 0,36$; $\eta_p^2 = 0,02$).

Der Haupteffekt Bedingung kann durch niedrigere Werte in der Bedingung CS- ($M = 3,27$; $se = 0,26$) als in der Bedingung CS+ ($M = 4,67$; $se = 0,28$) erklärt werden.

Für die späte Extinktion findet sich im Valenzratings ein signifikanter Haupteffekt Bedingung ($F[1,44] = 9,8$; $p < 0,01$; $\eta_p^2 = 0,18$) und Zeit ($F[1,44] = 26,1$; $p < 0,001$; $\eta_p^2 = 0,37$). Die restlichen Haupteffekte und Interaktionseffekte werden nicht signifikant (Haupteffekt Gruppe: $F[1,44] = 0,67$; $p = 0,42$; $\eta_p^2 = 0,02$; Interaktionseffekt Bedingung x Gruppe: $F[1,44] = 1,74$; $p = 0,19$; $\eta_p^2 = 0,04$; Interaktionseffekt Zeit x Gruppe: $F[1,44] = 2,92$; $p = 0,10$, $\eta_p^2 = 0,06$; Interaktionseffekt Bedingung x Zeit: $F[1,44] = 4,00$; $p = 0,052$; $\eta_p^2 = 0,08$; Interaktionseffekt Zeit x Bedingung x Gruppe: $F[1,44] = 2,92$; $p = 0,07$; $\eta_p^2 = 0,07$).

Der Haupteffekt Bedingung kann durch höhere Werte in der Bedingung CS- (M = 5,79; se = 0,21) als in der Bedingung CS+ (M = 4,70; se = 0,23) erklärt werden. Somit zeigt sich hier eine positivere Bewertung der CS- Stimuli. Beim Haupteffekt Zeit ergibt sich eine positivere Bewertung in der späten Extinktion (M = 5,72; se = 0,17) als in der Akquisition (M = 4,77; se = 0,16).

Für die Arousalratings zeigte sich für die späte Extinktion ein signifikanter Haupteffekt Bedingung ($F[1,44] = 15,1$; $p < 0,001$; $\eta_p^2 = 0,26$) und Zeit ($F[1,44] = 12,0$; $p < 0,001$; $\eta_p^2 = 0,22$). Die restlichen Haupteffekte und Interaktionseffekte werden nicht signifikant (Haupteffekt Gruppe: $F[1,44] = 0,1$; $p = 0,72$; $\eta_p^2 = 0$; Interaktionseffekt Bedingung x Gruppe: $F[1,44] = 1,1$; $p = 0,30$; $\eta_p^2 = 0,02$; Interaktionseffekt Zeit x Gruppe: $F[1,44] = 0$; $p = 0,97$; $\eta_p^2 = 0$; Interaktionseffekt Bedingung x Zeit: $F[1,44] = 0,46$; $p = 0,50$, $\eta_p^2 = 0,01$; Interaktionseffekt Zeit x Bedingung x Gruppe: $F[1,44] = 2,76$; $p = 0,10$; $\eta_p^2 = 0,06$).

Der Haupteffekt Bedingung kann durch niedrigere Werte in der Bedingung CS- (M = 3,02; se = 0,24) als in der Bedingung CS+ (M = 4,47; se = 0,27) erklärt werden. Der Haupteffekt Zeit durch verringerte Werte in der späten Extinktion (M = 3,38; se = 0,22) im Vergleich zur Akquisition (M = 4,11; se = 0,18).

3.3 Beeinflussung des allgemeinen emotionalen Zustands

Bei der Betrachtung der Veränderung des allgemeinen emotionalen Zustands (siehe auch Tabelle 2 für die Darstellung der Mittelwerte und Standardfehler über die Zeit und die beiden Gruppe) zeigt sich für den STAI-state ein signifikanter Haupteffekt Zeit ($F[1,43] = 46,5$; $p < 0,001$; $\eta_p^2 = 0,52$), aber kein signifikanter Haupteffekt Gruppe ($F[1,43] = 2,6$; $p = 0,11$; $\eta_p^2 = 0,06$) oder Interaktionseffekt Gruppe x Zeit ($F[1,43] = 0$; $p = 0,97$; $\eta_p^2 = 0$). Der Haupteffekt Zeit erklärt sich durch verringerte Angstwerte nach dem Experiment im Vergleich zu vor dem Experiment.

Für die PANAS Skala des positiven Affekts (PA), state Version, zeigt sich weder ein Haupteffekt Zeit ($F[1,43] = 0,63$; $p = 0,43$; $\eta_p^2 = 0,01$), noch ein Haupteffekt Gruppe ($F[1,43] = 1,93$; $p = 0,17$; $\eta_p^2 = 0,04$) oder Interaktionseffekt Gruppe x Zeit ($F[1,43] = 0,79$; $p = 0,38$; $\eta_p^2 = 0,02$). Für die PANAS Skala des negativen Affekts (NA), state Version, findet sich wieder ein signifikanter Haupteffekt Zeit ($F[1,43] = 29,5$; $p < 0,001$; $\eta_p^2 = 0,41$), aber kein Haupteffekt Gruppe ($F[1,43] = 0,39$; $p = 0,54$; $\eta_p^2 = 0,01$) und kein Interaktionseffekt Gruppe x Zeit ($F[1,43] = 0,02$; $p = 0,89$; $\eta_p^2 = 0$). Der Haupteffekt Zeit lässt sich wieder mit einem verringerten negativen Affekt nach im Vergleich zu vor dem Experiment erklären.

Dargestellt sind die Mittelwerte (M) und Standardfehler (se) des aktuellen emotionalen Zustands vor (prä) und nach (post) dem Experiment für die beiden Stimulationsgruppen (tdcs = verum; sham = Placebo Stimulation) in Tabelle 2.

Tabelle 2:

		tdcs		sham	
		M	se	M	se
STAI	prä	41,3	1,9	37,8	1,6
	post	35,6	1,5	32,2	1,3
PA	prä	27,2	1,2	28,8	1,0
	post	27,1	1,4	29,8	1,2
NA	prä	15,4	1,2	14,8	1,0
	post	12,4	0,8	11,6	0,7

STAI = *State-Trait-Angstinventar*, state Version (Laux et al., 1981). PA: Positiver Affekt Skala des PANAS, im Moment; NA: Negative Affekt Skala des PANAS, im Moment (Positive and Negative Affect Scale, Trait Version, Krohne, Egloff, Kohlmann und Tausch (1996)).

3.4 Verblindung

Nach dem Experiment sollten die Probanden einschätzen, ob sie der Verum oder der Placebo Bedingung zugelost wurden. Wie Tabelle 3 zeigt, gaben gleich viele Personen aus der verum und der sham Gruppe an, in der verum Gruppe zu sein (7:8). Der Chi²-Test zeigte somit auch keine Abweichung von der Gleichverteilung (Chi² = 0.26; df = 1; p = 0,61), so dass man davon ausgehen kann, dass die Probanden zufällig die Gruppenzugehörigkeit angeben haben, und die Verblindung der Probanden somit gut funktioniert hat.

Tabelle 3: Anzahl der Probanden

		Angenommene Bedingung	
		verum	sham
Gruppenzugehörigkeit	verum	7	12
	sham	8	19

3.5 Nebenwirkungen

Die Probanden berichten sowohl in der verum als auch in der sham Gruppe von wenig Nebenwirkungen, die sich zwischen den Gruppen nicht unterscheiden. In Tabelle 4 sind die genannten Nebenwirkungen aufgelistet, die eine sensorische Reizung an der Stimulationselektrode widerspiegeln, wie Kribbeln oder Brennen unter der Elektrode. Nur eine Person aus der real stimulierten Gruppe gab einen leichten Schwindel an. Ein Proband aus der sham Gruppe berichtet von einer leichten Verspannung der Schulter. Die möglichen Nebenwirkungen wie Müdigkeit, leichte Kopfschmerzen oder Wärmegefühl werden von keinem Probanden spontan berichtet.

Tabelle 4: Nebenwirkungen

		Gruppenzugehörigkeit		Statistik	
		verum	sham	Chi ²	P
Kribbeln	Nein	14	22	0,40	0,53
	ja	5	5		
Brennen	Nein	16	25	0,81	0,37
	ja	3	2		
Schwindel	Nein	18	27	1,45	0,23
	ja	1	0		

Anmerkung: df = 1

4. Diskussion

In der durchgeführten Versuchsreihe zeigt sich kein differenzieller Effekt der tDCS in Bezug auf die Veränderung einer konditionierten Furchtreaktion. Mögliche Antworten auf die Frage wie die gefundenen Effekte interpretiert werden können, werden im Folgenden mit Hilfe des Einordnens der Studie in den aktuellen Stand der Forschung und dadurch des Aufzeigens potentieller Fehlerquellen, sowie Kritik an der Durchführung und am Konzept der Studie erörtert.

