

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



**Modulation der Extinktion einer konditionierten Furchtreaktion  
durch Stimulation des präfrontalen Kortex mittels  
tDCS (transcranial direct current stimulation)**

Inauguraldissertation  
zur Erlangung der Doktorwürde der  
Medizinischen Fakultät  
der  
Julius-Maximilians-Universität Würzburg  
vorgelegt von  
**Caroline Schneider**  
aus Schweinfurt

Würzburg, Februar 2019

**Referent:** Prof. Dr. Martin J. Herrmann

**Korreferent:** Univ.-Prof. Dr. med. Marcel Romanos

**Dekan:** Prof. Dr. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 06.07.2020

Die Promovendin ist Ärztin.

## Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	1
1.1	Angststörungen in der Gesellschaft.....	1
1.2	Angst und Furcht – physiologische und pathologische Aspekte .....	3
1.3	Konditionierung .....	4
1.4	Extinktion .....	5
1.5	Modulation von Konditionierung und Extinktion .....	6
1.5.1	Pharmakologische Modulation.....	6
1.5.2	Modulation durch Hirnstimulationstechniken .....	8
1.6	Nach Versuchsdurchführung erschienene Studien .....	13
1.7	Fragestellung der Arbeit .....	14
2	Material und Methoden .....	16
2.1	Probandenkollektiv .....	16
2.2	Fragebögen .....	19
2.2.1	Biographischer Fragebogen.....	19
2.2.2	Edinburgh Inventory of Handedness (EIH) .....	19
2.2.3	Angstsensitivitäts-Index-3 (ASI-3).....	20
2.2.4	Allgemeine Depressionsskala (ADS-K).....	20
2.2.5	State-Trait-Angstinventar (STAI).....	21
2.2.6	Positive and Negative Affect Schedule (PANAS) .....	21
2.3	Versuchsaufbau .....	21
2.4	Transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS) .....	23
2.4.1	Geräteeinstellung .....	23
2.4.2	Verblindung .....	23
2.4.3	Elektrodenpositionierung.....	24

2.5	Startle.....	26
2.5.1	Messung.....	26
2.5.2	Auswertung.....	27
2.6	Hautleitfähigkeit .....	28
2.6.1	Messung.....	28
2.6.2	Auswertung.....	29
2.7	Stimuli .....	30
2.7.1	Bilder.....	30
2.7.2	Töne .....	30
2.7.3	Ablauf des Paradigmas .....	30
2.8	Statistische Auswertung .....	33
3	Ergebnisse.....	34
3.1	Hautleitfähigkeit (skin conductance response = SCR) .....	34
3.1.1	Konditionierung .....	34
3.1.2	Extinktion.....	35
3.1.3	Einfluss der tDCS-Stimulation auf die Extinktion.....	37
3.2	Startle.....	40
3.3	Subjektive Ratings: Valenz und Arousal.....	41
3.3.1	Valenz .....	41
3.3.2	Arousal.....	44
3.4	Stimmung der Probanden.....	48
3.4.1	PANAS .....	48
3.4.2	STAI-X1.....	49
3.5	Kontingenzbewusstsein .....	50
3.6	Nebenwirkungen.....	50

3.7	Angstsensitivität.....	51
3.8	Depressivität .....	52
3.9	Erwartete Auftretenswahrscheinlichkeit des UCS.....	53
4	Diskussion .....	55
4.1	Ergebnis-Diskussion .....	55
4.1.1	Modulation der Extinktion durch tDCS: Ergebnisse der Hautleitfähigkeit .....	55
4.1.2	Angstgeneralisierung und präfrontaler Kortex .....	61
4.1.3	Startle-Response.....	62
4.1.4	Subjektive Ratings .....	63
4.2	Methoden-Diskussion .....	64
4.2.1	Stichprobe.....	64
4.2.2	Paradigma.....	64
4.2.3	Auswertung.....	66
4.2.4	tDCS-Stimulation .....	67
4.2.5	Verblindung und Nebenwirkungen .....	67
4.3	Ideen und Einschränkungen .....	68
5	Zusammenfassung.....	69
6	Abbildungs- und Tabellenverzeichnis.....	71
6.1	Abbildungsverzeichnis .....	71
6.2	Tabellenverzeichnis.....	72
7	Literaturverzeichnis.....	73
	Abbildungsgenehmigung.....	
	Danksagung .....	
	Lebenslauf.....	

## Abkürzungsverzeichnis

ADS	Allgemeine Depressionsskala
Akq	Akquisition
ANOVA	Analysis of Variance (Varianzanalyse)
ASI	Angst-Sensitivitäts-Index
dACC	dorsaler anteriorer cingulärer Kortex
dIPFC	dorso-lateraler präfrontaler Kortex
dmPFC	dorso-medialer präfrontaler Kortex
EIH	Edinburgh Inventory of Handedness
EMG	Elektromyogramm
Ext	Extinktion
fMRI	funktionelle Magnetresonanztomographie
fNIRS	funktionelle Nahinfrarot-Spektroskopie
GABA	Gamma-Amino-Buttersäure
Hab	Habituation
IL	infralimbischer Kortex (Ratten)
ISI	Inter-Stimulus-Intervall
M	Mittelwert
mPFC	medialer präfrontaler Kortex
NMDA-Rezeptor	N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptor
p	p-Wert
PANAS	Positive And Negative Affect Schedule
PTBS	Posttraumatische Belastungsstörung
rTMS	repetitive transkranielle Magnetstimulation
SCR	Hautleitfähigkeit (skin conductance response)
SD	Standardabweichung
STAI	State-Trait-Angstinventar
t	T-Wert
tDCS	transkranielle Gleichstromstimulation (transcranial direct current stimulation)
TMS	transkranielle Magnetstimulation
UCS	unkonditionierter Stimulus
vmPFC	ventro-medialer präfrontaler Kortex

# 1 Einleitung

## 1.1 Angststörungen in der Gesellschaft

Angststörungen gehören zu den häufigsten psychischen Erkrankungen in Deutschland. Zahlreiche Studien zeigten eine Zwölfmonatsprävalenz von Angststörungen von ca. 15 - 18 %, wobei Frauen mit 21.3 % pro Jahr häufiger betroffen sind als Männer mit 9.3 % pro Jahr (Kessler et al. 2005, Jacobi et al. 2014). In Deutschland geht man somit von ungefähr 9.8 Mio. Betroffenen aus, die an einer Angststörung leiden (Wittchen 2004). Dabei sieht man die höchste Prävalenz bei spezifischen Phobien mit 10.3 % (Agoraphobie: 4.0 %, soziale Phobie: 2.7 %, Panikstörung: 2.0 % und generalisierte Angststörung: 2.2 %) (Jacobi et al. 2014).



Abbildung 1: Zwölfmonatsprävalenz psychischer Erkrankungen in Deutschland (Jachertz 2013)<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Abbildung unverändert übernommen aus dem Deutschen Ärzteblatt, Ausgabe Februar 2013. Genehmigung zur Verwendung siehe Kapitel Abbildungsgenehmigung im Anhang

Zur Behandlung von Angststörungen stehen verschiedene Therapieverfahren zur Verfügung. Laut der S3-Leitlinie „Behandlung von Angststörungen“ von 2014 hat die Psychotherapie den höchsten Stellenwert, dabei zeigt sich die kognitive Verhaltenstherapie mit Expositionseinheiten als besonders wirksam (Bandelow et al. 2014). Darüber hinaus zeigen auch Psychopharmaka einen guten Effekt in der Therapie der Angststörung, vor allem, wenn diese unterstützend zur Psychotherapie (z. B. bei einer komorbiden Depression) angewendet werden (Angenendt et al. 1998, Bandelow et al. 2015).

Die Effektivität der Behandlung von Angststörungen schwankt zwischen 40 und 65 %. Bei der Behandlung einer generalisierten Angststörung zeigt sich eine Erfolgsrate von ca. 40 %, bei Panikstörungen und Agoraphobie werden Erfolgsraten von ca. 65 % beschrieben (Wittchen 2004). Aus der hohen Prävalenz und der nicht immer erfolgreichen Therapie resultiert eine hohe wirtschaftliche Belastung, z. B. durch Fehlzeiten, kostenintensive Therapie oder vorzeitige Berentung (DuPont et al. 1996, Rice et al. 1998, Wittchen et al. 2011).

Der mitunter im Einzelfall unzureichende Therapieerfolg der Psycho- und Pharmakotherapie machte es notwendig, alternative Behandlungsansätze zu finden und zu erproben. Verschiedene Hirnstimulationsverfahren rückten dabei in den letzten Jahren in den Fokus der Forscher. Diese könnten vor allem bei therapierefraktären Patienten zum Einsatz kommen, welche nur unzureichend auf die Psycho- und Pharmakotherapie ansprechen (Bajbouj et al. 2014).

Die vorliegende Arbeit soll einen Beitrag zum Verständnis des Zusammenhangs zwischen Hirnstimulation (tDCS) und der Extinktion einer konditionierten Furchtreaktion und damit zu einer möglichen Anwendung der transkraniellen Gleichstromstimulation in der Therapie von Angststörungen leisten.



## **1.2 Angst und Furcht – physiologische und pathologische Aspekte**

Auch wenn die Begriffe „Furcht“ und „Angst“ in der Literatur häufig uneinheitlich verwendet werden, kann man sie dennoch grundsätzlich unterscheiden. Furcht bezeichnet definitionsgemäß eine starke emotionale Reaktion auf eine tatsächliche Bedrohung. Wenn die Bedrohung beendet ist, lässt auch die emotionale Reaktion wieder nach. Unter Angst wird ein Zustand verstanden, bei dem es zu einem Anspannungsgefühl ohne klaren Auslöser kommt und welches sich eventuell auch auf eine Bedrohung in der Zukunft bezieht. (Bandelow et al. 2014, Perusini et al. 2015)

Laut Hamm und Kollegen (Hamm et al. 2005) ist Furcht an sich ein physiologischer emotionaler Zustand, der bei allen höheren Lebewesen beobachtet werden kann. Dieser Zustand wird durch Reize aus der Umgebung ausgelöst und befähigt das Individuum im Normalfall dazu, schädliche Einflüsse auf den Organismus zu erkennen und abzuwehren. Im Fall des Menschen wird dabei durch einen externen Auslöser im Körper eine vegetative Reaktion ausgelöst, die den Menschen in Alarmbereitschaft versetzt. Diese Aktivierung des Körpers äußert sich in einem erhöhten Sympathikotonus mit einigen typischen körperlichen Reaktionen, wie z. B. Herzrasen, schnellerer Atmung und Schwitzen. Aus evolutionärer Sicht ist diese Reaktion auf Gefahren überlebenswichtig (Hamm et al. 2005, Kim et al. 2006). Man kann also folgern, dass Furcht zunächst eine physiologische Reaktion ist, die bei allen Menschen beobachtet werden kann. Im Normalfall wird Furcht nur von gefährlichen Situationen ausgelöst und die körperliche Aktivierung ist nur von begrenzter Dauer. Laut Wittchen liegt einer Angststörung eine „Fehlsteuerung des Angst-Stress-Reaktionssystems zugrunde“ (Wittchen 2004). Diese äußert sich dann beispielsweise in einer ständigen körperlichen Aktivierung oder einer Angst vor eigentlich ungefährlichen Situationen, was in der Folge häufig zu einer Angst vor der Angst und zu einem Vermeidungsverhalten führt (Wittchen 2004). Außerdem typisch für eine Angststörung ist die Angstgeneralisierung, bei der es zu einer Übertragung der Angst auf verschiedene andere, eigentlich ungefährliche Situationen und Objekte kommt (Dymond et al. 2015).

Es ist nicht genau bekannt, warum sich diese natürlichen Warnmechanismen bei den Betroffenen zu einer pathologischen Angst entwickeln. Von einigen Autoren wird ein lerntheoretischer Ansatz angenommen, wonach es durch Fehlregulation der Konditionierung und Extinktion zu Angststörungen kommen kann (Bouton 2002, Myers et al. 2002, Pape et al. 2010). Es gibt darüber hinaus auch andere Theorien bezüglich der Entstehung von Angststörungen (z. B. Lernen am Modell). Für wissenschaftliche Zwecke jedoch kann eine Furchtsymptomatik an gesunden Probanden durch Konditionierung im Labor wirksam ausgelöst und somit untersucht werden. Daher soll im Folgenden genauer auf die Mechanismen der Konditionierung und Extinktion eingegangen werden und es soll beschrieben werden, wie diese Prozesse modulierbar sind.

