



**Modulation von emotionaler Anspannung mittels
transkranieller Gleichstromstimulation (tDCS) des rechten
inferioren präfrontalen Kortex**

-

**Modulation of sustained fear by transcranial direct current
stimulation of the right inferior prefrontal cortex**

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

Vorgelegt von

Bibiane Stephanie Elisabeth Simons

aus

Peine

Würzburg 2019

Eingereicht am: 10.10.2019

Bürostempel

Mitglieder des Promotionskomitees:

Vorsitzender: Prof. Dr. Stefan Störk

1. Betreuer: Prof. Dr. Martin J. Herrmann

2. Betreuer: Prof. Dr. Matthias Gamer

3. Betreuer: PD Dr. Thomas Polak

Tag des Promotionskolloquiums: 29.01.2020

Doktorurkunden ausgehändigt am:

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

Herrmann MJ, Simons BSE, Horst AK, Boehme S, Straube T, Polak T. (2018),
Modulation of sustained fear by transcranial direct current stimulation (tDCS) of
the right inferior frontal cortex (rIFC). *Biol Psychol*, 139, 173-177

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	VI
Tabellenverzeichnis	VII
Abkürzungsverzeichnis	VIII
1 Einleitung	1
1.1 ‚Sustained‘ und ‚Phasic Fear‘	4
1.1.1 Angststörungen und ‚sustained fear‘	5
1.2 Neuronale Systeme der Angstverarbeitung und Emotionsregulation	7
1.2.1 Modell der extended Amygdala	7
1.2.2 Die Rolle des rechten inferioren frontalen Gyrus	9
1.3 Transkranielle Gleichstromstimulation.....	10
1.3.1 Hintergründe	10
1.3.2 Wirkmechanismus von tDCS	11
1.3.3 Stimulationsparameter	12
1.3.4 Sicherheit der Methode.....	13
1.4 Nicht invasive Hirnstimulation und Emotionsmodulation	14
1.5 Nicht invasive Hirnstimulation des rechten inferioren frontalen Gyrus	15
1.6 Paradigma	17
1.7 Hautleitfähigkeit.....	19
1.8 Zielsetzung dieser Arbeit	21
2 Material und Methoden.....	22
2.1 Probandenkollektiv.....	22
2.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien	23

2.2	Persönlichkeitsmerkmale und biografische Daten	23
2.2.1	Anxiety Sensitivity Index 3	24
2.2.2	Allgemeine Depressionsskala	24
2.2.3	State-Trait Angstinventar	25
2.2.4	Positive and Negative Affect Schedule	26
2.2.5	Biografische Daten	27
2.3	Versuchsablauf	28
2.3.1	Rating	29
2.4	Versuchskabine und Apparate	30
2.4.1	Versuchskabine	30
2.4.2	DC-Stimulator und Elektroden	31
2.4.3	Software	32
2.4.4	Stimuli	33
2.5	Elektrodenpositionierung	33
2.5.1	tDCS Elektroden	33
2.5.2	EDA Elektroden	35
2.6	Paradigma	36
2.7	Unabhängige und Abhängige Variablen	38
2.8	Auswertung der Messergebnisse	38
2.9	Statistische Analyse	39
3	Ergebnisse	40
3.1	tDCS und Hautleitfähigkeit	40
3.2	Auswertung der Fragebögen	43
3.2.1	PANAS und STAIX1	43
3.2.2	Angstsensitivitätsindex	45
3.2.3	Depressivität	46
3.2.4	Geschlecht	46
3.3	Rating	47
3.4	Reaktion auf die akustischen Stimuli	48

4	Diskussion.....	49
4.1	Messung von ‚sustained fear‘.....	51
4.2	Die Rolle von tDCS und des rechten IFG in der Emotionsregulation.....	53
4.3	Subjektives Angstepfinden.....	56
4.4	Relevanz der Wirkung von tDCS auf Emotionsregulation für die Klinik.....	58
4.5	Limitationen	60
5	Zusammenfassung	62
6	Literaturverzeichnis.....	65
	Curriculum Vitae	75
	Danksagung.....	76
	Eidesstaatliche Erklärung.....	77
	Anhang.....	78

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: 12-Monats-Prävalenz von Angststörungen nach DSM-IV bei Frauen und Männern.....	2
Abbildung 2: Modell der erweiterten Amygdala von Davis et. al. (2010).	8
Abbildung 3: Übersicht des Versuchsablaufs. Eigene Abbildung.	29
Abbildung 4: Versuchskabine	31
Abbildung 5: neuroConn DC-Stimulator-Plus	32
Abbildung 6: tDCS-Simulation des Stromflusses durch den rechten IFG	34
Abbildung 7: Schematische Positionierung der tDCS-Elektroden	35
Abbildung 8: Neutral/Unpredictable-Threat Paradigma	37
Abbildung 9: Verlauf des SCL	40
Abbildung 10: Vergleich der Mittelwerte der EDA.....	41
Abbildung 11. Vergleich der Mittelwerte der EDA im Zeitraum von 5-30sek. ...	42
Abbildung 12: Änderung der Mittelwerte der EDA von neutraler zur ‚sustained fear‘ Bedingung zwischen Sham- und Verum-Gruppe	43

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Mittelwerte und Standardabweichung zur Beschreibung der Studienpopulation.....	27
Tabelle 2. Mittelwerte und Standardabweichung der EDA in Abhängigkeit der jeweilige tDCS Gruppe und Bedingung in der Zeit nach Cue-Onset.....	42
Tabelle 3. Veränderungen des Affekts und der Ängstlichkeit.	44
Tabelle 4. Mittelwerte und Standardabweichungen der Ratings in beiden tDCS Gruppen mit statistischer Auswertung.	47

Abkürzungsverzeichnis

μS	Mikrosiemens
ADS	Allgemeine Depressionsskala
ANOVA	Analysis of variance
ASI	Anxiety Sensitivity Index
BLA	Basolaterale Amygdala
BNST	Bed nucleus der Stria terminalis
CeA	zentrale Amygdala
CeAL	lateraler Anteil der zentralen Amygdala
CeAM	medialer Anteil der zentralen Amygdala
CRF	Corticotropin-releasing Hormone
dIPFC	dorsolateraler präfrontaler Kortex
EDA	Electrodermale Aktivität (syn.: Hautleitfähigkeit)
EHI	Edinburgh Handedness Inventory
fMRT/fMRI	funktionelle Magnetresonanztomographie
HD-tDCS	High Definition tDCS
IFG	inferiorer Gyrus frontalis
mA	Milliampere
MeA	Mediale Amygdala
PANAS	Positive and Negative Affect Schedule
PFC	präfrontaler Kortex
RCT	randomisierte kontrollierte Studie
SAM	Self-Assessment-Manikin
SCL	Skin Conductance Level (Hautleitfähigkeitslevel)
SCR	Skin Conductance Response
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
STAI	State-Trait-Anxiety-Index
tDCS	Transkranielle Gleichstromstimulation
TMS	transkranielle Magnetstimulation
vmPFC	ventromedialer präfrontaler Kortex

1 Einleitung

Angst ist neben Freude, Wut, Ekel, Verachtung, Trauer und Überraschung eine der Basisemotionen des Menschen (Ekman, 1992). So bezeichnet werden Emotionen, die kulturübergreifend gleichermaßen anzutreffen sind und durch mimische Ausdrücke erkannt werden. Menschen können diese Gefühle also unabhängig von ihrer Herkunft, Erziehung oder anderen äußeren Einflüssen erkennen (Sauter et al., 2010). Grund dafür ist, dass diese Emotionen und ihre korrekte Deutung in bestimmten Situationen überlebenswichtig waren. Besonders das Gefühl der Angst spielt dabei eine entscheidende Rolle, da es uns auf Gefahren hinweist. Damit hat Angst eine wichtige Schutzfunktion für den Menschen (H.-U. Wittchen et al., 2004). Durch die Angst können wir uns in Sekundenschnelle auf eine neue, gefährliche Situation einstellen. Unser Körper wird in einen „Fight or Flight Modus“ (Cannon, 1915) versetzt, der unser Verhalten leitet. Gleichzeitig geht Angst mit unterschiedlichen physischen und psychischen Veränderungen einher. Auf kognitiver Ebene äußert sich dies durch eine erhöhte Aufmerksamkeit, fokussierte Wahrnehmung auf gefahrenrelevante Reize, sowie ein Gefühl der Einengung und Bedrängnis (H.-U. Wittchen et al., 2004). Auf körperlicher Ebene kommt es ausgehend von der Amygdala zu einer Aktivierung des sympathischen Nervensystems und der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (Stressachse). So wird in einer akuten Stresssituation die Ausschüttung der Stresshormone Adrenalin und Noradrenalin gesteigert. Die Folge ist eine kurzfristig erhöhte körperliche und geistige Leistungsfähigkeit. Dies geht einher mit verschiedenen, gut wahrnehmbaren körperlichen Reaktionen, wie Steigerung der Herzfrequenz, Erhöhung des Blutdruckes, gesteigerte Atemfrequenz, Zittern und Schwitzen (H.-U. Wittchen et al., 2004). Ein erhöhter Muskeltonus und Hemmung des Verdauungstraktes konzentrieren die Energiereserven auf die Muskulatur. All das führt dazu, dass im Blut mehr Sauerstoff gebunden wird und damit den Muskeln zur Verfügung steht. Dadurch wird die Reaktionsfähigkeit erhöht, was sowohl für die schnelle Flucht als auch für einen Angriff von Vorteil ist. Durch die verstärkte Schweißsekretion kann die Körpertemperatur reguliert werden

und gleichzeitig wird ein olfaktorisches Warnsignal gegeben, das andere Menschen in erhöhte Alarmbereitschaft versetzt (Mujica-Parodi et al., 2009).

Obwohl Angst grundsätzlich eine wichtige physiologische Reaktion des Körpers ist, kann sie im falschen Zusammenhang oder durch eine übertriebene Empfindlichkeit zum Problem werden. In Deutschland gehören Angststörungen (dazu zählen Panikstörung, Agoraphobie, generalisierte Angststörung, sowie soziale und spezifische Phobien), zu den häufigsten psychischen Störungen (Jacobi et al., 2014). In einer nationalen Umfrage wurden die Daten von 5318 Erwachsenen zwischen 18-79 Jahren ausgewertet. Zum Zeitpunkt der Datenerhebung erfüllten 27.7% aller Teilnehmer in den letzten zwölf Monate die Kriterien für mindestens eine psychische Störung (nach DSM-IV TR).

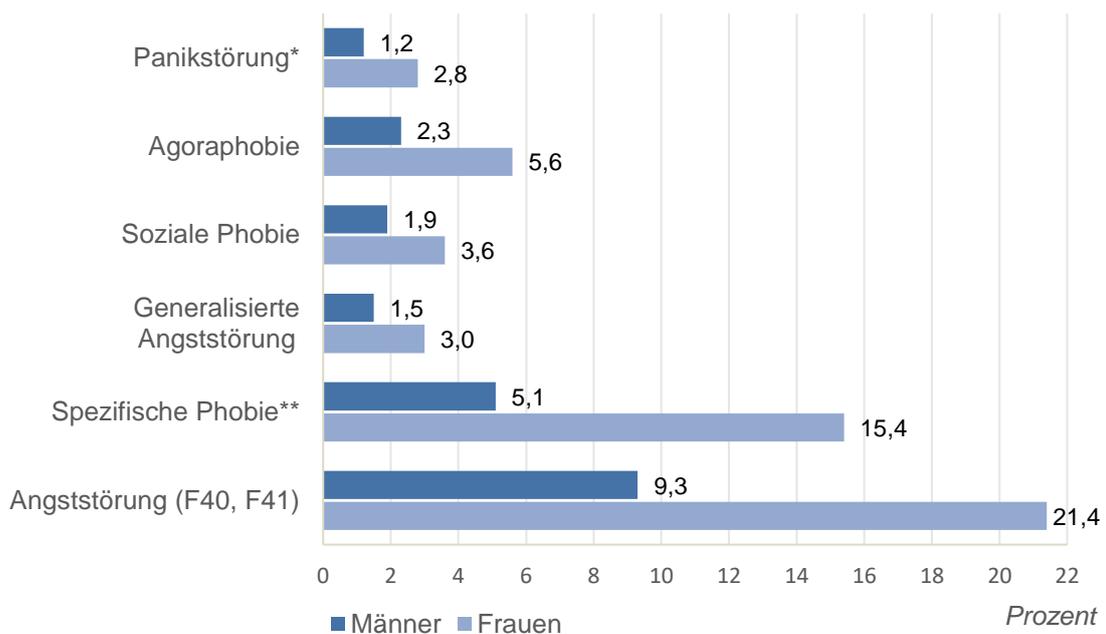


Abbildung 1: 12-Monats-Prävalenz von Angststörungen nach DSM-IV bei Frauen und Männern. Ohne Zwangsstörung und PTSD. *mit und ohne Agoraphobie **Tierphobien, Phobien vor Naturereignissen, situative Phobien, Blut-/Spritzen-/Verletzungsphobien. Eigene Abbildung nach Jacobi et al. (2014).

Dabei traten Angststörungen mit 15.3% am häufigsten auf, gefolgt von unipolarer Depression (7.7%) und Alkohol/Medikamenten Missbrauch (5.7%) (Jacobi et al., 2014). Frauen (21.3%) und junge Erwachsene (18%) waren demnach deutlich häufiger betroffen als Männer (9.3%) oder ältere Menschen (11%). Eine genaue Darstellung der Ergebnisse von Jacobi et al. kann aus Abbildung 1 entnommen werden. Bereits in einer ähnlichen Studie zehn Jahre zuvor standen Angststörungen mit einer 12-Monats Prävalenz von 14.5% an der Spitze der psychischen Störungen (Jacobi et al., 2004).

Bei der Interpretation dieser Daten muss allerdings berücksichtigt werden, dass es sich bei mehr als der Hälfte der Angststörungen um spezifische Phobien handelt (10.3%) und Zwangsstörungen und Posttraumatische Belastungsstörung (PTSD) nicht zu den Angststörungen gezählt wurden. Für PTSD wurde allerdings eine 12-Monats Prävalenz von 2.3% festgestellt. Dies stimmt mit früheren Erhebungen in der EU überein (H. U. Wittchen et al., 2011). Zusammenfassend zeigt die hohe Prävalenz von Angststörungen in unserer Bevölkerung, dass sie seit Jahren ein konstantes Problem darstellen, obwohl sie in der Bevölkerung deutlich weniger thematisiert werden als zum Beispiel Depressionen. Durch Verhaltenstherapien sind bereits gute Therapieoptionen von Angsterkrankungen etabliert, doch nicht jeder Patient kann ausreichend profitieren. 27% der Patienten verweigern eine in vivo Exposition (Garcia-Palacios et al., 2007) und ca. 20% brechen die Therapie vorzeitig ab (Fernandez et al., 2015). Außerdem konnten Taylor et al. (2015) auch nach vorerst erfolgreicher Therapie eine Rückfallrate von 33% innerhalb eines Jahres feststellen. Nicht invasive Hirnstimulationsmethoden, wie z.B. tDCS könnten in solchen Fällen eingesetzt werden, um Antizipationsangst zu verringern und somit das Vermeidungsverhalten zu reduzieren. Hierzu sind aber zunächst grundlegende Studien notwendig um den Effekt von nicht invasiven Hirnstimulationsverfahren auf die Emotionsverarbeitung zu untersuchen. Dazu soll diese Arbeit beitragen.

1.1 ‚Sustained‘ und ‚Phasic Fear‘

„Angst ist ein häufiges und qualvolles Gefühl. Furcht ist auf etwas gerichtet, Angst ist gegenstandslos.“ So differenzierte schon der deutsche Psychiater und Philosoph Karl Jaspers in seinem Werk „Allgemeine Psychopathologie“ (1913) auf inhaltlicher Ebene zwischen Furcht und Angst. Auch wenn diese Gefühle im allgemeinen Sprachgebrauch fast synonym verwendet werden, lassen sie sich in Bezug auf aktivierte neuronale Kreisläufe und die ablaufenden molekularen Mechanismen unterscheiden (Grillon, 2008). Abhängig davon wie ein Stimulus präsentiert wird, wird eher Angst oder Furcht induziert. Furcht („phasic fear“) wird durch eine konkrete, reale und eindeutig identifizierbare Gefahr ausgelöst, bzw. durch einen Stimulus, der eine solche eindeutig voraussagt. Der Körper reagiert darauf mit einer Aktivierung des sympathischen Nervensystems und einem Gefühl von innerer Unruhe, das durch Flucht oder Vermeidung bewältigt werden kann (Bolles et al., 1980; Craske et al., 2009; Grillon, 2008). Im Gegensatz dazu ist Angst ein langanhaltender emotionaler Zustand, als Reaktion auf eine potentiell gefährliche, unvorhersehbare Bedrohung. Im Englischen wird sie daher auch als ‚sustained fear‘ bezeichnet (Grillon, 2008). Angst ist gekennzeichnet durch ein konstantes Gefühl der Anspannung, Besorgnis, Hilflosigkeit und Unsicherheit (Craske et al., 2009), sowie einer erhöhten sensorischen Empfindlichkeit auf bedrohliche Stimuli in bestimmten Kontexten (Baas et al., 2004).

Darüber hinaus kann man Angst und Furcht auch in Bezug auf ihre zeitliche Komponente unterscheiden. Furcht wird im Englischen auch als ‚phasic fear‘ bezeichnet, da sie im direkten zeitlichen Zusammenhang mit der auslösenden Bedrohung steht. Sie beschreibt die erste Phase der Angstreaktion und wird definiert durch eine unmittelbare, vorhersehbare Gefahr (Davis et al., 2010). Angst auf der anderen Seite, wird durch eine unvorhersehbare Bedrohung ausgelöst. Sie ist länger anhaltend und unspezifisch. In verschiedenen wissenschaftlichen Studien werden diese unterschiedlichen Eigenschaften von ‚phasic‘ und ‚sustained fear‘ ausgenutzt, um sie differenziert zu untersuchen. Schmitz und Grillon (2012) entwickelten dafür beispielsweise ein Paradigma in

dem ‚sustained fear‘ durch unvorhersehbare aversive Stimuli und ‚phasic fear‘ durch vorhersehbare aversive Stimuli induziert wurde.

1.1.1 Angststörungen und ‚sustained fear‘

Wie Studien der letzten Jahre zeigten, weisen die verschiedenen Angststörungen häufig Merkmale auf, die man Furcht oder Angst zuordnen kann. Spezifische Phobien sind eher von einer konkreten Furcht (‚phasic fear‘) gekennzeichnet. Im Gegensatz dazu reagieren Patienten mit Panikstörung oder posttraumatischer Belastungsstörung hypersensibel auf unvorhersehbare Situationen mit unspezifischer Bedrohung (‚sustained fear‘). Grillon et al. (2009) konnten zeigen, dass Patienten mit einer generalisierten Angststörungen in einem NPU-Paradigma mit einer neutralen (N), einer vorhersehbaren (P) und einer unvorhersehbaren (U) Bedingung keinen signifikanten Unterschied in der Startle-Reaktion im Vergleich zu gesunden Kontrollen zeigten. Gleichzeitig reagieren Patienten mit Panikstörung, ebenso wie Patienten mit PTSD, in Bedingungen mit einer unvorhersehbaren Bedrohung mit verstärkten Startle-Reaktionen im Vergleich zu gesunden Kontrollen. Im Gegensatz dazu, waren die Reaktionen in einer Bedingung mit einer vorhersehbaren Gefahr normal (Grillon et al., 2008; Grillon et al., 2009). Panikstörung und posttraumatische Belastungsstörung gehen demnach mit einer erhöhten Angstreaktion in ‚sustained fear‘ Situationen einher, während die Generalisierte Angststörung eher eine stärkere Furcht-Komponente zu haben scheint (Grillon et al., 2009). In bildgebenden Studien konnten diese Ergebnisse zum Teil durch unterschiedliche neuronale Aktivierungsmuster bestätigt werden. In einer funktionellen MRT Studie wurde die Aktivierung bestimmter Hirnareale bei Frauen mit PTSD und gesunden Kontrollen in einem Neutral/Unpredictable-Threat Paradigma untersucht (Brinkmann et al., 2017b). Nach dem Experiment mussten die Versuchsteilnehmerinnen die Hinweisstimuli sowie die aversiven Geräusche zusätzlich in Bezug auf Arousal, Valenz und Ängstlichkeit bewerten. Patienten mit PTSD bewerteten den aversiven Versuchskontext sowohl in Bezug auf Ängstlichkeit, als auch Arousal signifikant negativer als gesunde Kontrollen. Auch die Valenz der Hinweisstimuli wurde

stärker negativ gewertet (Brinkmann et al., 2017b). In der Auswertung des fMRT zeigte sich eine stärkere Aktivierung des BNST, sowohl während der phasischen Reaktion, als auch in der ‚sustained fear‘ Reaktion in Antizipation des aversiven Stimulus. Eine phasische Reaktion wurde auch im medialen cingulären Kortex (MCC), im posterioren cingulären Kortex (PCC), der medialen Insula und im lateralen präfrontalen Kortex (IPFC) nachgewiesen. In der ‚sustained fear‘ Phase kam es zusätzlich zu einer Aktivierung im MCC, PCC, anterioren Insula und IPFC. Bei Patienten mit PTSD kommt es demnach sowohl zu einer verstärkten ‚phasic fear‘ Reaktion, als auch zu einer stärkeren ‚sustained fear‘ Reaktion während der Antizipation eines unvorhersehbaren aversiven Stimulus (Brinkmann et al., 2017b). Damit konnte gezeigt werden, dass ein Zusammenhang besteht zwischen der antizipatorischen Angst von PTSD Patienten und einer Hyperreaktibilität von Hirnregionen, die mit der PTSD Symptomatik verbunden sind. Eine fMRT Studie mit dem gleichen Studiendesign führten Brinkmann und Kollegen (2017a) auch bei Patienten mit Panikstörung durch. Hierbei trat bei den Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollen ebenfalls eine langanhaltende Aktivierung des BNST in Antizipation eines aversiven Reizes auf. Diese verstärkte Reaktion weist auf eine verstärkte angespannte Besorgnis und Sensibilität auf unvorhersehbare aversive Reize hin. Allerdings zeigen auch Patienten mit Panikstörung in der aversiven Bedingung sowohl eine stärkere phasische Reaktion der basolateralen und zentralen Amygdala, als auch eine stärkere Aktivierung des rechten BNST in der ‚sustained fear‘ im Vergleich zu gesunden Kontrollen (Brinkmann et al., 2017a).

Auch die neuronalen Veränderungen des BNST und der Zusammenhang von ‚sustained fear‘ in Bezug auf andere Angsterkrankungen wie der sozialen Phobie (Figel et al., 2019) und der generalisierten Angststörung (Buff et al., 2017) wurden untersucht. Hierbei zeigten sich immer wieder differenzierte neuronale phasische und anhaltende Aktivitätsmuster auf in verschiedenen Bedrohungssituationen. Patienten mit generalisierter Angststörung zeigten, entgegen der Erwartungen nach der Studie von Grillon et al. (2009), im Verhältnis zu gesunden Kontrollen eine verstärkte phasische Aktivität der

Amygdala zu Beginn eines bedrohlichen Kontextes, sowie auch eine höhere Aktivität des BNST etwas verzögert zum Beginn des Kontextes (Buff et al., 2017). Die Autoren schlossen aus ihren Beobachtungen ebenfalls auf eine Rolle des BNST in der Antizipationsangst bzw. der ‚sustained fear‘ Komponente bei generalisierter Angststörung. Im Kontext der Ergebnisse dieser Arbeiten können wir von spezifischen neuronalen Aktivierungsmustern in Bezug auf Antizipationsangst bei Angsterkrankungen ausgehen. Besonders die verstärkte ‚sustained fear‘ Komponente in Angsterkrankungen wie Panikstörung, PTSD oder generalisierter Angststörung ist dabei für uns interessant, da sie einen möglichen Therapieansatz für die transkranielle Gleichstromstimulation bietet.

1.2 Neuronale Systeme der Angstverarbeitung und Emotionsregulation

1.2.1 Modell der extended Amygdala

Mit Hilfe verschiedener klassischer Angstkonditionierungs-Paradigmen, sowie auch Läsionsstudien, konnte in den vergangenen Jahren gezeigt werden, dass unterschiedliche Hirnregionen an der Angst- bzw. Furchtreaktion beteiligt sind. Die Amygdala (insbesondere der mediale zentrale Kern der Amygdala) ist dabei besonders während der Furcht-Reaktion auf kurze, unmittelbare Bedrohungen aktiv (‚phasic fear‘), während der laterale Bed Nucleus der Stria terminalis (BNST_L) eher eine langanhaltende Angstreaktion auf weniger vorhersehbare Bedrohungen vermittelt (Alvarez et al., 2011; Daldrup et al., 2016; Davis et al., 2010; Herrmann et al., 2016b; Resstel et al., 2008; Walker et al., 2009). Die Amygdala, aufgrund ihrer Form auch als Mandelkern bezeichnet, liegt bilateral im vorderen medialen Temporallappen und ist ein zentraler Teil des limbischen Systems. Sie besteht aus 13 Einzelkernen und ist, neben anderen Aufgaben, besonders an der Entstehung von Emotionen, sowie der Furchtkonditionierung beteiligt (Davis, 1997). Über zahlreiche Afferenzen und Efferenzen ist sie stark mit anderen Hirnregionen vernetzt. 1988 entwickelten Alheid und Heimer daher das Modell der „erweiterten Amygdala“. Sie konnten zeigen, dass der zentrale und mediale Kern (CeA & MeA) der Amygdala über die Stria terminalis mit dem Bed Nucleus der Stria terminalis (BNST), sowie mit dem Präfrontalen Kortex (PFC) in Verbindung stehen (Alheid et al., 1988). Davis et al. (2010) erweiterten

dieses Modell der „extended Amygdala“ um die zwei unterschiedlichen neuronalen Systeme zur Induktion von ‚phasic‘ und ‚sustained fear‘. Auf der Grundlage verschiedener Läsions- und Konditionierungsstudien (Walker, Miles, & Davis, 2009; Davis, 1997; Resstel et al., 2008) entwickelten sie das folgende Modell (Abbildung 2).