Außerdem werden mögliche Veränderungen innerhalb des Experiments und alternative Durchführungen angesprochen, welche für zukünftige Studien relevant sein könnten oder aber bereits in nachfolgenden Untersuchungen zu veränderten Ergebnissen geführt haben.

Als letzter Punkt im nachfolgenden Diskussionsteil wird ein Ausblick in die Zukunft bezüglich des vorliegenden Experiments gegeben, welcher Chancen und Möglichkeiten, aber auch Risiken und Gefahren der tDCS-basierten Forschung darstellen soll.

4.1 Rekapitulation und Interpretation der tDCS Effekte

In der vorliegenden Arbeit wurde der Versuch unternommen, die Arbeiten von van 't Wout (van 't Wout et al., 2017; van 't Wout et al., 2016; van 't Wout et al., 2019) konzeptionell zu replizieren. Konkret wurde überprüft, ob die verwendete Elektrodenanordnung mit der Anode über der Elektrodenposition AF3 und der Kathode über dem kontralateralen Mastoid die Furchtextinktion moduliert. Hierzu wurden die Hautleitfähigkeitswerte und die Valenz- und Arousalratings zur Beurteilung herangezogen. Bei der Analyse der Hautleitfähigkeitsdaten zeigt sich in der frühen Extinktion ein signifikanter Interaktionseffekt Zeit x Gruppe, jedoch unabhängig von der Bedingung CS+ oder CS-. In der anschließenden Posthoc Testung wurden die Hautleitfähigkeitswerte der beiden Bedingungen daher gemittelt. Dieser mittlere Wert für CS+ und CS- ist abnehmend in der verum tDCS Gruppe ($M =$

-0,037; sd = 0,15) und signifikant unterschiedlich zum zunehmenden Wert in der sham Gruppe (M = 0,061; sd = 0,16).

Man kann das Ergebnis so interpretieren, dass in der verum tDCS in der frühen Extinktionsphase unabhängig von der Bedingung eine verringerte Hautleitfähigkeitsreaktion, und somit eine verminderte Aufregung, zu messen war. Dieser modulierende Effekt zeigt sich jedoch nicht in der subjektiven Bewertung der Bedingungen durch die Versuchsteilnehmer. Hier ergab sich nur eine positivere Bewertung der CS- im Vergleich zu CS+. Allgemein wurden beide Stimuli in der Extinktionsphase positiver bewertet als in der Akquisitionsphase. Bei der Arousalbewertung ergab sich unabhängig vom Zeitpunkt ein höheres Arousalrating auf CS+ im Vergleich zur CS-. Die subjektiven Ratings spiegeln sowohl in der Valenzkategorie als auch in der Arousalcategory somit gut die erfolgreiche Furchtkonditionierung wieder, im Valenzrating zeigen sich auch die Effekte der Extinktion schon in den ersten Trials diese Versuchsphase. Die unterschiedlichen Befunde zwischen Hautleitfähigkeitswerten, mit dem Effekt der tDCS, und den subjektiven Ratings (kein tDCS Effekt) zeigt sich häufiger in der Literatur, zum Beispiel auch in der Arbeit von Dittert (N. Dittert, Huttner, Polak, & Herrmann, 2018). Die Arbeiten von van 't Wout berichten keine subjektiven Ratings, so dass sich hier kein direkter Vergleich anstellen lässt (van 't Wout et al., 2017; van 't Wout et al., 2016). In der Arbeit von Abend (Abend et al., 2016) in der ein Anstieg der Hautleitfähigkeitsreaktion auf CS- nach kathodaler tDCS (Gruppe DC) gefunden wurde, ergibt sich jedoch kein Anstieg im Furchtrating auf CS-. Insgesamt lässt sich sagen, dass eine Diskrepanz zwischen subjektiven und objektiven Maßen häufig beobachtet wird, und man diese Unterschiede dadurch erklären kann, dass beide Maße unterschiedliche Aspekte der Furcht messen. Die Hautleitfähigkeit erfasst dabei eher eine automatische physiologische Veränderung als Reaktion auf den Stimulus, während die subjektiven Ratings eine bewusste Interpretation der Situation darstellen (Duits et al., 2015).

Für die späte Extinktion zeigt sich kein tDCS Effekt mehr, aber eine signifikant stärkere Abnahme der Hautleitfähigkeitsreaktion auf CS+ im Vergleich zu CS-. Die Werte der späten Extinktion deuten darauf hin, dass die Extinktion erfolgreich war. Dies zeigt sich auch darin, dass kein Unterschied mehr zwischen CS+ und CS- zu sehen ist. Im subjektiven Rating ergibt sich auch hier ein diskrepantes Ergebnis, mit niedrigere Arousalratings und positiveren Valenzratings in der Bedingung CS- als in

der Bedingung CS+ und verringerte Arousalratings und positiveren Valenzratings in beiden Bedingungen in der späten Extinktion im Vergleich zur Akquisition ($M = 4,11$; $SE = 0,18$). Eine differentielle Veränderung der beiden Bedingungen wie in der Hautleitfähigkeitsreaktion ist nicht zu beobachten.

Im Vergleich zu den Arbeiten von van 't Wout (van 't Wout et al., 2017; van 't Wout et al., 2016; van 't Wout et al., 2019), in denen ein Effekt dieser tDCS Elektrodenanordnung auf das Extinktionslernen postuliert wurde, findet sich in dieser Studie kein spezifischer Effekt auf die Reaktion auf CS+, aber ein bedingungsunabhängiger Effekt, der auf einen allgemein erregungsmindernden Effekt hindeutet. Im direkten Vergleich mit den Arbeiten von van 't Wout (van 't Wout et al., 2017; van 't Wout et al., 2016; van 't Wout et al., 2019) muss allerdings berücksichtigt werden, dass sich das Design der Studien deutlich unterscheidet, und dieser Vergleich somit schwierig ist.

In einer sehr aktuellen Studie (Vicario et al., 2020) wurde, ähnlich wie in dieser Dissertation die Anstrengung unternommen, die Arbeiten von van 't Wout zu replizieren. Hier wurde in einer kleinen Gruppe von 23 Probanden, die eine erfolgreiche Furchtkonditionierung zeigten, während des Extinktionslernens unmittelbar nach der Furchtkonditionierung mit 2 mA über der Elektrodenposition AF3 anodal, und über dem gegenüberliegenden Mastoiden kathodal für 10 Minuten stimuliert. Am zweiten Tag wurde das Extinktionslernen überprüft und es zeigte sich für die Hautleitfähigkeitsreaktion eine signifikante Interaktion zwischen tDCS Gruppe und Bedingung. In der Posthoc Testung zeigte sich in der Sham Gruppe immer noch ein signifikanter Unterschied zwischen CS+ und CS-, jedoch nicht in der tDCS Gruppe. Subjektive Ratings wurden nicht berichtet. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Effekte einer anodalen Stimulation über AF3 sowohl in dieser Studie, als auch in den berichteten Arbeiten der anderen Arbeitsgruppen (van 't Wout et al., 2017; van 't Wout et al., 2016; Vicario et al., 2020) nicht direkt während des Extinktionslernens auftreten. Die anderen Arbeiten legen nahe, dass man die tDCS Effekte mit dieser Elektrodenanordnung während des Extinktionslernens erst am nächsten Tag erfassen kann. Dies würde dafürsprechen, dass die Effekte über eine verbesserte Konsolidierung des Extinktionslernens vermittelt werden, und weniger über einen direkten Einfluss auf das Extinktionslernen per se. Da in dieser

Dissertation die Effekte am nächsten Tag nicht getestet wurden, kann diese Interpretation mit dieser Arbeit allerdings nicht überprüft werden.

Im Hinblick auf die für diese Arbeit aufgestellten Hypothesen muss allerdings festgestellt werden, dass keine der drei Hypothesen, die einen differenziellen Effekt der tDCS auf die Hautleitfähigkeit, das Valenz und das Arousalrating, postulierten, mit dieser Arbeit bestätigt werden konnte.