### **1.3 Konditionierung**

Während einige Furchtreaktionen angeboren sind (z. B. Furcht vor lauten Geräuschen bei Neugeborenen), kann Furcht ebenso im Laufe des Lebens erlernt werden, um Lebewesen dazu zu befähigen, sich an veränderte Umweltbedingungen anzupassen (Kim et al. 2006). Dieses Erlernen von Furcht bezeichnet man als Konditionierung. Bei einem klassischen Konditionierungsschema nach Pavlov erfolgt die Konditionierung durch wiederholte Kopplung eines zunächst neutralen konditionierten Stimulus (CS+) mit einem aversiven, unkonditionierten Stimulus (UCS), der reflexartig eine Furchtreaktion auslöst (konditionierte Reaktion) (Rescorla 1968). Nach mehreren Paarungen von CS+ und UCS reicht das alleinige Auftreten des CS+, um eine Furchtreaktion auszulösen, wohingegen ein anderer Stimulus (CS-), mit dem kein UCS gepaart wird, diese Furchtreaktion nicht auslöst (Maren 2001).

An der Konditionierung und der Extinktion von Furchtreaktionen sind verschiedene Hirnregionen beteiligt: Hippocampus, Amygdala, ventromedialer präfrontaler Kortex (vmPFC), dorsaler anteriorer cingulärer Kortex (dACC) und die Inselrinde (Marin et al. 2014), wobei der Amygdala eine Schlüsselrolle bei der Furchtkonditionierung zukommt (Li et al. 1996, Davis 1997, Sehlmeier et al. 2009). Dies wird auch durch die Erkenntnis belegt, dass beidseitige Läsionen der Amygdala beim Menschen die Entstehung einer

konditionierten Reaktion auf einen Stimulus verhindern können (Bechara et al. 1995). Die Amygdala ist ein paariger Teil des Temporallappens und gehört zum limbischen System. Sie erhält sensorische Informationen aus vielen verschiedenen Kerngebieten (Thalamus, Hippokampus, Neokortex) und hat beispielsweise Efferenzen zur Stria terminalis und zum Hypothalamus (Kim et al. 2006).

Die Amygdala kann in verschiedene Kerngebiete eingeteilt werden: Zunächst der basolaterale Komplex mit den drei Kerngebieten lateraler, basolateraler und basomedialer Nucleus, wo sensorische Informationen (z. B. Töne oder Bilder) verarbeitet werden und die Assoziation zwischen CS+ und UCS stattfindet. Im zentralen Kern findet der Großteil der Efferenzen der Amygdala seinen Ursprung und löst somit die konditionierte Reaktion aus, z. B. Schwitzen, Tachykardie oder Hypertonie. Als Drittes werden die intercalated Nuclei abgegrenzt, die die anderen Kerngebiete innerhalb der Amygdala verbinden. (LeDoux 2003, Kim et al. 2006, Pape et al. 2010)

#### **1.4 Extinktion**

Eine durch Konditionierung erlernte Furchtreaktion kann auch wieder „verlernt“ werden. Diese sogenannte Extinktion tritt durch mehrmalige Präsentation des vorher konditionierten Stimulus (CS+) ohne den unkonditionierten Stimulus (UCS) ein, wobei es zur Abnahme der Furchtreaktion (konditionierte Reaktion) kommt (Sehlmeyer et al. 2009). Extinktion ist also kein Vergessen einer konditionierten Furchtreaktion, sondern erfordert einen erneuten Lernprozess (Myers et al. 2002). Die Erforschung der neuronalen Mechanismen der Extinktion scheint besonders lohnenswert, um relevante Ergebnisse für die Therapie von Angststörungen zu erlangen (Myers et al. 2007, Sehlmeyer et al. 2009, Marin et al. 2014).

Für die Extinktion einer konditionierten Furchtreaktion scheint dem präfrontalen Kortex eine wichtige Rolle zuzukommen. Sowohl Milad und Kollegen (Milad et al. 2007), als auch Guhn und Kollegen (Guhn et al. 2012) konnten eine verstärkte Aktivität im medialen präfrontalen Kortex während der Extinktion messen, wobei Milad und Kollegen die Aktivität durch fMRI (functional magnetic resonance imaging) und Guhn und Kollegen

durch fNIRS (functional near-infrared spectroscopy) darstellen konnten. Besonders der ventro-mediale Anteil des präfrontalen Kortex zeigt eine gesteigerte Aktivität bei der Extinktion, während die Aktivierung der Amygdala abnimmt (Guhn et al. 2014). Der präfrontale Kortex besitzt inhibitorische Efferenzen zum Hypothalamus und zu subkortikalen Regionen, wie der Amygdala, wodurch dort abgespeicherte erlernte Verhaltensweisen, wie z. B. die bestehende Assoziation von CS+ mit UCS, moduliert werden können (Morgan et al. 1993, Quirk et al. 2003, Rosenkranz et al. 2003, Kim et al. 2006). Diese Interaktion zwischen Amygdala und vmPFC wurde verantwortlich gemacht für eine Reduktion der konditionierten Furchtreaktion auf CS+ während der Extinktion (Guhn et al. 2014).

Im Tierversuch zeigte sich, dass Läsionen im medialen präfrontalen Kortex zu einem weniger effektiven Extinktionslernen führen (Weible et al. 2000), wobei bei Läsionen im ventro-medialen Anteil des präfrontalen Kortex vor allem die langfristige Extinktion beeinträchtigt ist (Quirk et al. 2000). Morgan und Kollegen konnten ebenso zeigen, dass Läsionen im medialen präfrontalen Kortex (mPFC) bei Ratten die Extinktion einer konditionierten Furchtreaktion verzögert, die vorherige Konditionierung davon aber nicht beeinträchtigt ist (Morgan et al. 1993). Konträre Ergebnisse fanden Gewirtz und Kollegen bei der Untersuchung von Ratten, wobei sie keine Veränderung der Extinktion durch vmPFC-Läsionen feststellten (Gewirtz et al. 1997).

## **1.5 Modulation von Konditionierung und Extinktion**

Neben der Erforschung der neuronalen Mechanismen von Konditionierung und Extinktion ist es darüber hinaus interessant, ob und auf welche Weise diese Prozesse beeinflussbar sind.

### **1.5.1 Pharmakologische Modulation**

Zum einen können Änderungen in den neuronalen Abläufen pharmakologisch induziert werden. Ein erster Angriffspunkt ist die zelluläre Proteinsynthese. Durch Applikation des Proteinsynthese-Inhibitors Anisomycin in den mPFC konnte bei Ratten eine normale pri-

märe Extinktion beobachtet werden, jedoch war die Konsolidierung der Extinktion eingeschränkt, woraus man schließen kann, dass eine funktionierende Proteinsynthese wichtig für eine langfristige Extinktion ist (Santini et al. 2004).

Da für die Extinktion inhibitorische Signalwege nötig sind (inhibitorischer Einfluss von mPFC auf Amygdala), gibt es Hinweise, dass inhibitorische Neurotransmitter eine Rolle für die erfolgreiche Extinktion spielen, wie z. B. Gamma-Amino-Buttersäure (GABA) (Harris et al. 1998).

Auch endogene Opiode regulieren die Extinktion, so konnte durch subkutane Gabe des Opioid-Rezeptor-Antagonisten Naloxon bei Ratten ein Extinktionslernen verhindert werden (McNally et al. 2003).

Es zeigte sich außerdem eine verbesserte Extinktion bei Ratten durch systemische und intrazerebrale Gabe von D-Cycloserin, einem NMDA (N-Methyl-D-Aspartat)-Rezeptor-Agonist, was sich durch die Beteiligung von NMDA-Rezeptoren an der Bildung von Erinnerungen im Langzeitgedächtnis erklären lässt. Zu diesen Ergebnissen passend hemmt ein NMDA-Rezeptor-Antagonist die Extinktion (Walker et al. 2002, Davis et al. 2003, Ledgerwood et al. 2005). Zum Nutzen von D-Cycloserin beim Menschen liegen kontroverse Ergebnisse vor: Ressler und Kollegen konnten gute Effekte von D-Cycloserin bei Patienten mit Höhenangst in Kombination mit einer Expositionstherapie zeigen (Ressler et al. 2004), wohingegen bei Gesunden keine Verbesserung der Extinktion durch D-Cycloserin erreicht werden konnte (Guastella et al. 2007, Klumpers et al. 2012).

Des Weiteren wurden andere Pharmaka mit einem möglichen Effekt auf die Furchtregulation bei Menschen getestet: bei Männern zeigte sich eine verstärkte Rückkehr der Furcht durch eine Kortikosteroidgabe, die bei Frauen nicht nachgewiesen werden konnte (Drexler et al. 2015, Meir Drexler et al. 2016). Bei Propranolol gab es ebenso widersprüchliche Ergebnisse mit einer möglichen Wirkung auf das Angstgedächtnis. So fanden Kindt und Kollegen bei Gesunden hemmende Effekte durch Propranolol bei der Angstkonsolidierung und bei der Rückkehr der Angst (Kindt et al. 2009), wohingegen diese Effekte bei Patienten mit posttraumatischer Belastungsstörung nicht repliziert werden konnten (Wood et al. 2015).

### **1.5.2 Modulation durch Hirnstimulationstechniken**

Hirnstimulations- und Neuromodulations-Techniken finden mittlerweile in vielen wissenschaftlichen und klinischen Bereichen ihre Anwendung (Marin et al. 2014). So werden zunehmend auch Studien zur Modulation des Angstlernens durch Hirnstimulationsverfahren durchgeführt.

Dass eine Stimulation des präfrontalen Kortex die Konditionierung und Extinktion modulieren kann, wurde zunächst in einigen Tierversuchen gezeigt. Milad und Kollegen konnten zeigen, dass eine invasive elektrische Stimulation des infralimbischen Kortex (IL) bei Ratten (entspricht weitestgehend dem ventro-medialen präfrontalen Kortex beim Menschen) eine herabgesetzte Furcht während der Konditionierung nach sich zieht, wenn diese Stimulation innerhalb von 0,1 s nach dem Reiz auftritt (Milad et al. 2004), darüber hinaus wurde eine verbesserte Extinktion beobachtet (Milad et al. 2002). Ähnliche Ergebnisse konnten auch in anderen Studien sowohl durch Mikrostimulation (Vidal-Gonzalez et al. 2006), als auch durch Hochfrequenz-Stimulation derselben Hirnregion (Maroun et al. 2012) gefunden werden, wobei eine Aktivierung der Hirnregion durch die Stimulation als Ursache angenommen wird, welche daraufhin die Extinktion verbessert. Diese These wird weiterhin gestützt, da eine Niederfrequenzstimulation gegenteilige Effekte erzielt, da der IL durch diese Art der Stimulation gehemmt wird, wodurch eine langsamere Extinktion im Tierversuch beobachtet werden konnte (Shehadi et al. 2013). Außerdem konnte in Tierversuchen gezeigt werden, dass eine Vagus-Nerv-Stimulation, die gleichzeitig zum zu löschenden Stimulus verabreicht wurde, die Extinktion beschleunigen konnte (Pena et al. 2013). Beim Menschen fand sich ein unterstützender Effekt der transkutanen Vagus-Nerv-Stimulation auf die Extinktion, jedoch nicht auf die langfristige Extinktion, die nach 24 Stunden gemessen wurde (Burger et al. 2016).

#### **1.5.2.1 TMS (*transcranial magnetic stimulation*)**

Eine andere Methode zur Beeinflussung der Extinktion ist die non-invasive TMS (*transcranial magnetic stimulation*), bei der ein starker magnetischer Impuls, der durch eine Spule generiert wird, eine Veränderung der neuronalen Erregbarkeit auslöst (Rossi

et al. 2009) und dafür sorgt, dass an dem stimulierten Hirnareal Aktionspotentiale ausgelöst werden (Marin et al. 2014). Dabei können nur kortikale Strukturen direkt stimuliert werden, die Aktivierung setzt sich jedoch auch in andere Hirnregionen fort (Pascual-Leone et al. 1998).

Klinische Anwendung findet TMS bisher vor allem bei der Behandlung von Depressionen, wobei TMS besonders bei Patienten wirksam ist, die auf andere Therapieverfahren nur unzureichend ansprechen (O'Reardon et al. 2007, Bersani et al. 2013).