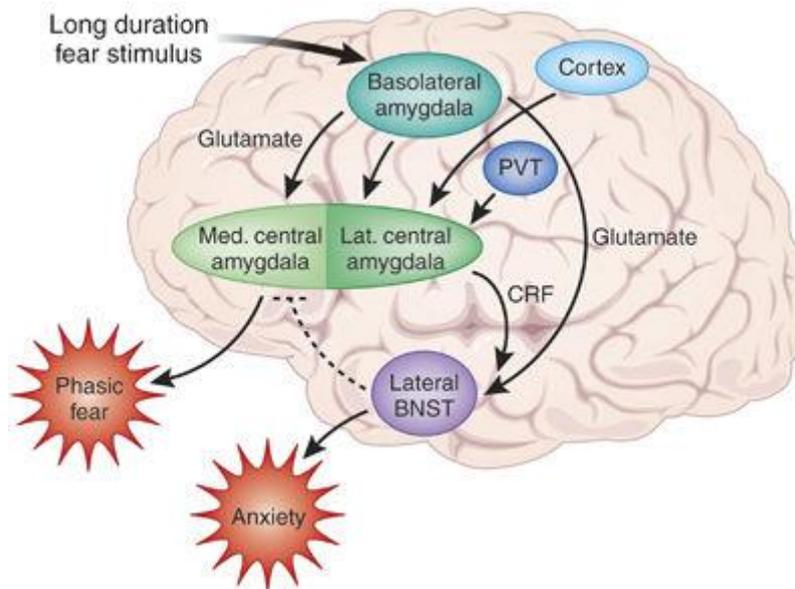


Abbildung 2: Modell der erweiterten Amygdala von Davis et. al. (2010). Sensorische Informationen erreichen die BLA die Projektionen an die CeAM und den BNSTL sendet. Eine langsamere Verbindung besteht zum CeAL der wiederum CRF vermittelt auf den BNST projiziert. Die CeAL erhält zusätzlich Afferenzen von Kortex und PVT. Abdruckgenehmigung siehe Anhang.

Allgemein lässt sich nach diesem Modell festhalten, dass in Reaktion auf die Präsentation eines aversiven Reizes zwei neuronale Kreisläufe aktiviert werden. In einer schnellen Reaktion wird Glutamat vermittelt über die basolaterale Amygdala und den medialen zentralen Kern der Amygdala eine Furchtreaktion hervorgerufen, die eine schnelle Vermeidung bzw. Aktion auf die Bedrohung ermöglicht. Gleichzeitig wird über einen langsameren Weg bei langanhaltendem und unspezifischem aversiven Stimulus, CRF vermittelt, über den lateralen zentralen Kern der Amygdala, der BNST aktiviert. Dies löst eine länger anhaltende Angst („sustained fear“) aus, wobei gleichzeitig die Furchtreaktion unterdrückt wird. Dieses Modell unterstützt damit die These, dass ‚phasic‘ und ‚sustained fear‘ während einer aversiven Bedingung durch denselben aversiven Stimulus ausgelöst werden können. In einem solchen

aversiven Kontext können Furcht und Angst demnach allein durch den Messzeitraum unterschieden werden. Um mittels transkranieller Gleichstromstimulation auf dieses System der Angstverarbeitung regulierend einwirken zu können, müsste eine geeignete Kortexregion stimuliert werden.

1.2.2 Die Rolle des rechten inferioren frontalen Gyrus

In den letzten Jahrzehnten gaben einige Studien Hinweise darauf, dass der rechte inferiore frontale Gyrus (IFG) des lateralen präfrontalen Kortex eine wichtige Rolle in der Regulation von Emotionen und Impulskontrolle spielt (Adam R. Aron et al., 2003; K. N. Ochsner et al., 2005). In einer Studie von Klumpers et al. (2010) zeigten gesunde Probanden im fMRT eine Aktivierung des rechten inferioren frontalen Gyrus, nachdem sie dazu aufgefordert worden waren, ihre Emotionen während eines predictable/unpredictable Threat Paradigmas zu kontrollieren. Dazu wurden den Probanden als Hinweis auf einen negativen elektrischen Reiz unterschiedliche Gesichter auf einem Bildschirm präsentiert. Durch die Gesichter konnten die Probanden eine vorhersehbare sichere Bedingung und eine Bedingung, in der zu jeder Zeit ein elektrischer Reiz erfolgen konnte, unterscheiden. In der Antizipationsphase wurde während des Versuches der Startle-Reflex gemessen. In der unvorhersehbaren Bedingung zeigte sich im Unterschied zur vorhersehbaren Bedingung eine signifikant erhöhte Aktivierung des rechten inferioren frontalen Gyrus. Diese korrelierte mit einer signifikant höheren Startle-Amplitude während der Präsentation des aversiven Stimulus. Also einer stärkeren psychophysiologischen Reaktion während der unvorhersehbaren Bedingung, verglichen mit der vorhersehbaren Bedingung. Klumpers et al. zogen daraus den Schluss, dass die Probanden in der Antizipationsphase ihre Emotionen verstärkt kontrollierten, wodurch es zu einer stärkeren Aktivierung des rechten IFG kam.

Auch eine fMRT Studie von Herrmann et al. (2016b) konnte während eines ähnlichen Paradigmas eine phasische Deaktivierung des rechten präfrontalen Kortex in einer aversiven Bedingung feststellen. Unabhängig von der

Angstreaktion deuten viele Studien auf eine generelle Rolle des präfrontalen Kortex (PFC) in der Emotionsregulation hin (A. R. Aron et al., 2014; Cohen et al., 2016). Aron und Kollegen vergleichen die generelle inhibitorische Rolle des rIFG dabei mit einer Bremse (2014), die eine Aktivierung nachfolgender neuronaler Kreisläufe inhibiert oder verringert. Kevin N. Ochsner et al. (2012) schlossen aus ihrer Studie, dass der laterale PFC mit dem ventromedialen Kortex verbunden ist und dadurch eine inhibitorische Aktivierung der Amygdala auslösen kann. Der ventromediale Kortex wiederum zeigte in aktuellen fMRT Studien bei Patienten mit PTSD oder Phobien eine Aktivierung während einer unpredictable Threat Situation (Brinkmann et al., 2017b; Brinkmann et al., 2017c). Auf Basis dieser Daten scheint der rechte inferiore frontale Gyrus eine geeignete Struktur für die nicht invasive Stimulation, um die Emotionsregulation in Angstsituationen zu verstärken oder die Antizipationsangst zu verringern.

1.3 Transkranielle Gleichstromstimulation

Transkranielle Gleichstromstimulation (transcranial direct current stimulation, tDCS) ist ein nicht invasives Hirnstimulationsverfahren mit dessen Hilfe die neuronale Plastizität im Kortex moduliert werden kann. Dank vieler möglicher Einsatzgebiete, der unkomplizierten und günstigen Applikation und nur geringen Nebenwirkungen steigt das Interesse an tDCS als Therapieoption zunehmend.

1.3.1 Hintergründe

Die Möglichkeit durch elektrische Stimulation neuronale Systeme beeinflussen zu können, fasziniert Forscher schon seit langem. In den 60er Jahren legten Bindman et al. (1964) und Purpura & McMurtry (1965) den Grundstein für die Forschung an transkranieller Gleichstromstimulation. Im Tiermodell legten sie, damals noch direkt an der Kortexoberfläche, einen Gleichstrom an. Sie untersuchten die Wirkung des Stromflusses auf die Anzahl der spontanen neuronalen Entladungen. Im Ergebnis beobachteten sie, je nach Stromrichtung, eine Änderung des Ruhemembranpotentials der Neuronen (Purpura & McMurtry, 1965). Eine anodale Stimulation führte zu einer Depolarisation der Neurone und damit zu einer Zunahme der neuronalen Spontanaktivität. Eine

kathodale Stimulation hatte einen gegenteiligen Effekt und senkte eher das Ruhemembranpotential, was mit einer erschwerten Erregbarkeit der Neurone einherging. Über viele Jahre geriet die Forschung an tDCS jedoch wieder in Vergessenheit, bis Priori, Nitsche und Paulus um die Jahrtausendwende durch die Stimulation des motorischen Kortex mittels tDCS das Forschungsinteresse an dieser Technik wieder weckten.

1.3.2 Wirkmechanismus von tDCS

Zur Induktion eines Gleichstromes werden bei der bipolaren tDCS zwei Elektroden an der Kopfhaut angelegt. Dabei wird durch den Stimulator ein kontinuierlicher Gleichstrom appliziert. Das heißt die Elektronen fließen ohne Richtungsänderung von der positiv geladenen Anode zur negativ geladenen Kathode. Der Wirkmechanismus von transkranial applizierter Gleichstromstimulation wurde genauer von Nitsche und Paulus (2000) untersucht. Sie konnten nachweisen, dass eine monophasische Gleichstromstimulation des Motorkortex motorisch evozierte Potenziale (MEP-Potentiale) modulieren kann. Dieser Effekt hielt über die Dauer der Stimulation hinaus an, womit neue Therapiemöglichkeiten mittels tDCS denkbar waren. Im Gegensatz zur transkraniellen Magnetstimulation beruht die Wirkung von tDCS allerdings nicht auf der Induktion von Aktionspotentialen. Durch den Gleichstrom wird eine Modulation des Ruhemembranpotentials und damit auch der neuronalen Erregbarkeit ermöglicht (Huang et al., 2017; Nitsche et al., 2003). Je nachdem ob Anode oder Kathode über der zu stimulierenden Region des Kortex liegt, ändert sich die Wirkung der tDCS. Denn die Richtung des Stromflusses bestimmt, ob es eher zu einer gesteigerten oder zu einer verminderten Erregbarkeit in der Kortexregion kommt. Wobei anodale Stimulation eine unterschwellige depolarisierende Wirkung hat und damit zu einer neuronalen Erregungssteigerung führt, während kathodale Stimulation zu einer Inhibition von Neuronen durch Hypopolarisation führt und damit das Entstehen eines Aktionspotentials erschwert (Lang et al., 2005). Nitsche et al. (2003) bestätigten durch Messung der motorischen Aktivität mittels PET diesen gerichteten Effekt. Bei einer bipolaren Elektrodenanordnung (wie in unserem

Versuch) hat tDCS demnach sowohl einen anodalen als auch einen kathodalen Effekt auf den Kortex. Durch eine aufwendige Simulation des Stromflusses mit Hilfe der Soterix Software (genauer nachzulesen in Kapitel 2.5.1), versuchten wir die optimale Elektrodenposition zu bestimmen, um den anodalen Effekt auf den rechten inferioren präfrontalen Kortex zu optimieren. Eine Studie von Bikson et al. (2004) gibt Hinweise darauf, dass ein Stromfluss entlang der Längsachse der Zielneurone optimal ist, da es so zu einer langstreckigen Potenzialverschiebung und damit zu einer effektiven Erregungssteigerung im Zielbereich kommt.

Die Modulation des Ruhemembranpotentials allein erklärt jedoch nicht den zum Teil über Stunden anhaltenden Effekt von tDCS. Durch medikamentöse Blockaden des Na⁺-Kanals mittels Carbamazepin und den Einsatz eines NMDA-Rezeptor Antagonisten konnten Liebetanz et al. (2002) nachweisen, dass auch der NMDA Rezeptor mittels Glutamat am Wirkmechanismus von tDCS beteiligt ist. Der Langzeiteffekt von tDCS konnte durch eine Antagonisierung des NMDA-Rezeptors vollständig eliminiert werden, während eine Blockade des Na⁺-Kanals selektiv den über eine Membrandepolarisation vermittelten anodalen Effekte unterdrückte. Die Autoren schlossen daraus, dass der langanhaltende Effekt auf die Neuroplastizität auf einer Kombination aus glutamatergen und Membran-vermittelten Mechanismen beruhe. Auch durch eine Blockade des Dopaminrezeptors D2 konnten anhaltende Effekte unterdrückt werden, während D1 Aktivierung durch Pergolid zu langanhaltenden Effekten bis zu 24 Stunden nach Stimulation führte (Nitsche et al., 2006). Diese Ergebnisse zeigen, dass bei anhaltenden Effekten auf die Neuroplastizität auch mehrere Neurotransmitter eine Rolle spielen, was für einen therapeutischen Einsatz von tDCS Rolle spielen könnte.

1.3.3 Stimulationsparameter

Die Langzeiteffekte von tDCS werden besonders von der Dauer der Stimulation bestimmt. Bereits nach einer Stimulation von 9 - 13 min mit einer geringen Stromstärke von 1 mA konnten nach Stimulationsende noch über eine Stunde

anhaltende Effekte der tDCS gemessen werden (Nitsche & Paulus, 2000; Nitsche et al., 2001). Im Tierexperiment konnten bereits Bindmann et al. (1964) zeigen, dass eine intrakranielle Stimulation zwischen 5 – 10 min eine bis zu fünf Stunden anhaltende Veränderung der neuronalen Erregbarkeit nach sich zog. Je länger die Stimulationsdauer, desto länger halten die Effekte der transkraniellen Gleichstromstimulation an (Nitsche & Paulus, 2000). Ein einfacher linearer Zusammenhang besteht allerdings nicht. Denn eine Stimulation von nur fünf Minuten zeigt einen messbaren Nacheffekt über wenige Minuten, während eine Stimulation von 13 Minuten auch 90 Minuten später noch signifikante Effekte zeigt (Nitsche & Paulus, 2001). Eine mehr als 20min anhaltende Stimulation kann sogar gegenteilige Effekte verursachen (Batsikadze et al., 2013).

Auch die Stromstärke nimmt Einfluss auf die Langzeitwirkung von tDCS. Dabei scheint eine höhere Stromstärke auch zu länger anhaltenden Effekten zu führen (Nitsche & Paulus, 2000). Ganz eindeutig ist dieser Zusammenhang allerdings nicht. In einem Versuch von Kidgell et. al. (2013) wurde der Einfluss der Stromstärke auf MEP-Amplituden (TMS induziert) untersucht. Dabei konnte kein Unterschied in der Amplitudenhöhe bei anodaler tDCS mit 0.8 mA, 1.0 mA und 1.2 mA festgestellt werden. Allerdings waren die Intensitätsabstände in diesem Versuch recht gering und die Versuchspopulation mit 14 Probanden ebenfalls recht klein, sodass ein messbarer Effekt der Stromstärke auf die Amplitudenhöhe eventuell verloren ging.

1.3.4 Sicherheit der Methode

Transkranielle Gleichstromstimulation ist ein nicht invasives Verfahren. Nach heutigem Kenntnisstand ist tDCS eine sehr sichere und nebenwirkungsarme Methode, solange bestimmte Sicherheitsrichtlinien und Ausschlusskriterien berücksichtigt werden (Fertonani et al., 2017). Hierzu schlagen Bikson et al. (2016) zur tDCS beim Menschen, auf Basis ihres systemischen Reviews, eine Stimulationsdauer von maximal 40 min pro Sitzung und eine Stimulationsintensität von maximal 4 mA pro Tag vor. Transkranielle

Gleichstromstimulation zu Forschungszwecken solle nicht bei Menschen mit schweren neurologischen oder internistischen Erkrankungen angewandt werden. Insbesondere nicht bei Patienten mit Epilepsie. Unter Einhaltung dieser Kriterien sei das Auftreten schwerer Nebenwirkungen sehr selten. Bei der bipolaren Stimulation werden beide Elektroden auf der Kopfhaut angebracht um den Cortex von extern zu stimulieren. Die Stimulation ist kaum spürbar und dadurch für einen Patienten tolerabler als die recht unangenehme repetitive TMS. Darüber hinaus wird dadurch aber auch eine nicht differenzierbare Placebo (Sham) Stimulation im experimentellen Setting ermöglicht. Außerdem ist das Gerät klein und mobil und könnte damit als Therapieoption auch im häuslichen Umfeld angewandt werden. Über die Elektroden wird nur ein sehr schwacher Gleichstrom von maximal zwei Milliampere appliziert. Obwohl höhere Stromstärken den Effekt der tDCS sehr wahrscheinlich verbessern würden, empfehlen Jackson et al. (2017) eher die Stimulationsdauer zu verändern, da es bei höheren Stromstärken zu schmerzhaften Missempfindungen unter den Elektroden kommen könne. In tierexperimentellen Studien konnte gezeigt werden, dass anodale tDCS ab einer Stromstärke von 2.0 A/cm^2 Läsionen am Gehirn verursachen kann (Jackson et al (2017). tDCS-Studien am Menschen liegen allerdings weit unter diesem Wert. Zu den häufig beschriebenen Nebenwirkungen von tDCS zählen Kribbeln, Rötung oder Jucken im Bereich der Elektroden, Kopfschmerzen, Müdigkeit oder Schwindel (Minhas et al., 2011). Die Intensität der Missempfindungen scheint abhängig von Elektrodengröße und Stimulationsintensität zu sein (Fertonani & Miniussi, 2017).

1.4 Nicht invasive Hirnstimulation und Emotionsmodulation

Es gibt zahlreiche Studien über erfolgreiche Anwendungsmöglichkeiten von tDCS in ganz verschiedenen Gebieten. Unter anderem im Bereich des motorischen Lernens nach Schlaganfall (Liew et al., 2014), der Behandlung von Schmerzsyndromen (O'Connell et al., 2018) oder in der Therapie von Depressionen (Donde et al., 2017). Ansatz der Therapie mittels tDCS ist dabei immer eine spezifische Kortexregion dahingehend zu stimulieren, dass sie in

einen der jeweiligen gestörten kognitiven Kreisläufe modulierend einwirken kann. Zur Therapie von Angsterkrankungen gibt es aktuell erste Studien, die eine Kombination von nicht invasiven Hirnstimulationsverfahren mit kognitiver Verhaltenstherapie untersuchen. In einem systematischen Review haben Herrmann et al. (2019a) dabei vier randomisierte kontrollierte Studien analysiert, in denen repetitive transkranielle Magnetstimulation (rTMS) vor oder während der Verhaltenstherapie eingesetzt wurde. Dabei konnte ein positiver Effekt der rTMS in Kombination mit kognitiver Verhaltenstherapie in der Behandlung von Angsterkrankungen wie PTSD und Phobien beschrieben werden. In einem weiteren Review (Herrmann et al., 2019b) wurden Studien verglichen, in denen Angstextinktion als Ansatz zur Emotionsmodulation gewählt wurde. In den einbezogenen Studien wurden überwiegend gesunde Probanden untersucht, wobei eine Studie eine erfolgreiche Kombination von rTMS des medialen PFC während der Exposition bei Patienten mit Agoraphobie (Herrmann et al., 2017) nachweisen konnte. Insgesamt konnte das Review der eingeschlossenen sieben Studien zeigen, dass Extinktionslernen generell durch NIBS modifiziert werden kann, jedoch noch Forschungsbedarf in Bezug auf die zugrundeliegenden Prozesse und Stimulationsziele besteht. Auch tDCS zeigt in aktuellen Studien zu Angsterkrankungen interessante Ergebnisse. In einer Extinktionsstudie mit gesunden Probanden konnten Dittert et al. (2018) zeigen, dass tDCS über dem ventromedialen PFC die Extinktion des Angstgedächtnisses verstärken kann. Van't Wout und Kollegen (2019) kombinierten tDCS des vmPFC mit einer Exposition durch virtuelle Realität bei PTSD Patienten. Dabei konnten sie positive Effekte auf die Symptomstärke der Patienten nachweisen. Diese Studien zeigen, dass eine Verstärkung eines therapeutischen Effektes mit tDCS möglich ist, wobei weitere Forschung an den genauen Ansatzpunkten der Stimulation, sowie den optimalen Stimulationsbedingungen notwendig ist.

1.5 Nicht invasive Hirnstimulation des rechten inferioren frontalen Gyrus

Studien der letzten Jahre zeigten bereits, dass die generelle inhibitorische Wirkung des rechten inferioren frontalen Gyrus (IFG) durch nicht invasive

Hirnstimulationstechniken wie transkranielle Gleichstromstimulation oder transkranielle Magnetstimulation (TMS) verstärkt werden kann. Jacobson et al. (2011) stellten fest, dass durch unilaterale anodale tDCS über dem rechten IFG bei gesunde Probanden im stop signal task (SST) die Reaktions-Inhibition signifikant verbessert werden konnte. Dabei wurden eine sham Gruppe und einer Kontrollgruppe mit anodaler tDCS über dem rechten Gyrus angularis verglichen (Jacobson et al., 2011). In einem ähnlichen Design konnten auch Leite et. al. (2018) nachweisen, dass unilaterale anodale tDCS über dem rechten IFG eine inhibitorische Wirkung verstärken kann. Sie verglichen dabei unilaterale anodale tDCS des rechten IFG mit bilateraler tDCS und einer Kontrollgruppe mit sham Stimulation. Dabei konnten Sie einen positiven Effekt nur bei unilateraler tDCS nachweisen. Durch eine EEG-Aufzeichnung während der anodalen Stimulation des rechten IFG konnten Jacobson et al. (2012) außerdem nachweisen, dass es zu einer Reduktion des Theta-Bandes im rechten IFG kommt. Diese Reduktion sei mit einer besseren Reaktionsinhibition assoziiert (Jacobson et al., 2012). Die generelle Verstärkung der inhibitorischen Wirkung des rechten IFG mittels anodaler tDCS konnte noch in einigen weiteren Studien mit unterschiedlichen Paradigmen beobachtet werden (Campanella et al., 2017; Campanella et al., 2018; Cunillera et al., 2016; Cunillera et al., 2014).

Für unsere Untersuchung von besonderer Bedeutung ist die Studie von Herrmann et al. (2016a) zur Wirkung von tDCS über dem rechten IFG zur Modulation der Angstreaktion. In dieser Studie konnte mittels unilateraler anodaler tDCS über dem rechten IFG eine verringerte Hautleitfähigkeitsreaktion im Vergleich zu einer Kontrollgruppe nachgewiesen werden. Dazu wurden 26 Probanden in einem doppelt verblindeten randomisierten Studiendesign einer verum Gruppe oder einer sham Gruppe zugewiesen. Während eines Paradigmas mit neutraler, vorhersehbarer und unvorhersehbarer Bedingung (NPU-Paradigma) erhielten die Probanden eine Stimulation des rechten IFG über 20 Minuten. Als psychophysiologische Parameter wurden die Startle-Reaktion und die Hautleitfähigkeitsreaktion gemessen. Herrmann et al. konnten eine signifikante Reduktion der Hautleitfähigkeitsreaktion in der verum Gruppe

im Vergleich zur sham Gruppe nachweisen und gaben damit einen ersten Hinweis auf die Möglichkeit zur verbesserten Emotionsregulation bzw. Modulation antizipatorischer Angst mittels anodaler Stimulation des rechten inferioren frontalen Gyrus. Die geringe Stichprobengröße und die Auswertung eines nur kurzen Zeitintervalls limitieren jedoch die Aussagekraft dieser Studie. Eine genauere Untersuchung der Möglichkeiten zur Modulation von Antizipationsangst war nötig und motivierte zur vorliegenden Arbeit.