4.2 Konditionierungseffekte

In dieser Studie wurde eine differenzielle Furchtkonditionierung durchgeführt, indem neutrale Gesichter mit einem Schrei gekoppelt wurden, ein anderer Teil der Gesichter wurde nicht gekoppelt. Das Paradigma wurde in Anlehnung an das Paradigma von Lau et al. (Lau et al., 2008) entworfen und wurde ähnlich schon in früheren Arbeiten zur Untersuchung der tDCS Effekten auf das Extinktionslernen verwendet (Abend et al., 2016). Diese Art von Furchtkonditionierung, mit einem Schrei als UCS, wurde im Vorfeld von anderen Forschergruppen validiert. Beispielhaft wurde in einer Studie die Konditionierbarkeit von Probanden untersucht, die einmal aversiven Schreie und das andere Mal schmerzhaft elektrische Reize erhielten (Glenn, Lieberman, & Hajcak, 2012). Die Ergebnisse zeigten, dass beide UCS eine Differenzierung von CS+ und CS- erzeugen und somit eine Furchtkonditionierung eintritt. Insgesamt sind aber die physiologischen Reaktionen in der Bedingung mit der elektrischen Stimulation höher. Ebenfalls zeigt die Einschätzung der Probanden, dass die elektrische Stimulation als aversiver wahrgenommen wird als die aversiven Schreie. In zukünftigen Studien sollte man daher abwägen, ob der Einsatz eines anderen aversiven Reizes als UCS, zum Beispiel ein Schmerzreiz durch elektrische oder taktile Stimulation, die Ergebnisse sowohl der Konditionierung als auch der Extinktion verändern können. Für die Analyse der tDCS Effekte wurden in dieser Dissertation nur diejenigen Probanden eingeschlossen, die eine nach Absolvierung des Akquisitionsdurchgangs überzeugende Konditionierungsreaktion auf die zu erlernenden Stimuli zeigten. Die Hautleitfähigkeitsreaktion beim Betrachten des konditionierten Stimulus (CS+) musste während der Akquisition höher sein als bei Betrachtung des CS-. Mit diesem Vorgehen konnte sichergestellt werden, dass die Extinktion stattfinden und somit

moduliert werden kann. Dieses Vorgehen wurde auch in anderen Studien so durchgeführt (Natalie Dittert et al., 2018; Vicario et al., 2020). Die Arbeit von Vicario (Vicario et al., 2020) zum Beispiel zeigt, dass die tDCS Effekte nur in der Gruppe von Probanden zu finden sind, die eine gelernte Konditionierungsreaktion zeigten. In dieser Dissertation war die Auswahl der Probanden erfolgreich, denn die Analyse der Hautleitfähigkeitsdaten der verbleibenden Stichprobe zeigt auch eine signifikante Interaktion Zeit x Bedingung, die sich durch signifikant höhere Werte auf CS+ in der Akquisitionsphase im Vergleich zu CS- aufklären lässt, während sich CS+ und CS- in der Habituationsphase nicht signifikant voneinander unterscheiden. Auch im Valenz- und Arousalrating zeigt sich ein ähnliches Muster, mit negativerer Valenz und höherem Arousalratings auf CS+ im Vergleich zu CS- nach der Akquisitionsphase. Die Selektion der Probanden nach der Diskriminierungsfähigkeit von CS+ und CS- nach der Akquisitionsphase birgt allerdings auch einige Risiken. Zum Beispiel konnte gezeigt werden, dass die Probanden, die eine konditionierte Furchtreaktion zeigen ängstlicher sind als die Probanden, die keine konditionierte Furchtreaktion zeigen (Lonsdorf et al., 2019). Dies muss bei der Generalisierung der Ergebnisse beachtet werden.

4.3 Weitere tDCS Studien, die den vmPFC als Zielregion der Stimulation haben

Die Zielregion dieser Arbeit war der vmPFC, da dieser für das Extinktionslernen eine bedeutende Rolle spielt (Guhn et al., 2014; Milad & Quirk, 2002). Die Region wird aber auch generell mit der Verarbeitung emotionaler Reize in Verbindung gebracht (Junghofer, Winker, Rehbein, & Sabatinelli, 2017), sodass einige weitere Studien diese Zielregion mit Hilfe der tDCS zu modulieren versuchen. Junghöfer et al. (Junghofer et al., 2017) platzieren die Elektroden zum Beispiel jeweils mittig auf der Stirn und unterhalb des Kinns der Probanden und finden hierbei die folgenden Ergebnisse: Bei anodaler Stimulation, also Platzierung der Anode auf der Stirn der Teilnehmenden, zeigte sich, dass die Verarbeitung angenehmer im Vergleich zu unangenehmen Szenen bei gesunden Teilnehmern verstärkt wurde. In dieser Publikation wurden die Ergebnisse einer fMRT Messung bei 24 Probanden und einer

MEG (Magnetoenzephalographie) Messung bei 34 Probanden dargestellt. Unmittelbar vor den Messungen fand die tDCS Stimulation statt. In dem Cross-over Design erhielten die Probanden sowohl eine aktivierende Stimulation (Anode auf der Stirn) als auch eine inhibierende Stimulation (Kathode auf der Stirn), die Abfolge war über die Probanden randomisiert und 90 Minuten voneinander getrennt. Beide Stichprobenmessungen zeigten zunächst eine höhere Aktivierung im vmPFC während der Verarbeitung angenehmer im Vergleich zu unangenehmen Bildern. In Bezug auf die tDCS Effekte zeigte sich eine relative Zunahme der Aktivierung (in zahlreichen Arealen des frontalen und temporalen Cortex) während der Verarbeitung angenehmer Bilder und eine verringerte Aktivität während der Verarbeitung unangenehmer Bilder nach der anregenden im Vergleich zur hemmenden tDCS.

Die Ergebnisse dieser Arbeit (allerdings nur der MEG Teil) konnte in einer nachfolgenden Arbeit derselben Arbeitsgruppe auf die Verarbeitung emotionaler Gesichtsausdrücke erweitert werden (Winker et al., 2018).

Die Autoren schließen daraus, dass die in diesen Studien gewählte Elektrodenanordnung eine Modulation des vmPFC bei der Verarbeitung emotionaler Bilder bewirkt und somit ein appetitives Verarbeitungsnetzwerk beeinflusst, das auch für die Verarbeitung von Sicherheitssignalen relevant ist. Weiter argumentieren die Autoren, dass die Reaktion auf positive Bilder in der Region des vmPFC bei Patienten mit depressiven Erkrankungen verringert ist (Sabatinelli et al., 2015), sodass diese Stimulationsanordnung eine zusätzliche Möglichkeit in der Therapie von affektiven Erkrankungen darstellt.

4.4 Studien, die eine fehlerhafte Aktivität des vmPFC in Patienten mit Angsterkrankungen untersuchen

In einer weiteren Arbeit von Greenberg et al. (Greenberg, Carlson, Cha, Hajcak, & Mujica-Parodi, 2013) führte die Gruppe eine Furchtkonditionierung mit elektrischen Schmerzreizen als UCS mit anschließendem Generalisierungsdurchgang an zwei verschiedenen Untersuchungsgruppen durch: die Erste war eine Gruppe aus Frauen mit einer generalisierten Angststörung (GAD) und die zweite Gruppe waren gesunde Frauen. Hier zeigte sich in der anschließenden Bildgebung während der Generalisierungsdurchgänge, dass die vmPFC Aktivität am stärksten auf die Reize ist, die dem CS+ am unähnlichsten sind. Im Weiteren zeigt sich mit zunehmender Ähnlichkeit zum CS+ eine linear abfallende Aktivität. Bei Patientinnen mit GAD zeigte sich ein abgeflachter Aktivierungsverlauf, mit verringerter Aktivierung auf den Reiz, der dem CS+ am unähnlichsten war. Dies spräche dafür, dass eine Generalisierung von Angst eher durch eine fehlerhafte Regulierung des vmPFC entsteht als durch eine unzureichende Aktivierung der exzitatorischen Bahnen beispielsweise in der Insula.

Eine weitere Publikation von Laeger et al. (Laeger et al., 2014) untersuchte ebenfalls zwei Gruppen weiblicher Personen: eine Gruppe gesunder Probandinnen und eine zweite Gruppe von Teilnehmerinnen mit sozialer Phobie. Allen Teilnehmerinnen wurden 96 Wörter gezeigt, welche entweder neutral, positiv oder negativ konnotiert waren oder aber in ihrer Bedeutung in Zusammenhang mit dem Kontext der sozialen Phobie standen. Jedes Wort sollte nach seiner Präsentation bezüglich Valenz, sowie ausgelöste Aufregung oder Angst bewertet werden. Anschließend fand ein fMRT statt. Hierbei zeigte sich, dass bei erkrankten Patientinnen die Symptomschwere negativ mit der Stärke der funktionellen Konnektivität zwischen der Amygdala und dem vmPFC korrelierte. Außerdem konnte gezeigt werden, dass bei Patientinnen mit sozialer Phobie eine außergewöhnliche hohe Aktivität und Sensitivität der Amygdala bezüglich der Wortgruppe, die im kontextuellen Zusammenhang mit sozialer Phobie steht, stattfindet. Diese Ergebnisse legen nahe, dass bei Erkrankten sowohl eine

hypersensible Amygdala, als auch eine unzureichende neuronale Kommunikation zwischen dieser und dem vmPFC die Erkrankungsschwere zu beeinflussen scheint.