Ein Review von Li und Kollegen beschreibt zwei Studien, die die Wirkung von repetitiver transkranieller Magnetstimulation (rTMS) auf die Behandlung von Patienten mit Panikstörung untersuchen (Li et al. 2014). Die beiden Studien von Prasko et al. und Mantovani et al. untersuchten die Wirksamkeit von rTMS (1 Hz über dem dorsolateralen Präfrontalkortex) im Vergleich zur sham-Stimulation auf die Paniksymptome bei Patienten. In beiden Studien wurden insgesamt 40 Personen untersucht, bei Prasko und Kollegen zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen verum- und sham-Stimulation, wohingegen Mantovani und Kollegen eine signifikant bessere Reduktion der Paniksymptomatik in der aktiv stimulierten Gruppe fanden (Prasko et al. 2007, Mantovani et al. 2013). Es können bisher also keine Rückschlüsse auf die allgemeine Wirksamkeit von rTMS bei Panikstörungen gezogen werden (Li et al. 2014).

Ein Review von Berlim und Kollegen fasst die bisherigen Ergebnisse von Studien zur Wirksamkeit von rTMS des rechten dlPFC bei posttraumatischer Belastungsstörung (PTBS) zusammen. Darin wurden Studien mit insgesamt 64 Patienten untersucht, die an einer PTBS litten. Es zeigte sich eine signifikante Besserung der PTBS-Symptomatik bei den Patienten, die eine aktive rTMS erhalten hatten im Vergleich zur sham-Stimulation. Ebenso fand sich durch die aktive Stimulation eine Besserung der depressiven Symptomatik sowie der Angstsymptomatik. Somit scheint eine rTMS-Stimulation des rechten dlPFC wirksam bei der Behandlung einer posttraumatischen Belastungsstörung zu sein (Berlim et al. 2014).

Erste erfolgversprechende Ergebnisse in Bezug auf die Extinktion einer konditionierten Furchtreaktion bei gesunden Probanden konnten Guhn und Kollegen erzielen. Sie konnten zeigen, dass eine Stimulation des mPFC mittels rTMS die Extinktion signifikant verbessern kann. Dies zeigte sich in einer signifikant stärkeren Abnahme der Hautleitfähigkeit, des furchtpotenzierten Startles und des Arousal-Ratings in der aktiven Gruppe im Vergleich zur sham-Gruppe (Guhn et al. 2014). In der anschließenden Studie konnte gezeigt werden, dass bei Patienten mit Höhenphobie durch eine Stimulation mit rTMS über dem ventromedialen präfrontalen Kortex eine signifikante Reduktion der Ängstlichkeit und der Vermeidungsgedanken erreicht werden kann (Herrmann et al. 2017)

#### **1.5.2.2 tDCS (*transcranial direct current stimulation*)**

Bei der transkraniellen Gleichstromstimulation handelt es sich um ein nicht-invasives Hirnstimulationsverfahren, bei welchem ein schwacher Strom (meist 1-2 mA), der über zwei Elektroden an der Kopfhaut fließt, darunter gelegene Hirnstrukturen in ihrer neuronalen Erregbarkeit beeinflusst. Dabei ist die Anwendung von tDCS für die Probanden nicht schmerzhaft, es wird lediglich ein leichtes Kribbeln an der Kopfhaut zu Beginn und am Ende der Stimulation beschrieben. Die beiden Elektroden werden mit einer leitenden Paste an der Kopfhaut der Probanden befestigt, wodurch eine Reduktion des Widerstands erreicht werden kann. Man unterscheidet grundsätzlich zwischen kathodaler und anodaler Stimulation, abhängig davon, ob die Kathode (negativ geladene Elektrode) oder die Anode (positiv geladene Elektrode) über der zu stimulierenden Hirnregion liegt, die jeweils andere Elektrode dient dabei als Referenzelektrode.

Schon 1964 konnten Bindman und Kollegen zeigen, dass schwacher Strom, der auf Rattegehirnen appliziert wird, die kortikale Erregbarkeit und die Aktionspotentialfrequenz verändern kann (Bindman et al. 1964). Purpura und McMurtry erklärten 1965 dieses Phänomen dadurch, dass durch die Stimulation Änderungen des Ruhemembranpotentials ausgelöst werden, wobei anodale Stimulation zu einer Depolarisation und kathodale Stimulation zu einer Hyperpolarisation der Zellen zu führen scheint (Purpura et al. 1965). Dies ist nur eine vereinfachte Erklärung des zugrundeliegenden Mechanismus,



wobei der tatsächliche Einfluss auf die neuronale Erregbarkeit von verschiedenen Faktoren abhängt, wie vom stimulierten Areal, der Anwendungsdauer und der verwendeten Stromstärke (Nitsche et al. 2008, Batsikadze et al. 2013). Abzugrenzen ist der neuromodulatorische Wirkungsmechanismus der tDCS damit von dem der transkraniellen magnetischen Stimulation (TMS), bei der direkt Aktionspotentiale generiert werden (Nitsche et al. 2008). Dass die transkranielle Gleichstromstimulation neben den kurzfristigen auch langfristige Effekte hat, die bis zu mehreren Stunden nach der eigentlichen Stimulation nachgewiesen werden können, konnte ebenfalls schon in den frühen Tierexperimenten gezeigt werden (Bindman et al. 1964, Purpura et al. 1965). Diese langfristigen Effekte sind im Gegensatz zu den kurzfristigen Effekten nicht durch elektrische Potentialverschiebungen zu erklären, sondern es zeigten sich im Tiermodell auf molekularer Ebene Veränderungen des cAMP-Spiegels und ein Anstieg des intrazellulären Calciums (beides durch anodale Stimulation hervorgerufen) (Hattori et al. 1990, Islam et al. 1995).

Es ist zu vermuten, dass die Ergebnisse aus den Tierexperimenten weitestgehend auf den Menschen übertragbar sind. Auch beim Menschen sind die kurzfristigen Effekte der Stimulation auf Potentialverschiebungen zurückzuführen (Nitsche et al. 2003). Die langfristigen Effekte hingegen können durch diese Veränderungen allein nicht erklärt werden, vielmehr wird vermutet, dass hier die Langzeitpotenzierung durch glutamaterge Synapsen eine Rolle spielt (Liebetanz et al. 2002, Nitsche et al. 2003).

Ein Nachteil der transkraniellen Gleichstromstimulation ist sicherlich eine eingeschränkte Fokalität der Stimulation, sodass das stimulierte Hirnareal nicht sicher festgelegt und eine Stimulation von Nachbararealen nicht ausgeschlossen werden kann. Dies kommt zum einen durch große Elektroden (35 cm<sup>2</sup>) zustande und zum anderen durch die Notwendigkeit einer Referenzelektrode, deren Einfluss auf das Ergebnis nicht auszuschließen ist (Nitsche et al. 2009).

Dass tDCS eine sehr nebenwirkungsarme Methode ist, konnte in mehreren Studien gezeigt werden. Bei über 33 000 untersuchten Stimulationen kam es zu keinen schwerwiegenden unerwünschten Wirkungen (Bikson et al. 2016). Als leichte Nebenwirkungen

wird von Probanden am häufigsten über ein Kribbeln oder Brennen unter den Elektroden berichtet, sehr selten über Kopfschmerzen, leichte Müdigkeit oder Übelkeit (Poreisz et al. 2007). Zusammenfassend betrachtet kann also davon ausgegangen werden, dass die Anwendung von tDCS an gesunden Probanden keine negativen Auswirkungen hat und somit von den Probanden gut toleriert wird.

Studien zur klinischen Anwendung von tDCS zeigten in vielen Bereichen gute Effekte: bei der Modulation des Craving bei stoffgebundenen Abhängigkeiten, wie z. B. Alkohol (da Silva et al. 2013, Nakamura-Palacios et al. 2016, Wietschorke et al. 2016), bei der Reduktion des Verlangens nach bestimmten Nahrungsmitteln (Fregni et al. 2008), bei der Behandlung von Parkinson (Fregni et al. 2006b) und bei der Behandlung von Schmerzpatienten (Fregni et al. 2006c, Lefaucheur et al. 2008, Knotkova et al. 2013). Dahingegen zeigten sich bei der Behandlung von Depressionen mit tDCS unterschiedliche Ergebnisse, es gibt allerdings Hinweise in verschiedenen Studien, dass auch hier ein positiver Effekt von tDCS zu erwarten ist (Fregni et al. 2006a, Liebetanz et al. 2006, Nitsche et al. 2009, Palm et al. 2012, Berlim et al. 2013).

Einige Studien belegten, dass es durch tDCS auch prinzipiell möglich ist, das Emotions- und Angstgedächtnis zu beeinflussen. Beispielsweise konnte gezeigt werden, dass eine links-kathodal/rechts-anodale Stimulation über fronto-temporalen Hirnarealen die Erinnerung an positive Bilder verbessert, wohingegen rechts-kathodale/links-anodal Stimulation die Erinnerung an negative Bilder verbessert (Penolazzi et al. 2010).

Asthana und Kollegen konnten zeigen, dass bei gesunden Probanden durch eine kathodale tDCS-Stimulation des linken dorsolateralen präfrontalen Kortex eine verringerte Furcht auf einen vorher konditionierten Stimulus gezeigt wurde, was einen inhibitorischen Effekt der kathodalen tDCS auf die Angstgedächtnisbildung vermuten lässt (Asthana et al. 2013). Passend zu diesem Ergebnis konnten Mungee und Kollegen (Mungee et al. 2014) zeigen, dass eine anodale Stimulation mittels tDCS über dem rechten dorsolateralen präfrontalen Kortex eine Zunahme der Furchtreaktion in der aktiv stimulierten Gruppe mit sich brachte.

In einer Studie von Klaus und Kollegen konnte gezeigt werden, dass eine bilaterale (links kathodale, rechts anodale) tDCS-Stimulation des dorsolateralen präfrontalen Kortex (Positionen F3 und F4, siehe dazu Kapitel 2.4.3) die Rückfallquote bei therapierten alkoholabhängigen Patienten im Vergleich zu einer Placebo-Stimulation reduzierte (Klaus et al. 2014). Mit der gleichen Elektrodenposition konnten Nakamura-Palacios und Kollegen zeigen, dass die Stimulation über dem dorsolateralen präfrontalen Kortex zu einer Aktivierung im ventro-medialen präfrontalen Kortex führt. Von den Autoren wird angenommen, dass die Aktivierung des vmPFC verantwortlich für die positive Wirkung auf die Rückfallquote bei alkohol- und drogenabhängigen Patienten ist und dies eventuell auf die Extinktion von schädigenden Verhaltensweisen im Zusammenhang mit der Abhängigkeit zurückzuführen ist. (Nakamura-Palacios et al. 2016)

Aufgrund der vermuteten Extinktions-Effekte, die durch die bilaterale tDCS-Stimulation in den beiden Studien bei alkoholabhängigen Patienten gefunden werden konnten, wurde in der vorliegenden Arbeit folgende Elektrodenposition gewählt: bilaterale Stimulation des dorsolateralen präfrontalen Kortex: Positionen F3 und F4, links kathodal, rechts anodal. Erwartet wird, dass durch diese Stimulation eine Aktivierung im vmPFC erreicht werden kann, die sich positiv auf die Extinktion der konditionierten Furchtreaktion auswirkt.

### **1.6 Nach Versuchsdurchführung erschienene Studien**

Im Verlauf der Erstellung der vorliegenden Arbeit, wurden weitere Studien zur Modulation der Extinktion einer konditionierten Furchtreaktion veröffentlicht, deren Ergebnisse in Kapitel 4 diskutiert werden. Die Ergebnisse dieser Studien hatten aufgrund des Erscheinungszeitpunktes keinen Einfluss mehr auf den Versuchsaufbau der vorliegenden Arbeit.

Van't Wout und Kollegen konnten durch eine anodale tDCS-Stimulation des vmPFC (Anode: Position AF3, Kathode: über dem kontralateralen Mastoid) bei der aktiven Gruppe eine bessere Extinktion erreichen (van 't Wout et al. 2016).

Abend und Kollegen stimulierten ebenso den mPFC mit tDCS (Anode auf der Stirn, Kathode am Occipitalpol) und konnten durch die Stimulation eine Generalisierung der Furchtreaktion auf den nicht mit einem Schrei verstärkten Stimulus (CS-) zeigen (Abend et al. 2016).

Anlehnend an ihre Arbeit von 2014, in der die rechts anodale Stimulation über dem präfrontalen Kortex eine Verstärkung der Angsterinnerung auslöste, führten Mungee und Kollegen eine Studie mit getauschten Elektroden an 17 Probanden durch (Kathode: F4, Anode: kontralaterale supraorbitale Region) und erwarteten dadurch eine Verringerung der Furchtreaktion. Allerdings konnten keine Unterschiede zwischen verum- und Placebo-Stimulation gefunden werden (Mungee et al. 2016).