1.6 Paradigma

Zur experimentellen Untersuchung von Angst wird seit vielen Jahren gerne das Modell der Klassischen Konditionierung von Iwan Pawlow angewandt. In einem typischen Angst-Konditionierungs-Paradigma wird dafür im Allgemeinen ein neutraler Stimulus mit einem natürlicherweise aversiven Stimulus (unkonditionierter Stimulus, US), z.B. einem elektrischen Reiz gepaart. Der US löst bestimmte psychophysiologische Reaktionen (messbar z.B. über die Hautleitfähigkeit) aus. Der neutrale Stimulus wird daraufhin so häufig gemeinsam mit der US präsentiert, bis er als zuverlässiger Indikator des aversiven Stimulus erkannt wird. Dadurch wird schon die alleinige Präsentation des neutralen Stimulus (nun der konditionierte Stimulus, CS) die konditionierte Reaktion auslösen. Olsson und Phelps (2004) konnten zeigen, dass bei Menschen bereits die schriftliche oder mündliche Aufklärung über die Vorhersagekraft eines neutralen Stimulus für ein aversives Ereignis ausreicht, um bei Präsentation des CS eine konditionierte Reaktion auszulösen. Der Vorteil eines solchen ‚Instructed Fear Paradigmas‘ ist, dass die Angstreaktionen ohne Störfaktoren wie interindividuelle Unterschiede in Bezug auf Lernen und Gedächtnis untersucht werden können (Schmitz & Grillon, 2012). Ein solches Paradigma wurde daher auch in der Studie von Herrmann et al. (2016b) angewandt. Hier wurde als CS eine geometrische Figur (ein Kreis oder ein Quadrat) und als US ein aversives bzw. neutrales Geräusch der International Affective Digitized Sounds (IADS)-Datenbank des Center for Emotion and Attention der University of Florida (M. Bradley et al., 1999) benutzt. Zur differenzierten Untersuchung von ‚sustained‘ und ‚phasic Fear‘,

wurde das NPU-Paradigma (Schmitz & Grillon, 2012) etwas abgewandelt. In diesem ursprünglichen Paradigma werden drei verschiedene Bedingungen verwendet. Eine sichere Bedingung (neutral, N), in der die Versuchspersonen keinen aversiven Reiz befürchten müssen und zwei Bedingungen, in denen ein aversiver Stimulus präsentiert wird. Dabei wird in der vorhersehbaren Bedingung (predictable, P) der aversive Stimulus sicher durch einen Hinweis vorhergesagt, während er in der unvorhersehbaren Bedingung (unpredictable, U) jederzeit auftreten kann. Angst und Furcht lassen sich auf mindestens zwei Arten unterscheiden. Zum einen durch ihre Dauer (kurze Phase vs. langanhaltend) und die Art der Bedrohung (vorhersehbar vs. unvorhersehbar) (Schmitz & Grillon, 2012). Diese Dimensionen werden im NPU-Paradigma von Schmitz und Grillon berücksichtigt, sodass die P Bedingung eher Furcht (,phasic fear‘) hervorruft, während die U Bedingung eher Angst (,sustained fear‘) auslöst. Auch in der Studie von Herrmann et al. (2016b) wurde ein Paradigma genutzt, das eine unvorhersehbare Bedingung enthält. Durch einen Hinweisstimulus wurde den Versuchsteilnehmern angedeutet ob ein neutraler oder ein aversiver Stimulus folgen würde. Allerdings war der Zeitpunkt der Stimulus-Präsentation unvorhersehbar, sodass über den gesamten Zeitraum der aversiven Bedingung, entsprechend dem NPU-Paradigma von Schmitz und Grillon ,sustained fear‘ ausgelöst wurde. Als Vergleich diente eine neutrale Bedingung, in der nach unbestimmter Zeit ein neutraler akustischer Reiz folgte. Zwischen ,phasic fear‘ und ,sustained fear‘ wurde durch den Zeitraum der Messung unterschieden. Als ,phasic fear‘-Phase wurde dabei die erste Sekunde nach Cue-Onset definiert, während ,sustained fear‘ über den gesamten antizipatorischen Zeitraum gemessen induziert wurde. Wie bereits durch die Ergebnisse einiger anderer Studien (Kalin et al., 2005; Walker et al., 2003) zu erwarten war, konnten Herrmann et al. zeigen, dass es während einer ,phasic fear‘ Reaktion zu einer verstärkten Aktivierung der rechten Amygdala und des anterioren cingulären Kortex (ACC) kam, sowie zu einer verminderten Aktivierung im rechten ventrolateralen präfrontalen Kortex (vlPFC). Im Gegensatz dazu, zeigte sich in der ,sustained fear‘ Phase eine Aktivierung des rechten Bed Nucleus der Stria terminalis (BNST) und verschiedener anderer

Hirnareale (Herrmann et al., 2016b). Diese Ergebnisse zeigen, dass sich ‚phasic‘ und ‚sustained fear‘ auch in Bezug auf die beteiligten Hirnareale unterscheiden lassen. Zusätzlich deutet die, in dieser Studie reproduzierte verstärkte Aktivierung des BNST in der ‚sustained fear‘ Phase auch darauf hin, dass das gewählte Neutral/Unpredictable-Threat-Paradigma dazu geeignet ist ‚phasic‘ und ‚sustained fear‘ bei gesunden Versuchspersonen zu induzieren. Aus diesem Grund wurde es auch für diese Arbeit genutzt. Für eine genauere Beschreibung des Paradigmas siehe Kapitel 2.6.

1.7 Hautleitfähigkeit

Um Emotionen wie Angst und Furcht in klinischen Experimenten untersuchen zu können, ist es essentiell sie nicht nur subjektiv, sondern auch objektiv messen zu können. Das subjektive Empfinden kann gut mittels Fragebogen erfasst werden. Für objektive Messungen eignen sich hingegen verschiedene psychophysiologische Methoden. Neben relativ stör anfälligen Methoden wie Mimik und mittlerer Herzfrequenz, haben sich in der Angstforschung vor allem die Messung der Hautleitfähigkeit (bzw. elektrodermalen Aktivität, EDA) und des Startle-Reflexes etabliert (Dawson, 2007). Die elektrodermale Aktivität beschreibt die Eigenschaft der oberen Hautschichten einen angelegten elektrischen Strom durch Transpiration zu modifizieren. Durch Veränderungen in der Sekretionsrate der in der Haut liegenden Schweißdrüsen kommt es zu einer erhöhten elektrischen Leitfähigkeit der Haut. Diese Veränderungen der Hautleitfähigkeit sind gut messbar und korrelieren mit der Aktivität des sympathischen Nervensystems (Boucsein et al., 2012). Schweißdrüsen sind in unterschiedlicher Dichte in der Haut am gesamten Körper anzutreffen. Eine besonders hohe Konzentration liegt allerdings an den Handinnenflächen, den Fußsohlen und der Stirn vor (Boucsein et al., 2012). Durch ihre gut erreichbare anatomische Lage, werden besonders gerne die Handinnenflächen für die Messung der EDA herangezogen. Schweißsekret erfüllt verschiedene wichtige Funktionen für die Haut. Zum einen wird das Gewebe feucht gehalten und bleibt dadurch geschmeidig, zum anderen kann durch Verdunstungskälte die Körpertemperatur reguliert werden (Jänig, 2006). Die Sekretionsrate der

Schweißdrüsen wird daher auf einem bestimmten Niveau gehalten, das sich kontinuierlich an die gegebenen Umweltbedingungen adaptiert (Boucsein et al., 2012). Da Schweißdrüsen rein sympathisch innerviert sind, ist es nicht möglich sie willentlich zu beeinflussen, allerdings können auch verschiedenste psychische Reize die Schweißsekretion erhöhen (Dawson, 2007). Wird beispielsweise durch einen aversiven Reiz Stress induziert, kommt es zu einer Aktivierung des Sympathikus und damit auch zu einer erhöhten Schweißsekretion. Die neuronalen Kreisläufe, die für die Verarbeitung solcher psychischen Reize eine Rolle spielen, sind sehr komplex und werden auf für diese Arbeit relevante Strukturen reduziert in Kapitel 1.2 beschrieben. Zeitlich kann die elektrodermale Aktivität charakterisiert werden, durch eine sich langsam verändernde tonische Aktivität (das Hautleitfähigkeitslevel, Skin Conductance Level, SCL) und ein schnell variierende phasische Reaktion (Skin Conductance Response, SCR) (Dawson, 2007). Dabei ist eine SCR durch einen schnellen Anstieg zum Höhepunkt (Peak) und einen langsameren Abfall zur Baseline gekennzeichnet, wobei die Amplitude der SCR mit der sympathischen Aktivierung korreliert. Eine SCR kann nach einer Latenzzeit von 1 bis 4 Sekunden gemessen werden und kann eine Stimulus-spezifische Reaktion oder eine nicht spezifische Reaktion sein (Benedek et al., 2010; Dawson, 2007). Zur Messung der ‚sustained fear‘ als längere Zeit überdauernden Angstreaktion, scheint daher das SCL besser geeignet als die kurzfristigere SCR. Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass eine erhöhte elektrodermale Aktivität auf eine Aktivierung des sympathischen Nervensystems hindeutet und damit auch auf eine objektiv messbare Angstreaktion. Allerdings kann es unabhängig von der Valenz eines Reizes zu einer verstärkten EDA kommen (M. M. Bradley et al., 2001) und Versuchspersonen müssen gut von störenden Reizen abgeschirmt werden um Artefakte möglichst zu vermeiden (Dawson, 2007).

In der Studie von Herrmann et al. (2016a) wurde die Wirkung von tDCS über dem rechten IFG auf die Angstverarbeitung während eines klassischen NPU-Paradigmas nach Schmitz & Grillon (2012) untersucht (zur näheren Beschreibung siehe 1.5). In dieser Studie konnte in der unvorhersehbaren

Reaktion ein signifikanter Effekt der tDCS auf die Hautleitfähigkeit gezeigt werden. Die relativ kleine Stichprobe und die Tatsache, dass nur das erste Zeitintervall untersucht wurde, motivierte uns in dieser Arbeit in einer größeren Stichprobe den gesamten antizipatorischen Zeitraum zu untersuchen und dafür das modifizierte Neutral/Unpredictable-Threat Paradigma von Herrmann et al. (2016b), zu verwenden. Dadurch erwarten wir die ‚sustained fear‘ Phase noch besser erfassen zu können und damit noch besser den Effekt einer Stimulation des rechten IFG auf seine regulatorische Wirkung in Bezug auf ‚sustained fear‘ untersuchen zu können.

1.8 Zielsetzung dieser Arbeit

Auf der Grundlage der bisherigen Studien zu diesem Thema, soll in dieser Arbeit der Effekt von tDCS des rechten inferioren frontalen Gyrus (rIFG) auf die Antizipationsangst während einer ‚sustained fear‘ Situation untersucht werden. Wie bereits erörtert, hat der rIFG eine wichtige inhibitorische Funktion (A. R. Aron et al., 2014) und seine Aktivierung im Rahmen einer unvorhersehbaren Angstsituation (‚sustained fear‘) korreliert mit einer erfolgreichen Regulation der Angst (Klumpers et al., 2010). Zur Induktion einer solchen ‚sustained fear‘ Bedingung wird das Neutral/Unpredictable-Threat-Paradigma von Herrmann et al. (2016b) angewendet. Das subjektive Empfinden der Probanden wird vor und nach der Stimulation durch Fragebögen erfasst. Wir stellen folgende Hypothesen auf:

1. Durch transkranielle Gleichstromstimulation des rechten inferioren frontalen Gyrus bei gesunden Probanden kommt es zu einer verringerten Antizipationsangst während einer ‚sustained fear‘ Bedingung. Dies zeigt sich durch eine geringere Hautleitfähigkeit im Vergleich während dieser Bedingung im Vergleich zur nicht stimulierten Kontrollgruppe.
2. Das subjektive Empfinden der durch tDCS stimulierten Probanden ist, gemessen anhand des Positiv and Negative Affect Schedule (PANAS) sowie des State-Trait Anxiety Inventory (STAIX1), im Verhältnis zur Erhebung vor Versuchsbeginn, am Versuchsende positiver als das der Kontrollgruppe.

2 Material und Methoden

2.1 Probandenkollektiv

An der Untersuchung in der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie der Universität Würzburg nahmen 134 gesunde Probanden im Alter von 18 bis 35 Jahren ($MW=23.61$; $SD=3.24$) teil. Sie wurden nach Geschlecht sortiert und anschließend randomisiert einer verum-tDCS Gruppe oder einer sham-tDCS Gruppe zugeordnet. Später mussten 54 Probanden aufgrund eines Fehlers in der Elektrodenpositionierung von der Auswertung ausgeschlossen werden. In die Auswertung konnten 39 Männer im Durchschnittsalter von 24.10 Jahren ($SD = 3.25$) und 41 Frauen im Durchschnittsalter von 23.15 Jahren ($SD = 3.21$) aufgenommen werden, wobei 31 Probanden eine verum Stimulation und 49 Probanden eine sham Stimulation erhielten. Die Probanden wurden überwiegend über soziale Medien im Internet oder aus dem Bekanntenkreis der Versuchsleiterin rekrutiert und waren daher zum überwiegenden Teil (77.5%) Studenten. Die Teilnahme wurde entsprechend dem Zeitaufwand von 1.5 Stunden bei 109 Probanden mit 10€ vergütet.

Vor Beginn des Versuches wurden alle Probanden sowohl mündlich, als auch schriftlich über das angewendete Verfahren, insbesondere tDCS und Hautleitfähigkeit, sowie eventuelle Nebenwirkungen und den Ablauf des Versuches aufgeklärt und gaben ihr schriftliches Einverständnis zur Versuchsteilnahme ab. Darüber hinaus wurden sie darauf hingewiesen, dass sie den Versuch jederzeit und ohne Angabe von Gründen abbrechen könnten. Außerdem stimmten sie einer Datenschutzerklärung zur Studie zu. Die Einverständniserklärung, sowie die Datenschutzerklärung aller Probanden wurden anschließend verschlossen aufbewahrt, sodass kein Dritter Zugang dazu hatte. Vor Durchführung des Versuches, wurde die Studie der Ethikkommission vorgestellt, ist genehmigt worden und entspricht der Deklaration von Helsinki in ihrer aktuellen Fassung. Eine genaue Beschreibung der Studienpopulation ist Tabelle 1 zu entnehmen.

2.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Alle Teilnehmer waren Rechtshänder. Um dies sicherzustellen, musste jeder Proband vor Beginn eine auf 10 Items verkürzte deutsche Übersetzung des Edinburgh Handedness Inventory (EHI) (Oldfield, 1971) ausfüllen. Dabei wurde für verschiedene Alltagsaktivitäten die bevorzugte Hand erfragt. Es konnte unterschieden werden zwischen einem „+“, wenn die Hand bevorzugt ist, oder zwei „++“, wenn es unvorstellbar wäre eine andere Hand zu benutzen. Anschließend wurde die Zahl der „+“ je Hand ermittelt. Die Summe der rechten Hand wurde dann durch die Summe von rechter und linker Hand dividiert. Daraus ergab sich der Laterality Quotient (LQ), wobei ein LQ-Wert von mindestens 0.6 als Voraussetzung für die Studienteilnahme galt. Darüber hinaus wurde auf Nachfrage hin ausgeschlossen, dass die Probanden jemals an einer psychischen oder neurologischen Erkrankung litten oder Psychopharmaka eingenommen hatten. Körperliche Erkrankungen sowie auch Hörsturz, Epilepsie, Schädelverletzungen, Fremdkörper oder Implantate im Körper und Platzangst wurden, auf Grund der Versuchsbedingungen (Versuchskabine, laute Geräusche), sowie der angewendeten Verfahren (tDCS), ebenfalls ausgeschlossen. Frauen durften weder Schwanger, noch in der Stillzeit sein und mussten ein hormonelles Einphasenpräparat (z.B. Antibabypille) einnehmen. Am Tag der Messung mussten sie unter dem direkten Einfluss der Hormone stehen, durften sich also, am Beispiel der Pille, nicht in der einwöchigen Einnahmepause befinden. Dadurch, dass alle Frauen auf diese Weise zum Messzeitpunkt einen relativ konstanten Hormonspiegel hatten, halten wir den Einfluss des weiblichen Hormonzyklus auf die Messergebnisse möglichst gering. Dies hielten wir für notwendig, da es in der Literatur Hinweise darauf gibt, dass dieser einen deutlichen Einfluss auf die Emotionsregulation hat (Cover et al., 2014; Stockhorst et al., 2015).

2.2 Persönlichkeitsmerkmale und biografische Daten

Zur Erfassung individueller Persönlichkeitsmerkmale wie Angstsensitivität, Depressivität, der generellen sowie aktuellen Ängstlichkeit und dem aktuellen

Befinden, wurden vor Beginn des Experiments verschiedene Fragebögen verwendet. Im Detail wurden die folgenden Fragebögen erfasst.

2.2.1 Anxiety Sensitivity Index 3

Die deutsche Übersetzung des Anxiety Sensitivity Index 3 (Kemper et al., 2009) erfasst die Angstsensitivität der Probanden. Als Angstsensitivität wird die Furcht vor physiologischen Erregungssymptomen wie einer erhöhten Herzfrequenz, Schwitzen oder Zittern, die meist in einer bedrohlichen Situation auftreten, bezeichnet. Diese, durch Aktivierung des sympathischen Nervensystems entstehenden Symptome, werden von den Personen als aversiv empfunden. Im Gegensatz zum ursprünglich eindimensionalen Modell (Reiss et al., 1986), werden im ASI-3 die drei Dimensionen kognitive, physische und soziale Bedenken erfasst. Im Gegensatz zum STAI wird hier keine allgemeine Ängstlichkeit, also keine Trait-Angst, erhoben, sondern die spezifische Angst vor der Angst, aufgrund von erwarteten negativen mentalen, körperlichen oder sozialen Konsequenzen (McNally, 1989).

Beim ASI-3 handelt es sich um ein Selbstbeurteilungsverfahren bestehend aus 18 Items. In einer fünfstufigen Skala von 0 ("stimme gar nicht zu") bis 4 ("stimme voll zu") konnten die Probanden ihre Einschätzung zu bestimmten Situationen abgeben. Aus der Summe aller Items konnte ein Gesamtwert (GAS) zwischen 0 bis 72 Punkten ermittelt werden. Aus den jeweils sechs zugehörigen Items konnten die Unterkategorien „somatische Bedenken“ (BSM), „soziale Bedenken“ (BSZ) und „kognitive Bedenken“ (BKO) gebildet werden.

2.2.2 Allgemeine Depressionsskala

Zur Erfassung depressiver Symptomatik der Versuchspersonen, wurde die auf 15 Items verkürzte Version der allgemeinen Depressionsskala (ADS-K) eingesetzt (Hautzinger, 1993). Dies ist die deutsche Fassung der englischen „Center for Epidemiological Studies Depression Scale“ (CES-D) (Radloff, 1977). Auf einer vierstufigen Skala von 0 Punkte - „selten“ bis 3 Punkte - „meistens“ bewerten die Probanden über 13 negative (z.B. „hatte ich Angst“) und 2 positive

Items (z.B. „war ich fröhlich gestimmt“) ihr Befinden während der letzten Woche. Die vergebenen Punkte werden addiert, wobei die beiden positiven Items invers hinzugerechnet werden. Ab einem Summenscore von ≥ 18 besteht der Verdacht auf eine depressive Störung, weshalb solche Versuchspersonen von dem Versuch ausgeschlossen wurden. Wie die Verwendung in anderen Studien zeigen konnte (Steinhausen et al., 2000), ist die ADS-K ein gut validierter Fragebogen zur Erfassung einer depressiven Symptomatik und daher für die vorliegende Arbeit ein geeignetes Messinstrument.

2.2.3 State-Trait Angstinventar

Das State-Trait Angstinventar (STAI-G) (Laux, 1981) nach der Originalversion von Spielberger (Spielberger, 1970), ist ein aus je 20 Items bestehender zweigeteilter Fragebogen. Durch den von Spielberger entwickelten State-Trait-Anxiety-Inventory kann über zwei verschiedene Skalen die aktuelle Furchtsituation (State-Angst) getrennt von der konstanten dispositionellen Ängstlichkeit (Trait-Angst) erfasst werden. Allerdings lassen sich beide Eigenschaften nicht gänzlich voneinander trennen. Spielberger stellte viel mehr die Hypothese auf, dass sich zukünftiges Angsterleben auf der Grundlage der dispositionellen Ängstlichkeit (Trait) abschätzen ließe, da diese sich durch die Häufigkeit und die Stärke vergangener Angstreaktionen (State) ergebe. Zusammenfassend beschreibt das State-Trait-Anxiety-Modell also, dass hochängstliche Personen einen angstausslösenden Reiz bedrohlicher wahrnehmen als niedrigängstliche Personen. Infolgedessen reagieren sie erwartungsgemäß mit einer stärkeren subjektiven und objektiven Angstreaktion (Spielberger, 1970).

Im Trait-Fragebogen (STAI-G Form X2) wird demnach die Trait-Angst, also die generelle Neigung zur Angstreaktion als relativ überdauernde Persönlichkeitseigenschaft erfasst. Dafür wird, anhand von 13 negativen (z.B. „Mir ist zum Weinen zumute“) und 7 positiven Items (z.B. „Ich bin vergnügt“) in einer vierstufigen Skala von 1 („fast nie“) bis 4 („fast immer“) angegeben, wie häufig das jeweilige Item im Allgemeinen zutrifft. Die State-Angst, also die

Angst als über die Zeit und Situation variierender emotionaler Zustand, wird über den State-Fragebogen (STAI-G Form X1), bestehend aus je 10 positiven und 10 negativen Items, abgefragt. Hierbei wird die Intensität des aktuellen Empfindens über eine vierstufige Skala von 1 („überhaupt nicht“), 2 („ein wenig“), 3 („ziemlich“) bis 4 („sehr“) erfasst. In beiden Skalen kann somit jeweils ein Summenwert zwischen 20 bis maximal 80 Punkte erreicht werden, wobei höhere Werte für eine höhere State- bzw. Trait-Angst sprechen. Positive Items werden vor der Summierung jeweils umgepolt. Um die Auswirkungen des Experiments auf die „State-Angst“ zu messen, wurde dieser Teil des Fragebogens zweimal (direkt vor Beginn des Versuches und direkt nach Ende des Versuches) ausgefüllt.

2.2.4 Positive and Negative Affect Schedule

Über die PANAS (Positive and Negative Affect Schedule) (Watson et al., 1988) konnte in der deutschen Version von Krohne et al. (1996) das aktuelle Befinden zum Zeitpunkt vor und nach dem Experiment ermittelt werden. Der Fragebogen besteht aus 20 Adjektiven, wobei über zehn Adjektive wie „interessiert“, „aktiv“ oder „stolz“ der positive Affekt (PA) erfasst wird und zehn weitere Adjektive wie „bekümmert“ oder „nervös“ den negativen Affekt (NA) erfassen. Über eine fünf-stufige Skala wird von 0 („ganz wenig oder gar nicht“) bis 4 („äußerst“) angegeben, wie stark das jeweilige Item zum augenblicklichen Befinden passt. Die Punkte wurden für Negativen und Positiven Affekt getrennt addiert, so dass sich zwei unterschiedliche Variablen ergaben. Positiver Affekt wird laut Watson et al. (1988) dabei als angenehme Aufmerksamkeit definiert. Hohe Summenwerte der positiven Affekt Skala korrelieren mit einer positiven Einstellung, wobei niedrige Werte auf Traurigkeit und Lethargie hinweisen sollen. Der Negative Affekt sei ein subjektiv empfundener Stress mit Komponenten von Wut, Schuldgefühlen und Angst. Hohe Werte weisen dabei auf erhöhten Stress hin, während niedrige Summenwerte des Negativen Affekts auf einen ruhigen und entspannten Zustand hindeuten. (Watson et al., 1988).

2.2.5 Biografische Daten

Mit Hilfe eines bereits in mehreren Studien der Universität Würzburg verwendeten Fragebogens, wurden alle relevanten personenbezogenen biografischen Daten zu Beginn des Experiments erhoben. Dabei mussten alle Probanden Angaben zu Geschlecht, Alter, Körpergröße und Gewicht, sowie zum Familienstand, dem höchsten Schulabschluss, einer Berufsausbildung, der derzeitigen Tätigkeit und zur aktuellen Position machen. Bei Studenten wurde zusätzlich das Studienfach erfragt.

Tabelle 1: Mittelwerte und Standardabweichung zur Beschreibung der Studienpopulation.

		Verum (N=31)		Sham (N=49)		T-Tests	
		M	SD	M	SD	t	p
Frauen/Männer		16 / 15		25 / 24		.05	.96
	Alter	23.3	3.3	23.8	3.2	.63	.53
ASI-	GAS	17.9	8.8	18.4	9.9	.22	.82
	BSM	5.1	3.9	4.8	3.7	-.29	.78
	BSZ	8.9	3.6	9.2	4.0	.35	.73
	BKO	4.0	3.1	4.4	3.9	.50	.62
ADSK		6.0	3.4	6.4	3.7	.43	.67
STAI	überdauernd	35.8	9.1	33.1	7.6	-.99	.33
STAI	aktuell t1	34.6	6.5	34.6	6.4	-.02	.98
	aktuell t2	36.6	8.2	37.5	9.2	.44	.66
PANAS	PA t1	19.8	5.7	20.8	5.2	.81	.42
	PA t2	16.8	6.0	19.8	6.5	1.37	.17
	NA t1	2.0	2.7	1.9	2.5	-.19	.85
	NA t2	2.7	4.2	3.7	4.5	.99	.32
EHI		.9	.7	.9	.1	-1.05	.30

Anmerkung: M = Mittelwert, SD = Standardabweichung, t = T-Test für unabhängige Stichprobe, p = p-Wert, ASI-GAS = Anxiety Sensitivity Index 3 Gesamtsumme, ASI-BSM = Somatisch, ASI-BSZ = Sozial, ASI-BKO = Kognition, ADSK = Allgemeine Depressionsskala Kurzversion, STAI-überdauernd = State-Trait Angstinventar (Trait), STAI-aktuell t1 = State-Trait Angstinventar vor Experiment (State), STAI-aktuell t2 = State-Trait Angstinventar nach Experiment (State), PANAS t1 = Positive and Negative Affect Schedule vor Experiment, PANAS t2 = Positive and Negative Affect Schedule nach Experiment, PA = positiver Affekt, NA = negativer Affekt, EHI = Edinburgh Händigkeitsinventar

2.3 Versuchsablauf

Vor Beginn des Experiments wurden die Probanden aufgefordert sich mit warmem Wasser und ohne Seife oder Desinfektion die Hände zu waschen, um eine bessere Hautleitfähigkeit und damit eine bessere Signalableitung zu ermöglichen. Daraufhin wurden die Probanden in eine schalldichte, abgedunkelte Versuchskabine geführt und im Abstand von einem Meter von einem Computerbildschirm auf einen Stuhl gesetzt. Innerhalb der Versuchskabine wurden Raumtemperatur und Luftfeuchtigkeit bei jedem Probanden dokumentiert. Zusammen mit dem Versuchsleiter wurden noch einmal die Ein- und Ausschlusskriterien überprüft, sowie die Einverständnis- und Datenschutzerklärung unterschrieben und dann mit Hilfe verschiedener Fragebögen (siehe 2.2) Persönlichkeitsmerkmale und biografische Daten erhoben. Während die Probanden die Fragebögen ausfüllten, wurde ihr Kopf vermessen und die EDA-Elektroden und tDCS-Elektroden angebracht (für eine genaue Beschreibung der Position siehe 2.5.1). Danach wurde ihnen im Detail erklärt, was sie im folgenden Versuch erwarten würde und darauf hingewiesen, dass sie jederzeit über ein Mikrofon mit dem Versuchsleiter kommunizieren könnten. Sie würden über Kopfhörer je drei neutrale oder aversive Geräusche hören, die immer im Zusammenhang mit einem Symbol stünden (Kreis oder Quadrat). Wenn das Symbol auf dem Bildschirm erschien, wüssten sie ob sie ein aversives oder neutrales Geräusch hören würden, aber der genaue Zeitpunkt, in dem das Geräusch ertöne, sei nicht vorhersehbar. Nach jedem Geräusch folgte eine Pause von 16 Sekunden mit Fixationskreuz, bevor das nächste Symbol erschien. Das Experiment werde mit einer 10-minütigen Vorstimulation beginnen, in der das tDCS-Gerät eingeschaltet werde, die Versuchsteilnehmer allerdings noch keine Aufgaben hätten und auf Instruktionen auf dem Bildschirm warten sollten. Nach 10 Minuten wurde ihnen der genaue Ablauf noch einmal auf dem Bildschirm erklärt und die Symbole im Zusammenhang mit den jeweiligen drei aversiven oder neutralen Geräuschen einmal präsentiert.