Milad et al. untersuchten Patienten mit einer PTBS und eine gesunde Kontrollgruppe, die nach Traumaexposition keine PTBS entwickelt hatte (Milad et al., 2009). Alle Personen durchliefen ein zweitägiges Furchtkonditionierungs-Paradigma und eine anschließende fMRT Messung. Hier zeigte sich bei den Teilnehmenden mit einer PTBS im MRT während der Furchtkonditionierung eine erhöhte Aktivität der Amygdala und während des Extinktionrecalls an Tag zwei eine verringerte Aktivität im Hippocampus und dem vmPFC im Vergleich zu den nicht erkrankten Kontrollpersonen. Daraus könnte man schließen, dass bei Patienten mit PTBS eine fehlerhafte neuronale Aktivität verschiedener Hirnregionen vor allem während des Extinktionrecalls vorliegt.

In zukünftigen Studien könnte vor allem bei Personengruppe mit Angsterkrankungen, wie der generalisierten Angststörung, der sozialen Phobie und der PTBS durch Stimulation des vmPFC versucht werden, diesen in seiner Aktivität zu beeinflussen und dadurch bessere Therapieergebnisse für die Patienten zu erzielen.

4.5 Beeinflussung des allgemeinen emotionalen Zustands

Die Befragung der Probanden zu ihrem emotionalen Zustand zeigt, dass die Probanden nach dem Experiment sowohl weniger ängstlich sind, als auch weniger negative Gefühle erleben. Für die positiven Gefühle zeigt sich keine Veränderung über die Dauer des Experiments. Für alle Bereiche ergibt sich keine Interaktion mit der Stimulationsgruppe. Damit beeinflusste die Stimulation das emotionale Befinden der Probanden nicht. In einem aktuellen Review und Metaanalyse (Smits, Schutter, van Honk, & Geuze, 2020) wurde allgemein die Auswirkung von rTMS und tDCS über dem PFC auf akute emotionale Stress Reaktivität bei gesunden Probanden untersucht. 26 Studien, die alle eine anodale Stimulation des PFC durchführten, ergaben im Mittel einen schwachen positiven Effekt. Allerdings unterschieden sich die Arbeiten untereinander deutlich von den durchgeführten Stressaufgaben als auch

von der exakten Stimulationslokalisierung. Keine der Arbeiten stimulierte an der Elektrodenposition AF3, wie in dieser Studie. Wie oben schon erwähnt, wurden in den Arbeiten mit der gleichen Stimulationslokalisierung (van 't Wout et al., 2017; van 't Wout et al., 2016; Vicario et al., 2020) die subjektiven Veränderungen im emotionalen Befinden nicht berichtet, daher ist auch hier ein direkter Vergleich nicht möglich.

4.6 Limitationen

4.6.1 Stichprobe

In dieser Studie wurden alle Probanden entweder über soziale Internetplattformen, wie facebook, den Emailverteiler der Fachschaft für Psychologie der Julius-Maximilians-Universität Würzburg oder über das Online-Portal www.wuewowas.de angeworben, woraus sich erstens eine hohe Anzahl an Studierenden allgemein und zweitens im Speziellen an Studierenden der Psychologie ergab. Es wurde zwar darauf geachtet, dass die Studierenden der Psychologie sich in niedrigen Fachsemestern befanden, trotzdem kann nicht ausgeschlossen werden, dass diese Teilnehmenden entweder durch ihr Studium oder aber durch andere durchgeführte Versuche als Probanden bereits wussten, auf welches Ergebnis der Versuch und insbesondere auch das Paradigma zur Konditionierung, hinführen sollten und dadurch möglicherweise verfälschende Ergebnisse in dieser Studie zu Stande kamen.

Die Auswahl an Versuchspersonen für Experimente in der Psychologie wird regelmäßig so gehandhabt, wie in dieser Studie. Zum Beispiel bei einem ähnlichen tDCS-Experiment von Asthana et al. (Asthana et al., 2013)

Trotzdem bleibt als Kritikpunkt bezüglich der Untersuchung von Studenten und hauptsächlich Studierenden der Psychologie, die Frage, ob damit nicht nur ein kleiner Teil der Bevölkerung in die Ergebnisse miteinbezogen wird, innerhalb dessen alle Mitglieder einen akademischen Abschluss anstreben und einen hohen Bildungsgrad besitzen und eventuell auf Grund dessen das Experiment durch ihre Erwartungen und Vorstellungen auch bezüglich der Ergebnisse mitbeeinflussen.

Positiv zu bewerten ist allerdings, dass sich die beiden tDCS Gruppen weder in der Geschlechterverteilung noch in den anderen relevanten Parametern unterschieden. Beide Gruppen waren gleich alt und zeigten ähnliche Werte im Bereich des emotionalen Befindens. Die Stichprobengröße lag mit insgesamt 46 Probanden in einem ausreichenden Bereich. Die Replikationsstudie von Vicario (Vicario et al., 2020) lag mit insgesamt N = 23 Probanden deutlich darunter, ebenso die zu replizierenden Originalarbeiten mit N = 44 (van 't Wout et al., 2016) und N = 28 (van 't Wout et al., 2017).

4.6.2 Methode der tDCS

Die Position der Elektroden des Geräts zur Durchführung der tDCS wurde durch die zu replizierenden Arbeiten (van 't Wout et al., 2017; van 't Wout et al., 2016) definiert. Zusätzlich wurde der Stromfluss mit Hilfe eines Computerprogramms berechnet und graphisch dargestellt. Die Berechnung zeigt deutlich, dass diese Elektrodenpositionierung die Kernregion moduliert, sodass man von einer passenden Lokalisation ausgehen kann. Da parallel keine bildgebenden Methoden angewandt wurden, kann nicht überprüft werden, ob wirklich das Zielareal des vmPFC durch die Elektrodenanordnung wirklich stimuliert wurde.

Allerdings wurden in dieser Studie leicht unterschiedlich große Elektroden im Vergleich zur Originalstudie verwendet. Dies könnte eine relevante Veränderung darstellen und sollte in weiteren Replikationsversuchen vermieden werden.

Allgemein lässt sich die Methode der tDCS, besonders im Hinblick auf die TMS, durch ihre fehlende Fokalität kritisieren. Es werden sowohl exzitatorische, als auch inhibitorische neuronale Zentren durch die äußerlich angebrachten Elektroden und deren Stromfluss beeinflusst. Daher ist es möglich, dass durch die hier angebrachte Anordnung vorzugsweise inhibitorisch stimuliert wurde oder aber die Konsolidierung eines Extinktionsgedächtnisses gestört wurde.

Die Analyse der Einschätzung der Probanden, in welcher Stimulationsgruppe sie sich befunden haben, zeigte, dass diese Einschätzung zufällig, und unabhängig der wahren Zuordnung, gefällt wurde. Dies ist ein entscheidender Punkt, da die

Verblindung der Probanden von grundlegender Wichtigkeit für die Interpretation der Ergebnisse ist.

Die Analyse der berichteten Nebenwirkungen im Rahmen der Studie zeigte, dass sich die verum und Placebo stimulierte Gruppe nicht unterschieden. Generell wurden nur wenige und leichte Nebenwirkungen berichtet. Dies unterstreicht die gute und sichere Anwendbarkeit der Methode auch bei einer großen Anzahl von Probanden.

Des Weiteren ist anzumerken, dass die verschiedenen Variablen, welche man in das Stimulationsgerät einspeichern kann, wie auch die Stimulationsdauer, noch nicht ausreichend erforscht und in Experimenten belegt sind.

In unserem Experiment dauerte die Stimulation 20 Minuten, welche sich aus zehn Minuten Ruhestimulation mit geschlossenen Augen und zehn Minuten Stimulation während des Extinktionsdurchgangs des Paradigmas zusammensetzen. Dies ist durchaus vergleichbar mit der mit der Stimulationsdauer von zehn Minuten der Originalarbeit (van 't Wout-Frank, Shea, Larson, Greenberg, & Philip, 2019) oder der Replikationsstudie (Vicario et al., 2020).

Auch bezüglich der Stromstärke, die für eine ausreichende Stimulation verwendet werden sollte, herrscht aktuell noch wenig Klarheit. Die hier durchgeführte Stimulation wurde mit 1.5 mA ausgeführt, während van 't Wout (van 't Wout et al., 2017; van 't Wout et al., 2016) und die Replikationsstudie (Vicario et al., 2020) mit 2 mA bei größeren Elektroden stimulierten. Möglicherweise war die hier verwendete Stromstärke nicht ausreichend um die für uns interessante Region ausreichend zu stimulieren oder zu hemmen. Dies könnte zusammen mit der Elektrodengröße ein relevanter Punkt sein, der bei zukünftigen Studien möglichst anders gelöst werden sollte.

4.6.3 Kritik der Anordnung der Stimulation im Versuchsablauf

Eine weitere Variable, die im Zusammenhang mit einer tDCS genauer erforscht werden muss, ist deren Anordnung im Versuchsaufbau. In dieser Arbeit wurde die Extinktion am gleichen Tag wie die Konditionierung durchgeführt.