### **1.7 Fragestellung der Arbeit**

Aufgrund der hohen Prävalenz von Angststörungen in der Bevölkerung und der teilweise nicht ausreichenden Therapieerfolge soll in dieser Arbeit ein Beitrag dazu geleistet werden, die Mechanismen der Konditionierung und Extinktion im Zusammenhang mit Furcht besser zu verstehen.

Ein häufig verwendetes Modell der Angststörung in Experimenten ist die konditionierte Furchtreaktion, die auch in der vorliegenden Studie an gesunden Probanden angewendet wird. Aufbauend auf den bisherigen Forschungsergebnissen zur Extinktion von konditionierter Furcht und den neurologischen Korrelaten, soll in dieser Arbeit untersucht werden, ob durch eine tDCS-Stimulation des dorsolateralen präfrontalen Kortex (dlPFC) eine Modulation im Extinktionslernen erreicht werden kann.

Wie oben bereits beschrieben, ist bei einer Stimulation des dlPFC eine funktionelle Aktivierung im vmPFC zu erwarten (Marin et al. 2014, Nakamura-Palacios et al. 2016), welcher wiederum die Extinktion beeinflussen kann.

Die Elektrodenposition zur bilateralen Stimulation des dlPFC in dieser Studie (links kathodal, rechts anodal) ist angelehnt an zwei Studien bei Patienten mit Alkoholabhängig-

keit, bei denen durch diese Elektrodenposition eine Reduktion der Rückfallquote erreicht werden konnte, was möglicherweise auf die Extinktion von Verhaltensweisen zurückzuführen ist (Klauss et al. 2014, Nakamura-Palacios et al. 2016). Daher wurden in dieser Studie die gleichen Elektrodenpositionen gewählt, um zu überprüfen, ob dadurch auch die Extinktion einer konditionierten Furchtreaktion verbessert werden kann.

Um diese Hypothese zu überprüfen, wurden 51 gesunde Probanden in zwei Gruppen (aktive und sham-Stimulation) untersucht. Es erfolgte zunächst eine Konditionierung mit zwei verschiedenen Bildern von männlichen Gesichtern und einem Schrei als UCS. Daraufhin wurde in der aktiven Gruppe der dlPFC (links kathodal über F3, rechts anodal über F4) mit tDCS von 2mA für 10 Minuten stimuliert, woraufhin die Extinktion folgte. Bei der sham-Gruppe fand eine Placebo-Stimulation statt. Der Erfolg der Extinktion wurde durch subjektives Rating, Messung der Hautleitfähigkeit und des Fear-potentiated-Startle überprüft.

Es wurde erwartet, dass die Extinktion in der aktiven Gruppe schneller erfolgreich sein würde als in der Placebo-Gruppe und damit schneller keine Furchtreaktion auf CS+ mehr gezeigt würde. Eine erfolgreiche Extinktion würde sich in einer Abnahme der Valenz und des Arousal (subjektives Rating), Abnahme der Hautleitfähigkeit und Abnahme des fear-potentiated-startle-Reflexes zeigen. Nach dieser Hypothese würde sich die Extinktion in der aktiven Gruppe signifikant von der in der sham-Gruppe unterscheiden.

## 2 Material und Methoden

### 2.1 Probandenkollektiv

Für die vorliegende Arbeit wurden 51 Probanden rekrutiert, 27 weibliche und 24 männliche Teilnehmer mit einem Durchschnittsalter von 24.0 Jahren, ( $SD = 3.01$ , Spannweite: 19 - 33 Jahre). Die Rekrutierung erfolgte über persönliche Kontakte, über soziale Medien und über die Internetplattform wuewowas.de. Die Probanden bekamen eine Aufwandsentschädigung von 10 € für Ihre Versuchsteilnahme. Von den untersuchten Probanden gaben 33 an, in einer festen Beziehung zu sein, zwei waren verheiratet, 16 ohne Partner. 44 Probanden waren Studenten, einer war arbeitssuchend, sechs waren Vollzeit beschäftigt. Die persönlichen Daten der Probanden wurden anhand eines biographischen Fragebogens erhoben.

Zu Anfang wurde den Probanden ein Informationsblatt über die Studie zur Aufklärung über alle verwendeten Untersuchungsverfahren, insbesondere über Nutzen und Risiken von tDCS, ausgehändigt. Anschließend wurde das schriftliche Einverständnis aller Probanden zur Teilnahme an der Studie und zur Verwendung der erhobenen Daten eingeholt. Die Studie steht in Einklang mit der Deklaration von Helsinki in der aktuellen Fassung und wurde von der Ethikkommission an der medizinischen Fakultät der Universität Würzburg bewilligt (Aktenzeichen 226/11).

Des Weiteren erhielten die Probanden folgende Fragebögen für die psychologische Testung: Anxiety Sensitivity Index (ASI-3) (Taylor et al. 2007, Kemper et al. 2009), die Allgemeine Depressionsskala (ADS-K) (Hautzinger et al. 2012) und das State-Trait-Angstinventar (STAI X2) (Laux et al. 1981). Unmittelbar vor Beginn und unmittelbar nach Ende des Experiments sollten der Positive And Negative Affect Schedule (PANAS) (Watson et al. 1988, Krohne et al. 1996) und das State-Trait-Angstinventar (STAI X1) ausgefüllt werden, um eine potentielle Stimmungsveränderung im Laufe des Versuchs erkennen zu können.

Voraussetzung für die Teilnahme an der Studie war Rechtshändigkeit, um eine Vergleichbarkeit der Probanden zu gewährleisten. Dies wurde durch den Edinburgh Inventory of Handedness (EIH) (Oldfield 1971) überprüft. Außerdem mussten alle weiblichen Versuchsteilnehmerinnen die Einnahme eines hormonellen Verhütungsmittels (Pille oder Dreimonats-Spritze) zum Teilnahmezeitpunkt bestätigen, um einen konstanten Hormonspiegel und damit eine Vergleichbarkeit der weiblichen Teilnehmerinnen sicherzustellen, da die Zyklusphase und der Östrogenspiegel nachweisliche Auswirkungen auf die Konditionierung und Extinktion haben (Milad et al. 2006, Stockhorst et al. 2015). Ausschlusskriterien waren eine vorliegende Schwangerschaft, aktuelle oder vorangegangene neurologische oder psychische Erkrankungen, intrakranielle Metallimplantation (z. B. Aneurysma-Clips), die Einnahme zentral wirksamer Medikamente, Tinnitus, Hörsturz oder das Vorhandensein eines Herzschrittmachers oder Cochlea-Implantats. Die Ein- und Ausschlusskriterien wurden anhand eines Fragebogens abgefragt.

Vor Beginn der Messung wurde eine zufällige Einteilung der Probanden in zwei Gruppen vorgenommen: bei einer Gruppe wurde eine echte Stimulation mit tDCS durchgeführt, bei der anderen Gruppe eine Placebo-Stimulation. Die Einteilung erfolgte randomisiert und doppelblind, d. h. weder der Proband noch die Versuchsleiterin kannten die Gruppenzugehörigkeit. Umgesetzt wurde dies durch Eingabe eines fünfstelligen Codes aus einer Randomisierungsliste in das tDCS-Gerät, welches dann automatisch entweder die Verum- oder die Placebo-Stimulation auslöste.

Für die weiteren Analysen sollten nur die Versuchspersonen untersucht werden, bei denen die Konditionierung erfolgreich war, um anschließend die Extinktion beurteilen zu können. Man kann davon ausgehen, dass die Extinktion nur bei einer vorher erfolgten Konditionierung sinnvoll beurteilt werden kann. Als Voraussetzung für eine erfolgreiche Konditionierung wurden Versuchspersonen ausgewählt, die auf CS+ in der Akquisitionsphase höhere Hautleitfähigkeitswerte zeigten als in den letzten beiden Phasen der Habituation (Phasen 3 und 4). Somit konnten 28 Personen für die weiteren Analysen ausgewählt werden.

In Gruppe 1 ( $n = 13$ ) befanden sich die Probanden, die eine wirkliche Stimulation erhielten (tDCS-verum). In dieser Gruppe waren 7 weibliche und 6 männliche Versuchspersonen. In Gruppe 2 ( $n = 15$ ) befanden sich die Probanden, die eine Placebo-Stimulation (tDCS-sham) erhielten. In dieser Gruppe waren 9 weibliche und 6 männliche Versuchspersonen.

Im Folgenden soll die Stichprobe statistisch näher analysiert werden, dabei wurde das Signifikanzniveau auf 5 % festgelegt.

In der untersuchten Stichprobe zeigte sich eine gleiche Geschlechterverteilung für beide Gruppen ( $\chi^2(1, n = 28) = 0.11; p = 0.743$ ).

Beide Gruppen (tDCS-verum und tDCS-sham) unterschieden sich nicht signifikant in Alter ( $t[17.8] = -1.00; p = 0.331$ ), ADS-K ( $t[26] = -0.49; p = 0.627$ ), ASI-3 ( $t[26] = -0.57; p = 0.572$ ) und STAI-X2-Wert ( $t[26] = -0.36; p = 0.722$ ).

Für die vor und nach dem Experiment erhobenen Fragebögen STAI-X1 zeigten sich in der ANOVA mit Messwertwiederholung keine signifikanten Interaktionseffekte mit der Gruppe (Zeit\*Gruppe:  $F[1, 26] = 0.32; p = 0.572$ ). Für den PANAS-Fragebogen, der in negativen und positive Emotionen eingeteilt ist, zeigten sich ebenso keine Interaktionseffekte mit der Gruppe (Zeit\*Emotion\*Gruppe:  $F[1, 26] = 0.43; p = 0.514$ ).

Die biographischen Daten und die Ergebnisse der psychologischen Fragebögen der beiden Gruppen sind in Tabelle 1 dargestellt.



Tabelle 1: Biographische Daten und Ergebnisse der psychologischen Fragebögen der beiden Versuchsgruppen im Vergleich ( $M$  = Mittelwert,  $SD$  = Standardabweichung,  $t$  = T-Wert,  $p$  = p-Wert, GAS = Gesamtwert ASI, BSM = Bedenken somatisch, BSZ = Bedenken sozial, BKO = Bedenken kognitiv)

			sham (n = 15)		verum (n = 13)		Statistik	
			$M$	$SD$	$M$	$SD$	$t$	$p$
Alter			22.93	2.12	24.15	3.93	-1.00	0.33
BMI			21.12	2.63	22.03	2.26	-0.98	0.34
ADS-K			7.67	4.37	8.54	5.03	-0.49	0.63
ASI-3	GAS		18.20	8.32	20.31	11.12	-0.57	0.57
	BSM		5.47	3.94	6.00	3.19	-0.39	0.70
	BSZ		8.07	2.52	9.46	4.29	-1.07	0.30
	BKO		4.67	3.54	4.85	4.95	-0.11	0.91
STAI-X2			35.00	6.79	36.15	10.05	-0.36	0.72
PANAS	positiv	prä	19.47	7.38	18.23	3.98	0.54	0.59
		post	16.53	6.40	16.69	5.44	-0.07	0.95
	negativ	prä	1.47	1.77	2.08	2.99	-0.67	0.51
		post	2.00	1.81	2.62	2.47	-0.76	0.46
STAI-X1		prä	33.73	3.08	33.46	8.71	0.11	0.92
		post	35.27	7.19	36.46	9.42	-0.38	0.71

## 2.2 Fragebögen

### 2.2.1 Biographischer Fragebogen

Nach Erhalt des schriftlichen Einverständnisses füllten die Versuchspersonen zunächst einen biographischen Fragenbogen mit Angaben zu Alter, Körpergröße und Körpergewicht, Geschlecht, Händigkeit, Schulabschluss, Familienstand, Berufsausbildung, ggf. Studienfach und derzeitiger Tätigkeit aus.

### 2.2.2 Edinburgh Inventory of Handedness (EIH)

Um die Händigkeit der Probanden zu überprüfen, wurde der von Oldfield entwickelte Edinburgh Inventory of Handedness verwendet (Oldfield 1971). Die Probanden stufen darin zehn alltägliche Tätigkeiten (Schreiben, Schneiden, Werfen etc.) danach ein, welche Hand sie für die Tätigkeit benutzen und markieren dies mit „+“. Wenn die Präferenz so stark ist, dass niemals versucht wird, die andere Hand zu nutzen, wird dies mit „++“ gekennzeichnet. Bei der Auswertung wurden die „+“-Angaben beider Hände getrennt

summiert und ein Quotient aus rechter Hand und Summe beider Hände gebildet. Für das Vorliegen von Rechtshändigkeit werden Werte dieses Quotienten von  $> 0,5$  erwartet.