Auf diese Weise wurden alle Probanden sowohl verbal als auch über Computeranweisungen instruiert mit dem jeweiligen Symbol ein neutrales oder aversives Event zu verknüpfen, sodass Sie dies nicht erst durch eigene Erfahrungen lernen mussten. Dadurch konnten bei der Konditionierung auftretende individuelle Unterschiede im assoziativen Lernen ausgeschlossen werden (Davis et al., 2010). Insgesamt dauerte das eigentliche Experiment ca. 20 Minuten. Nach dem Ende der Messung, gab jeder Proband eine Bewertung der Stimuli (siehe 2.3.1), sowie eventuell empfundene Nebenwirkungen an und füllte den zweiten Teil der Fragebögen aus (PANAS und STAIX siehe 2.2.3).

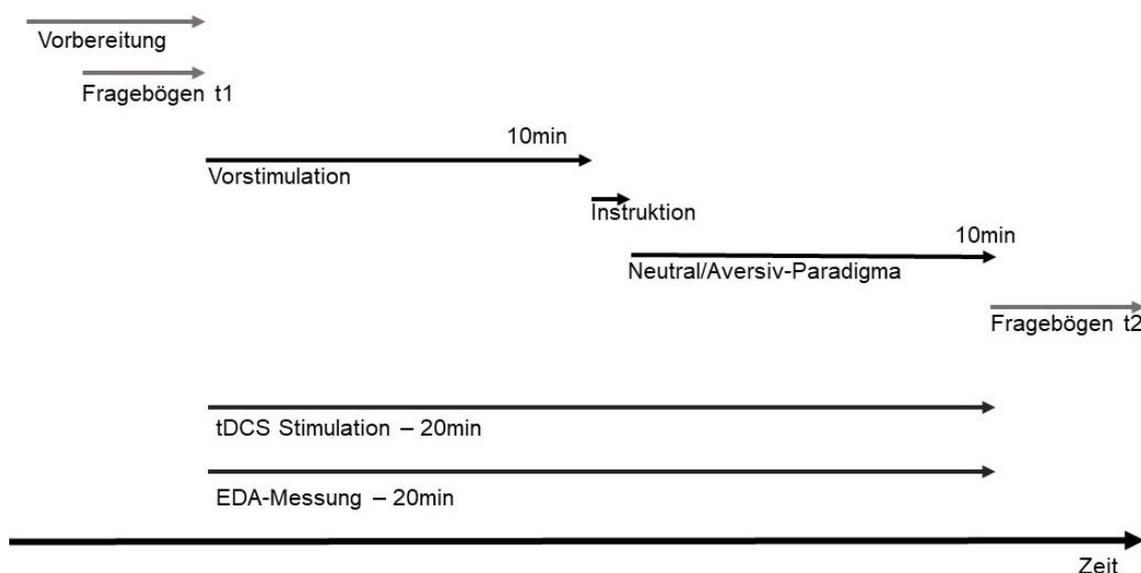


Abbildung 3: Übersicht des Versuchsablaufs. Eigene Abbildung.

2.3.1 Rating

Nach Ablauf der Messungen, wurden die Probanden am Computerbildschirm aufgefordert die einzelnen aversiven und neutralen akustischen Stimuli, wie auch die beiden gezeigten Symbole (Kreis und Quadrat) bezüglich ihrer Wirkung auf sie, zu bewerten. Dafür wurde eine neunstufige Self-Assessment-Manikin-Skala (SAM-Skala) (M. M. Bradley et al., 1994) verwendet. Bei diesem sprachfreien Bewertungsverfahren, bewerteten die Versuchspersonen mit Hilfe

von fünf menschenähnlichen geometrischen Figuren und einer neun Punkte Likert-Skala per Tastendruck die Valenz, Ängstlichkeit (Anxiety) und die Erregbarkeit (Arousal) in Bezug auf die einzelnen Stimuli. Jeder einzelne Stimulus wurde dabei in randomisierter Reihenfolge noch einmal über Lautsprecher bzw. Bildschirm präsentiert und direkt im Anschluss bewertet. Die Valenz, also als wie positiv oder negativ der Stimulus empfunden wurde, konnte dabei von 1 (sehr positiv) bis 9 (sehr negativ) bewertet werden. Wie aufregend der Stimulus empfunden wurde konnte auf der Skala von 1 (sehr aufregend) bis 9 (nicht aufregend) angegeben werden. Schließlich konnte auch die Anxiety (Ängstlichkeit), die durch die Stimuli hervorgerufen wurde zwischen 1 (nicht ängstlich) bis 9 (sehr ängstlich) erhoben werden. Die SAM-Skala wird in vielen Studien zur Messung des persönlichen Empfindens eingesetzt (Herrmann et al., 2016b) und scheint daher auch für diese Studie ein geeignetes Verfahren um die subjektive Wirkung der Stimuli auf die Probanden nach dem Versuch zu erfassen.

2.4 Versuchskabine und Apparate

2.4.1 Versuchskabine

Während des Versuches saßen die Probanden in einem abgedunkelten, schalldichten Raum (siehe Abbildung 4). Sie nahmen auf einem bequemen Stuhl im Abstand von ca. 1 m zu einem 27 x 33 cm großen Computerbildschirm Platz. Über eine Tastatur vor dem Monitor konnten sie am Ende des Experiments das Rating zu den einzelnen Stimuli abgeben. Der Versuchsleiter hatte über eine Glasscheibe Sichtkontakt zu der Versuchsperson und konnte über ein Mikrofon in der Kabine jederzeit Kontakt aufnehmen. Die Versuchskabine wurde vor Beginn des Experiments auf Temperatur und Luftfeuchtigkeit kontrolliert, wobei sich über alle Versuche eine mittlere Temperatur von 22.8°C (SD \pm 1.1) und eine mittlere Luftfeuchtigkeit von 33.6% (SD \pm 7.8) messen ließ.



Abbildung 4: Versuchskabine vor Beginn des Versuches. Der Versuchsleiter konnte außerhalb der abgedunkelten und schalldichten Kabine den Versuch steuern. Eigene Abbildung.

2.4.2 DC-Stimulator und Elektroden

Für die Stimulation des rechten inferioren frontalen Kortex wurde das batteriebetriebene Gerät neuroConn DC-Stimulator-Plus der NeuroCare Group GmbH, München, Deutschland verwendet (siehe Abbildung 5). Das Gerät ist CE zertifiziert und kontrollierte über den gesamten Versuchszeitraum die Elektrodenimpedanz ($R < 10\text{k}\Omega$). Über den Stimulationszeitraum von 20 Minuten (10 min vor dem Experiment und 10 min während des Experiments) wurde in der verum Gruppe ein Gleichstrom mit einer Stromstärke von $I = 2\text{ mA}$ generiert. Um die Stimulation in der sham Gruppe zu verschleiern, wurde auch in dieser Gruppe innerhalb von wenigen Sekunden ein Gleichstrom erzeugt, der allerdings nach 30 Sekunden wieder auf $I = 0\text{ mA}$ herabgesetzt wurde. In beiden Gruppen war daher zu Beginn der Stimulation ein Kribbeln oder Brennen an den Elektroden zu spüren, wodurch eine sichere Unterscheidung zwischen sham und verum Stimulation weder für den Versuchsleiter, noch für die Probanden möglich war. Dies konnte bereits in mehreren Studien bestätigt werden (Gandiga et al., 2006). Über eine randomisierte, den Probanden zugeordnete Nummer, kann das Gerät eine Verum- oder eine Sham-Stimulation

beginnen, sodass ein doppelt verblindetes Versuchsdesign ermöglicht wird. Die Stromleitung erfolgte über zwei 35 cm² (5 cm x 7 cm) große Elektroden aus leitendem Gummi die mit einer ca. 0.5 cm dicken, gleichmäßig aufgetragenen Schicht leitender Ten20 Paste (Waever an Company, Colorado, USA) bestrichen wurde. Um einen optimalen Hautwiderstand von $R < 10\text{k}\Omega$ zu gewährleisten, wurde die Kopfhaut zuvor mit Hilfe von Nupred Peeling-Paste gereinigt und aufgeraut. Im Folgenden wurde der Bereich sorgfältig getrocknet, bevor die Elektroden an den zuvor individuell ausgemessenen Positionen befestigt wurden (für die genauen Elektrodenpositionen siehe 2.5.1).

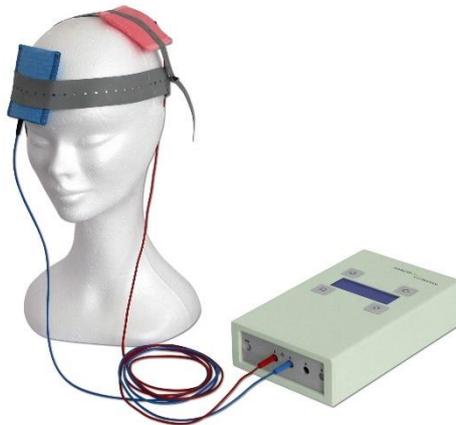


Abbildung 5: neuroConn DC-Stimulator-Plus, © neuroCare Group GmbH, München, Deutschland. Die Elektrodenpositionen entsprechen nicht den Positionen in diesem Versuch. Abdruckgenehmigung siehe Anhang.

Zur Messung der elektrodermalen Aktivität (EDA) wurden im Versuch zwei Ag/AgCl-Elektroden mit einem Durchmesser von 13 mm verwendet. Zur Verbesserung von Kontakt und Leitfähigkeit, wurden sie mit Natriumchlorid-Elektrolytgel gefüllt und mit einem Klebestreifen am linken Thenar und Hypothenar befestigt. Durch die anatomisch günstige Lage und hohe Dichte sympathisch innervierter Schweißdrüsen ist die Handinnenfläche sehr gut geeignet zur Messung der EDA und verhältnismäßig wenig anfällig für Störquellen, wie etwa atemabhängige Bewegungen (Dawson, 2007).

2.4.3 Software

Das an den Versuch angepasste Paradigma von Herrmann et al. (2016b) wurde mit Hilfe der Software Presentation (v13.0; Neurobehavioral Systems, Albany,

CA) programmiert. Das Programm lief über den gesamten Messzeitraum automatisch ab, sodass keine Störungen der Probanden während der Messung nötig waren und jede Messung standardisiert ablaufen konnte. Über einen zweiten Monitor außerhalb der Kabine wurde der Versuchsbildschirm für den Versuchsleiter sichtbar dupliziert, so dass bei eventuell auftretenden Problemen sofort eingegriffen werden konnte.

2.4.4 Stimuli

Als akustische Stimuli wurden drei aversive und drei neutrale Geräusche verwendet, die binaural über in-ear Kopfhörer in einer Lautstärke von 98dB über je 4 Sekunden präsentiert wurden. Die aversiven Stimuli waren dabei zwei weibliche und ein männlicher Schrei aus der International Affective Digitized Sound (IADS)-Datenbank des Center for Emotion and Attention (CSEA) der University of Florida (Sounds #275, #276, #277). Als neutrale Geräusche dienten die Sounds #370, #376 und #377, bei denen Regen, ein Rasenmäher und ein Tennisspiel zu hören waren. In der IADS-Datenbank werden verschiedenste Töne zur Verfügung gestellt, die sich für die experimentelle Untersuchung von Emotionen eignen (M. Bradley & Lang, 1999). Als visueller Stimulus diente ein weißes Symbol (Kreis oder Quadrat) vor schwarzem Hintergrund.

2.5 Elektrodenpositionierung

2.5.1 tDCS Elektroden

Für die individuelle Ausmessung der Elektrodenpositionen wurde das 10 - 20 Elektrodensystem von Jasper (1958) und Homan, Herman und Purdy (1987) verwendet. Mit Hilfe dieses Systems können auch unter Berücksichtigung individueller Unterschiede in Schädelform und Schädelgröße definierte Punkte an der Schädeloberfläche bestimmt werden. Der rechte inferiore präfrontale Kortex wurde bereits in einigen anderen Studien mit unterschiedlichen Designs mittels nichtinvasiven Hirnstimulationsverfahren stimuliert. In diesen Studien wurden zum Teil nur anatomische Parameter genutzt um über die Positionierung der Elektroden zu entscheiden (Cunillera et

al., 2016; Jacobson et al., 2011; Stramaccia et al., 2017). Die genaue Positionierung nach 10-20-System unterschied sich allerdings leicht. Zwar ist es plausibel zur Vergleichbarkeit der Ergebnisse eine ähnliche Elektrodenposition zu verwenden, allerdings erschien uns die Überprüfung der effizientesten Positionierung notwendig. Unser Ziel war es eine möglichst optimale elektrische Stimulation des rechten inferioren frontalen Gyri zu erzielen. Daher nutzen wir zur Berechnung der optimalen Elektrodenpositionen die Neurotargeting Simulationssoftware Soterix (Soterix Medical Inc., New York). Auf Basis der Koordinaten des rechten IFG aus der Studie von Klumpers et al. (2010) berechneten wir so die optimalen Elektrodenpositionen zu Stimulation des rechten IFG (siehe Abbildung 6).

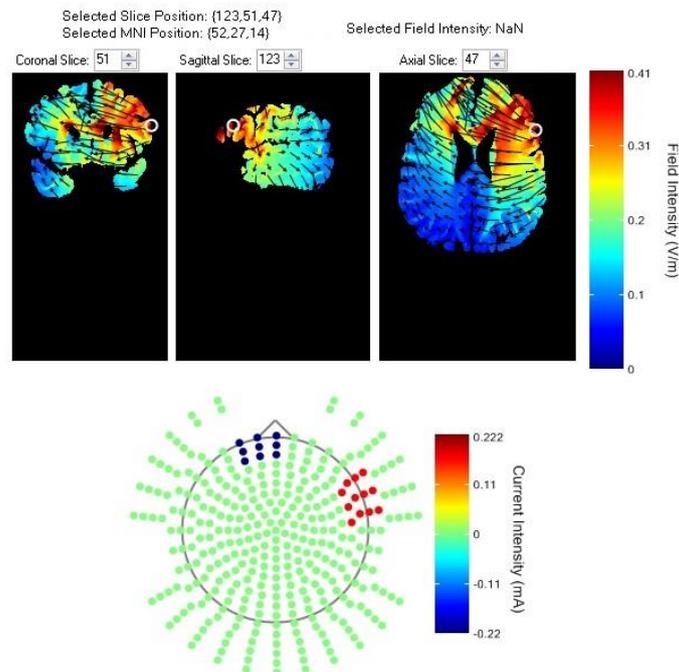


Abbildung 6: tDCS-Simulation des Stromflusses durch den rechten IFG mit der Soterix Software. Rechts unten: errechnete Elektrodenposition, rot = Anode, blau = Kathode. Eigene Abbildung.

Mit Hilfe der Soterix Software kann der Stromfluss durch den Kortex simuliert werden. Dies soll eine verbesserte Wirkung der tDCS am Zielort zur Folge haben, im Gegensatz zu einer einfachen Positionierung der Elektroden über dem Zielareal. Auf Basis der Simulation wurde die Anode 1.5 cm posterior zum EEG Punkt F8 (vergleiche Abbildung 7), in einer Linie zwischen den Punkten F8

und T4, angebracht. Die Kathode wurde 1.5 cm anterior zum Punkt Fp1, in Richtung Fpz, befestigt. In einigen anderen Studien in denen der rechte inferiore präfrontale Kortex das Ziel der Stimulation war, wurden bereits gleiche, oder ähnliche Elektrodenpositionen zur Stimulation des rechten IFG verwendet (Herrmann et al., 2016a; Jacobson et al., 2011; Vines et al., 2011). Zur Fixierung der Elektroden wurde ein, nur leicht unter Spannung stehendes Gummiband verwendet.

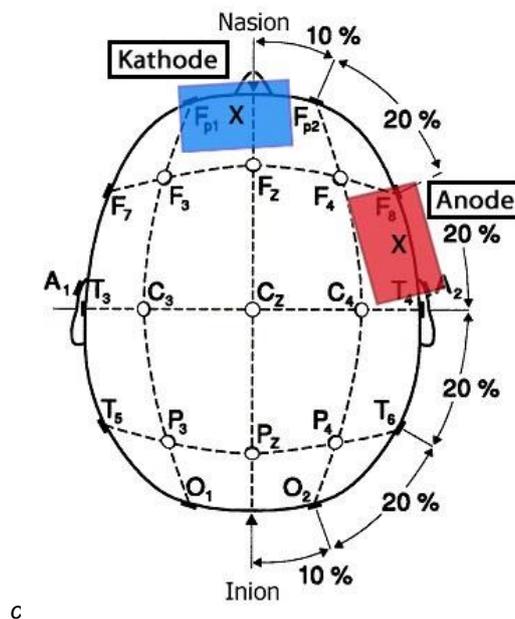


Abbildung 7: Schematische Positionierung der tDCS-Elektroden anhand des 10-20 Elektrodensystems (Jasper, 1958). Die Kathode wurde 1,5cm in Richtung Fpz angebracht, während die Anode 1,5cm posterior zu F8 befestigt wurde. Eigene Abbildung basierend auf Abbildung von (Carden, 2009). Abdruckgenehmigung siehe Anhang.

2.5.2 EDA Elektroden

Zur Messung der EDA wurden zwei Ag/AgCl-Elektroden, entsprechend der Empfehlungen von Boucsein et al. (2012), mit einem Klebestreifen am Hypothenar und Thenar der nicht dominanten, linken Hand befestigt. Zuvor wurden die Versuchsteilnehmer aufgefordert ihre Hand gründlich mit warmem Wasser und ohne Seife oder Desinfektionsmittel zu waschen. Dadurch kann eine ausreichende Durchfeuchtung der Haut sichergestellt werden und dank der verbesserten Leitfähigkeit können auch geringe Veränderungen der Schweißdrüsenaktivität erfasst werden. Seife oder zu heißes Wasser, hätten

hingegen zu einem Aufweichen der Haut führen können, was negativen Einfluss auf die Messergebnisse haben könnte (Boucsein et al., 2012). Um ein Verrutschen und Ablösen der Elektroden zu verhindern, wurden die Kabel zusätzlich an Handgelenk und Schulter fixiert. Die Versuchsteilnehmer wurden daraufhin aufgefordert die linke Hand in eine bequeme Position zu bringen und während des gesamten Messzeitraumes nicht zu bewegen um Bewegungsartefakte möglichst zu vermeiden. Die an die Elektroden angelegte Spannung von 0.5 Volt konnte nun durch die Schweißdrüsenaktivität modifiziert werden. Dies wurde von einem Empfänger und dem Brainamp ExG MR Verstärker (Brain Products GmbH., München) registriert und mit Hilfe der Software Vision Recorder Version 1.2 (Brain Products GmbH, München) außerhalb der Versuchskabine aufgezeichnet. Um die korrekte Anbringung der EDA-Elektroden zu überprüfen und gleichzeitig zu dokumentieren, dass die Versuchspersonen eine ausreichend starke elektrodermale Aktivität zeigten, wurden sie vor Beginn des Experimentes aufgefordert einen schnellen, tiefen Atemzug zu nehmen. Dabei wurde die EDA gemessen. Probanden, die auch nach Korrektur der Elektrodenposition eine Atemreaktion der EDA von $< 10\mu\text{S}$ zeigten, wurden als „Non-Responder“ eingestuft und vom weiteren Versuch ausgeschlossen.

2.6 Paradigma

Zur Induktion von ‚sustained fear‘ wurde das Neutral/Unpredictable-Threat-Paradigma von Herrmann et al. (2016b) verwendet. Ähnlich dem NPU-Paradigma von Schmitz & Grillon (2012) (nähere Beschreibung siehe Kapitel 1.5) gibt es in diesem Paradigma eine neutrale und eine unvorhersehbare Bedingung. Zu Beginn des Experimentes wurden den Versuchspersonen erklärt, dass auf eine bestimmte geometrische Figur (Cue = ein Kreis oder ein Quadrat), nach einem unbekanntem Zeitraum, ein unangenehmes oder ein neutrales Geräusch folgen würde. Dafür wurden drei aversive und drei neutrale Geräusche der International Affective Digital Sounds Datenbank (siehe 2.4.4) verwendet. Zwischen den Probanden wurde die Zugehörigkeit der Cues zur jeweiligen Bedingung insgesamt ausgleichend

gewechselt. Um sicherzustellen, dass jeder Proband den Zusammenhang des Cues mit dem jeweiligen akustischen Stimulus gelernt hat, wurden diese vor Beginn der Messung gemeinsam mit dem jeweiligen Stimulus präsentiert. Demnach war dem Probanden in jedem Durchgang bekannt, in welcher Bedingung er sich befand, aber nicht wann der aversive bzw. neutrale Stimulus ertönen würde.

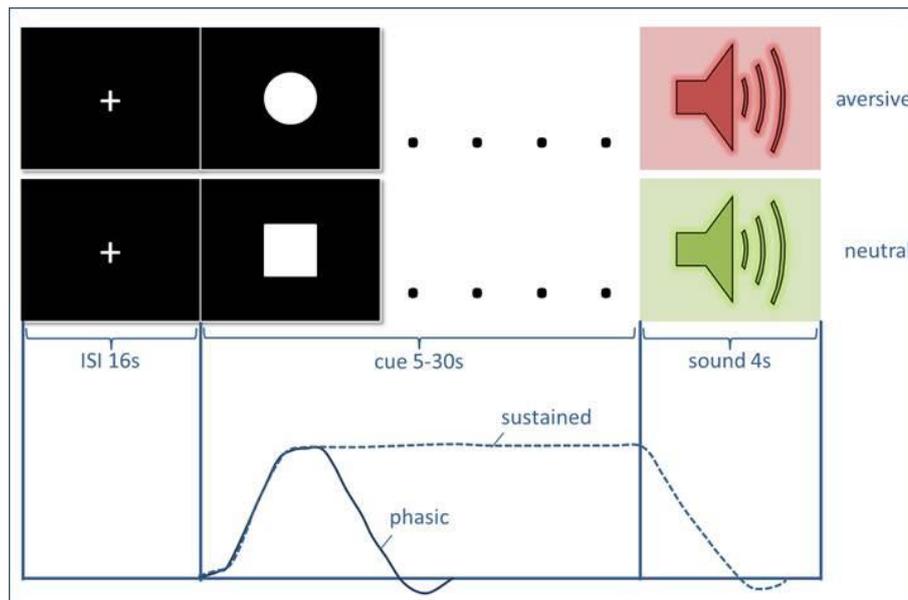


Abbildung 8: Neutral/Unpredictable-Threat Paradigma von Herrmann et al. (2018) Zeitlicher Verlauf von Inter-Stimulus-Intervall (ISI), Phase in der der Hinweisstimulus (Cue) gezeigt wird und aversiven Geräusch. Im unteren Abschnitt ist der erwartete Verlauf des SCL in der Phase von Cue-onset bis zu Präsentation des akustischen Reizes zu sehen. Abdruckgenehmigung siehe Anhang.

Entsprechend dem Paradigma von Schmitz & Grillon (2012), konnte also durch Unvorhersehbarkeit des aversiven Geräusches eine antizipatorische Angst (‘sustained fear’) ausgelöst werden. In der neutralen Bedingung waren die Probanden hingegen sicher, dass nur ein neutraler und kein unangenehmer Stimulus ertönen würde. Der akustische Stimulus ertönte zwischen 5 Sekunden bis 30 Sekunden nach Cue-onset und war über 4 Sekunden zu hören. Zwischen den einzelnen Durchgängen erschien für 16 Sekunden ein Fixationskreuz, um zu gewährleisten, dass das SCL wieder absinken konnte. Abbildung 8 zeigt die verwendeten Cues, den Ablauf des Paradigmas, sowie den schematisch vereinfachten, erwarteten Verlauf der Hautleitfähigkeitsreaktion. Die Durchgänge in den verschiedenen Bedingungen

wechselten in pseudorandomisierter Reihenfolge, wobei maximal zweimal nacheinander die gleiche Bedingung gezeigt wurde. Insgesamt durchlief jede Versuchsperson 60 Durchgänge mit je 30 Durchgängen pro Bedingung. Insgesamt dauerten die Durchgänge ca. 10 Minuten. Nach dem letzten Durchgang wurde die tDCS vom Versuchsleiter beendet und direkt das Rating der Stimuli bezüglich Valenz, Arousal und Anxiety am PC durchgeführt.