Die Studie von Abend et al. (Abend et al., 2016) verwendet eine etwas kompliziertere Anordnung der Stimulation. Hier wurde ein dreitägiges Paradigma verwendet, währenddessen alle Probanden immer, außer während des ersten Extinktionslernens, einer Schein-Stimulation unterlagen. Während des Extinktionslernens wurden die Probanden in drei Gruppen eingeteilt und erhielten verschiedene Arten von Stimulation, deren Effekte am darauffolgenden Tag mit Hilfe eines Extinctionrecalls überprüft werden sollten. Abend et al. fanden heraus, dass eine Wechselstromstimulation, von der sie eigentlich erwarteten, dass sie die Gedächtniskonsolidierung stören würde, die Reaktion auf die konditionierten Stimuli vergrößerten. Außerdem kamen sie zu dem Ergebnis, dass eine Gleichstromstimulation zu einer Generalisierung in der Reaktion auf den CS+ führt und dann auch der CS- als bedrohlicher wahrgenommen wird.

In der Arbeit von Vicario et al. (Vicario et al., 2020) wurde die Furchtkonditionierung in einem zweitägigen Studiendesign durchgeführt. Am ersten Tag fanden alle drei Phasen (Habituation, Akquisition und Extinktionslernen) statt, wobei die Probanden während der Extinktionsphase eine zehnmütige tDCS-Stimulation oder Scheinstimulation erhielten. Am folgenden Tag erfolgte, wie auch in der oben genannten Studie von Abend et al. der Extinktionsrecall. Es zeigte sich, dass die Hautleitfähigkeitsreaktion auf den CS+ im Vergleich zu CS- in der real stimulierten Gruppe im Recall an Tag zwei geringer ausfiel als die physiologische Reaktion auf den CS+ in der nur sham stimulierten Gruppe. Daraus leitet die Arbeitsgruppe ab, dass eine tDCS bei der Konsolidierung des Extinktionsgedächtnisses behilflich sein kann.

In einem Kommentar von Abend und van 't Wout (Abend & van 't Wout, 2018) betonen die Autoren die Wichtigkeit eines mindestens zweitägigen Versuchsaufbaus. Ein Paradigma, in welchem die Extinktion am selben Tag stattfindet wie die Akquisition entspricht viel weniger den realen Bedingungen eines traumatischen

Erlebnisses. Außerdem diskutiert wird in dieser Publikation, welche Phase des Furchterlernens mit einer tDCS gleich nach der Akquisition beeinflusst werden kann, da keine Konsolidierung des Gedächtnisinhaltes stattfindet. Deshalb kann nicht klar unterschieden werden, ob die vorhergegangene Akquisition und Konsolidierung des Gedächtnisinhaltes oder aber die Extinktion desselben moduliert wird.

4.7 Verbesserungsvorschläge für zukünftige Studien

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die Befunde von van 't Wout zur Verbesserung des Extinktionslernens mit einer definierten Elektrodenanordnung zu replizieren (van 't Wout et al., 2017; van 't Wout et al., 2016). Hierbei wurden jedoch einige Veränderungen im Design vorgenommen, die eine Replikation der Ergebnisse eventuell verhindert haben. Die Arbeit zeigt allerdings auch, dass diese Details wichtig für die oben beschriebenen Befunde sind. Die aktuelle Studienlage legt nahe, dass die Elektrodenpositionierung weniger das aktuelle Extinktionslernen moduliert, sondern die Konsolidierung des Extinktionsgedächtnisses. Dies sollte in einem weiteren Experiment direkt überprüft werden, ähnlich wie die Arbeit von Vicario et al. (Vicario et al., 2020).

Viele Punkte wie Stimulationsort, -zeit, -dauer und auch ihre Anordnung im potentiell therapeutischen Setting müssen genauer untersucht werden, damit sie vorhersagbare Ergebnisse liefern können.

Um tDCS als unterstützendes Mittel zu einer psychotherapeutischen Behandlung einsetzen zu können, um diese effektiver und auch für schwer betroffene Patienten ausreichend und heilend zu gestalten, müssen wir genauer verstehen, was wir mit tDCS überhaupt erreichen können. Ein Ansatz hierzu wäre, die direkten Effekte der Stimulation mittels einer fMRT Messung zu überprüfen (Junghofer et al., 2017). In diesen Grundlagenuntersuchungen lassen sich neben der Lokalität auch die Dauer und die Intensität der Stimulation untersuchen und die optimalen Parameter definieren (Papazova et al., 2020).

Weiter stellt sich die schwierige Frage wie sich die Stimulation mit einer psychotherapeutischen Behandlung verknüpfen lässt? In welchem Setting könnte diese stattfinden und wie lange, wie oft und wie intensiv muss die tDCS angewandt werden, um dauerhaft überzeugende Resultate zu erwirken?

Eventuell ist es auch nötig individueller auf die Bedürfnisse der einzelnen Patienten oder Probanden einzugehen. Während der Durchführung des Versuchs zeigte sich subjektiv, dass manche Probanden die nicht invasive Hirnstimulation als bedrohlich

wahrnahmen. Hier könnte eine stärkere Unterstützung und ausführlichere Aufklärung durch die Durchführenden, sowie ein vorheriger Probedurchlauf, Abhilfe schaffen. Trotz aktuell noch großer Limitationen und vielen offenen Fragen, ist der erste Schritt bereits getan und es wurden erste signifikante Effekte durch tDCS nachgewiesen. Diese gilt es zu vervielfältigen und zu reproduzieren.

4.8 Ausblick bezüglich interessanter Versuchsdurchführungen in der Zukunft und Weiterentwicklungen des durchgeführten Experiments

Trotz unzureichender Ergebnisse zur Bestätigung der Wirksamkeit von tDCS in Bezug auf Veränderung konditionierter Furchtreaktionen, birgt dieses Stimulationsverfahren große Chancen für die Zukunft und die Behandlung von Patienten mit Angsterkrankungen, wie zum Beispiel spezifische Phobien.

Neben tDCS konnten auch für andere externe Stimulationsverfahren des Gehirns signifikante Veränderungen in der Furchtwahrnehmung nachgewiesen werden. So wurde zum Beispiel in einer Studie mit Höhenangstpatienten gezeigt, dass repetitive TMS in der Lage ist, die von den Patienten wahrgenommene Angst während einer Simulation in der virtuellen Realität zu verringern (Herrmann et al., 2017).

Auch die Kombination verschiedener Therapieverfahren wird zukünftig im Fokus stehen. Beispielsweise Ansätze, die externe Hirnstimulationsverfahren mit einer Verhaltenstherapie im Sinne eines Extinktionslernen in der virtuellen Realität kombinieren (van 't Wout et al., 2019), erscheinen hier sehr vielversprechend.

Diese Ergebnisse verdeutlichen, welche Rolle tDCS in Bezug auf ein besseres Verständnis von Angsterkrankungen in zukünftigen Studien haben kann und geben einen Ausblick auf weiter zu erforschende Interventionsmöglichkeiten bezüglich Patienten mit Diagnosen aus dem Kreis dieser Krankheiten, um die aktuell oft unzureichende (Gloster et al., 2011) psychotherapeutische Behandlung zu unterstützen und dadurch effektiver zu gestalten,

Wie so oft in der Grundlagenforschung, lassen sich manche Ergebnisse nicht beim ersten Mal replizieren und viele fehlerhafte und widersprüchliche Studien führen gemeinsam mit Arbeiten, die signifikante Effekte zeigen, zum Punkt des genaueren Verstehens. Hat man diesen erreicht, wird es möglich sein, tDCS Anwendungen auf Grund ihrer einfachen Durchführbarkeit und des geringen Kostenaufwands bezüglich ihrer Durchführung vielen Patienten zugänglich zu machen und ihre therapeutischen Behandlungen dadurch zu unterstützen.