### **2.2.3 Angstsensitivitäts-Index-3 (ASI-3)**

Die Angstsensitivität der Probanden wurde mit der deutschen Version des Angstsensitivitäts-Index-3 (Taylor et al. 2007, Kemper et al. 2009) überprüft. Das Modell der Angstsensitivität geht auf Steven Reiss zurück (Reiss 1991) und beschreibt die Furcht vor Angstsymptomen wie Zittern, Schwitzen, schneller Herzschlag und Übelkeit. Diese körperlichen Reaktionen auf eine Angstsituation, die durch eine sympathische Aktivierung entstehen, werden von Personen mit hoher Angstsensitivität als bedrohlich empfunden. Der ASI-3 ist eine Selbstbeurteilungsskala mit 18 Items, von denen je sechs den Kategorien sozialen, körperlichen und kognitiven Bedenken zugeordnet werden können. Die Beurteilung der Aussagen erfolgt anhand einer fünfstufigen Skala (von 0 = *stimme gar nicht zu*, bis 4 = *stimme völlig zu*). Durch Aufsummieren der Einzelwerte kann ein Summenwert zwischen 0 und 72 Punkten gebildet (Gesamtwert = GAS) werden. Es können dabei folgende Unterkategorien unterschieden werden: somatische Bedenken (ASI-BSM), soziale Bedenken (ASI-BSZ) und kognitive Bedenken (ASI-BKO).

### **2.2.4 Allgemeine Depressionsskala (ADS-K)**

Um eine mögliche depressive Symptomatik der Probanden auszuschließen, wurde die Allgemeine Depressionsskala in ihrer Kurzform verwendet (Hautzinger et al. 2012). Die ADS-K entspricht einer Selbsteinschätzungsskala mit 15 Items, in der depressive Symptome während der letzten Woche abgefragt werden, wie z. B. Traurigkeit, Antriebslosigkeit und körperliche Symptome wie Schlaflosigkeit. Diese werden von den Probanden auf einer vierstufigen Skala von 0 = *selten* bis 3 = *meistens* bewertet. Beim Aufsummieren der Einzelwerte werden zwei positiv formulierte Aussagen (9 und 12) umgepolt. Als Summenwerte können Werte zwischen 0 und 45 erreicht werden, ab einem Wert von über 18 kann von einer depressiven Stimmungslage der Probanden ausgegangen werden (Lehr et al. 2008). Alle in die Studie aufgenommen Probanden hatten einen Wert unter 18.

### **2.2.5 State-Trait-Angstinventar (STAI)**

Zur Erfassung der Ängstlichkeit der Probanden wurde neben dem ASI-3 noch das State-Trait-Angstinventar (STAI) nach Laux (Laux et al. 1981) verwendet (Originalversion von Spielberger 1970). Das STAI liegt in zwei verschiedenen Skalen vor: die State-Skala (X1), die die momentane, situationsabhängige Ängstlichkeit der Probanden untersucht und die Trait-Skala (X2), die eine grundsätzliche, situationsunabhängige Ängstlichkeit als Persönlichkeitsmerkmal überprüft. Beide Skalen bestehen aus 20 Items, die auf einer vierstufigen Skala bewertet werden. Bei der Skala X1 (State) reicht die Skala von 1 = *überhaupt nicht* bis 4 = *sehr*, bei der Skala X2 (Trait) von 1 = *fast nie* bis 4 = *fast immer*. In beiden Skalen können Summenwerte zwischen 20 und 80 Punkten erreicht werden.

### **2.2.6 Positive and Negative Affect Schedule (PANAS)**

Der Positive and Negative Affect Schedule (PANAS) wurde hier in der deutschen Übersetzung des Originals nach Watson verwendet (Watson et al. 1988, Krohne et al. 1996). Der PANAS enthält 20 Items, davon zehn positiv formulierte (z. B. aktiv, interessiert, stark, stolz) und zehn negativ formulierte Items (z. B. erschrocken, verärgert, bekümmert, nervös), die auf einer fünfstufigen Skala von 0 = *ganz wenig* bis 4 = *äußerst* bewertet werden. Für die Auswertung werden die Werte für positive und negative Items getrennt summiert. Der PANAS wurde von den Probanden sowohl direkt vor Beginn des Experiments als auch direkt nach Ende des Experiments ausgefüllt.

## **2.3 Versuchsaufbau**

Der Versuch fand in den Laborräumen der Psychiatrie der Universitätsklinik Würzburg statt. Am Tag des Versuchs wurden die Versuchspersonen gebeten, auf Schminke und fetthaltige Cremes im Gesicht und an den Händen zu verzichten. Die Probanden wurden in eine schalldichte und abgedunkelte Kabine geführt, wo sie im Abstand von ca. 1 m vor einem Bildschirm Platz nahmen.

Nach Ausfüllen der Einverständniserklärung und der Fragebögen (EIH, ASI-3, ADS-K und STAI-X2) wurden alle Elektroden (tDCS, Startle und Hautleitfähigkeit) wie in den Kapiteln 2.4.3, 2.5.1 und 2.6.1 beschrieben angebracht und auf ihren Widerstand geprüft. Die

Hautleitfähigkeitsamplitude wurde durch ein Atemmanöver, die Startle-Amplitude durch willkürliches Blinzeln des Probanden überprüft. Die Versuchspersonen füllten den Fragebogen PANAS und STAI-X1 direkt vor Beginn der Messungen aus.

Unmittelbar vor Beginn der Messung wurden außerdem die Temperatur und Luftfeuchtigkeit in der Kabine gemessen und notiert und die Probanden erhielten Informationen zum genauen Versuchsablauf (Bilder und Geräusche werden abgespielt, nach ca. 15 Minuten wird die Stimulation eingeschaltet) und wurden aufgefordert, während des gesamten Versuchs möglichst ruhig sitzen zu bleiben und auf den Bildschirm zu schauen.

Die Kabinentür wurde schalldicht verschlossen und das Paradigma und die Messung wurden von außerhalb der Kabine gestartet und überwacht. Zunächst fanden für ca. 15 Minuten die Habituation an das Startle-Geräusch, die Habituation an die Bilder und die Konditionierung (Akquisition) statt, darauf folgte eine zehnminütige Ruhestimulation mit tDCS. Danach startete die ca. zehnminütige Extinktion, währenddessen wurde die Stimulation weiterhin durchgeführt. Nach jeder Phase (Habituation, Akquisition und Extinktion) wurden die Probanden aufgefordert, die Bilder dahingehend zu bewerten, wie angenehm (Valenz) und aufregend (Arousal) sie diese persönlich empfinden. Eine Darstellung des Versuchsablaufs findet sich in Abbildung 2.

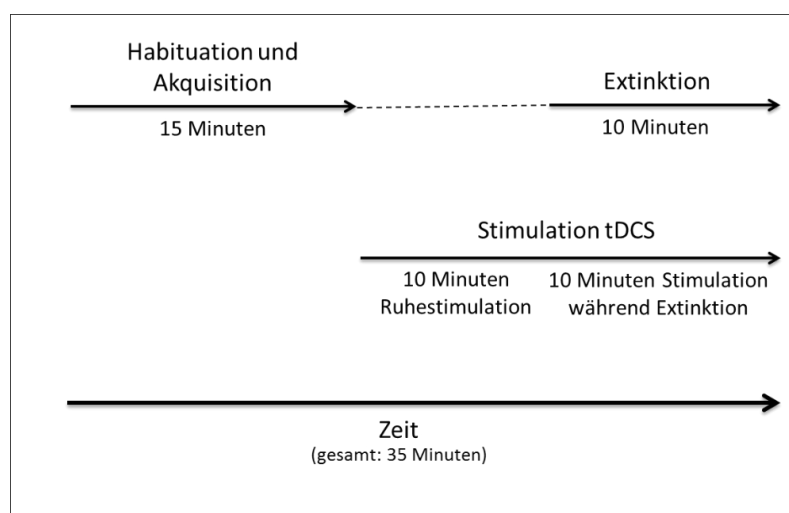


Abbildung 2: Darstellung des Versuchsablaufs und der Stimulationsdauer

Die tDCS-Stimulation wurde im Rahmen eines doppelblinden placebo-kontrollierten randomisierten Aufbaus durchgeführt. Die Personen wurden zufällig entweder der Verum-Gruppe oder der Sham-Gruppe zugeteilt. Durch die Eingabe eines Codes in das tDCS-Gerät wurde entweder die Sham- oder die wirkliche Stimulation ausgelöst, sodass eine Verblindung der Studienleiterin sichergestellt wurde. Die Probanden können eine Sham-Stimulation in der Regel nicht signifikant von einer Placebo-Stimulation unterscheiden, da bei beiden Gruppen anfangs ein leichtes Kribbeln auf der Kopfhaut auftritt (Gandiga et al. 2006).

Nach der Messung füllten die Probanden noch einmal PANAS und STAI-X1 aus und wurden dazu befragt, ob sie glaubten, eine echte Stimulation oder eine Placebo-Stimulation erhalten zu haben.

## **2.4 Transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS)**

### **2.4.1 Geräteeinstellung**

Für die Stimulation wurde der DC-Stimulator von der Firma NeuroConn (Ilmenau, Deutschland) verwendet. Das Gerät wurde für den Versuch im Setting B (Single mode) genutzt und es wurde ein konstanter Strom von 2 mA über einen Zeitraum von 20 Minuten appliziert (zehn Minuten Ruhestimulation und zehn Minuten Stimulation während Extinktion). Der maximale Widerstand wurde auf 15 k $\Omega$  festgelegt, wobei im Versuch Werte < 5 k $\Omega$  angestrebt und erreicht wurden. Die Widerstände wurden während der gesamten Zeit von außerhalb der Kabine überwacht. Die Fade-in und Fade-out-Zeit betrug jeweils 10 Sekunden, sodass der Strom zu Beginn der Stimulation zunächst stetig über 10 Sekunden anstieg und am Ende der Stimulation wieder stetig über 10 Sekunden abnahm. So konnten Missempfindungen bei den Probanden minimiert werden.

### **2.4.2 Verblindung**

Die vorgenommenen Einstellungen waren in beiden Gruppen identisch, bei der Placebo-Stimulation wurde die Stimulation identisch begonnen, jedoch wurde bei der Placebo-Stimulation unmittelbar nach 10 Sekunden die Stromstärke wieder reduziert, sodass es in dieser Gruppe nicht zu Effekten der tDCS-Stimulation auf neuronale Abläufe kam. Dies

hatte den Effekt, dass alle Probanden zu Anfang gleichermaßen ein Kribbeln an der Kopfhaut als typische Begleiterscheinung des Beginns der tDCS-Stimulation spürten.

Die Verblindung der in der vorliegenden Studie untersuchten Probanden ( $n = 28$ ) wurde mithilfe einer Kreuztabelle und eines Chi<sup>2</sup>-Tests überprüft. In der sham-Gruppe ( $n = 15$ ) zeigte sich eine homogene Aufteilung: 7 Probanden glaubten, dass sie eine Placebo-Stimulation erhalten hatten und 8 Probanden glaubten, wirklich stimuliert worden zu sein. In der verum-Gruppe zeigte sich jedoch, dass alle ( $n = 13$ ) Probanden glaubten, eine wirkliche Stimulation erhalten zu haben (siehe dazu Tabelle 2). Der Chi<sup>2</sup>-Test wurde signifikant ( $\chi^2(1, n=28) = 8.09; p = 0.004$ ).

Tabelle 2: Übersicht über den Erfolg der Verblindung in beiden Versuchsgruppen (dargestellt ist die Anzahl der Personen  $n$ )

		Glaube, die wahre Stimulation erhalten zu haben		
		nein	ja	Gesamt
Gruppe	sham	7	8	15
	verum	0	13	13
	Gesamt	7	21	28

### 2.4.3 Elektrodenpositionierung

Um den dorsolateralen präfrontalen Kortex zu stimulieren und dadurch eine Aktivierung im ventromedialen präfrontalen Kortex zu erzielen, wie von Nakamura und Kollegen postuliert (Nakamura-Palacios et al. 2016), wurden die tDCS-Elektroden an den Elektrodenpositionen F3 und F4 gemäß des „International 10-20 System für die Positionierung von EEG-Elektroden“ angebracht (Herwig et al. 2003). Dabei wurde die Kathode über der Position F3 (links) angebracht, die Anode über der Position F4 (rechts), siehe Abbildung 3. Ermittelt wurden die Positionen durch Messungen des Nasion-Inion-Abstands und des Kopfumfangs. Bevor die tDCS-Elektroden (Gummielektroden, 5 cm x 7 cm,

35 cm<sup>2</sup>) angebracht wurden, wurden die entsprechenden Stellen mit Nuprep-Paste (Firma Weaver) entfettet und etwas aufgeraut, um den Widerstand während der Stimulation möglichst gering zu halten. Dann wurden die Elektroden ca. 5 mm dick mit Ten20-Paste (Firma Weaver) bestrichen, auf den entsprechenden Positionen angebracht und mit einem Gummiband fixiert, um ein Verrutschen während der Stimulation zu verhindern.