2.7 Unabhängige und Abhängige Variablen

Zu den unabhängigen Variablen gehören die Bedingung (aversive Bedingung vs. neutrale Bedingung), sowie die tDCS-Gruppe (Verum: $I = 2\text{mA}$; Sham: $I = 0\text{mA}$). Zu den abhängigen Variablen zählen das Skin Conductance Level (SCL = Hautleitfähigkeit über einen bestimmten Zeitraum), die Ratingergebnisse und die Ergebnisse der einzelnen Fragebögen (ASI-3, ADS-K, PANAS, STAI-G).

2.8 Auswertung der Messergebnisse

Die gemessenen EDA-Daten wurden mit dem Programm Brain Vision Analyzer 2.1 (Brain Products GmbH, München) aufbereitet und analysiert. Unterstützt durch dieses Programm, wurden die Daten gereinigt und gefiltert (High pass: 0.008 Hz; Low pass: 1 Hz; Sampling rate: 5000 Hz; Notch-Filter: 50 Hz; Baseline Korrektur -1000 bis 0 mS;). Ausgewertet wurde das mittlere Skin Conductance Level (SCL), während der Phase 1 (definiert als ‚Phasic fear‘-Phase = 2 - 5 Sekunden nach Cue-Onset), sowie der Phase 2 (definiert als ‚sustained fear‘-Phase = 5 - 30 Sekunden nach Cue-Onset). Die ersten zwei Sekunden nach Cue-Onset wurden als Latenzzeit nicht in die Auswertung einbezogen (Boucsein et al., 2012). Für jeden Probanden wurden in Phase 1 maximal 30 Trials (Durchgänge von Cue-Onset bis zum akustischen Stimulus) pro Bedingung und in Phase 2 maximal 6 Trials pro Bedingung gemessen und konnten daher in die Auswertung aufgenommen werden. Jedes Trial wurde manuell auf Artefakte geprüft. Nur Versuchsteilnehmer mit mindestens einem Artefakt-freien Trial in der jeweiligen Phase, wurden in die Auswertung aufgenommen. Bei mehreren gültigen Trials einer Versuchsperson in einer

Phase, wurden diese über einen Average-Filter gemittelt. Versuchsteilnehmer die während des Atemversuches vor Beginn des Experimentes ein SCR von $< 10 \mu\text{S}$ zeigten oder mehr als zwei Standardabweichungen von dem mittleren SCR abwichen, wurden von der Auswertung ausgeschlossen. Vor der statistischen Analyse der EDA-Daten wurden diese über den Logarithmus normiert ($\log(1+\text{SCL})$). In die Auswertung konnten somit 80 Versuchspersonen aufgenommen werden, wobei 49 Probanden in der Sham- und 31 Probanden in der Verum-tDCS-Gruppe waren.

2.9 Statistische Analyse

Nach der Analyse der EDA-Daten mit Brain Vision Analyzer 2.1, wurden die entstandenen Werte in eine Text-Datei exportiert und mit Hilfe des Programms Microsoft Excel 2016 organisiert. Die statistische Auswertung aller Daten erfolgte mit dem Statistikprogramm IBM SPSS (Version 23.0.0.0; SPSS, INC.). Ein p-Wert von unter 0.05 wurde als signifikant angesehen. Es wurde eine zweifaktorielle Varianzanalyse (ANOVA) mit Messwiederholung mit den Faktoren tDCS-Gruppe und Bedingung durchgeführt. Signifikante Haupt- und Interaktionseffekte wurden mithilfe eines post hoc t-Tests weiter untersucht. Da SPSS beim t-Test keine Option bot unsere gerichtete Hypothese einseitig zu testen, wurden die Signifikanzangaben in diesen Fällen halbiert. Darüber hinaus wurde über eine post hoc Extremgruppenanalyse untersucht, ob personenbezogene Unterschiede (insbesondere Angstsensitivität und Depressivität) innerhalb der Probandenstichprobe, Einfluss auf die Messergebnisse hatten.

3 Ergebnisse

3.1 tDCS und Hautleitfähigkeit

Zunächst wurden die Skin Conductance Level (SCL) innerhalb des 30 Sekunden Intervalls, in dem nach Cue-Onset noch kein Geräusch zu hören war, mit Hilfe von Brain Vision Analyzer 2.1 visuell dargestellt. (siehe Abbildung 9) Dabei ist zu sehen, dass in der Sustained-Fear-Bedingung (SF-Bedingung) die Hautleitfähigkeit der Sham-tDCS-Gruppe über den gesamten Zeitraum höher ist, als die Hautleitfähigkeit der Verum-tDCS-Gruppe. In der Neutral-Bedingung (N-Bedingung) unterscheiden sich die beiden Gruppen kaum. Darüber hinaus scheint dem SCL eine zweiphasige Reaktion zu Grunde zu liegen. In der SF-Bedingung ist zu erkennen, dass nach einer kurzen Latenz das SCL sprunghaft ansteigt und langsam wieder auf das Ausgangsniveau abfällt.

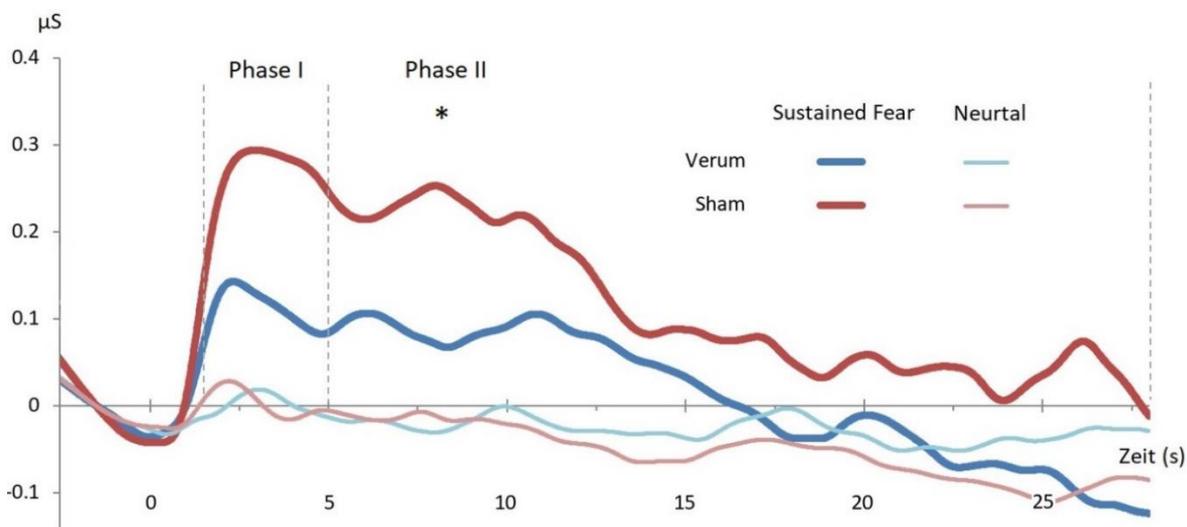


Abbildung 9: Verlauf des SCL (in Mikrosiemens) von 2.5 Sek. vor Cue-Onset bis 28 Sek. nach Cue-Onset
*= $p < 0.05$, Eigene Abbildung.

Zur Auswertung der Hautleitfähigkeitsdaten wurden diese zunächst normiert ($\log(1+SCL)$) und dann mittels zweifaktorieller ANOVA mit Messwiederholung, mit dem Faktor Bedingung („sustained fear“ - vs. Neutral-Bedingung) und dem Zwischensubjektfaktor tDCS-Gruppe (Verum vs. Sham) für verschieden

Zeitintervalle berechnet um die verschiedenen Phasen der Angstreaktion zu berücksichtigen.

Innerhalb der ersten Phase von 2 Sekunden nach Cue-Onset bis 5 Sekunden nach Cue-Onset, konnte ein Haupteffekt Bedingung ($F [1,78] = 24.37$; $p < 0.001$) nachgewiesen werden. Es gab keinen signifikanten Haupteffekt tDCS-Gruppe ($F [1,78] = 3.37$; $p = 0.07$). Ebenso konnte kein Interaktionseffekt zwischen Bedingung und tDCS-Gruppe ($F [1,78] = 2.52$; $p = 0.12$) nachgewiesen werden (siehe Abbildung 10). In der Neutral-Bedingung waren die SCL in beiden Gruppen vergleichbar (Sham: $m = -0.0006 \pm 0.053$; Real: $m = -0.0046 \pm 0.064$). Auch die Reduktion der SCL von SF-Bedingung verglichen mit der Neutral-Bedingung, ergab keinen signifikanten Unterschied ($t_{[78]} = -1.59$; $p = 0.059$) zwischen Sham- ($m = -0.08 \pm 0.10$) und Verum-Gruppe ($m = -0.04 \pm 0.11$).

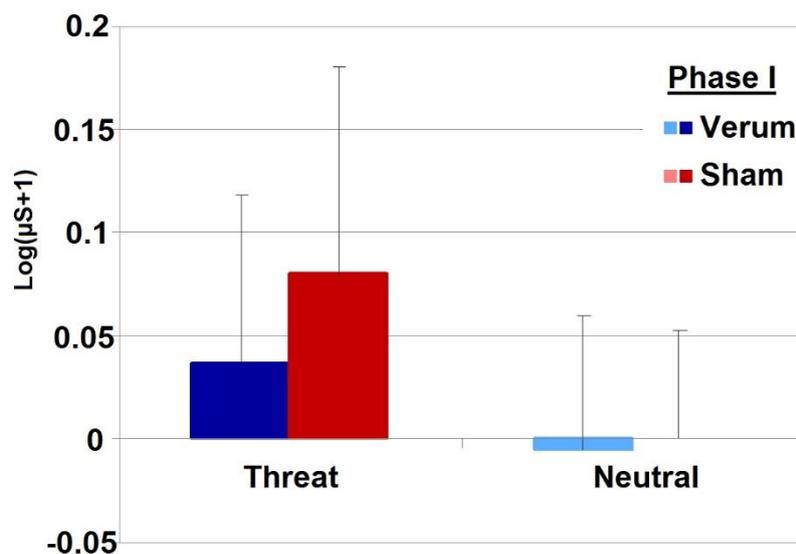


Abbildung 10: Vergleich der Mittelwerte der EDA mit Standardabweichung im Zeitraum von 2-5sek. zwischen Sham- und Verum-Gruppe. Threat = ‚sustained fear‘ Bedingung. Eigene Abbildung.

In der zweiten Phase der Angstreaktion von 5 bis 30 Sekunden, zeigte sich ein signifikanter Haupteffekt Bedingung ($F [1,78] = 4.61$; $p < 0.05$), sowie auch ein Interaktionseffekt Bedingung x tDCS-Gruppe ($F [1,78] = 3.97$; $p < 0.05$). Der Haupteffekt tDCS-Gruppe war nicht signifikant ($F[1,78] = 0.1$; $p=0.32$).

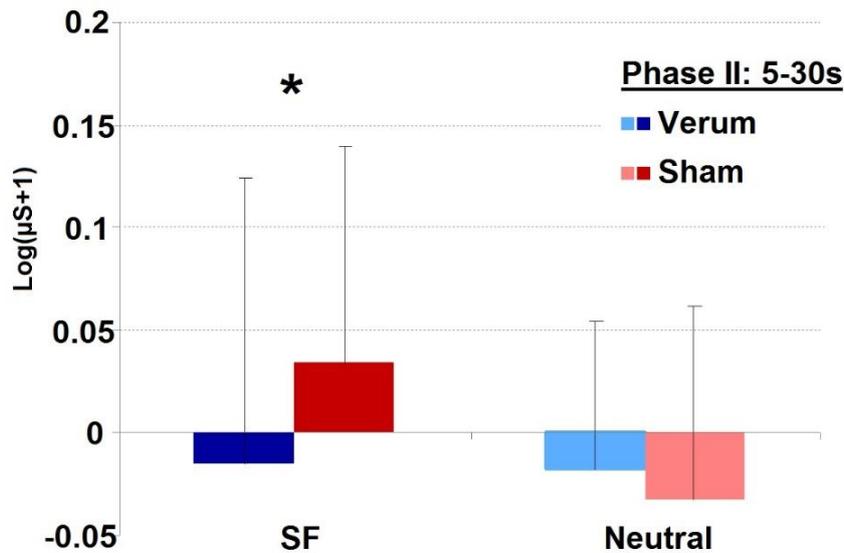


Abbildung 11. Vergleich der Mittelwerte der EDA im Zeitraum von 5-30sek. (mit Standardabweichung) zwischen Sham- und Verum-Gruppe. * $p < 0.05$. Eigene Abbildung.

In einem Post hoc T-Test konnte gezeigt werden, dass die Mittelwerte des SCL der Verum-Gruppe ($m = -0.015 \pm 0.14$) innerhalb der SF-Bedingung, signifikant geringer ($t_{[78]} = 1.83$; $p < 0.05$) sind, als die der Sham-Gruppe ($m = 0.035 \pm 0.10$) (siehe Abbildung 11 und Tabelle 2). In der Neutral-Bedingung unterscheiden sich die Mittelwerte des SCL in beiden Gruppen (Sham: $m = -0.03 \pm 0.09$; Verum: $m = -0.018 \pm 0.07$) nicht signifikant ($t_{[78]} = -0.76$; $p = 0.45$).

Tabelle 2. Mittelwerte und Standardabweichung der EDA in Abhängigkeit der jeweilige tDCS Gruppe und Bedingung in der Zeit nach Cue-Onset

		Sham (N=41)		Verum (N=39)		Statistik	
		M	SD	M	SD	T	p (1-seitig)
Neutral	2-5 Sek.	-0.001	.053	-0.005	.064	.30	.38
	5-30 Sek.	-0.033	.095	-0.018	.073	-0.76	.23
Threat	2-5 Sek.	.080	.101	.037	.081	2.02	.07
	5-30 Sek.	.035	.105	-0.015	.140	1.8	.04

Anmerkung. M = Mittelwert, SD = Standardabweichung, Sek. = Sekunden. Df = 78.

Darüber hinaus begründet sich der signifikante Interaktionseffekt auch in einem stärkeren Anstieg des mittleren SCL von der neutralen Bedingung zur SF-Bedingung, verglichen zwischen Sham-Gruppe ($m = 0.068 \pm 0.13$) und Verum-Gruppe ($m = 0.003 \pm 0.16$) ($t_{[78]} = -1,99$; $p < 0.05$) (Siehe Abbildung 12).

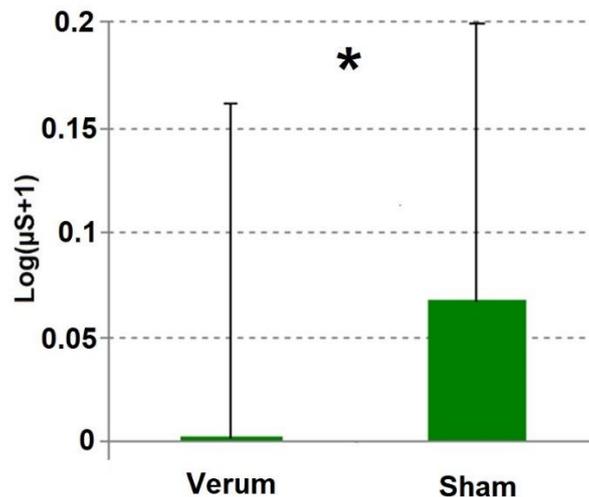


Abbildung 12: Änderung der Mittelwerte der EDA von neutraler zur ‚sustained fear‘ Bedingung zwischen Sham- und Verum-Gruppe mit Standardabweichung. * $p < 0.05$, Eigene Abbildung.

3.2 Auswertung der Fragebögen

3.2.1 PANAS und STAIX1

Direkt vor Beginn, sowie direkt nach Ende des Experiments wurde von den Versuchsteilnehmern ein Positiv and Negative Affect Schedule (PANAS) sowie ein State-Trait Anxiety Inventory (STAIX1) ausgefüllt. Alle Fragebögen wurden mittels zweifaktorieller ANOVA mit Messwiederholung mit dem Faktor Zeit (vor dem Experiment vs. nach dem Experiment), sowie dem Faktor tDCS-Gruppe (Verum vs. Sham-Gruppe) ausgewertet.

Für den Positiven Affekt Score des PANAS konnte eine Haupteffekt Zeit ($F [1,78] = 19.97$; $p < 0.001$) nachgewiesen werden. Allerdings konnten weder ein signifikanter Haupteffekt tDCS-Gruppe ($F [1,78] = 0.45$; $p = 0.23$) noch eine Interaktion Zeit x tDCS-Gruppe ($F [1,78] = 0.76$; $p = 0.385$) gezeigt werden. Im

T-Test wurde deutlich, dass der Haupteffekt Zeit in signifikant niedrigeren Mittelwerten des Positiven Affekt Score nach dem Experiment (t2) (Sham: $m = 28.8 \pm 6.52$; Verum: $m = 26.81 \pm 6.0$) im Vergleich zu vor dem Experiment (t1) (Sham: $m = 30.84 \pm 5.22$; Verum: $m = 29.68 \pm 5.68$) begründet ist. Über den Zeitraum des Experiments hat sich der positive Affekt demnach leicht verringert.

Tabelle 3. Veränderungen des Affekts und der Ängstlichkeit. Statistik, Mittelwerte und Standardabweichungen für PANAS und STAIX1 beider tDCS-Gruppen.

		Sham		Verum		Zeit	Gruppe	Interaktion
		M	SD	M	SD	F	F	F
PANAS	PA t1	30.8	5.2	29.7	5.7	19.97**	.45	.76
	PA t2	28.8	6.5	26.8	6.0			
PANAS	NA t1	1.9	2.5	2.0	2.7	5.81*	.46	1.24
	NA t2	3.7	4.5	2.7	4.2			
STAI	aktuell t1	34.6	6.2	34.6	6.5	10.14**	.07	.35
	aktuell t2	37.5	9.2	36.6	8.2			

Anmerkung. M = Mittelwert, SD = Standardabweichung, F = F-Test, df = Freiheitsgrade, STAI-X1 = State-Trait Angstinventar (State-Angst), PANAS = Positive and Negative Affect Schedule, PA = positiver Affekt, NA = negativer Affekt, t1 = vor dem Experiment, t2 = nach dem Experiment, Gruppe = Verum- oder Sham-tDCS Gruppe; *p ≤ .05, ** p ≤ .01; Df = 1, 78.

Für den Negativen Affekt Score des PANAS konnte ebenfalls ein Haupteffekt Zeit ($F [1,78] = 5.81$; $p < 0.05$), jedoch kein Haupteffekt tDCS-Gruppe ($F [1,78] = 0.46$; $p = 0.50$) und auch kein Interaktionseffekt Zeit x tDCS-Gruppe ($F [1,78] = 1.24$; $p = 0.27$) nachgewiesen werden. In dem post-hoc T-Test zeigten sich signifikant höhere Mittelwerte des Negativen Affekt Scores nach dem Versuch (Sham: $m = 3.67 \pm 4.45$; Verum: $m = 2.68 \pm 4.2$) im Vergleich zu vor dem Versuch (Sham: $m = 1.92 \pm 2.52$; Verum: $m = 2.02 \pm 2.65$). Dadurch wird deutlich, dass sich der negative Affekt über den Versuchszeitraum verstärkt hat.

In der Auswertung des STAIX1 zeigte sich ein signifikanter Haupteffekt Zeit ($F[1,78] = 10.14$; $p < 0.01$) Der Haupteffekt tDCS-Gruppe wurde nicht signifikant ($F[1,78] = 0.072$; $p = 0.8$), ebenso wie der Interaktionseffekt Zeit x tDCS-Gruppe

($F[1,78] = 0.35$; $p = 0.55$). Wie sich im post hoc T-Test zeigt, liegt der signifikante Unterschied des Haupteffekts Zeit in einer Erhöhung des mittleren STAIX1 über die Zeit des Versuches (t1: Sham: $m = 34.55 \pm 6.42$; Verum: $m = 34.58 \pm 6.53$; t2: Sham: $m = 37.47 \pm 9.19$; Verum: $m = 36.58 \pm 8.17$).

3.2.2 Angstsensitivitätsindex

Mit Hilfe des Angstsensitivitätsindex (ASI) konnten die Probanden anhand des Medians in eine Hochängstliche- (Score > 19) und eine weniger ängstliche Gruppe (Score ≥ 19) eingeteilt werden. Dadurch lässt sich überprüfen ob die Ängstlichkeit der Probanden einen Einfluss auf die Wirkung der tDCS hat oder ob es einen Zusammenhang zwischen Ängstlichkeit und Bedingung gibt.

Über eine zweifaktorielle ANOVA mit Messwiederholung mit den Faktoren Bedingung (SF- vs. Neutral-Bedingung) und den Zwischensubjektfaktoren tDCS-Gruppe (Verum- vs. Sham-Gruppe) und Ängstlichkeit (Hochängstlich vs. weniger ängstlich) wurden beide Phasen hinsichtlich einer Interaktion untersucht.

In der ersten Phase bis 5 Sekunden nach Cue-Onset konnte kein Interaktionseffekt Bedingung x Ängstlichkeit festgestellt werden ($F [1,76] = 1.1$; $p = 0.30$). Auch alle Zwischensubjekteffekte waren nicht signifikant, jedoch zeigte die Dreifachinteraktion Bedingung x tDCS-Gruppe x Ängstlichkeit eine Tendenz ($F [1,76] = 3.79$; $p = 0.055$). Ein T-Test zeigte, dass sich auch die Mittelwerte der Hautleitfähigkeiten der Hochängstlichen (SF-Bedingung: $m=0.059 \pm 0.99$; N-Bedingung: $m = -0.012 \pm 0.045$) und der weniger Ängstlichen (SF-Bedingung: $m = 0.067 \pm 0.93$; N-Bedingung: $m = 0.007 \pm 0.067$) nicht signifikant unterscheiden.

In der zweiten Phase von 5 bis 30 Sekunden nach Cue-Onset zeigte sich ein Interaktionseffekt Bedingung x Ängstlichkeit ($F [1,76] = 5.06$; $p < 0.05$). Eine Dreifachinteraktion Bedingung x tDCS-Gruppe x Ängstlichkeit ($F[1,76] = 0.25$; $p = 0.62$), sowie auch die Haupteffekte tDCS-Gruppe, Ängstlichkeit und die Interaktion tDCS-Gruppe x Ängstlichkeit waren nicht signifikant. Im T-Test

zeigte sich, dass die hochängstlichen Probanden zwar in der SF-Bedingung im Mittel höhere Hautleitfähigkeitslevel hatten ($m = 0.029 \pm 0.12$) als die weniger Ängstlichen ($m = 0.003 \pm 0.12$), allerdings war dieser Unterschied nicht signifikant ($t_{78} = -0.95$; $p = 0,17$). Der signifikante Unterschied wurde stattdessen in der Neutral-Bedingung deutlich ($t_{78} = 1.9$; $p < 0.05$). Hier zeigten die Hochängstlichen ein geringeres SCL ($m = -0.046 \pm 0.094$) als die weniger Ängstlichen ($m = -0.009 \pm 0.076$).

3.2.3 Depressivität

Um zu überprüfen ob die Depressivität der Probanden einen Einfluss auf die Hautleitfähigkeitsreaktion hat, wurden sie wieder anhand des medianen ADSK-Wertes aller Probanden in zwei Gruppen aufgeteilt.

Im ersten Zeitfenster konnten in einer zweifaktoriellen ANOVA mit Messwiederholung keine signifikanten Interaktionseffekte Bedingung x Depressivitätsgruppe ($F [1,76] = 0.71$; $p = 0.4$) oder Bedingung x tDCS-Gruppe x Depressivitätsgruppe ($F [1,76] = 0.16$; $p = 0.16$) sowie auch kein Haupteffekt Depressivitätsgruppe festgestellt werden. Allerdings zeigte sich ein Interaktionseffekt tDCS-Gruppe x Depressivitätsgruppe ($F [1,76] = 4.5$; $p < 0.05$).

Im zweiten Zeitfenster zeigten sich ähnliche Ergebnisse. Allerdings konnte im Zeitraum 5 - 30 Sekunden kein signifikanter Interaktionseffekt tDCS-Gruppe x Depressivitätsgruppe festgestellt werden ($F [1,76] = 3.3$; $p = 0.073$).

3.2.4 Geschlecht

Ob das Geschlecht der Probanden einen Einfluss auf die Hautleitfähigkeitsreaktion hat, wurde mit Hilfe einer zweifaktoriellen ANOVA mit Messwiederholung überprüft.

Dabei konnte weder in der Phase der ersten 5 Sekunden, noch in der zweiten Phase bis 30 Sekunden Interaktionseffekte Bedingung x Geschlecht oder

Bedingung x tDCS-Gruppe x Geschlecht festgestellt werden. Allerdings zeigte sich in der zweiten Phase ein Interaktionseffekt tDCS-Gruppe x Geschlecht ($F[1,76] = 5.63$; $p < 0.05$).