Es liegt an folgenden Experimenten und Versuchsanordnungen die bisher erkannten Chancen und Möglichkeiten, als auch die Risiken und Gefahren genauer zu untersuchen, um sie einordnen und anwenden zu können

5. Kurzzusammenfassung

In dieser Arbeit wurde untersucht, ob eine anodale tDCS über der Elektrodenposition AF3 und der Kathode über dem kontralateralen Mastoid Extinktionslernen modulieren kann. Auf Basis aktueller Forschungsergebnisse wurden die Hypothesen aufgestellt, dass im Vergleich von real stimulierter zu sham stimulierter Gruppe ein Unterschied in der Hautleitfähigkeitsreaktion, dem Arousalrating und dem Valenzrating der Versuchsteilnehmenden im Vergleich von CS+ und CS- und im zeitlichen Verlauf von Akquisition zu Extinktion gezeigt werden kann. Um dies zu prüfen wurde eine randomisiert doppelt-verblindete Studie mit insgesamt 86 Probanden durchgeführt, von denen nach Überprüfen einer suffizienten Furchtkonditionierungsreaktion nach der Akquisitionsphase noch 46 Teilnehmer eingeschlossen wurden. Diese wurden auf zwei tDCS Gruppen im Sinne von realer Stimulation und sham Stimulation verblindet und zufällig aufgeteilt. Alle Teilnehmer durchliefen ein eintägiges Furchtkonditionierungsparadigma mit drei Phasen: Habituation, Akquisition und Extinktion. Während allen Phasen wurde die Hautleitfähigkeitsreaktion gemessen und die Probanden wurden gebeten die ihnen präsentierten Stimuli hinsichtlich deren Valenz und Arousal einzuschätzen. Die tDCS fand in einer zehnminütigen Pause vor der Extinktion und während des Extinktionsdurchlaufs statt. In den Ergebnissen zeigt sich kein differenzieller Effekt der tDCS. In den erhobenen Hautleitfähigkeitsdaten zeigt sich in der frühen Extinktionsphase eine verringerte Hautleitfähigkeit in der verum stimulierten tDCS Gruppe unabhängig davon, ob ein CS+ oder ein CS- zu sehen war. Dies deutet auf eine generell verminderte Aufregung bei realer tDCS hin. In den Bewertungen bezüglich Arousal und Valenz findet sich ebenfalls kein Effekt der tDCS. In den Bewertungen zeigt sich jedoch die erfolgreiche Konditionierung und deren Extinktion. Nachfolgend stellt sich die Frage, ob zukünftig Paradigmen mit einem zweitägigen Design bevorzugt werden sollten, da diese realen Bedingungen näherkommen und teilweise auch Effekte der tDCS gezeigt haben. Abschließend lässt sich die große Rolle des vmPFC in der Verarbeitung von aversiven Reizen darstellen und betonen, welches großes Potential in einer Beeinflussung der Aktivität des vmPFC liegt, das zukünftig genauer untersucht werden muss.

6. Summary

In the present work the question was examined whether anodal tDCS over the electrode position AF3 with the dependent cathode over the contralateral mastoid can modulate extinction learning. Based on current research results, we hypothesised that in comparison of real stimulated to sham-stimulated group, a difference in skin conductivity response, arousal rating and valence rating of the participants in comparison of CS+ and CS- and in the time course from acquisition to extinction can be shown. In order to test these hypotheses, a randomized, double-blind study was carried out with a total of 86 subjects, of whom 46 participants were included after checking a sufficient fear conditioning reaction after the acquisition phase. These were blinded to the two tDCS groups in the sense of real stimulation and sham stimulation and randomly divided. All participants went through a one-day fear conditioning paradigm with the three phases habituation, acquisition and extinction. The skin conductivity response was measured during all phases and the subjects were asked to assess the stimuli presented to them with regard to their valence and arousal. The tDCS took place in a ten minute pause interval before the extinction and during the entire extinction phase. The results show no differential effect of tDCS. The skin conductivity data collected showed a reduced skin conductivity in the verum-stimulated tDCS group in the early extinction phase, regardless of whether a CS + or a CS- was seen. This indicates generally reduced excitement with real tDCS. There is also no effect of tDCS in the evaluations regarding arousal and valence. Although the ratings clearly show the successful conditioning and then its extinction. This raises the question of whether paradigms with a two-day design should be preferred in the future, since these come closer to real conditions and have also shown some effects of tDCS. In conclusion, the major role of the vmPFC in the processing of aversive stimuli can be highlighted and the great potential that lies in influencing the activity of the vmPFC, which must be examined more closely in the future.

Lebenslauf

Name: Bettina Stefanie Brunhuber
Geburtsdatum und Geburtsort: 03. März 1992 in München
Anschrift: Heimstraße 13 in 10965 Berlin
Staatsangehörigkeit: Deutsch

Schulbildung: 1998-2001 Grundschule Aschheim bei München
2002-2011 Gymnasium Kirchheim bei München

Hochschulausbildung: 2011-2012 Studium der Psychologie in Würzburg
2012-2019 Studium der Humanmedizin in Würzburg
2015 Beginn der Promotion
Mai 2019 Abschluss des Studiums mit Gesamtnote 2,0

Weiterbildung zur Fachärztin: ab 2020 im Fach Allgemeinmedizin

Berlin, den

Unterschrift

Quellenangaben

- Abend, R., Jalon, I., Gurevitch, G., Sar-El, R., Shechner, T., Pine, D. S., . . . Bar-Haim, Y. (2016). Modulation of fear extinction processes using transcranial electrical stimulation. *Transl Psychiatry*, 6(10), e913. doi:10.1038/tp.2016.197
- Abend, R., & van 't Wout, M. (2018). Commentary: Augmentation of Fear Extinction by Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS). *Front Behav Neurosci*, 12, 121. doi:10.3389/fnbeh.2018.00121
- Andlin-Sobocki, P., Jonsson, B., Wittchen, H. U., & Olesen, J. (2005). Cost of disorders of the brain in Europe. *Eur J Neurol*, 12 Suppl 1, 1-27. doi:10.1111/j.1468-1331.2005.01202.x
- Antal, A., Alekseichuk, I., Bikson, M., Brockmoller, J., Brunoni, A. R., Chen, R., . . . Paulus, W. (2017). Low intensity transcranial electric stimulation: Safety, ethical, legal regulatory and application guidelines. *Clin Neurophysiol*, 128(9), 1774-1809. doi:10.1016/j.clinph.2017.06.001
- Asthana, M., Nueckel, K., Muhlberger, A., Neueder, D., Polak, T., Domschke, K., . . . Herrmann, M. J. (2013). Effects of transcranial direct current stimulation on consolidation of fear memory. *Front Psychiatry*, 4, 107. doi:10.3389/fpsy.2013.00107
- Deutsche S3-Leitlinie Behandlung von Angststörungen., (2014).
- Benedek, M., & Kaernbach, C. (2010). A continuous measure of phasic electrodermal activity. *J Neurosci Methods*, 190(1), 80-91. doi:10.1016/j.jneumeth.2010.04.028
- Berlim, M. T., & Van Den Eynde, F. (2014). Repetitive transcranial magnetic stimulation over the dorsolateral prefrontal cortex for treating posttraumatic stress disorder: an exploratory meta-analysis of randomized, double-blind and sham-controlled trials. *Can J Psychiatry*, 59(9), 487-496. doi:10.1177/070674371405900905
- Brunelin, J., Mondino, M., Bation, R., Palm, U., Saoud, M., & Poulet, E. (2018). Transcranial Direct Current Stimulation for Obsessive-Compulsive Disorder: A Systematic Review. *Brain sciences*, 8(2). doi:<https://dx.doi.org/10.3390/brainsci8020037>
- Carpenter, J. K., Andrews, L. A., Witcraft, S. M., Powers, M. B., Smits, J. A. J., & Hofmann, S. G. (2018). Cognitive behavioral therapy for anxiety and related disorders: A meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Depress Anxiety*, 35(6), 502-514. doi:10.1002/da.22728
- Craske, M. G., Kircanski, K., Zelikowsky, M., Mystkowski, J., Chowdhury, N., & Baker, A. (2008). Optimizing inhibitory learning during exposure therapy. *Behav Res Ther*, 46(1), 5-27. doi:10.1016/j.brat.2007.10.003
- Craske, M. G., Treanor, M., Conway, C. C., Zbozinek, T., & Vervliet, B. (2014). Maximizing exposure therapy: an inhibitory learning approach. *Behav Res Ther*, 58, 10-23. doi:10.1016/j.brat.2014.04.006
- D'Urso, G., Mantovani, A., Patti, S., Toscano, E., & de Bartolomeis, A. (2018). Transcranial Direct Current Stimulation in Obsessive-Compulsive Disorder, Posttraumatic Stress Disorder, and Anxiety Disorders. *Journal of Ect*, 34(3), 172-181.
- Dittert, N., Huettner, S., Polak, T., & Herrmann, M. J. (2018). Augmentation of Fear Extinction by Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS). *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 12.
- Dittert, N., Huttner, S., Polak, T., & Herrmann, M. J. (2018). Augmentation of Fear Extinction by Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS). *Front Behav Neurosci*, 12, 76. doi:10.3389/fnbeh.2018.00076
- Duits, P., Cath, D. C., Lissek, S., Hox, J. J., Hamm, A. O., Engelhard, I. M., . . . Baas, J. M. (2015). Updated meta-analysis of classical fear conditioning in the anxiety disorders. *Depress Anxiety*, 32(4), 239-253. doi:10.1002/da.22353