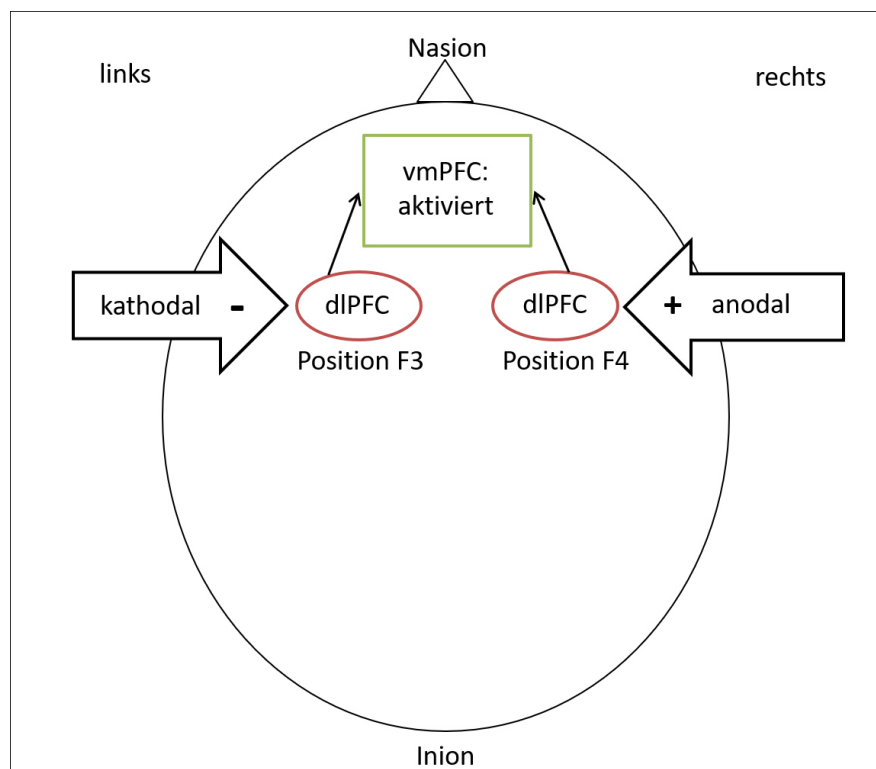


Abbildung 3: Darstellung der Position der tDCS-Elektroden, der Stimulationspolarität und der erwarteten Wirkung auf den vmPFC (Blick von oben auf den Schädel, das Gesicht befindet sich dabei oben im Bild)

## 2.5 Startle

### 2.5.1 Messung

Der Startle-Reflex (von englisch *to startle*: erschrecken) bezeichnet ein Zusammenspiel von verschiedenen körperlichen Reaktionen, z. B. Flexionsbewegungen, schnellerer Herzschlag und Lidschluss auf ein Schrecksignal (Davis et al. 1997, Hamm et al. 1997, Hamm et al. 2005). Dieses Phänomen wurde erstmals von Landis & Hunt 1939 beschrieben und soll den Organismus vor potentiellen Gefahren schützen (Landis et al. 1939). In experimentellen Anordnungen, wie auch in der vorliegenden Arbeit, kann der Startle-Reflex durch einen Ton ausgelöst werden (z. B. durch ein weißes Rauschen). Da der Lidschluss-Reflex relativ leicht durch Oberflächen-Elektroden auf dem M. orbicularis oculi gemessen werden kann, wird heutzutage meist dieses Verfahren als Messung des Startle-Reflexes verwendet (Blumenthal et al. 2005). Beeinflusst wird die Amplitude der gemessenen Startle-Antwort durch Emotionen und psychische Aktivierung. So zeigten sich beispielsweise erhöhte Startle-Amplituden beim Betrachten von negativen Bildern und erniedrigte Amplituden beim Betrachten von positiven Bildern (Vrana et al. 1988). Dass die Startle-Amplitude auch durch ängstliche Zustände der Probanden erhöht ist, konnte u. a. von Davis und Kollegen belegt werden (Davis et al. 1997). In diesem Zusammenhang spricht man vom furchtpotenzierten Startle-Reflex (fear-potentiated startle = FPS).

Um den Lidschluss-Reflex als Komponente des Startle-Reflex bei den Probanden zu messen, wurden drei 5 mm Silber/Silberchlorid-Oberflächenelektroden (Firma Klaus Schuler GmbH) verwendet, die das Elektromyogramm (EMG) des linken M. orbicularis oculi aufzeichneten. Zwei der Elektroden wurden ca. 1 cm unterhalb des äußeren Lidwinkels des linken Auges nebeneinander angebracht (siehe Abbildung 4), nachdem auch hier die Haut vorher vorsichtig mit Nuprep-Paste gereinigt wurde. Dabei wurde die positive Elektrode lateral, die negative Elektrode medial angebracht. Die Ground-Elektrode wurde nach Reinigung der Haut am Nasion (am weitesten anterior gelegener Punkt der Sutura nasofrontalis) angebracht. Zur sicheren Fixierung der Startle-Elektroden wurden diese mit Kleberingen an der Haut fixiert. Alle drei Elektroden wurden mit Electrode Cream (Firma GE Medical Systems Information Technologies) gefüllt. Die Widerstände



wurden auf Werte  $< 5 \text{ k}\Omega$  überprüft. Waren die Widerstände zu hoch, wurde die Haut erneut gereinigt und die Elektroden erneut angebracht. Außerdem wurde überprüft, ob durch willkürlichen Lidschluss der Probanden ein gut sichtbares Signal abgeleitet wurde.

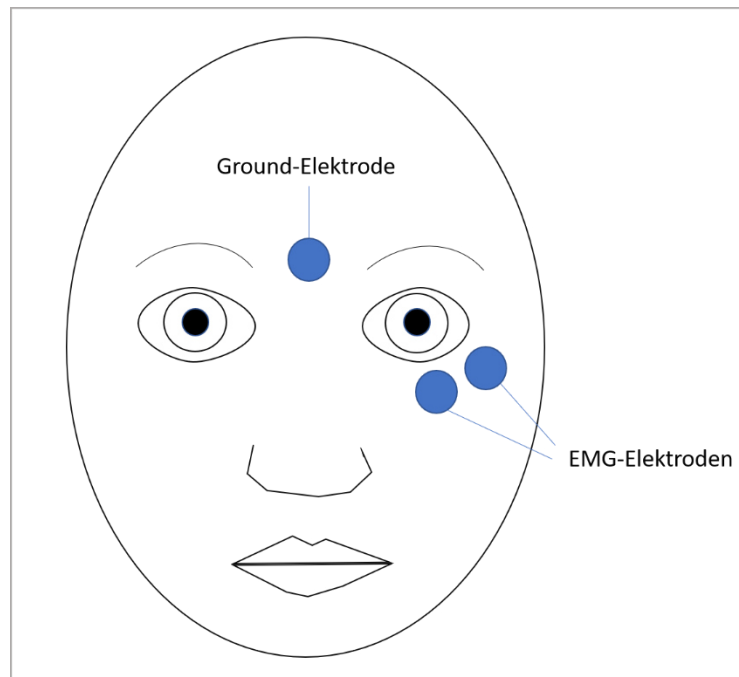


Abbildung 4: Darstellung der Position der Startle-Elektroden

### 2.5.2 Auswertung

Von der Auswertung der Startle-Daten wurden aus der Stichprobe ( $n = 28$ ) alle Personen ausgeschlossen, die mehr als 15 Null-Antworten auf den Startle-Reiz im gesamten Experiment aufwiesen (entspricht Mittelwert aller Personen + zwei Standardabweichungen). Es konnten des Weiteren nur Personen in die Auswertung eingehen, die in jeder Experimentalphase (Habituation, Akquisition und Extinktion) mindestens zwei messbare Startle-Antworten aufwiesen. Somit konnten die Daten von 24 Personen in die Startle-Auswertung eingehen (12 in der sham-tDCS-Gruppe und 12 in der realen tDCS-Gruppe).

Die Aufzeichnung der Startle-Antworten erfolgte mit dem BrainVision Recorder (Brain Products GmbH, München), die Auswertung mit dem BrainVision Analyzer (Brain Products GmbH, München). Dabei wurde ein Hochpass-Filter von 28 Hz und ein Tiefpass-Filter von 499 Hz angewendet. Die Startle-Antworten wurden definiert als Peak in einem Zeitfenster von 20 -200 ms nach Beginn des Startle-Geräuschs. Nicht in die Auswertung gingen Antworten ein, bei denen bis zu 50 ms vor Beginn des Startle-Geräuschs ein Artefakt (z. B. durch Blinzeln) zu sehen war. Die Artefakt-Korrektur erfolgte per Hand für jeden einzelnen Peak. Außerdem wurden nur Antworten > 5 µV als valide Antworten gewertet, da kleinere Ausschläge auch durch unwillkürliche Augenbewegungen ausgelöst werden können und kein Blinzeln abbilden. Anschließend wurde eine Normierung der Startle-Daten durchgeführt, indem alle Antworten nach der folgenden Formel berechnet wurden:

$$50 + 10 \left( \frac{\text{Amplitude der Startleantwort} - M (\text{alle Antworten der Person})}{SD (\text{alle Antworten der Person})} \right)$$

## 2.6 Hautleitfähigkeit

### 2.6.1 Messung

Die Hautleitfähigkeit (Skin conductance response= SCR) ist ein sensibler psychophysiologischer Parameter, der die sympathische Aktivierung widerspiegelt, die beispielsweise bei einer Furchtreaktion entsteht (Fusar-Poli et al. 2009, Boucsein et al. 2012). Eine erhöhte sympathische Aktivität führt über eine rein sympathische Innervation der ekkri- nen Schweißdrüsen zu einer verstärkten Schweißsekretion, die in einer messbaren Stei- gerung der Hautleitfähigkeit resultiert (Critchley 2002). Die Messung der Hautleitfähig- keit erfolgt meist durch zwei Elektroden an der Handinnenfläche, da hier die Dichte der Schweißdrüsen besonders hoch ist (Critchley 2002). Durch Anlegen einer konstanten Spannung werden Potentialänderungen messbar, welche durch vermehrte

Schweißsekretion entstehen und mit einer Latenzzeit von 1 - 6 Sekunden nach dem Stimulus auftreten (Winkler et al. 2011, Boucsein et al. 2012). Aufgrund der Rückschlüsse auf die sympathische Aktivierung wird die Hautleitfähigkeitsmessung häufig bei Furchtkonditionierungsexperimenten verwendet (Staib et al. 2015).

Um die Hautleitfähigkeit der Probanden zu messen, wurden 5 mm Silber/Silberchlorid-Oberflächenelektroden (Firma Klaus Schuler GmbH) an Thenar und Hypothenar der linken (nicht-dominanten) Hand angebracht. Die Probanden wurden aufgefordert, einige Stunden vor Beginn des Versuchs keine Cremes und keine Seife zu verwenden und wuschen sich die Hände kurz vor Beginn der Messung mit warmem Wasser ohne Seife. Die Elektroden wurden ohne Kleberinge angebracht und mit TD-246 Isotonic Electrolyte Paste (Firma EASYCAP GmbH) gefüllt. Fixiert wurden die Elektroden mit medizinischem Pflaster der Firma 3M. Eine Überprüfung der funktionierenden Messung der Hautleitfähigkeit wurde anhand eines Atemmanövers durchgeführt. Dabei wurden die Probanden aufgefordert, schnell tief ein- und auszuatmen, wodurch ein Ausschlag der Hautleitfähigkeitskurve erreicht werden konnte. Bei Beeinträchtigung der Hautleitfähigkeit durch kalte Hände wurde eine Wärmflasche unter die Hand gelegt und dort während des gesamten Versuchs belassen, dies war bei  $n = 3$  Probanden nötig.