3.3 Rating

Nach dem Experiment bewerteten die Versuchsteilnehmer die visuellen und akustischen Stimuli in Bezug auf ihre Valenz, die Erregung (Arousal) welche die Stimuli bei ihnen auslöste und die Ängstlichkeit (Anxiety) die sie in Bezug auf die Stimuli empfunden haben. Leider konnte durch einen Fehler in der Programmierung in der Auswertung nicht zwischen akustischen und visuellen Stimuli unterschieden werden. Zur Auswertung wurden die Mittelwerte der Bewertungen für die aversiven bzw. neutralen Stimuli verglichen. Die Auswertung der Ratings zeigte in Bezug auf Valenz, Arousal und Anxiety keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden tDCS Gruppen. In einer zweifaktoriellen ANOVA mit den Faktoren Stimulus (aversiv vs. neutral) und tDCS Gruppe (Sham vs. Verum) konnten allerdings in allen drei Ratings ein Haupteffekt für den Stimulus nachgewiesen werden (Valenz: $F [1,78] = 682.69$; $p < 0.01$; Arousal: $F [1,78] = 601.99$; $p < 0.01$; Anxiety: $F [1,78] = 402.07$; $p < 0.01$). Daraus lässt sich ableiten, dass die aversiven bzw. neutralen Stimuli den beabsichtigten Effekt auf die Versuchsteilnehmer hatten und somit für das Neutral/Unpredictable-Threat Paradigma geeignet sind.

Tabelle 4. Mittelwerte und Standardabweichungen der Ratings in beiden tDCS Gruppen mit statistischer Auswertung.

		Sham		Verum		Statistik	
		M	SD	M	SD	T	p
Neutral	Valenz	3.05	0.99	3.16	0.83	-0.54	0.59
	Arousal	7.51	1.08	7.39	1.03	0.51	0.61
	Anxiety	1.68	1.25	1.81	0.69	-0.50	0.62
Threat	Valenz	7.25	0.91	7.19	0.80	0.32	0.75
	Arousal	3.30	1.34	3.44	0.87	-0.52	0.61
	Anxiety	6.07	1.89	6.05	1.38	0.06	0.95

Anmerkung. M = Mittelwert, SD = Standardabweichung, T = t-Wert, p = p-Wert, Df = 78.

3.4 Reaktion auf die akustischen Stimuli

Das SCL wurde über den gesamten Zeitraum des Experiments erfasst, weshalb es auch möglich war die Reaktion der Probanden auf das neutrale bzw. aversive Geräusch zu erfassen. Zur Auswertung der Reaktion auf die Geräusche wurden die Peaks des Skin Conductance Response (SCR) innerhalb der ersten 5 Sekunden nachdem das Geräusch zu hören war ausgewertet.

Auch hier zeigte sich in einer zweifaktoriellen ANOVA ein höchstsignifikanter Haupteffekt Bedingung ($F [1,78] = 262.5; p < 0.001$), allerdings kein Interaktionseffekt Bedingung*DCS-Gruppe ($F [1,78] = 0.002; p = 0.97$). Zwar waren die SCR der Verum-Gruppe sowohl auf den aversiven Sound ($m = 0.32 \pm 0.16$), als auch auf den neutralen Sound ($m = 0.09 \pm 0.09$) niedriger als in der Sham-Gruppe (aversiv: $m = 0.37 \pm 0.16$; neutral: $m = 0.13 \pm 0.1$), aber nur der Vergleich der SCR auf den neutralen Sound zeigte einen signifikanten Unterschied zwischen Verum- und Sham-Gruppe ($t_{[78]} = 0.38; p < 0.05$).

4 Diskussion

Das Ziel dieser Studie war es zu überprüfen, ob man mittels einer tDCS die Emotionsverarbeitung modulieren kann. Hierzu wurde der rechte inferiore frontalen Gyrus mittels anodaler transkranieller Gleichstromstimulation stimuliert und überprüft, ob sich hierdurch die emotionale Anspannung gemessen an der Hautleitfähigkeit in der Antizipation eines aversiven Reizes verringern lässt. Zu diesem Zweck wurde unter Laborbedingungen bei gesunden Probanden ein Paradigma verwendet, in dem eine emotionale Bedingung mit einem, zu einem nicht vorhersehbaren Zeitpunkt erscheinenden aversiven akustischen Stimulus, und eine neutrale Kontroll-Bedingung verglichen wurden. Durch die zeitliche Ungewissheit der Präsentation des aversiven Stimulus, wurde eine antizipatorische Angst induziert. Gemessen wurde diese emotionale Anspannung an dem Hautleitfähigkeitslevel der Probanden im Zeitraum von 5 Sekunden bis 30 Sekunden nach Cue-Onset. Die ersten Sekunden nach Präsentation des Hinweisstimulus wurden von der Auswertung ausgeschlossen, um eine eventuell vorhandene erste Schreckreaktion auf das Hinweissymbol nicht einzubeziehen. Aus dem, im Vergleich zur Kontrollgruppe, während der antizipatorischen Phase signifikant geringeren Hautleitfähigkeitslevel der anodal stimulierten Gruppe schlossen wir, dass tDCS des rechten IFG zu einer geringeren Anspannung in Erwartung eines emotionalen Reizes beitragen kann.

Das subjektiv negative Empfinden der Probanden schien sich durch die Stimulation des rechten IFG jedoch auf der Basis unserer Ergebnisse nicht beeinflussen zu lassen. In der Auswertung der Fragebögen zum positiven und negativen Affekt zeigte sich zwar ein signifikanter zeitlicher Unterschied der Stimmung der Probanden vor und nach dem Versuch, jedoch zeigte sich kein Unterschied zwischen der Verum-Gruppe und der Kontrollgruppe. Auch die situative Ängstlichkeit, gemessen am State Anxiety Inventory vor und nach dem Versuch, unterschied sich zwischen den beiden Gruppen nicht. Die Stimulation des rechten IFG scheint demnach einen zwar objektiv messbaren Effekt auf die

psychophysiologischen Parameter der emotionalen Anspannung zu haben, jedoch für die Probanden keinen subjektiv messbaren Effekt auf die empfundene Aversion gegenüber dem positiven oder negativen Affekt oder das aktuelle Angstepfinden zu haben.

Durch den Nachweis eines Interaktionseffektes Bedingung x tDCS-Gruppe konnten wir die von Herrmann et al. (2016a) beobachteten Ergebnisse replizieren. Der Interaktionseffekt basierte auf einer geringeren Veränderung des Hautleitfähigkeitslevels von neutraler zu bedrohlicher Bedingung in der tDCS-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe. Herrmann et al. konnten in einem etwas anderen Paradigma bei anodaler Stimulation des rechten inferioren frontalen Gyrus eine signifikante Reduktion der Amplitude der Hautleitfähigkeitsreaktion bei der verum Gruppe, während der Antizipationsphase in einer unvorhersehbaren Bedingung feststellen. Die Elektrodenposition zur Stimulation des rechten IFG war dabei in beiden Studien gleich. Auch hier war der Anstieg der Hautleitfähigkeit zwischen einer neutralen und einer unvorhersehbaren Bedingung in der verum Gruppe signifikant geringer. Und auch bei Herrmann und Kollegen zeigte sich kein Effekt der tDCS auf das subjektive Empfinden der Probanden. Die Aussagekraft der Studie war jedoch durch die relativ kleine Stichprobengröße eingeschränkt, so dass weitere Untersuchungen zu diesem Thema nötig waren. Die angeblich geringe Replizierbarkeit von tDCS Ergebnissen wurde in der Vergangenheit immer wieder stark kritisiert (Learmonth et al., 2017; Vannorsdall et al., 2016; Willis et al., 2019). Aus diesem Grund empfinden wir es als außerordentlich wichtig, gerade in der Grundlagenforschung die Ergebnisse zu replizieren und dadurch unabhängig von äußeren Bedingungen verifizieren zu können. Nur dadurch kann ein fundamentales Verständnis von Vorgängen entstehen auf dem mögliche Therapiekonzepte entwickelt werden können. Zusammenfassend können wir auf Basis beider Studien die Annahme einer modulatorischen Rolle des rechten inferioren frontalen Gyrus in der Regulation von Antizipationsangst unterstützen.

4.1 Messung von ‚sustained fear‘

‚Sustained fear‘ bezeichnet (in Abgrenzung zur Furcht) Angst als anhaltenden Zustand, die assoziiert ist mit erhöhter Wachsamkeit und Vermeidungsverhalten (Alvarez et al., 2011). Durch das angewendete Paradigma mit neutraler und unvorhersehbarer bedrohlicher Bedingung konnten wir diese Antizipationsangst mit einem neutralen Gemütszustand vergleichen (Herrmann et al., 2016b). Aufgrund eines technischen Fehlers konnten wir in der Auswertung die Bewertung der visuellen Hinweise nicht von der Bewertung der akustischen Stimuli unterscheiden, weshalb wir nur eine eingeschränkte Aussage über die Wirksamkeit des Paradigmas zur Induktion von ‚sustained fear‘ treffen können. Nichts desto trotz konnten wir insgesamt in beiden Gruppen eine signifikant negativere Bewertung der aversiven Stimuli (akustische Stimuli und visueller Stimulus zusammengefasst) im Vergleich zu den neutralen Stimuli beobachten. In Zusammenschau mit den in der Studie von Herrmann und Kollegen jeweils negativer bewerteten aversiven akustischen und visuellen Stimuli, glauben wir trotz der Limitationen unserer Studie die Wirkung des Paradigmas ausreichend bestätigen zu können. ‚Sustained fear‘ konnte in mehreren bildgebenden Studien während eines Paradigmas mit neutraler und unvorhersehbarer Bedingung auch anhand der beteiligten Hirnregionen von einer phasischen Furchtreaktion abgegrenzt werden (Alvarez et al., 2011; Herrmann et al., 2016b). Es zeigte sich, abhängig vom Kontext, während der phasischen Reaktion vor allem in der Amygdala, dem anterioren cingulären Kortex und dem ventrolateralen Kortex eine verstärkte Aktivität, während in der ‚sustained fear‘ Phase eine höhere Aktivität des Bed nucleus der Stria terminalis (BNST) und einiger anderer Regionen messbar war (Herrmann et al., 2016b). Mit Hilfe von bildgebenden Verfahren und durch Abgrenzbarkeit von ‚sustained fear‘ anhand der Aktivität verschiedener Hirnareale kann eine Verbindung hergestellt werden zwischen den Beobachtungen im fMRT und indirekten psychophysiologischen Messparametern wie der Hautleitfähigkeit. In unserer Studie haben wir die emotionale Anspannung mit Hilfe der Hautleitfähigkeit in der Antizipationsphase des unvorhersehbaren Stimulus gemessen. Der maximale Messzeitraum vom Erscheinen des Hinweisstimulus zum akustischen Reiz betrug sowohl in

unserer Studie, als auch bei Herrmann et al. (2016b) 30 Sekunden. Alvarez et al. (2011) konnten in einem ähnlichen Zeitfenster in einem neutralen und unvorhersehbaren Kontext die unterschiedlichen neuronalen Aktivitätsmuster beobachten. Die verstärkte Antizipationsangst zeigte sich bei Alvarez und Kollegen allerdings an einem erhöhten SCR im bedrohlichen Kontext. Die Messung des SCL war aufgrund der kurzen Zeit zwischen den Stimuli nicht möglich. In dieser fMRT Studie wurde ein elektrischer Reiz als aversiver Stimulus genutzt. Verschieden Räume in einer virtuellen Realität signalisierten die unterschiedlichen Bedingungen. Entsprechend dem NPU-Paradigma gab es eine unvorhersehbare Bedingung, in der jederzeit ein elektrischer Reiz erfolgen konnte, eine vorhersehbare Bedingung, in der jeder elektrische Reiz durch einen Hinweis genau angekündigt wurde und eine neutrale, sichere Bedingung. In der unvorhersehbaren Bedingung wurde der elektrische Reiz zufällig zwischen 6 – 28 Sekunden nach Kontextbeginn abgegeben, mit einer durchschnittlichen Dauer bis zum ersten Schock von 17,8 Sekunden. Die Probanden hielten sich dabei jeweils 40 Sekunden im jeweiligen virtuellen Raum auf. In der Auswertung der fMRT Daten zeigte sich im Kontext einer anhaltenden unvorhersehbaren Bedrohung nach einer ersten phasischen Aktivierung der dorsalen Amygdala, im Einklang mit den Ergebnissen von Herrmann und Kollegen (2016b), eine Aktivierung des BNST Komplexes als Zeichen von ‚sustained fear‘. Diese Aktivität korrelierte auch mit einer verstärkten subjektiven Anspannung, sowie einem erhöhten SCR während der unvorhersehbaren Bedingung. Auch Alvarez et al. (2011) unterstützen mit ihren Ergebnissen die These, dass bei ‚sustained fear‘ und ‚phasic fear‘ unterschiedliche neuronale Mechanismen eine Rolle spielen (Davis et al., 2010). Diese unterschiedliche neuronale Aktivität zeigte sich in den unterschiedlichen Kontexten bereits in einem Zeitfenster von 40 Sekunden. Auf Basis dieser Studien gehen wir davon aus, dass auch in unserer Studie das 30 Sekunden Intervall ausreichte um ‚sustained fear‘, gemessen an der Hautleitfähigkeit, zu induzieren, da diese vor allem in Abhängigkeit des Kontextes erzeugt werden konnte.

4.2 Die Rolle von tDCS und des rechten IFG in der Emotionsregulation

In dieser Studie konnten wir zeigen, dass es durch Stimulation des rechten IFG möglich ist die Emotionsregulation gesunder Probanden in Antizipation eines aversiven Reizes zu modulieren. Mit unseren Ergebnissen stützen wir damit die These einer generell inhibitorischen Wirkung des rechten IFG (A. R. Aron et al., 2014). Diese wurde unter anderem auch durch Läsionsstudien und fMRT Untersuchungen untermauert. Beispielsweise wiesen Patienten mit einer Läsion des rechten IFG, jedoch nicht des linken IFG in einer Stop-Signal-Aufgabe eine schlechtere Reaktionshemmung auf (Adam R. Aron et al., 2003). Jacobson et al. (2011) nutzen die anodale Stimulation des rechten IFG zur Verstärkung der Reaktionshemmung in einem Stop-Signal-Task. Sie konnten nachweisen, dass es durch die anodale Stimulation des rechten IFG zu einer signifikanten Verbesserung der kognitiven Kontrolle der Probanden kam. Die Wirkung der anodalen tDCS auf den rechten IFG konnten sie auch in einer bildgebenden Studie bestätigen, in der eine Reduktion des Theta Bandes über dem rechten IFG im Ruhe-EEG nach Stimulation gemessen werden konnte (Jacobson et al., 2012). Im Kontext der aktiven Emotionskontrolle konnten Klumpers et al. (2010) die generelle Aktivierung des rechten IFG im fMRT während der aktiven Bemühung gesunder Probanden ihre Emotionen zu regulieren, nachweisen. Während Aron et al. nur eine generelle Wirkung des rechten IFG auf verschiedene Prozesse beschreiben und häufig in Studien mit Go/No Go Aufgaben oder Stop-Signal-Aufgaben eher eine Reaktionsinhibition des rechten IFG untersucht wird, können wir durch unsere Ergebnisse nun auch die spezielle Wirkung auf die psychophysiologischen Parameter der Emotionsregulation, wie vom Klumpers und Kollegen angenommen, bestätigen. Unsere Ergebnisse stehen dabei im Einklang mit den Ergebnissen von Herrmann et al. (2016a), wo ebenfalls eine Reduktion der psychophysiologischen Reaktion während einer unvorhersehbaren aversiven Bedingung nach anodaler tDCS des rechten IFG erreicht wurde.

Im Unterschied zu der Studie von Klumpers et al. (2010) wurden die Probanden in unserer Studie allerdings nicht aufgefordert ihre Angst bewusst zu regulieren.

Hier wurde der rechte IFG stimuliert, während die Probanden passiv die aversive Bedingung erlebten, während Klumpers et al. (2010) die stärkere Aktivierung des rechten IFG im Kontext einer unvorhersehbaren Bedrohung nach der aktiven Aufforderung der Probanden ihre Emotionen zu regulieren, beobachteten. Auch in einer anderen Studie wurde ein Paradigma mit aktiver Emotionskontrolle angewandt. Feeser et al. (2014) nutzen tDCS über dem rechten dorsolateralen präfrontalen Kortex (dlPFC) um deren Effekt auf die kognitive Bewertung aversiver Stimuli zu untersuchen. Dabei teilten sie in einem RCT-Studiendesign 42 gesunde Probanden in eine aktive tDCS Gruppe und eine sham Gruppe. Die Probanden wurden über 20 Minuten mit 1,5 mA stimuliert, wobei die Anode zur Stimulation des dlPFC über F4 nach dem 10-20-System angebracht wurde. Während der Stimulation wurden negative und neutrale Bilder präsentiert, wobei die Probanden aufgefordert wurden ihre Emotionen zu regulieren, zu verstärken oder neutral zu halten. Nach jedem Bild mussten sie eine subjektive Bewertung ihrer emotionalen Erregung abgeben und während des gesamten Versuchs wurde die Hautleitfähigkeit gemessen. Durch die anodale tDCS des rechten dlPFC während der aktiven Emotionsregulation, konnte sowohl eine signifikant geringere Hautleitfähigkeitsreaktion, als auch eine subjektiv geringere emotionale Erregung der Probanden festgestellt werden. Auch diese Studie bestätigt damit die Möglichkeit der verbesserten Modulation von Emotionen mittels tDCS, wobei sie durch die Stimulation des rechten dlPFC eine etwas andere Elektrodenanordnung nutzten. Auch in anderen Studien werden unterschiedliche Bereiche des rechten lateralen präfrontalen Kortex in Zusammenhang mit der Regulation von Emotionen gebracht (Cunillera et al., 2014; K. N. Ochsner & Gross, 2005; Kevin N. Ochsner et al., 2012). Es stellt sich vor dem Hintergrund dieser unterschiedlichen Studien demnach die Frage, in wie weit eine spezifische Stimulation des rechten inferioren frontalen Gyri notwendig ist um eine Wirkung auf die emotionalen Regulationsfähigkeiten zu erzielen, oder ob die Vernetzung innerhalb des rechten lateralen präfrontalen Kortex ausreicht um generell eine inhibitorische Wirkung zu verstärken, auch wenn unterschiedliche Bereiche stimuliert werden. Auf diese Frage kann diese

Studie keine ausreichende Antwort geben und weitere Studien, in denen beispielsweise unterschiedlich Elektrodenposition verglichen werden, wären notwendig. In unterschiedlichen Studien in denen der rechte inferiore frontale Gyrus zur Modulation verschiedener inhibitorischer Prozesse mittels nicht invasiven Hirnstimulationstechniken stimuliert wird, können jedoch immer wieder vorherige Studienergebnisse repliziert werden (Dambacher et al., 2015; Thunberg et al., 2019). Häufig werden dabei unterschiedliche Elektrodenpositionen zur Stimulation des rechten IFG verwendet. Stramaccia et al. (2017) positionieren die Anode zur Stimulation des rechten IFG beispielsweise über F4 nach dem 10-20-System. Dies ist die gleiche Elektrodenposition die Feeser et al. (2014) zur Stimulation des dlPFC verwendet haben. Um eine bessere Vergleichbarkeit von Studien mit dem gleichen Stimulationsort zu erreichen, wäre es daher dringend notwendig ein einheitliches System zur Evaluation der besten Elektrodenpositionierung zur Stimulation spezifischer Kortextareale zu verwenden. Des Weiteren wird häufig kritisiert, dass durch die relativ große Elektrodengröße und damit auch die Größe des elektrischen Feldes, keine Aussage darüber möglich ist, ob gemessene Effekte auf der Stimulation des Zielortes beruhen, oder auf der Stimulation benachbarter Areale. Ein möglicher Ansatz wäre die Verwendung von fokaler High Definition (HD)-tDCS, um möglichst exklusiv das Zielareal zu stimulieren. Hogeveen et al. (2016) konnten allerdings im Vergleich zwischen anodaler herkömmlicher tDCS des inferioren frontalen Kortex und HD-tDCS in einer Stop-Signal-Aufgabe keinen Unterschied in der Wirkung feststellen. Bei beiden Verum-Gruppen konnten sie eine ähnliche Verbesserung der Reaktionsinhibition im Vergleich zur Kontrollgruppe beobachten (Hogeveen et al., 2016). Dennoch wäre HD-tDCS ein möglicher Ansatz um die Genauigkeit der Stimulation zu verbessern und könnte in Kombination mit der genauen Berechnung des elektrischen Flusses (Indahlstari et al., 2019) zu einer besseren Vergleichbarkeit von tDCS-Studien beitragen.

Zu untersuchen bleibt auch, ob durch die Instruktion zur aktiven Emotionsregulation wie bei Klumpers et al. (2010) oder Feeser et al. (2014) geschehen, eine Potenzierung des Effekts von anodaler tDCS des rechten IFG

erreicht werden kann. In zukünftigen Studien könnte das Paradigma von Herrmann et al. (2016b) ggf. dahingehend angepasst werden.

4.3 Subjektives Angstepfinden

Am Ende der Sitzung wurden alle Probanden aufgefordert, die während des Versuchs präsentierten akustischen und visuellen Stimuli in Bezug auf Valenz, Erregung und ausgelöste Ängstlichkeit zu bewerten. Durch einen technischen Fehler konnten leider die Bewertungen der Hinweis-Stimuli und der akustischen Stimuli in der Auswertung nicht unterschieden werden. Die Bewertung der aversiven bzw. neutralen Stimuli insgesamt, also der Hinweis-Stimuli und akustischen Stimuli zusammengefasst, war jedoch möglich. Die Versuchsteilnehmer bewerteten die aversiven Stimuli in allen Bereichen negativer als die neutralen Stimuli. Diese Ergebnisse stimmen überein mit den Ergebnissen des Ratings in der Studie von Herrmann et al. (2016b). In dieser Studie wurden die gleichen aversiven und akustischen Stimuli verwendet und diese konnten in der Auswertung erfolgreich unterschieden werden. Die Probanden bewerteten dabei sowohl die aversiven akustischen Stimuli, als auch die aversiven visuellen Stimuli negativer, erregender und Angst-auslösender als die jeweiligen neutralen Stimuli (Herrmann et al., 2016b). Auf der Grundlage beider Studien gehen wir daher davon aus, dass das benutzte Paradigma geeignet ist differenzierbar eine neutrale Bedingung und eine ‚sustained fear‘ Bedingung mit emotionaler Anspannung zu induzieren.

In der Bewertung der Stimuli zeigte sich allerdings kein signifikanter Unterschied zwischen der tDCS-Gruppe und der sham Gruppe. Dadurch stellt sich die Frage, ob durch anodale tDCS des rechten IFG nur der mittels SCL objektiv messbare psychophysiologische Marker der Angstanzipation reguliert werden kann, jedoch nicht das subjektive Angstepfinden der Probanden. Auch in der Studie von Herrmann et al. (2016a) war kein signifikanter Effekt der anodalen tDCS des rechten IFG auf die subjektive Bewertung der aversiven bzw. neutralen Stimuli messbar. Im Gegensatz dazu konnten Feeser et al. (2014) eine signifikant geringere subjektiv empfundene emotionale Erregung

von anodal stimulierten Probanden feststellen. Dieser Effekt bezog sich insbesondere auf die Bedingung, in der die Probanden aufgefordert waren ihre Emotionen aktiv zu regulieren. Dies führte bei den Probanden, deren dlPFC mittels anodaler tDCS stimuliert wurde, zu einer geringeren emotionalen Erregung als in der Kontrollgruppe. Feeser und Kollegen untersuchten allerdings die emotionale Erregung in Bezug auf die jeweils präsentierten visuellen Stimuli, direkt nach deren Präsentation und nicht nach dem Experiment. Um die Wirkung von tDCS auf das subjektive Empfinden der Probanden besser zu untersuchen wäre es vielleicht nötig in zukünftigen Studien auch während des Experiments das Empfinden der Probanden zu erfassen, um festzustellen, ob die Unterschiede in den Ergebnissen der Studien auf Grunde der Messzeitpunkte oder des Stimulationsortes zustande kommen.

Neben der Bewertung der Stimuli wurden auch durch Fragebögen vor und nach dem Experiment der positive bzw. negative Affekt (PANAS), sowie die aktuelle Ängstlichkeit (STAI) der Probanden erfasst. Dabei zeigte sich, dass die Probanden nach dem Versuch insgesamt mehr negative Empfindungen verspürten als vor dem Versuch. Auch die durch den State-Trait-Anxiety-Index erfasste aktuelle Ängstlichkeit war nach dem Versuch stärker ausgeprägt als vor dem Versuch. In beiden Fällen zeigte sich jedoch kein messbarer Effekt der anodalen Stimulation auf das subjektive Empfinden der Probanden nach dem Versuch. Diese Ergebnisse könnten den äußeren Umständen des Versuches, wie beispielsweise der längeren Zeit in einer isolierten, dunklen Versuchskammer geschuldet sein, oder auch der generellen Erschöpfung der Probanden nach dem Versuch. Die Potenzierung der inhibitorischen Wirkung des rechten IFG reicht scheinbar nicht aus um diese subjektiven Empfindungen signifikant zu beeinflussen. Diese Ergebnisse stimmen sowohl mit den Ergebnissen von Feeser et al. (2014) als auch Herrmann et al. (2016a) überein, bei denen ebenfalls kein Effekt der tDCS auf die subjektiven Empfindungen der Ängstlichkeit und des Affekts festgestellt werden konnte. In zukünftigen Studien, sollte auch der subjektiv durch die Probanden spürbare Effekt der tDCS auf das emotionale Empfinden weiter untersucht werden. Denn wenn der Effekt der tDCS nur mittels elektrophysiologischer Messungen erfasst

werden kann, bleibt die Frage ob die Effektstärke groß genug ist, um in der Therapie relevante Verbesserungen für Patienten erzielen. Eventuell ist hierfür eine Kombination mit anderen Verfahren notwendig.