- Faul, F., Erdfelder, E., Lang, A. G., & Buchner, A. (2007). G*Power 3: A flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. *Behavior Research Methods*, 39.
- Ganho-Avila, A., Goncalves, O. F., Guiomar, R., Boggio, P. S., Asthana, M. K., Kryptos, A. M., & Almeida, J. (2019). The effect of cathodal tDCS on fear extinction: A cross-measures study. *PLoS One*, 14(9), e0221282. doi:10.1371/journal.pone.0221282
- Glenn, C. R., Lieberman, L., & Hajcak, G. (2012). Comparing electric shock and a fearful screaming face as unconditioned stimuli for fear learning. *Int J Psychophysiol*, 86(3), 214-219. doi:10.1016/j.ijpsycho.2012.09.006
- Gloster, A. T., Wittchen, H. U., Einsle, F., Lang, T., Helbig-Lang, S., Fydrich, T., . . . Arolt, V. (2011). Psychological treatment for panic disorder with agoraphobia: a randomized controlled trial to examine the role of therapist-guided exposure in situ in CBT. *J Consult Clin Psychol*, 79(3), 406-420. doi:10.1037/a0023584
- Greenberg, T., Carlson, J. M., Cha, J., Hajcak, G., & Mujica-Parodi, L. R. (2013). Ventromedial prefrontal cortex reactivity is altered in generalized anxiety disorder during fear generalization. *Depress Anxiety*, 30(3), 242-250. doi:10.1002/da.22016
- Guhn, A., Dresler, T., Andreatta, M., Muller, L. D., Hahn, T., Tupak, S. V., . . . Herrmann, M. J. (2014). Medial prefrontal cortex stimulation modulates the processing of conditioned fear. *Front Behav Neurosci*, 8, 44. doi:10.3389/fnbeh.2014.00044
- Gustavsson, A., Svensson, M., Jacobi, F., Allgulander, C., Alonso, J., Beghi, E., . . . Group, C. D. (2011). Cost of disorders of the brain in Europe 2010. *Eur Neuropsychopharmacol*, 21(10), 718-779. doi:10.1016/j.euroneuro.2011.08.008
- Hautzinger, M., Bailer, M., Hofmeister, D., & Keller, F. (2003). *Allgemeine Depressions Skala. Manual*. Göttingen: Beltz Test GmbH.
- Herrmann, M. J., Cybinski, L. M., Unterecker, S., Deckert, J., & Polak, T. (2019). Nichtinvasive Hirnstimulation in Kombination mit Psychotherapie bei Angsterkrankungen. *Psychotherapeut*, 64(3), 220-224. doi:<https://doi.org/10.1007/s00278-019-0349-x>
- Herrmann, M. J., Katzorce, A., Busch, Y., Gromer, D., Polak, T., Pauli, P., & Deckert, J. (2017). Medial prefrontal cortex stimulation accelerates therapy response of exposure therapy in acrophobia. *Brain Stimul*, 10(2), 291-297. doi:10.1016/j.brs.2016.11.007
- Herrmann, M. J., Mühlberger, A., Ehlis, A.-C., Deckert, J., & Polak, T. (2019). Nicht invasive Hirnstimulation und Furchtextinktion. *Nervenheilkunde*, 38(8), 537-541. doi:doi:10.1055/a-0916-1334
- Isserles, Rosenberg, O., Dannon, P., Levkovitz, Y., Kotler, M., Deutsch, F., . . . Zangen, A. (2011). Cognitive–emotional reactivation during deep transcranial magnetic stimulation over the prefrontal cortex of depressive patients affects antidepressant outcome. *J Affect Disord*, 128(3), 235-242. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2010.06.038>
- Isserles, Shalev, A. Y., Roth, Y., Peri, T., Kutz, I., Zlotnick, E., & Zangen, A. (2013). Effectiveness of Deep Transcranial Magnetic Stimulation Combined with a Brief Exposure Procedure in Post-Traumatic Stress Disorder - A Pilot Study. *Brain Stimulation*, 6(3), 377-383.
- Jasper, H. H. (1957). Report of the committee on methods of clinical examination in electroencephalography. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 10(2), 370–375. doi:10.1016/0013-4694(58)90053-1
- Junghofer, M., Winker, C., Rehbein, M. A., & Sabatinelli, D. (2017). Noninvasive Stimulation of the Ventromedial Prefrontal Cortex Enhances Pleasant Scene Processing. *Cereb Cortex*, 27(6), 3449-3456. doi:10.1093/cercor/bhx073
- Kemper, C. J., Ziegler, M., & Taylor, S. (2009). Überprüfung der psychometrischen Qualität der deutschen Version des Angstsensitivitätsindex-3. *Diagnostica*(55), 223-233. doi:10.1026/0012-1924.55.4.223
- Kessler, R. C., Berglund, P., Demler, O., Jin, R., Merikangas, K. R., & Walters, E. E. (2005). Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the

- National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry*, 62(6), 593-602. doi:10.1001/archpsyc.62.6.593
- Kircher, T., Arolt, V., Jansen, A., Pyka, M., Reinhardt, I., Kellermann, T., . . . Straube, B. (2013). Effect of cognitive-behavioral therapy on neural correlates of fear conditioning in panic disorder. *Biol Psychiatry*, 73(1), 93-101. doi:10.1016/j.biopsych.2012.07.026
- Kozel, F. A., Motes, M. A., Didehbani, N., DeLaRosa, B., Bass, C., Schraufnagel, C. D., . . . et al. (2018). Repetitive TMS to augment cognitive processing therapy in combat veterans of recent conflicts with PTSD: a randomized clinical trial. *J Affect Disord*, 229, 506-514. doi:10.1016/j.jad.2017.12.046
- Laeger, I., Dobel, C., Radenz, B., Kugel, H., Keuper, K., Eden, A., . . . Zwanzger, P. (2014). Of 'disgrace' and 'pain'--corticolimbic interaction patterns for disorder-relevant and emotional words in social phobia. *PLoS One*, 9(11), e109949. doi:10.1371/journal.pone.0109949
- Lau, J. Y. F., Lissek, S., Nelson, E. E., Lee, Y., Roberson-Nay, R., Poeth, K., . . . Pine, D. S. (2008). Fear conditioning in adolescents with anxiety disorders: results from a novel experimental paradigm. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 47(1), 94-102. doi:10.1097/chi.0b01e31815a5f01
- Laux, L., Glanzmann, P., Schaffner, P., & Spielberger, C. D. (1981). *Das State-Trait-Angstinventar. Theoretische Grundlagen und Handanweisung*. Weinheim: Beltz Test GmbH.
- Lefaucheur, J. P., Aleman, A., Baeken, C., Benninger, D. H., Brunelin, J., Di Lazzaro, V., . . . Ziemann, U. (2020). Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): An update (2014-2018). *Clinical Neurophysiology*, 131(2), 474-528. doi:10.1016/j.clinph.2019.11.002
- Lefaucheur, J. P., Andre-Obadia, N., Antal, A., Ayache, S. S., Baeken, C., Benninger, D. H., . . . Garcia-Larrea, L. (2014). Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). *Clinical Neurophysiology*, 125(11), 2150-2206. doi:10.1016/j.clinph.2014.05.021
- Lefaucheur, J. P., Antal, A., Ayache, S. S., Benninger, D. H., Brunelin, J., Cogiamanian, F., . . . Paulus, W. (2017). Evidence-based guidelines on the therapeutic use of transcranial direct current stimulation (tDCS). *Clinical Neurophysiology*, 128(1), 56-92. doi:10.1016/j.clinph.2016.10.087
- Li, H., Wang, J. J., Li, C. B., & Xiao, Z. P. (2014). Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for panic disorder in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*(9).
- Lissek, S., Powers, A. S., McClure, E. B., Phelps, E. A., Woldehawariat, G., Grillon, C., & Pine, D. S. (2005). Classical fear conditioning in the anxiety disorders: a meta-analysis. *Behav Res Ther*, 43(11), 1391-1424. doi:10.1016/j.brat.2004.10.007
- Lonsdorf, T. B., Klingelhofer-Jens, M., Andreatta, M., Beckers, T., Chalkia, A., Gerlicher, A., . . . Merz, C. J. (2019). Navigating the garden of forking paths for data exclusions in fear conditioning research. *Elife*, 8. doi:10.7554/eLife.52465
- Lonsdorf, T. B., Menz, M. M., Andreatta, M., Fullana, M. A., Golkar, A., Haaker, J., . . . Merz, C. J. (2017). Don't fear 'fear conditioning': Methodological considerations for the design and analysis of studies on human fear acquisition, extinction, and return of fear. *Neurosci Biobehav Rev*, 77, 247-285. doi:10.1016/j.neubiorev.2017.02.026
- Lueken, U., Straube, B., Konrad, C., Wittchen, H. U., Strohle, A., Wittmann, A., . . . Kircher, T. (2013). Neural substrates of treatment response to cognitive-behavioral therapy in panic disorder with agoraphobia. *Am J Psychiatry*, 170(11), 1345-1355. doi:10.1176/appi.ajp.2013.12111484
- Marin, M. F., Camprodon, J. A., Dougherty, D. D., & Milad, M. R. (2014). Device-based brain stimulation to augment fear extinction: implications for PTSD treatment and beyond. *Depress Anxiety*, 31(4), 269-278. doi:10.1002/da.22252
- Michael, T., & Ehlers, A. (2009). Lernpsychologische Grundlagen der kognitiven Verhaltenstherapie. In J. Margraf & S. Schneider (Eds.), *Lehrbuch der Verhaltenstherapie, Band 1*. Berlin: Springer Verlag.