### **2.6.2 Auswertung**

Die Aufzeichnung der Hautleitfähigkeit erfolgte mit dem BrainVision Recorder (Brain Products GmbH, München). Bei der Auswertung mit dem BrainVision Analyzer (Brain Products GmbH, München) wurde in einem Zeitfenster von 1 - 5 Sekunden nach Stimulus-Onset die Amplitude des Peaks in Bezug zur Baseline gemessen. Alle Antworten, die eine Amplitude  $< 0,02 \mu\text{S}$  aufwiesen, wurden als Nullreaktion gewertet. Alle Personen, die auf den unkonditionierten Stimulus (Schrei) in mehr als 2/3 der Fälle eine Nullreaktion zeigten, wurden von der weiteren Auswertung ausgeschlossen, da man hier davon ausgehen kann, dass es sich um sog. Non-Responder handelt ( $n = 4$ ). Alle SCR-Daten wurden logtransformiert ( $\log_{10}(\text{SCR} + 1)$ ) und somit normiert. Außerdem wurden die Daten durch eine „range-correction“ vergleichbar gemacht, indem für jede Versuchsperson jeder einzelne Wert durch den persönlichen range ( $\text{SCR}_{\text{max}} - \text{SCR}_{\text{min}}$ ) dividiert wurde. Bei der Extinktion wurde die erste Reaktion von der Auswertung ausgeschlossen,

da man davon ausgehen kann, dass es sich bei dieser um eine Orientierungsreaktion nach der zehnmütigen Stimulationszeit handelt und noch keine Extinktion stattgefunden hat.

## **2.7 Stimuli**

### **2.7.1 Bilder**

Als visuelle Stimuli wurden im vorliegenden Experiment zwei männliche Gesichter verwendet: ein rothaariges und ein braunhaariges männliches, neutrales Gesicht aus der Datenbank „NimStim Set of Facial Expression“ (Tottenham et al. 2009), im Folgenden als CS1 und CS2 bezeichnet. Die Bilder wurden in einer Größe von 13,5 cm x 18,5 cm auf einem Bildschirm in 1 m Abstand für jeweils sechs Sekunden gezeigt.

### **2.7.2 Töne**

Die verwendeten akustischen Signale wurden von einer externen Soundkarte (Terratec, DMX 6 Fire 2 USB) produziert und über In-Ear Kopfhörer dargeboten (Firma natus).

Als Startle-Reiz wurde ein 50 ms andauerndes „weißes Rauschen“ verwendet. Dieser auditive Stimulus wurde in einer Lautstärke von 95 dB über die Kopfhörer dargeboten. Der Startle-Reiz begann entweder 3500 ms, 3900 ms oder 4200 ms nach Beginn der Bildarbitung.

Als unconditionierter Stimulus (UCS) wurde ein weiblicher Schrei aus der internationalen Datenbank „Affective Digitized Sounds“ (IADS) (Bradley et al. 1999) adaptiert verwendet und folgte auf das als CS+ ausgewählte Gesicht. Dieser aversive Stimulus wurde mit einer Lautstärke von 94.8 dB abgespielt. Der Schrei wurde immer 4620 ms nach Beginn der Bildarbitung abgespielt.

### **2.7.3 Ablauf des Paradigmas**

#### **2.7.3.1 *Habituation an Startle-Reiz***

Zu Beginn des Paradigmas wurde sechsmal der Startle-Ton abgespielt. Dies diente der Gewöhnung der Probanden an den Ton, um die ersten Messungen mit visuellen Stimuli

nicht zu verfälschen. Während der Darbietung des Tons wurde ein weißes Fixierkreuz auf dem Bildschirm gezeigt.

### 2.7.3.2 *Habituation an visuelle Stimuli*

Während dieser Phase wurden beide Gesichter je achtmal gezeigt, davon wurde je viermal bei CS1 und viermal bei CS2 ein Startle-Reiz abgespielt, während das Bild gezeigt wurde. Zweimal gab es einen Startle-Reiz während des ISI (Interstimulus-Intervall). In einem nachfolgenden Rating wurden die Probanden aufgefordert, beide Gesichter hinsichtlich Valenz („wie angenehm empfinden Sie das Gesicht?“) und Arousal („wie aufregend finden Sie das Gesicht?“) auf einer Skala von 1 - 9 zu bewerten (siehe Abbildung 5).

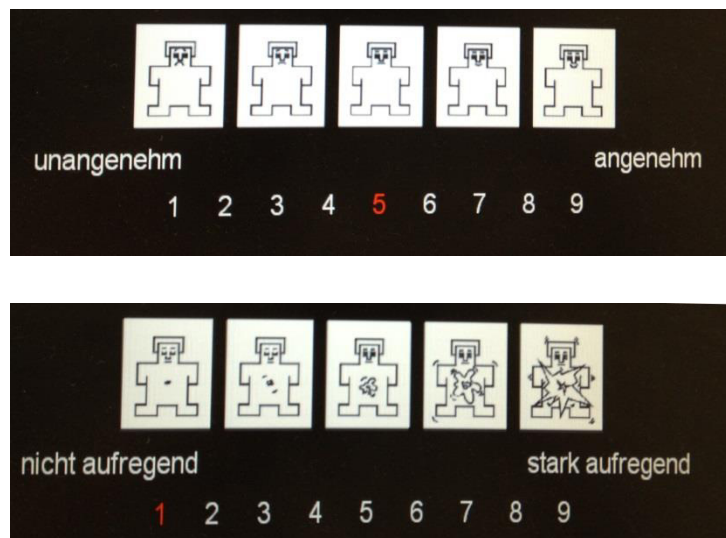


Abbildung 5: Darstellung der im Experiment verwendeten Rating-Skala, oben für Valenz, unten für Arousal

### 2.7.3.3 *Akquisition*

Die Akquisition hatte zum Ziel, eine Furchtreaktion zu konditionieren. Dafür war sie in zwei Phasen geteilt. Während jeder Phase wurde jedes Bild achtmal gezeigt, davon je viermal mit einem Startle-Reiz. Es gab zwei Versionen des Paradigmas, in Version 1 wurde das Gesicht des rothaarigen Mannes mit einem Schrei gekoppelt und wurde damit zum CS+, während bei Version 2 das Bild des braunhaarigen Mannes zu CS+ wurde.

Auf CS+ folgte nun in jeder Experimentalphase sechsmal der unconditionierte Stimulus (Schrei), was einer Verstärkungsrate von 75 % entspricht (bei 6 von 8 Präsentationen von CS+ wurde der Schrei abgespielt). Wie in der Habituations-Phase wurde auch hier zweimal ein Startle-Reiz in der ISI-Phase dargeboten. Nach Durchlaufen der ersten Phase erfolgte erneut ein Rating beider Bilder zu Valenz und Arousal, danach wurde die zweite Phase gestartet, die identisch zur ersten Phase verlief. Nach dem zweiten Rating wurde noch eine Frage zum Kontingenzbewusstsein gestellt („Trat der Schrei zusammen mit einem Gesicht auf? Wenn ja, mit welchem?“). Nach der zweiten Akquisitionsphase folgte die zehnminütige Ruhestimulation.

#### **2.7.3.4 Extinktion**

Auch die Extinktion erfolgte in zwei identischen Phasen. In jeder Phase wurde jedes Bild achtmal gezeigt, in der Hälfte der Fälle wurde dies mit einem Startle-Reiz gepaart. Auch hier erfolgten zwei Startle-Reize während des ISI. Ein Schrei trat nicht mehr auf. Nach jeder Phase erfolgte erneut eine Bewertung beider Bilder auf Valenz und Arousal und es folgte eine Frage nach der subjektiv empfundenen Wahrscheinlichkeit, dass der Schrei erneut auftritt. Nach Durchlaufen der zweiten Extinktionsphase war der Versuch beendet und es wurden noch PANAS und STAI-X1 von den Probanden ausgefüllt.

Ein Überblick über den Ablauf der verschiedenen Experimentalphasen findet sich in Abbildung 6.



Abbildung 6: Überblick über die Experimentalphasen (Habituation, Akquisition und Ex-  
tinktion) und die Darbietung der verschiedenen Stimuli (der Lautsprecher stellt dabei  
den UCS (Schrei) dar).

## 2.8 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Programm IBM SPSS Statistics (Version 23). Berechnet wurden Varianzanalysen (ANOVA) mit Messwiederholung. Im Falle von Sphäritätsverletzungen werden p-Werte berichtet, die nach Greenhouse-Geisser korrigiert wurden. Wenn in der ANOVA signifikante Interaktionen erkannt wurden, wurden anschließend t-Tests bei unabhängigen oder verbundenen Stichproben berechnet. Bei Überprüfung von Häufigkeitsunterschieden werden zweiseitige Signifikanzen berichtet. Das Signifikanzniveau wurde auf 5 % festgelegt.

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Hautleitfähigkeit (skin conductance response = SCR)

##### 3.1.1 Konditionierung

Für die ausgewählte Stichprobe ( $n = 28$ ; siehe Kapitel 2.1), bei der eine Konditionierung (AkqCS+ > Hab34CS+) nachweisbar war, wurde im Folgenden eine ANOVA mit Messwertwiederholung für die Faktoren Zeit (späte Habituation: Trial 3 und 4 und Akquisition), Bedingung (CS+ und CS-) und den Zwischensubjektfaktor Gruppe (tDCS-verum und tDCS-sham) durchgeführt. Es zeigte sich ein signifikanter Haupteffekt Zeit ( $F[1, 26] = 21.94$ ;  $p < 0.001$ ), sowie ein signifikanter Interaktionseffekt Zeit\*Bedingung ( $F[1, 26] = 7.96$ ;  $p = 0.009$ ). Ein signifikanter Interaktionseffekt Zeit\*Bedingung\*Gruppe konnte nicht gefunden werden ( $F[1, 26] = 0.09$ ;  $p = 0.767$ ).

Um die Interaktion zu überprüfen, wurden im Folgenden Post-hoc-T-Tests für verbundene Stichproben durchgeführt. Dazu wurden die Differenzen der SCR-Werte zwischen den verschiedenen Experimentalphasen für CS+ und CS- gebildet, um den Verlauf der SCR-Werte auf die beiden Stimuli über die Zeit zu beurteilen. Zwischen den beiden Differenzen (AkqCS+ - HabCS+ und AkqCS- - HabCS-) zeigte sich ein signifikanter Unterschied ( $t[27] = 2.86$ ;  $p = 0.008$ ), wobei sich CS- über beide Phasen nicht signifikant veränderte ( $t[27] = -1.85$ ;  $p = 0.075$ ) und CS+ in der Akquisition signifikant höhere SCR-Werte auslöste als in der späten Habituation (Trials 3 und 4) ( $t[27] = -7.12$ ;  $p < 0.001$ ), was für eine erfolgreiche Konditionierung spricht.

Daraufhin wurden für beide Phasen (Habituation, Akquisition) jeweils die Werte für CS+ und CS- miteinander in Beziehung gesetzt, dabei wurden wieder die Differenzen miteinander verglichen. Es fand sich zwischen CS+ und CS- in der Akquisition vs. Habituation (AkqCS+ - AkqCS- und HabCS+ - HabCS-) ein signifikanter Unterschied ( $t[27] = -2.86$ ;  $p = 0.008$ ), wobei sich in der späten Habituation kein signifikanter Unterschied zwischen CS+ und CS- zeigte ( $t[27] = 1.71$ ;  $p = 0.100$ ), woraus sich folgern lässt, dass beide Gesichter zu Beginn des Experiments ähnliche SCR-Werte bei den Probanden auslösten. In der



Akquisition unterschieden sich die SCR-Werte zwischen CS+ und CS- signifikant voneinander ( $t[27] = -2.15; p = 0.041$ ), wobei gemittelt über die gesamte Akquisition CS+ (0.19) signifikant höhere Werte auslöste als CS- (0.14).