4.4 Relevanz der Wirkung von tDCS auf Emotionsregulation für die Klinik

Auf der Basis unserer Ergebnisse, können wir von einer modulierenden Wirkung von tDCS über dem rechten IFG auf die messbaren Korrelate von ‚sustained fear‘, also der Antizipationsangst ausgehen. Dieses Ergebnis steht, wie zuvor bereits erläutert, im Einklang mit vielen weiteren Studien zur Verstärkung der inhibitorischen Funktion des rechten präfrontalen Kortex durch nichtinvasive Hirnstimulationsverfahren (Campanella et al., 2017; Campanella et al., 2018; Cunillera et al., 2016; Cunillera et al., 2014; Jacobson et al., 2012; van Campen et al., 2018). Die anatomischen Verbindungen zwischen präfrontalem Kortex und Amygdala (Eden et al., 2015), könnte ein Grund für die erfolgreiche Modulation von ‚sustained fear‘ durch tDCS sein. Der durch die anodale Stimulation erzeugte exzitatorische Effekt auf die Neuronen des präfrontalen Kortex, führt zu einer erleichterten Aktivierung inhibierender Nervenbahnen in Verbindung zu tieferen Systemen der Emotionsverarbeitung wie der Amygdala. Durch Anwendung des neutral-/unpredictable Threat Paradigmas und die Messung der Hautleitfähigkeit, haben wir allerdings nur die Möglichkeit indirekt eine Wirkung der anodalen Stimulation zu erfassen. Zukünftige Studien könnten z.B. durch eine Kombination mit funktionalen bildgebenden Verfahren, functional magnetic resonance imaging (fMRI) oder Elektroenzephalographie (EEG) ein besseres Verständnis der Vorgänge erreichen (Meinzer et al., 2014). In einer Studie zu Emotionsregulation bei Patienten mit posttraumatischer Belastungsstörung (PTSD) untersuchten Nicholson et al. (2017) die Regulationsmechanismen bei Verwendung von real-time fMRT Neurofeedback auf die Amygdala. Dabei wurden den Patienten individuelle traumaassoziierte Wörter präsentiert, wobei die Patienten aufgefordert wurden ihre Emotionen aktiv zu regulieren. Mittels Neurofeedback wurde Ihnen die Aktivität der Amygdala und damit der Erfolg ihrer Bemühungen angezeigt. Nicholson und Kollegen (2017) fanden dabei eine Korrelation der

erfolgreichen Emotionsregulation mit einer verstärkten Aktivierung des präfrontalen Kortex, verglichen mit Versuchsabschnitten, in denen die Probanden nur aufgefordert waren das präsentierte Wort anzuschauen. Außerdem wurde in den Versuchsabschnitten mit aktiver Emotionsregulation eine verstärkte funktionale Verbindung zwischen Amygdala und Regionen des präfrontalen Kortex gefunden. Bringt man unsere Ergebnisse in Verbindung mit den Ergebnissen von Nicholson und Kollegen, wäre es evtl. möglich durch gleichzeitige anodale tDCS des präfrontalen Kortex bei Patienten mit PTSD die Emotionsregulation in Bezug auf traumaassoziierte Stimuli weiter zu verbessern.

Eine weitere Möglichkeit der therapeutischen Anwendung von nichtinvasiven Hirnstimulationsverfahren ist die Kombination mit kognitiver Verhaltenstherapie. Gerade bei Angsterkrankungen gilt die Verhaltenstherapie als sehr erfolgreich, jedoch brechen bis zu 20% die Therapie vorzeitig ab (Fernandez et al., 2015) und ca. 27% verweigern eine Expositionstherapie vollkommen (Garcia-Palacios et al., 2007). Durch die Verringerung von Antizipationsangst im Vorfeld und im Verlauf einer kognitiven Verhaltenstherapie wäre es eventuell möglich die Rate von Therapieabbrüchen zu verringern und damit den Erfolg einer Expositionstherapie zu steigern bzw. die Therapie zu beschleunigen. Denn auch das Vermeidungsverhalten der Patienten könnte dadurch reduziert werden. In einem vor kurzem veröffentlichten systematischen Review (Herrmann et al., 2019a) wurden aktuelle Therapiestudien verglichen, in denen repetitive transkranielle Magnetstimulation (rTMS) als nichtinvasives Hirnstimulationsverfahren in Kombination mit kognitiver Verhaltenstherapie bei verschiedenen Angsterkrankungen eingesetzt wurde. Insgesamt zeigte sich in den Studien ein positiver ergänzender Nutzen der nichtinvasiven Hirnstimulation, wobei die Autoren eine Effektstärke von ca. $f = 0,3$ berechnen konnten (Herrmann et al., 2019a). Allerdings unterschieden sich die im Review untersuchten Studien in Bezug auf den Stimulationszeitpunkt, Stimulationsfrequenz und weiteren Parametern. Empfehlungen zu einheitlichen Stimulationsparameter stehen noch aus. Außerdem wurden die Effekte von einer Kombination aus tDCS und kognitiver Verhaltenstherapie bei

Angsterkrankungen bisher nicht ausreichend untersucht. In Rückblick auf die Ergebnisse unserer Studie, scheint es jedoch möglich, dass durch anodale tDCS des rechten IFG die Antizipationsangst von Patienten mit Angststörungen verringert werden könnte, und dadurch ein geringeres Vermeidungsverhalten in der kognitiven Verhaltenstherapie, z.B. in der Exposition erreicht werden könnte. Neben der Replikation der Ergebnisse sind jedoch einheitliche Empfehlungen zu Stimulationsdauer, Zeitpunkt und Potenzierung der Langzeiteffekte von tDCS nötig. Durch eine wiederholte Stimulation des rechten IFG über vier Tage konnten Ditye et al. (2012) einen verbesserten linearen Lerneffekt auf die Performance von Probanden in einem Stop-Signal Task beobachten im Vergleich zu einer Gruppe welche die Aufgaben ohne tDCS trainierte. Daraus schlossen die Autoren, dass auch eine wiederholte Anwendung von tDCS den Stimulationseffekt verstärken könnte. Um den Effekt eine repetitiven tDCS im Vergleich zur einmaligen Stimulation untersuchen zu können fehlt allerdings noch der Vergleich mit einer solchen Gruppe. Außerdem bleibt offen in welchen Abständen die Sitzungen optimalerweise erfolgen sollten.

4.5 Limitationen

Aufgrund des Versuchsaufbaues ist es uns nicht möglich eine Aussage über die fokale Wirkung der Stimulation zu treffen. Es ist denkbar, dass die beobachtete Wirkung der anodalen tDCS nicht auf der alleinigen Stimulation des rechten IFG beruht, sondern dass der Effekt auf der unabsichtlichen Stimulation benachbarter Kortexareale beruht. Ohne bildgebende Verfahren ist es jedoch nicht möglich eine genaue Aussage über die Beteiligung konkreter Hirnregionen zu treffen. Außerdem können wir einen kathodalen Effekt nicht ausschließen, da es keine Kontrollgruppe mit Verum Stimulation und vertauschten Elektrodenpositionen gab. Des Weiteren musste, durch Messungen mit einer falschen Elektrodenposition, eine große Anzahl von Probanden von der Auswertung ausgeschlossen werden. Nach Ausschluss weiterer Probanden aufgrund zuvor beschriebener Ausschlusskriterien blieb nur eine relativ kleine Stichprobe (N = 31) übrig, die eine Verum-Stimulation erhalten haben. Eventuell

hatte dies negative Auswirkungen auf die Effektstärke. Allerdings reichte die Stichprobengröße trotzdem aus, um einen signifikanten Effekt zu beobachten und ist nichts desto trotz größer als die Stichproben anderer tDCS Studien (Cunillera et al., 2016; Jacobson et al., 2012; van Campen et al., 2018). Eine weitere Limitation dieser Studie ist die nur teilweise Möglichkeit das Paradigma von Herrmann und Kollegen (2016b) zu bestätigen. Aufgrund eines technischen Fehlers war es uns nicht möglich die Bewertung der aversiven und akustischen Stimuli zu differenzieren, was theoretisch zu einer Verzerrung des Bewertungsergebnisses geführt haben könnte. Dennoch konnten wir insgesamt nachweisen, dass die aversiven Stimuli in der unvorhersehbaren Bedingung als deutlich negativer empfunden wurden und damit eine Antizipationsangst induzieren konnten. Außerdem konnten Herrmann und Kollegen (2016b) das Paradigma bereits durch die differenzierte Bewertung der Stimuli, validieren. Zu guter Letzt haben wir in dieser Studie die Effekte von anodaler tDCS bei gesunden Probanden unter Laborbedingungen gemessen. Aus unseren Ergebnissen lässt sich daher keine Aussage über die Wirksamkeit oder Relevanz in Bezug auf Angsterkrankungen bei Patienten treffen. Nichts desto trotz bilden sie eine vielversprechende Grundlage für weitere Forschung in diesem Zusammenhang.

5 Zusammenfassung

Emotionale Kontrolle ist für unsere Zusammenleben unerlässlich. Zum neuronalen Netzwerk der Emotionsverarbeitung und Emotionskontrolle gehört auch der rechte inferiore präfrontale Kortex, wobei seine Funktion häufig mit der einer Bremse verglichen wird. Die Antizipationsangst, die bei manchen Angststörungen eine Rolle spielt und das daraus resultierende Vermeidungsverhalten, bieten einen relevanten Zusammenhang, den man in der Therapie von Angsterkrankungen beeinflussen könnte. Hierbei bieten nichtinvasive Hirnstimulationsverfahren einen möglichen Ansatzpunkt und der rechte IFG ein mögliches Ziel. In dieser Studie stimulierten wir den rechten inferioren frontalen Gyrus (rIFG) mittels anodaler transkranieller Gleichstromstimulation (tDCS) um zu prüfen, ob dadurch die emotionale Anspannung moduliert werden kann. Zu diesem Zwecke wurde der rIFG bei gesunden Probanden (N = 80), aufgeteilt in eine tDCS-Gruppe und eine Sham-Gruppe, über einen Zeitraum von 20 Minuten mit einer Stromstärke von 2 mA und einer Elektrodenfläche von 35 cm² elektrisch stimuliert. Währenddessen wurde die Hautleitfähigkeiten (SCL) als psychophysiologischer Parameter in Antizipation eines akustischen neutralen bzw. aversiven Reizes gemessen. Die Art des akustischen Reizes war dabei für die Probanden durch einen visuellen Hinweisstimulus vorhersehbar, jedoch war der Zeitpunkt der Präsentation des akustischen Reizes nicht vorhersehbar. Dadurch konnte emotionale Anspannung in Antizipation des aversiven Stimulus induziert werden, was wir durch ein insgesamt höheres SCL während der aversiven Bedingung nachweisen konnten. Wir konnten einen signifikanten Effekt der tDCS des rIFG auf die psychophysiologischen Parameter der Antizipationsangst nachweisen. Der Effekt beruhte dabei auf einem geringeren Anstieg des Hautleitfähigkeitslevels der tDCS-Gruppe von neutraler zu aversiver Bedingung im Vergleich zu Sham-Gruppe. Wir können daher bestätigen, dass es möglich ist die physiologische Reaktion bei emotionaler Anspannung durch tDCS des rIFG zu regulieren. Darüber hinaus können wir dadurch die angenommene Rolle des rIFG in der Emotionsregulation

bestätigen. Dieser scheint daher ein vielversprechender Stimulationsort für tDCS zur Verstärkung der emotionalen Kontrolle zu sein. Auf Basis unserer Ergebnisse, könnte in zukünftigen Studien tDCS des rIFG in Kombination mit Verhaltenstherapie bei Angsterkrankungen oder zur Modulation von Vermeidungsverhalten eingesetzt werden. Durch unseren Versuch konnte damit ein grundlegender Beitrag für zukünftige Therapiestudien im Zusammenhang mit tDCS geleistet werden.

Summary

Emotional control is essential for our coexistence. The neuronal network of emotion processing and emotion control also includes the right inferior prefrontal cortex, whose function is often compared to that of a brake. Anticipatory anxiety, which plays a role in some anxiety disorders, and the resulting avoidance behaviour could be influenced in therapy. Here, non-invasive brain stimulation techniques offer a possible starting point and the right IFG a possible target. In this study, we stimulated the right inferior frontal gyrus (rIFG) using anodic transcranial direct current stimulation (tDCS) to test whether we can thereby reduce emotional tension. For this purpose, we electrically stimulated the rIFG in healthy subjects (N = 80), divided into a tDCS group and a sham group, over a period of 20 minutes, with a current of 2 mA and an electrode size of 35 cm². Meanwhile, skin conductance levels (SCL) were measured as a psychophysiological parameter of emotional arousal in anticipation of an acoustic neutral or aversive stimulus. The type of acoustic stimulus was predictable for the subjects through a visual cue, but the time of presentation of the acoustic stimulus was not predictable. Thus, we were able to induce emotional tension in anticipation of the aversive stimulus, as shown by an overall higher SCL during the aversive condition. We found a significant effect of tDCS of the rIFG on the psychophysiological parameters of anticipatory anxiety. The effect was based on a lower increase of the skin conductance level of the tDCS group from neutral to aversive condition compared to the sham group. We can therefore confirm that it is possible to regulate the physiological response to emotional tension through tDCS of the rIFG. Furthermore, we can confirm the assumed role of rIFG in emotion regulation. It therefore appears to be a promising stimulation site for tDCS to enhance emotional control. Based on our results, in future studies tDCS of rIFG could be used in combination with behavioural therapy for anxiety disorders or to modulate avoidance behaviour. Our experiment has thus made a fundamental contribution to future therapy studies in connection with tDCS.

6 Literaturverzeichnis

- Alheid, G. F., & Heimer, L. (1988). New perspectives in basal forebrain organization of special relevance for neuropsychiatric disorders: the striatopallidal, amygdaloid, and corticopetal components of substantia innominata. *Neuroscience*, *27*(1), 1-39.
- Alvarez, R. P., Chen, G., Bodurka, J., Kaplan, R., & Grillon, C. (2011). Phasic and sustained fear in humans elicits distinct patterns of brain activity. *Neuroimage*, *55*(1), 389-400. doi:10.1016/j.neuroimage.2010.11.057
- Aron, A. R., Fletcher, P. C., Bullmore, E. T., Sahakian, B. J., & Robbins, T. W. (2003). Stop-signal inhibition disrupted by damage to right inferior frontal gyrus in humans. *Nat Neurosci*, *6*(2), 115-116. doi:10.1038/nn1003
- Aron, A. R., Robbins, T. W., & Poldrack, R. A. (2014). Inhibition and the right inferior frontal cortex: one decade on. *Trends Cogn Sci*, *18*(4), 177-185. doi:10.1016/j.tics.2013.12.003
- Baas, J. M., Nugent, M., Lissek, S., Pine, D. S., & Grillon, C. (2004). Fear conditioning in virtual reality contexts: a new tool for the study of anxiety. *Biol Psychiatry*, *55*(11), 1056-1060. doi:10.1016/j.biopsych.2004.02.024
- Batsikadze, G., Moliadze, V., Paulus, W., Kuo, M.-F., & Nitsche, M. A. (2013). Partially non-linear stimulation intensity-dependent effects of direct current stimulation on motor cortex excitability in humans. *The Journal of Physiology*, *591*(7), 1987-2000. doi:10.1113/jphysiol.2012.249730
- 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
- Bikson, M., Grossman, P., Thomas, C., Zannou, A. L., Jiang, J., Adnan, T., Woods, A. J. (2016). Safety of Transcranial Direct Current Stimulation: Evidence Based Update 2016. *Brain Stimul*, *9*(5), 641-661. doi:10.1016/j.brs.2016.06.004
- Bikson, M., Inoue, M., Akiyama, H., Deans, J. K., Fox, J. E., Miyakawa, H., & Jefferys, J. G. (2004). Effects of uniform extracellular DC electric fields on excitability in rat hippocampal slices in vitro. *J Physiol*, *557*(Pt 1), 175-190. doi:10.1113/jphysiol.2003.055772
- Bindman, L. J., Lippold, O. C., & Redfearn, J. W. (1964). The Action of Brief Polarizing Currents on the Cerebral Cortex of the Rat (1) during Current Flow and (2) in the Production of Long-Lasting after-Effects. *J Physiol*, *172*, 369-382.
- Bolles, R. C., & Fanselow, M. S. (1980). PDR-a multi-level model of fear and pain. *Behavioral and Brain Sciences*, *3*(2), 315-323.

- Boucsein, W., Fowles, D. C., Grimnes, S., Ben-Shakhar, G., Roth, W. T., Dawson, M. E., Society for Psychophysiological Research Ad Hoc Committee on Electrodermal, M. (2012). Publication recommendations for electrodermal measurements. *Psychophysiology*, 49(8), 1017-1034. doi:10.1111/j.1469-8986.2012.01384.x
- Bradley, M., & Lang, P. J. (1999). The International affective digitized sounds (IADS): stimuli, instruction manual and affective ratings: NIMH Center for the Study of Emotion and Attention.
- Bradley, M. M., Codispoti, M., Cuthbert, B. N., & Lang, P. J. (2001). Emotion and motivation I: defensive and appetitive reactions in picture processing. *Emotion*, 1(3), 276-298.
- Bradley, M. M., & Lang, P. J. (1994). Measuring emotion: the Self-Assessment Manikin and the Semantic Differential. *J Behav Ther Exp Psychiatry*, 25(1), 49-59.
- Brinkmann, L., Buff, C., Feldker, K., Tupak, S. V., Becker, M. P. I., Herrmann, M. J., & Straube, T. (2017a). Distinct phasic and sustained brain responses and connectivity of amygdala and bed nucleus of the stria terminalis during threat anticipation in panic disorder. *Psychol Med*, 1-14. doi:10.1017/s0033291717001192
- Brinkmann, L., Buff, C., Neumeister, P., Tupak, S. V., Becker, M. P., Herrmann, M. J., & Straube, T. (2017b). Dissociation between amygdala and bed nucleus of the stria terminalis during threat anticipation in female post-traumatic stress disorder patients. *Hum Brain Mapp*, 38(4), 2190-2205. doi:10.1002/hbm.23513
- Brinkmann, L., Poller, H., Herrmann, M. J., Miltner, W., & Straube, T. (2017c). Initial and sustained brain responses to threat anticipation in blood-injection-injury phobia. *Neuroimage Clin*, 13, 320-329. doi:10.1016/j.nicl.2016.12.015
- Buff, C., Brinkmann, L., Bruchmann, M., Becker, M. P. I., Tupak, S., Herrmann, M. J., & Straube, T. (2017). Activity alterations in the bed nucleus of the stria terminalis and amygdala during threat anticipation in generalized anxiety disorder. *Soc Cogn Affect Neurosci*, 12(11), 1766-1774. doi:10.1093/scan/nsx103
- Campanella, S., Schroder, E., Monnart, A., Vanderhasselt, M. A., Duprat, R., Rabijns, M., Baeken, C. (2017). Transcranial Direct Current Stimulation Over the Right Frontal Inferior Cortex Decreases Neural Activity Needed to Achieve Inhibition: A Double-Blind ERP Study in a Male Population. *Clin EEG Neurosci*, 48(3), 176-188. doi:10.1177/1550059416645977
- Campanella, S., Schroder, E., Vanderhasselt, M. A., Baeken, C., Kornreich, C., Verbanck, P., & Burle, B. (2018). Short-Term Impact of tDCS Over the Right Inferior Frontal Cortex on Impulsive Responses in a Go/No-go Task. *Clin EEG Neurosci*, 49(6), 398-406. doi:10.1177/1550059418777404

- Cannon, W. B. (1915). Bodily changes in pain, hunger, fear, and rage: An account of recent researches into the function of emotional excitement. New York, NY: D. Appleton & Company.
- Carden, K. A. (2009). Recording Sleep: The Electrodes, 10/20 Recording System, and Sleep System Specifications. *Sleep Medicine Clinics*, 4(3), 333-341. doi:10.1016/j.jsmc.2009.04.002
- Cohen, N., Margulies, D. S., Ashkenazi, S., Schaefer, A., Taubert, M., Henik, A., Okon-Singer, H. (2016). Using executive control training to suppress amygdala reactivity to aversive information. *Neuroimage*, 125, 1022-1031. doi:10.1016/j.neuroimage.2015.10.069
- Cover, K. K., Maeng, L. Y., Lebron-Milad, K., & Milad, M. R. (2014). Mechanisms of estradiol in fear circuitry: implications for sex differences in psychopathology. *Transl Psychiatry*, 4, e422. doi:10.1038/tp.2014.67
- Craske, M. G., Rauch, S. L., Ursano, R., Prenoveau, J., Pine, D. S., & Zinbarg, R. E. (2009). What is an anxiety disorder? *Depress Anxiety*, 26(12), 1066-1085. doi:10.1002/da.20633
- Cunillera, T., Brignani, D., Cucurell, D., Fuentemilla, L., & Miniussi, C. (2016). The right inferior frontal cortex in response inhibition: A tDCS-ERP co-registration study. *Neuroimage*, 140, 66-75. doi:10.1016/j.neuroimage.2015.11.044
- Cunillera, T., Fuentemilla, L., Brignani, D., Cucurell, D., & Miniussi, C. (2014). A simultaneous modulation of reactive and proactive inhibition processes by anodal tDCS on the right inferior frontal cortex. *PLoS One*, 9(11), e113537. doi:10.1371/journal.pone.0113537
- Daldrup, T., Lesting, J., Meuth, P., Seidenbecher, T., & Pape, H.-C. (2016). Neuronal correlates of sustained fear in the anterolateral part of the bed nucleus of stria terminalis. *Neurobiology of Learning and Memory*, 131, 137-146. doi:10.1016/j.nlm.2016.03.020
- Dambacher, F., Schuhmann, T., Lobbestael, J., Arntz, A., Brugman, S., & Sack, A. T. (2015). No Effects of Bilateral tDCS over Inferior Frontal Gyrus on Response Inhibition and Aggression. *PLoS One*, 10(7), e0132170. doi:10.1371/journal.pone.0132170
- Davis, M. (1997). Neurobiology of fear responses: the role of the amygdala. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 9(3), 382-402. doi:10.1176/jnp.9.3.382
- Davis, M., Walker, D. L., Miles, L., & Grillon, C. (2010). Phasic vs sustained fear in rats and humans: role of the extended amygdala in fear vs anxiety. *Neuropsychopharmacology*, 35(1), 105-135. doi:10.1038/npp.2009.109
- Dawson, M., Schell, A., Fillion, D. (2007). The electrodermal system. In Cacioppo, J., Tassinari, L., & Berntson, G. *Handbook of Psychophysiology*, 3rd ed.
- Dittert, N., Hüttner, S., Polak, T., & Herrmann, M. J. (2018). Augmentation of Fear Extinction by Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS). *Front Behav Neurosci*, 12, 76-76. doi:10.3389/fnbeh.2018.00076

- Ditye, T., Jacobson, L., Walsh, V., & Lavidor, M. (2012). Modulating behavioral inhibition by tDCS combined with cognitive training. *Exp Brain Res*, 219(3), 363-368. doi:10.1007/s00221-012-3098-4
- Donde, C., Amad, A., Nieto, I., Brunoni, A. R., Neufeld, N. H., Bellivier, F., Geoffroy, P. A. (2017). Transcranial direct-current stimulation (tDCS) for bipolar depression: A systematic review and meta-analysis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 78, 123-131. doi:10.1016/j.pnpbp.2017.05.021
- Eden, A. S., Schreiber, J., Anwander, A., Keuper, K., Laeger, I., Zwanzger, P., Dobel, C. (2015). Emotion regulation and trait anxiety are predicted by the microstructure of fibers between amygdala and prefrontal cortex. *J Neurosci*, 35(15), 6020-6027. doi:10.1523/jneurosci.3659-14.2015
- Ekman, P. (1992). An argument for basic emotions. *Cognition & emotion*, 6(3-4), 169-200.
- Feeser, M., Prehn, K., Kazzer, P., Mungee, A., & Bajbouj, M. (2014). Transcranial direct current stimulation enhances cognitive control during emotion regulation. *Brain Stimul*, 7(1), 105-112. doi:10.1016/j.brs.2013.08.006
- Fernandez, E., Salem, D., Swift, J. K., & Ramtahal, N. (2015). Meta-analysis of dropout from cognitive behavioral therapy: Magnitude, timing, and moderators. *J Consult Clin Psychol*, 83(6), 1108-1122. doi:10.1037/ccp0000044
- Fertonani, A., & Miniussi, C. (2017). Transcranial Electrical Stimulation: What We Know and Do Not Know About Mechanisms. *The Neuroscientist : a review journal bringing neurobiology, neurology and psychiatry*, 23(2), 109-123. doi:10.1177/1073858416631966
- Figel, B., Brinkmann, L., Buff, C., Heitmann, C. Y., Hofmann, D., Bruchmann, M., Straube, T. (2019). Phasic amygdala and BNST activation during the anticipation of temporally unpredictable social observation in social anxiety disorder patients. *Neuroimage Clin*, 22, 101735. doi:10.1016/j.nicl.2019.101735
- Gandiga, P. C., Hummel, F. C., & Cohen, L. G. (2006). Transcranial DC stimulation (tDCS): a tool for double-blind sham-controlled clinical studies in brain stimulation. *Clin Neurophysiol*, 117(4), 845-850. doi:10.1016/j.clinph.2005.12.003
- Garcia-Palacios, A., Botella, C., Hoffman, H., & Fabregat, S. (2007). Comparing Acceptance and Refusal Rates of Virtual Reality Exposure vs. In Vivo Exposure by Patients with Specific Phobias. *CyberPsychology & Behavior*, 10(5), 722-724. doi:10.1089/cpb.2007.9962
- Grillon, C. (2008). Greater Sustained Anxiety but Not Phasic Fear in Women Compared to Men. *Emotion*, 8(3), 410-413. doi:10.1037/1528-3542.8.3.410

- Grillon, C., Lissek, S., Rabin, S., McDowell, D., Dvir, S., & Pine, D. S. (2008). Increased anxiety during anticipation of unpredictable but not predictable aversive stimuli as a psychophysiological marker of panic disorder. *Am J Psychiatry*, *165*(7), 898-904. doi:10.1176/appi.ajp.2007.07101581
- Grillon, C., Pine, D. S., Lissek, S., Rabin, S., & Vythilingam, M. (2009). Increased anxiety during anticipation of unpredictable aversive stimuli in posttraumatic stress disorder but not in generalized anxiety disorder. *Biological Psychiatry*, *66*(1), 47-53. doi:10.1016/j.biopsych.2008.12.028
- Hautzinger, M., Bailer, M. (1993). Allgemeine Depressions Skala (ADS). *Göttingen: Beltz*.
- Herrmann, M. J., Beier, J. S., Simons, B., & Polak, T. (2016a). Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) of the Right Inferior Frontal Gyrus Attenuates Skin Conductance Responses to Unpredictable Threat Conditions. *Front Hum Neurosci*, *10*, 352. doi:10.3389/fnhum.2016.00352
- Herrmann, M. J., Boehme, S., Becker, M. P., Tupak, S. V., Guhn, A., Schmidt, B., Straube, T. (2016b). Phasic and sustained brain responses in the amygdala and the bed nucleus of the stria terminalis during threat anticipation. *Hum Brain Mapp*, *37*(3), 1091-1102. doi:10.1002/hbm.23088
- Herrmann, M. J., Cybinski, L. M., Unterecker, S., Deckert, J., & Polak, T. (2019a). Noninvasive brain stimulation in combination with psychotherapy for anxiety disorders. A systematic review. *PsyArXiv*. doi:10.31234/osf.io/7n5we.
- Herrmann, M. J., Katzorke, 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. (2019b). Nicht invasive Hirnstimulation und Furchtextinktion. [A systematic review of non-invasive brain stimulation and fear extinction]. *Nervenheilkunde*, *38*(08), 537-541. doi:10.1055/a-0916-1334
- Herrmann, M. J., Simons, B. S. E., Horst, A. K., Boehme, S., Straube, T., & Polak, T. (2018). Modulation of sustained fear by transcranial direct current stimulation (tDCS) of the right inferior frontal cortex (rIFC). *Biol Psychol*, *139*, 173-177. doi:10.1016/j.biopsycho.2018.10.013
- Hogeveen, J., Grafman, J., Aboseria, M., David, A., Bikson, M., & Hauner, K. K. (2016). Effects of High-Definition and Conventional tDCS on Response Inhibition. *Brain Stimul*, *9*. doi:10.1016/j.brs.2016.04.015
- Homan, R. W., Herman, J., & Purdy, P. (1987). Cerebral location of international 10-20 system electrode placement. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, *66*(4), 376-382.