- Milad, M. R., Pitman, R. K., Ellis, C. B., Gold, A. L., Shin, L. M., Lasko, N. B., . . . Rauch, S. L. (2009). Neurobiological basis of failure to recall extinction memory in posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry*, 66(12), 1075-1082. doi:10.1016/j.biopsych.2009.06.026
- Milad, M. R., & Quirk, G. J. (2002). Neurons in medial prefrontal cortex signal memory for fear extinction. *Nature*, 420(6911), 70-74. doi:10.1038/nature01138
- Milad, M. R., Zeidan, M. A., Contero, A., Pitman, R. K., Klibanski, A., Rauch, S. L., & Goldstein, J. M. (2010). The influence of gonadal hormones on conditioned fear extinction in healthy humans. *Neuroscience*, 168(3), 652-658. doi:10.1016/j.neuroscience.2010.04.030
- Nitsche, M. A., & Paulus, W. (2000). Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. *J Physiol*, 527 Pt 3, 633-639. doi:10.1111/j.1469-7793.2000.t01-1-00633.x
- Nunez, M., Gregory, J., & Zinbarg, R. E. (2017). Anxiety and retrieval inhibition: support for an enhanced inhibition account. *Cogn Emot*, 31(2), 349-359. doi:10.1080/02699931.2015.1090957
- Oldfield, R. C. (1971). The assessment and analysis of handedness: the edinburgh inventory. *Neuropsychologia*, 9, 97-113. doi:10.1016/0028-3932(71)90067-4
- Osuch, E. A., Benson, B. E., Luckenbaugh, D. A., Geraci, M., Post, R. M., & McCann, U. (2009). Repetitive TMS combined with exposure therapy for PTSD: a preliminary study. *J Anxiety Disord*, 23(1), 54-59. doi:10.1016/j.janxdis.2008.03.015
- Palm, U., Leitner, B., Kirsch, B., Behler, N., Kumpf, U., Wulf, L., . . . Hasan, A. (2017). Prefrontal tDCS and sertraline in obsessive compulsive disorder: a case report and review of the literature. *Neurocase*, 23(2), 173-177. doi:<https://dx.doi.org/10.1080/13554794.2017.1319492>
- Papazova, I., Strube, W., Wienert, A., Henning, B., Schwippel, T., Fallgatter, A. J., . . . Hasan, A. (2020). Effects of 1 mA and 2 mA transcranial direct current stimulation on working memory performance in healthy participants. *Conscious Cogn*, 83, 102959. doi:10.1016/j.concog.2020.102959
- Raij, T., Nummenmaa, A., Marin, M. F., Porter, D., Furtak, S., Setsompop, K., & Milad, M. R. (2018). Prefrontal Cortex Stimulation Enhances Fear Extinction Memory in Humans. *Biol Psychiatry*, 84(2), 129-137. doi:10.1016/j.biopsych.2017.10.022
- Ruffini, C., Locatelli, M., Lucca, A., Benedetti, F., Insacco, C., & Smeraldi, E. (2009). Augmentation effect of repetitive transcranial magnetic stimulation over the orbitofrontal cortex in drug-resistant obsessive-compulsive disorder patients: a controlled investigation. *Primary care companion to the Journal of clinical psychiatry*, 11(5), 226-230. doi:<https://dx.doi.org/10.4088/PCC.08m00663>
- Sabatinelli, D., McTeague, L. M., Dhamala, M., Frank, D. W., Wanger, T. J., & Adhikari, B. M. (2015). Reduced medial prefrontal-subcortical connectivity in dysphoria: Granger causality analyses of rapid functional magnetic resonance imaging. *Brain Connect*, 5(1), 1-9. doi:10.1089/brain.2013.0186
- Shiban, Y., Diemer, J., Muller, J., Brutting-Schick, J., Pauli, P., & Muhlberger, A. (2017). Diaphragmatic breathing during virtual reality exposure therapy for aviophobia: functional coping strategy or avoidance behavior? a pilot study. *BMC Psychiatry*, 17(1), 29. doi:10.1186/s12888-016-1181-2
- Shiban, Y., Schelhorn, I., Pauli, P., & Muhlberger, A. (2015). Effect of combined multiple contexts and multiple stimuli exposure in spider phobia: A randomized clinical trial in virtual reality. *Behav Res Ther*, 71, 45-53. doi:10.1016/j.brat.2015.05.014
- Smits, F. M., Schutter, D., van Honk, J., & Geuze, E. (2020). Does non-invasive brain stimulation modulate emotional stress reactivity? *Soc Cogn Affect Neurosci*, 15(1), 23-51. doi:10.1093/scan/nsaa011
- Taylor, S., Zvolensky, M. J., Cox, B. J., Deacon, B., Heimberg, R. G., Ledley, D. R., . . . Cardenas, S. J. (2007). Robust dimensions of anxiety sensitivity: Development and initial validation of the Anxiety Sensitivity Index-3. *Psychological Assessment*, 19(2), 176-188. doi:10.1037/1040-3590.19.2.176

- Tottenham, N., Tanaka, J. W., Leon, A. C., McCarry, T., Nurse, M., Hare, T. A., . . . Nelson, C. (2009). The NimStim set of facial expressions: judgments from untrained research participants. *Psychiatry Res*, *168*(3), 242-249. doi:10.1016/j.psychres.2008.05.006
- van 't Wout-Frank, M., Shea, M. T., Larson, V. C., Greenberg, B. D., & Philip, N. S. (2019). Combined transcranial direct current stimulation with virtual reality exposure for posttraumatic stress disorder: Feasibility and pilot results. *Brain Stimul*, *12*(1), 41-43. doi:10.1016/j.brs.2018.09.011
- van 't Wout, M., Longo, S. M., Reddy, M. K., Philip, N. S., Bowker, M. T., & Greenberg, B. D. (2017). Transcranial direct current stimulation may modulate extinction memory in posttraumatic stress disorder. *Brain and Behavior*, *7*(5).
- van 't Wout, M., Mariano, T. Y., Garnaat, S. L., Reddy, M. K., Rasmussen, S. A., & Greenberg, B. D. (2016). Can Transcranial Direct Current Stimulation Augment Extinction of Conditioned Fear? *Brain Stimul*, *9*(4), 529-536. doi:10.1016/j.brs.2016.03.004
- van 't Wout, M., Shea, M. T., Larson, V. C., Greenberg, B. D., & Philip, N. S. (2019). Combined transcranial direct current stimulation with virtual reality exposure for posttraumatic stress disorder: Feasibility and pilot results. *Brain Stimul*, *12*(1), 41-43. doi:10.1016/j.brs.2018.09.011
- Vicario, C. M., Nitsche, M. A., Hoysted, I., Yavari, F., Avenanti, A., Salehinejad, M. A., & Felmingham, K. L. (2020). Anodal transcranial direct current stimulation over the ventromedial prefrontal cortex enhances fear extinction in healthy humans: A single blind sham-controlled study. *Brain Stimul*, *13*(2), 489-491. doi:10.1016/j.brs.2019.12.022
- Winkelbeiner, S., Suker, S., Bachofner, H., Eisenhardt, S., Steinau, S., Walther, S., . . . Homan, P. (2018). Targeting obsessive-compulsive symptoms with rTMS and perfusion imaging. *Am J Psychiatry*, *175*(1), 81-83. doi:<http://dx.doi.org/10.1176/appi.ajp.2017.17060634>
- Winker, C., Rehbein, M. A., Sabatinelli, D., Dohn, M., Maitzen, J., Wolters, C. H., . . . Junghofer, M. (2018). Noninvasive stimulation of the ventromedial prefrontal cortex modulates emotional face processing. *Neuroimage*, *175*, 388-401. doi:10.1016/j.neuroimage.2018.03.067
- Wittchen, H. U., Jacobi, F., Rehm, J., Gustavsson, A., Svensson, M., Jonsson, B., . . . Steinhausen, H. C. (2011). The size and burden of mental disorders and other disorders of the brain in Europe 2010. *Eur Neuropsychopharmacol*, *21*(9), 655-679. doi:10.1016/j.euroneuro.2011.07.018
- Yang, Y., Lueken, U., Richter, J., Hamm, A., Wittmann, A., Konrad, C., . . . Kircher, T. (2020). Effect of CBT on Biased Semantic Network in Panic Disorder: A Multicenter fMRI Study Using Semantic Priming. *Am J Psychiatry*, *177*(3), 254-264. doi:10.1176/appi.ajp.2019.19020202
- Zwanzger, P., Fallgatter, A. J., Zavorotnyy, M., & Padberg, F. (2009). Anxiolytic effects of transcranial magnetic stimulation—An alternative treatment option in anxiety disorders? *J Neural Transm (Vienna)*, *116*(6), 767-775. doi:<http://dx.doi.org/10.1007/s00702-008-0162-0>