- Huang, Y.-Z., Lu, M.-K., Antal, A., Classen, J., Nitsche, M., Ziemann, U., Rothwell, J. (2017). Plasticity induced by non-invasive transcranial brain stimulation: A position paper. *Clinical Neurophysiology*, 128(11), 2318-2329. doi:10.1016/j.clinph.2017.09.007
- Indahlastari, A., Albizu, A., Nissim, N. R., Traeger, K. R., O'Shea, A., & Woods, A. J. (2019). Methods to monitor accurate and consistent electrode placements in conventional transcranial electrical stimulation. *Brain Stimul*, 12(2), 267-274. doi:10.1016/j.brs.2018.10.016
- Jackson, M. P., Truong, D., Brownlow, M. L., Wagner, J. A., McKinley, R. A., Bikson, M., & Jankord, R. (2017). Safety parameter considerations of anodal transcranial Direct Current Stimulation in rats. *Brain Behav Immun*, 64, 152-161. doi:10.1016/j.bbi.2017.04.008
- Jacobi, F., Hofler, M., Siegert, J., Mack, S., Gerschler, A., Scholl, L., Wittchen, H. U. (2014). Twelve-month prevalence, comorbidity and correlates of mental disorders in Germany: the Mental Health Module of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1-MH). *Int J Methods Psychiatr Res*, 23(3), 304-319. doi:10.1002/mpr.1439
- Jacobi, F., Wittchen, H. U., Holting, C., Hofler, M., Pfister, H., Muller, N., & Lieb, R. (2004). Prevalence, co-morbidity and correlates of mental disorders in the general population: results from the German Health Interview and Examination Survey (GHS). *Psychol Med*, 34(4), 597-611. doi:10.1017/s0033291703001399
- Jacobson, L., Ezra, A., Berger, U., & Lavidor, M. (2012). Modulating oscillatory brain activity correlates of behavioral inhibition using transcranial direct current stimulation. *Clin Neurophysiol*, 123(5), 979-984. doi:10.1016/j.clinph.2011.09.016
- Jacobson, L., Javitt, D. C., & Lavidor, M. (2011). Activation of inhibition: diminishing impulsive behavior by direct current stimulation over the inferior frontal gyrus. *J Cogn Neurosci*, 23(11), 3380-3387. doi:10.1162/jocn_a_00020
- Jänig, W. (2006). *The Integrative Action of the Autonomic Nervous System*.
- Jasper, H. (1958). The ten-twenty electrode system of the International Federation. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*(10, 1958), S. 371-375.
- Jaspers, K. (1913). *Allgemeine psychopathologie*. Berlin: Springer.
- Kalin, N. H., Shelton, S. E., Fox, A. S., Oakes, T. R., & Davidson, R. J. (2005). Brain regions associated with the expression and contextual regulation of anxiety in primates. *Biol Psychiatry*, 58(10), 796-804. doi:10.1016/j.biopsych.2005.05.021
- Kemper, C. J., Ziegler, M., & Taylor, S. (2009). Überprüfung der psychometrischen Qualität der deutschen Version des Angstsensitivitätsindex-3. *Diagnostica*, 55(4), 223-233.

- Kidgell, D. J., Daly, R. M., Young, K., Lum, J., Tooley, G., Jaberzadeh, S., Pearce, A. J. (2013). Different current intensities of anodal transcranial direct current stimulation do not differentially modulate motor cortex plasticity. *Neural Plast*, 2013, 603502. doi:10.1155/2013/603502
- Klumpers, F., Raemaekers, M. A., Ruigrok, A. N., Hermans, E. J., Kenemans, J. L., & Baas, J. M. (2010). Prefrontal mechanisms of fear reduction after threat offset. *Biol Psychiatry*, 68(11), 1031-1038. doi:10.1016/j.biopsych.2010.09.006
- Krohne, H. W., Egloff, B., Kohlmann, C.W. & Tausch, A. (1996). Untersuchungen mit einer Deutschen Version der "Positive and Negative Affect Schedule" (PANAS). *Diagnostica*, 42, 139-156.
- Lang, N., Siebner, H. R., Ward, N. S., Lee, L., Nitsche, M. A., Paulus, W., Frackowiak, R. S. (2005). How does transcranial DC stimulation of the primary motor cortex alter regional neuronal activity in the human brain? *Eur J Neurosci*, 22(2), 495-504. doi:10.1111/j.1460-9568.2005.04233.x
- Laux, L., Glanzmann, P., Schaffner, P. & Spielberger, C.D. (1981). Das State-Trait-Angstinventar (Testmappe mit Handanweisung, Fragebogen STAI-G Form X 1 und Fragebogen STAI-G Form X 2).
- Learmonth, G., Felisatti, F., Siriwardena, N., Checketts, M., Benwell, C. S. Y., Marker, G., Harvey, M. (2017). No Interaction between tDCS Current Strength and Baseline Performance: A Conceptual Replication. *Front Neurosci*, 11, 664. doi:10.3389/fnins.2017.00664
- Leite, J., Gonçalves, Ó. F., Pereira, P., Khadka, N., Bikson, M., Fregni, F., & Carvalho, S. (2018). The differential effects of unihemispheric and bihemispheric tDCS over the inferior frontal gyrus on proactive control. *Neurosci Res*, 130, 39-46. doi:10.1016/j.neures.2017.08.005
- Liebetanz, D., Nitsche, M. A., Tergau, F., & Paulus, W. (2002). Pharmacological approach to the mechanisms of transcranial DC-stimulation-induced after-effects of human motor cortex excitability. *Brain*, 125(Pt 10), 2238-2247.
- Liew, S. L., Santarnecchi, E., Buch, E. R., & Cohen, L. G. (2014). Non-invasive brain stimulation in neurorehabilitation: local and distant effects for motor recovery. *Front Hum Neurosci*, 8, 378. doi:10.3389/fnhum.2014.00378
- McNally, R. J. (1989). Is anxiety sensitivity distinguishable from trait anxiety? Reply to Lilienfeld, Jacob, and Turner (1989). *J Abnorm Psychol*, 98(2), 193-194.
- Meinzer, M., Lindenberg, R., Darkow, R., Ulm, L., Copland, D., & Floel, A. (2014). Transcranial direct current stimulation and simultaneous functional magnetic resonance imaging. *J Vis Exp*(86). doi:10.3791/51730
- Minhas, P., Datta, A., & Bikson, M. (2011). Cutaneous perception during tDCS: role of electrode shape and sponge salinity. *Clin Neurophysiol*, 122(4), 637-638. doi:10.1016/j.clinph.2010.09.023

- Mujica-Parodi, L. R., Strey, H. H., Frederick, B., Savoy, R., Cox, D., Botanov, Y., Weber, J. (2009). Chemosensory cues to conspecific emotional stress activate amygdala in humans. *PLoS One*, *4*(7), e6415. doi:10.1371/journal.pone.0006415
- Nicholson, A. A., Rabellino, D., Densmore, M., Frewen, P. A., Paret, C., Kluetsch, R., Lanius, R. A. (2017). The neurobiology of emotion regulation in posttraumatic stress disorder: Amygdala downregulation via real-time fMRI neurofeedback. *Hum Brain Mapp*, *38*(1), 541-560. doi:10.1002/hbm.23402
- Nitsche, M. A., Lampe, C., Antal, A., Liebetanz, D., Lang, N., Tergau, F., & Paulus, W. (2006). Dopaminergic modulation of long-lasting direct current-induced cortical excitability changes in the human motor cortex. *Eur J Neurosci*, *23*(6), 1651-1657. doi:10.1111/j.1460-9568.2006.04676.x
- 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.
- Nitsche, M. A., & Paulus, W. (2001). Sustained excitability elevations induced by transcranial DC motor cortex stimulation in humans. *Neurology*, *57*(10), 1899-1901.
- Nitsche, M. A., Schauenburg, A., Lang, N., Liebetanz, D., Exner, C., Paulus, W., & Tergau, F. (2003). Facilitation of implicit motor learning by weak transcranial direct current stimulation of the primary motor cortex in the human. *J Cogn Neurosci*, *15*(4), 619-626. doi:10.1162/089892903321662994
- O'Connell, N. E., Marston, L., Spencer, S., DeSouza, L. H., & Wand, B. M. (2018). Non-invasive brain stimulation techniques for chronic pain. *Cochrane Database Syst Rev*, *4*(4), CD008208-CD008208. doi:10.1002/14651858.CD008208.pub5
- Ochsner, K. N., & Gross, J. J. (2005). The cognitive control of emotion. *Trends Cogn Sci*, *9*(5), 242-249. doi:10.1016/j.tics.2005.03.010
- Ochsner, K. N., Silvers, J. A., & Buhle, J. T. (2012). Functional imaging studies of emotion regulation: a synthetic review and evolving model of the cognitive control of emotion. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *1251*, E1-E24. doi:10.1111/j.1749-6632.2012.06751.x
- Oldfield, R. C. (1971). The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia*, *9*(1), 97-113.
- Olsson, A., & Phelps, E. A. (2004). Learned fear of "unseen" faces after Pavlovian, observational, and instructed fear. *Psychol Sci*, *15*(12), 822-828. doi:10.1111/j.0956-7976.2004.00762.x
- Purpura, D. P., & McMurtry, J. G. (1965). Intracellular Activities and Evoked Potential Changes during Polarization of Motor Cortex. *J Neurophysiol*, *28*, 166-185.

- Radloff. (1977). Center for Epidemiological Studies Depression Scale (CES-D).
- Reiss, S., Peterson, R. A., Gursky, D. M., & McNally, R. J. (1986). Anxiety sensitivity, anxiety frequency and the prediction of fearfulness. *Behav Res Ther*, 24(1), 1-8.
- Resstel, L. B., Alves, F. H., Reis, D. G., Crestani, C. C., Correa, F. M., & Guimaraes, F. S. (2008). Anxiolytic-like effects induced by acute reversible inactivation of the bed nucleus of stria terminalis. *Neuroscience*, 154(3), 869-876. doi:10.1016/j.neuroscience.2008.04.007
- Sauter, D. A., Eisner, F., Ekman, P., & Scott, S. K. (2010). Cross-cultural recognition of basic emotions through nonverbal emotional vocalizations. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 107(6), 2408-2412. doi:10.1073/pnas.0908239106
- Schmitz, A., & Grillon, C. (2012). Assessing fear and anxiety in humans using the threat of predictable and unpredictable aversive events (the NPU-threat test). *Nat Protoc*, 7(3), 527-532. doi:10.1038/nprot.2012.001
- Spielberger, C.D., Gorsuch, R.L. & Lushene, R.E. (1970). Manual for the State-Trait Anxiety Inventory. Palo Alto, Ca.: Consulting Psychologists Press.
- Steinhausen, H. C., & Metzke, C. W. (2000). The General Depression Scale in diagnosis of adolescents. *Prax Kinderpsychol Kinderpsychiatr*, 49(6), 419-434.
- Stockhorst, U., & Antov, M. I. (2015). Modulation of Fear Extinction by Stress, Stress Hormones and Estradiol: A Review. *Front Behav Neurosci*, 9, 359. doi:10.3389/fnbeh.2015.00359
- Stramaccia, D., Penolazzi, B., Altoè, G., & Galfano, G. (2017). TDCS over the right inferior frontal gyrus disrupts control of interference in memory: A Retrieval-Induced Forgetting study. *Neurobiology of Learning and Memory*, 144. doi:10.1016/j.nlm.2017.07.005
- Taylor, J. H., Jakubovski, E., & Bloch, M. H. (2015). Predictors of anxiety recurrence in the Coordinated Anxiety Learning and Management (CALM) trial. *Journal of psychiatric research*, 65, 154-165. doi:10.1016/j.jpsychires.2015.03.020
- Thunberg, C. N., Messel, M. S., Raud, L., & Huster, R. J. (2019). Stimulating stopping? Investigating the effects of tDCS over the inferior frontal gyri and visual cortices. *bioRxiv*, 723296. doi:10.1101/723296
- 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 Campen, A. D., Kunert, R., van den Wildenberg, W. P. M., & Ridderinkhof, K. R. (2018). Repetitive transcranial magnetic stimulation over inferior frontal cortex impairs the suppression (but not expression) of action impulses during action conflict. *Psychophysiology*, 55(3). doi:10.1111/psyp.13003

- Vannorsdall, T. D., van Steenburgh, J. J., Schretlen, D. J., Jayatillake, R., Skolasky, R. L., & Gordon, B. (2016). Reproducibility of tDCS Results in a Randomized Trial: Failure to Replicate Findings of tDCS-Induced Enhancement of Verbal Fluency. *Cogn Behav Neurol*, 29(1), 11-17. doi:10.1097/wnn.0000000000000086
- Vines, B. W., Norton, A. C., & Schlaug, G. (2011). Non-Invasive Brain Stimulation Enhances the Effects of Melodic Intonation Therapy. *Front Psychol*, 2. doi:10.3389/fpsyg.2011.00230
- Walker, D. L., Miles, L. A., & Davis, M. (2009). Selective Participation of the Bed Nucleus of the Stria Terminalis and CRF in Sustained Anxiety-Like versus Phasic Fear-Like Responses. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 33(8), 1291-1308. doi:10.1016/j.pnpbp.2009.06.022
- Walker, D. L., Toufexis, D. J., & Davis, M. (2003). Role of the bed nucleus of the stria terminalis versus the amygdala in fear, stress, and anxiety. *Eur J Pharmacol*, 463(1-3), 199-216.
- Watson, D., Clark, L. A., & Tellegen, A. (1988). Development and validation of brief measures of positive and negative affect: the PANAS scales. *J Pers Soc Psychol*, 54(6), 1063-1070.
- Willis, M. L., Costantino, A. I., Nitsche, M. A., Palermo, R., & Rivolta, D. (2019). Anodal tDCS and High-Frequency tRNS Targeting the Occipitotemporal Cortex Do Not Always Enhance Face Perception. *Front Neurosci*, 13, 78. doi:10.3389/fnins.2019.00078
- Wittchen, H.-U., Jacobi, F., Klose, M., & Ryl, L. (2004). Gesundheitsberichterstattung des Bundes Heft 21. *Berlin: Robert Koch-Institut*.
- 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

Curriculum Vitae

Danksagung

Eidesstaatliche Erklärung

Affidavit

I hereby confirm that my thesis entitled Modulation of sustained fear by transcranial direct current stimulation of the right inferior prefrontal cortex 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.

Place, Date

Signature

Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich an Eides statt, die Dissertation Die Modulation von sustained fear mittels transkranieller Gleichstromstimulation (tDCS) des rechten inferioren präfrontalen Kortex 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.

Ort, Datum

Unterschrift

Anhang

Abdruckgenehmigung Abbildung 2

30.5.2019

RightsLink Printable License

SPRINGER NATURE LICENSE TERMS AND CONDITIONS

May 30, 2019

This Agreement between Bibiane Simons ("You") and Springer Nature ("Springer Nature") consists of your license details and the terms and conditions provided by Springer Nature and Copyright Clearance Center.

License Number	4598721374150
License date	May 30, 2019
Licensed Content Publisher	Springer Nature
Licensed Content Publication	Neuropsychopharmacology
Licensed Content Title	Phasic vs Sustained Fear in Rats and Humans: Role of the Extended Amygdala in Fear vs Anxiety
Licensed Content Author	Michael Davis, David L Walker, Leigh Miles, Christian Grillon
Licensed Content Date	Aug 19, 2009
Licensed Content Volume	35
Licensed Content Issue	1
Type of Use	Thesis/Dissertation
Requestor type	non-commercial (non-profit)
Format	print and electronic
Portion	figures/tables/illustrations
Number of figures/tables/illustrations	1
High-res required	no
Will you be translating?	yes, including original language
Number of languages	1
Circulation/distribution	<501
Author of this Springer Nature content	no
Title	Modulation of sustained fear by transcranial direct current stimulation of the right inferior prefrontal cortex
Institution name	Laboratory for Psychophysiology and Functional Imaging, Department of Psychiatry, Psychosomatics and Psychotherapy, University Clinics of Würzburg, Germany
Expected presentation date	Dec 2019
Portions	Figure 14, Schematic illustrating the hypothetical involvement of the CeA and BNST in short- and long-duration startle increases
Specific Languages	german
Requestor Location	Bibiane Simons Wuerzburg, Deutschland 97074 Germany Attn: Bibiane Simons
Total	0.00 EUR
Terms and Conditions	

Springer Nature Terms and Conditions for RightsLink Permissions

Springer Nature Customer Service Centre GmbH (the Licensor) hereby grants you a non-exclusive, world-wide licence to reproduce the material and for the purpose and requirements specified in the attached copy of your order form, and for no other use, subject to the conditions below:

1. The Licensor warrants that it has, to the best of its knowledge, the rights to license reuse of this material. However, you should ensure that the material you are requesting is original to the Licensor and does not carry the copyright of another entity (as credited in the published version).
If the credit line on any part of the material you have requested indicates that it was reprinted or adapted with permission from another source, then you should also seek permission from that source to reuse the material.
2. Where **print only** permission has been granted for a fee, separate permission must be obtained for any additional electronic re-use.
3. Permission granted **free of charge** for material in print is also usually granted for any electronic version of that work, provided that the material is incidental to your work as a whole and that the electronic version is essentially equivalent to, or substitutes for, the print version.
4. A licence for 'post on a website' is valid for 12 months from the licence date. This licence does not cover use of full text articles on websites.
5. Where '**reuse in a dissertation/thesis**' has been selected the following terms apply: Print rights of the final author's accepted manuscript (for clarity, NOT the published version) for up to 100 copies, electronic rights for use only on a personal website or institutional repository as defined by the Sherpa guideline (www.sherpa.ac.uk/romeo/).
6. Permission granted for books and journals is granted for the lifetime of the first edition and does not apply to second and subsequent editions (except where the first edition permission was granted free of charge or for signatories to the STM Permissions Guidelines <http://www.stm->

<https://s100.copyright.com/CustomerAdmin/PLF.jsp?ref=59b246ee-f6f7-4bee-b655-bd8ee1a42e01>

1/2

Abdruckgenehmigung Abbildung 5

12.9.2019

AW: Abdruckgenehmigung für ein Bild des DC-Stimulator Plus in einer Dissertation

Von: Klüger, Anne <anne.klueger@neurocaregroup.com>

Sehr geehrte Frau Simons,

vielen Dank für Ihre Anfrage. Wir freuen uns natürlich, dass Sie Ihre Forschung mit unserem Gerät durchgeführt haben.

Gern dürfen Sie das genannte Bild verwenden. Ich lege es Ihnen auch in Druckqualität bei.

Bitte kennzeichnen Sie das Bild mit folgendem Text:

neuroConn DC-**STIMULATOR PLUS**, © neuroCare Group GmbH, München

Viel Erfolg für Ihre Dissertation.

Mit freundlichen Grüßen

Anne Klüger

Anne Klüger

Marketing EMEA



@ anne.klueger@neurocaregroup.com

☎ +49 3677 68 979 22

+49 3677 68 979 25

<https://mail.aol.com/webmail-std/de-de/PrintMessage>

1/3

Abdruckgenehmigung Abbildung 7

30.5.2019

RightsLink Printable License

ELSEVIER LICENSE TERMS AND CONDITIONS

May 30, 2019

This Agreement between Bibiane Simons ("You") and Elsevier ("Elsevier") consists of your license details and the terms and conditions provided by Elsevier and Copyright Clearance Center.

License Number	4598750724990
License date	May 30, 2019
Licensed Content Publisher	Elsevier
Licensed Content Publication	Sleep Medicine Clinics
Licensed Content Title	Recording Sleep: The Electrodes, 10/20 Recording System, and Sleep System Specifications
Licensed Content Author	Kelly A. Carden
Licensed Content Date	Sep 1, 2009
Licensed Content Volume	4
Licensed Content Issue	3
Licensed Content Pages	9
Start Page	333
End Page	341
Type of Use	reuse in a thesis/dissertation
Intended publisher of new work	other
Portion	figures/tables/illustrations
Number of figures/tables/illustrations	1
Format	both print and electronic
Are you the author of this Elsevier article?	No
Will you be translating?	Yes, without English rights
Number of languages	1
Languages	german
Original figure numbers	Figure 2
Title of your thesis/dissertation	Modulation of sustained fear by transcranial direct current stimulation of the right inferior prefrontal cortex
Publisher of new work	Laboratory for Psychophysiology and Functional Imaging, Department of Psychiatry, Psychosomatics and Psychotherapy, University Clinics of Würzburg, Germany
Expected completion date	Dec 2019
Estimated size (number of pages)	1
Requestor Location	Bibiane Simons

Wuerzburg, Deutschland 97074
Germany
Attn: Bibiane Simons

<https://s100.copyright.com/AppDispatchServlet>

1/7

Abdruckgenehmigung Abbildung 9

5.6.2019

RightsLink Printable License

ELSEVIER LICENSE TERMS AND CONDITIONS

Jun 05, 2019

This Agreement between Bibiane Simons ("You") and Elsevier ("Elsevier") consists of your license details and the terms and conditions provided by Elsevier and Copyright Clearance Center.

License Number	4598740614900
License date	May 30, 2019
Licensed Content Publisher	Elsevier
Licensed Content Publication	Biological Psychology
Licensed Content Title	Modulation of sustained fear by transcranial direct current stimulation (tDCS) of the right inferior frontal cortex (rIFC)
Licensed Content Author	Martin J. Herrmann,Bibiane S.E. Simons,Anna K. Horst,Stephanie Boehme,Thomas Straube,Thomas Polak
Licensed Content Date	Nov 1, 2018
Licensed Content Volume	139
Licensed Content Issue	n/a
Licensed Content Pages	5
Start Page	173
End Page	177
Type of Use	reuse in a thesis/dissertation
Intended publisher of new work	other
Portion	full article
Circulation	10
Format	both print and electronic
Are you the author of this Elsevier article?	No
Will you be translating?	Yes, without English rights
Number of languages	1
Languages	german
Title of your thesis/dissertation	Modulation of sustained fear by transcranial direct current stimulation of the right inferior prefrontal cortex
Publisher of new work	Laboratory for Psychophysiology and Functional Imaging, Department of Psychiatry, Psychosomatics and Psychotherapy, University Clinics of Würzburg, Germany
Expected completion date	Dec 2019
Estimated size (number of pages)	1
Requestor Location	Bibiane Simons

Wuerzburg, Deutschland 97074
Germany
Attn: Bibiane Simons

Publisher Tax ID GB 494 6272 12

<https://s100.copyright.com/CustomAdmin/PLF.jsp?ref=e3d18bed-0eb6-431b-b129-d9a2ea0ad38d>

1/7