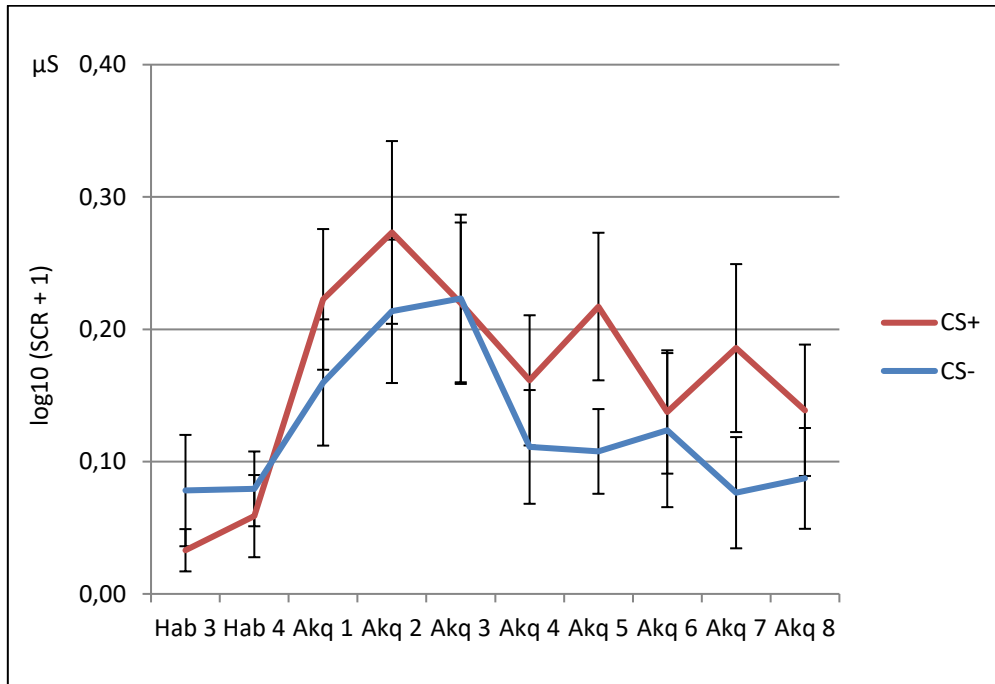


Abbildung 7: Verlauf der gemessenen Hautleitfähigkeitswerte auf CS+ und CS- während später Habituation und Akquisition (dargestellt sind die Mittelwerte mit Standardfehler)

### 3.1.2 Extinktion

Daraufhin sollte überprüft werden, ob die Extinktion in der ausgewählten Stichprobe erfolgreich war und sich in der Hautleitfähigkeit widerspiegelt. In einer ANOVA mit Messwertwiederholung für die Faktoren Zeit (Akquisition, Extinktion) und Bedingung (CS+ und CS-) zeigte sich ein signifikanter Haupteffekt Zeit ( $F[1, 27] = 4.70; p = 0.039$ ), sowie ein signifikanter Interaktionseffekt Zeit\*Bedingung ( $F[1, 27] = 6.41; p = 0.017$ ), wobei bei der Auswertung die erste Antwort der Extinktion aufgrund einer Orientierungsreaktion ausgeklammert wurde.

Um die Interaktion zu überprüfen, wurden wieder Differenzen zwischen Extinktion und Akquisition für CS+ und CS- gebildet, um den Verlauf der SCR-Werte für beide Gruppen zusammen zu untersuchen. Es zeigte sich für diese Differenzen (ExtCS+ - AkqCS+ und ExtCS- - AkqCS-) im Post-Hoc-T-Test für verbundene Stichproben ein signifikanter Unterschied ( $t[27] = -2.53$ ;  $p = 0.017$ ). Für CS- zeigte sich erneut keine signifikante Änderung der SCR-Werte ( $t[27] = -0.15$ ;  $p = 0.881$ ), für CS+ jedoch wurden in der Extinktion signifikant niedrigere SCR-Werte gemessen als in der Akquisition ( $t[27] = 4.29$ ;  $p < 0.001$ ), was eine erfolgreiche Extinktion vermuten lässt.

Für die Differenz zwischen CS+ und CS- für Extinktion vs. Akquisition (ExtCS+ - ExtCS- und AkqCS+ - AkqCS-) fanden sich ebenso signifikante Unterscheide ( $t[27] = -2.53$ ;  $p = 0.017$ ), wobei sich CS+ und CS- in der Extinktion nicht mehr signifikant voneinander unterscheiden ( $t[27] = 1.46$ ;  $p = 0.155$ ) und somit von einer erfolgreichen Extinktion bei diesen Probanden ausgegangen werden kann.

Tabelle 3: Übersicht über die gemessenen Hautleitfähigkeitswerte auf CS+ und CS- in allen Experimentalphasen ( $M$  = Mittelwert,  $SD$  = Standardabweichung,  $t$  = T-Wert,  $p$  = p-Wert)

	CS+		CS-		$t[27]$	$p$
	$M$	$SD$	$M$	$SD$		
Habituation	0.08	0.09	0.08	0.14	1.71	<b>0.100</b>
Akquisition	0.20	0.13	0.14	0.13	-2.15	<b>0.041</b>
Extinktion	0.11	0.10	0.14	0.11	1.46	<b>0.155</b>

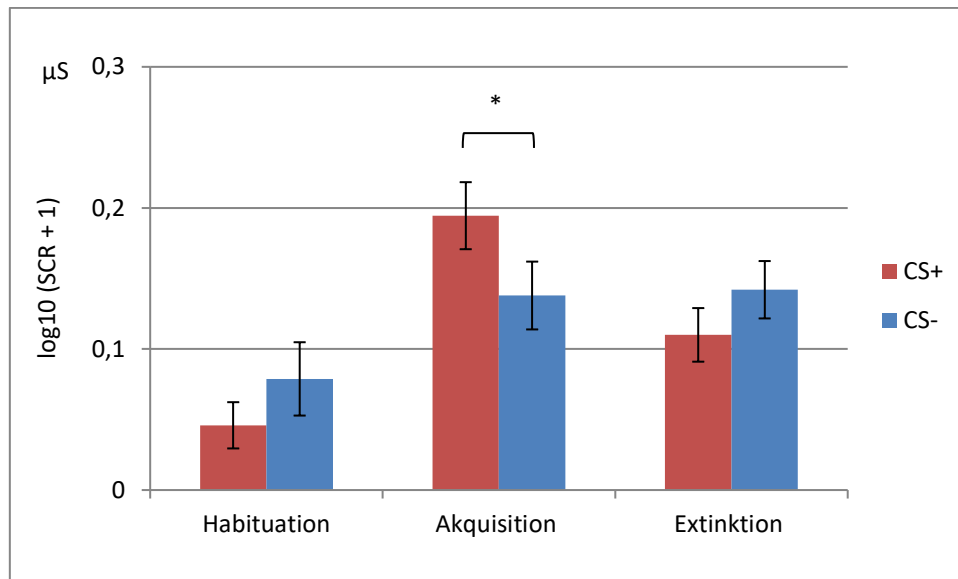


Abbildung 8: Darstellung der gemessenen Hautleitfähigkeitswerte auf CS+ und CS- in den verschiedenen Experimentalphasen. Dargestellt sind Mittelwerte mit Standardfehler. (\*  $p < 0.05$ )

### 3.1.3 Einfluss der tDCS-Stimulation auf die Extinktion

Um die Fragestellung dieser Arbeit zu überprüfen, ob durch die tDCS-Stimulation eine Modulation der Extinktion erzielt werden kann, wurde zunächst eine ANOVA mit Messwertwiederholung für die Faktoren Zeit (späte Akquisition mit Trials 5-8, frühe Extinktion Trials 2-4 und späte Extinktion Trials 5-8), Bedingung (CS+ und CS-) und den Zwischensubjektfaktor Gruppe (tDCS-verum und tDCS-sham) durchgeführt. Dabei wurde die späte Akquisition mit den Trials 5 - 8 ausgewählt, da davon ausgegangen werden kann, dass hier bereits die Konditionierung erfolgt ist. Es zeigte sich ein signifikanter Interaktionseffekt Zeit\*Gruppe ( $F[2, 52] = 3.36; p = 0.043$ ), ein signifikanter Interaktionseffekt Zeit\*Bedingung ( $F[2, 52] = 4.73; p = 0.013$ ) und ein signifikanter Interaktionseffekt Zeit\*Bedingung\*Gruppe ( $F[2, 52] = 3.29; p = 0.045$ ).

Um den Effekt der tDCS-Gruppe auf die Extinktion zu überprüfen, wurde zunächst nur die frühe Extinktion (Trials 2-4) im Vergleich zur Akquisition betrachtet. In einer ANOVA mit Messwertwiederholung für die Faktoren Zeit (späte Akquisition, frühe Extinktion), Bedingung (CS+ und CS-) und dem Zwischensubjektfaktor Gruppe (tDCS-verum und

tDCS-sham) zeigte sich ein signifikanter Interaktionseffekt Zeit\*Bedingung\*Gruppe ( $F[1, 26] = 5.68; p = 0.025$ ).

Diese Interaktion wurde überprüft, indem Differenzen zwischen den beiden Phasen für CS+ und CS- gebildet und zwischen den Gruppen verglichen wurden. Es zeigte sich für die Differenz von CS+ (früheExtCS+ - späteAkqCS+) zwischen beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied ( $t[21.44] = -0.04; p = 0.967$ ). Für CS- jedoch zeigte sich für die Differenz (frühe ExtCS- - späteAkqCS-) ein signifikanter Gruppenunterschied ( $t[20.12] = -2.50; p = 0.021$ ), wobei die Werte für CS- in der realen tDCS-Gruppe stärker anstiegen als in der sham-tDCS-Gruppe (siehe Abbildung 9 und Abbildung 10).

Daraufhin wurden die Differenzen von CS+ und CS- in den beiden Phasen zwischen den Gruppen verglichen. Für die Differenz aus CS+ und CS- in der späten Akquisition (AkqCS+ - AkqCS-) zeigte sich kein signifikanter Gruppenunterschied ( $t[26] = -1.07; p = 0.295$ ). In der frühen Extinktion konnte jedoch ein signifikanter Unterschied der Differenz von CS+ und CS- (früheExtCS+ - früheExtCS-) zwischen der verum- und sham-tDCS-Gruppe festgestellt werden ( $t[26] = 2.15; p = 0.041$ ), wobei CS- in der realen tDCS-Gruppe signifikant höhere Werte (0.24) auslöste als in der sham tDCS-Gruppe (0.06) ( $t[15.79] = -2.68; p = 0.017$ ), siehe Tabelle 4. Daraus lässt sich schließen, dass in der realen tDCS-Gruppe während der Extinktion der eigentlich nicht mit einem Schrei konditionierte Stimulus höhere SCR-Werte auslöste als in der sham-Gruppe.

Tabelle 4: Hautleitfähigkeitswerte während später Akquisition, früher und später Extinktion im Gruppenvergleich ( $M$ =Mittelwert,  $SD$ =Standardabweichung)

	Sham				Verum			
	CS+		CS-		CS+		CS-	
	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>
Akquisition 5-8	0.15	0.17	0.11	0.15	0.19	0.16	0.09	0.12
Extinktion 2-4	0.07	0.11	<b>0.06</b>	0.10	0.11	0.15	<b>0.24</b>	0.23
Extinktion 5-8	0.13	0.12	0.16	0.14	0.13	0.16	0.12	0.12

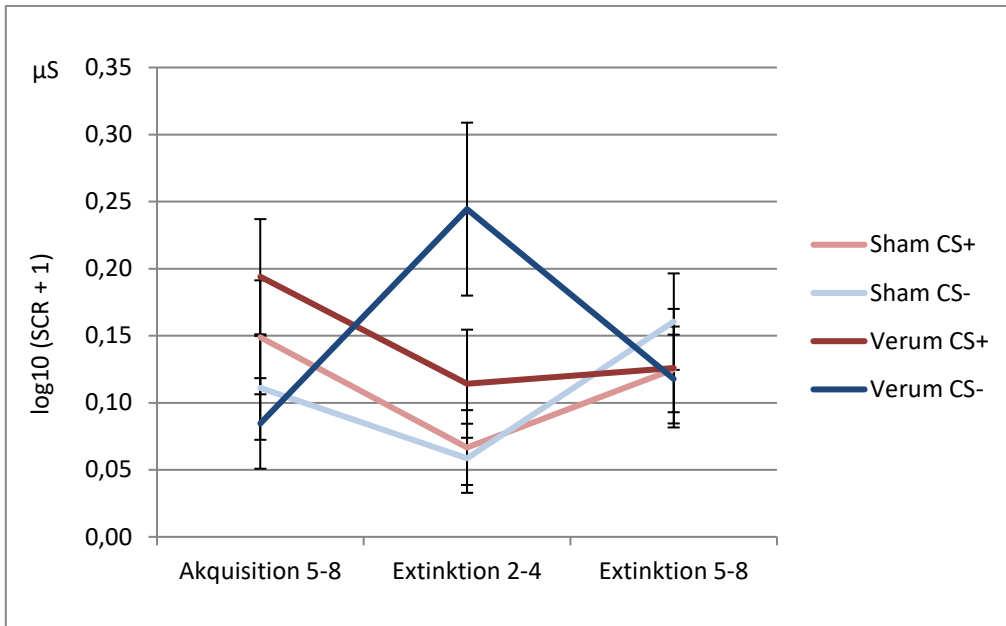


Abbildung 9: Darstellung der gemessenen Hautleitfähigkeitswerte auf CS+ und CS- in der späten Akquisition, der frühen und späten Extinktion im Gruppenvergleich. Dargestellt sind Mittelwerte mit Standardfehler.

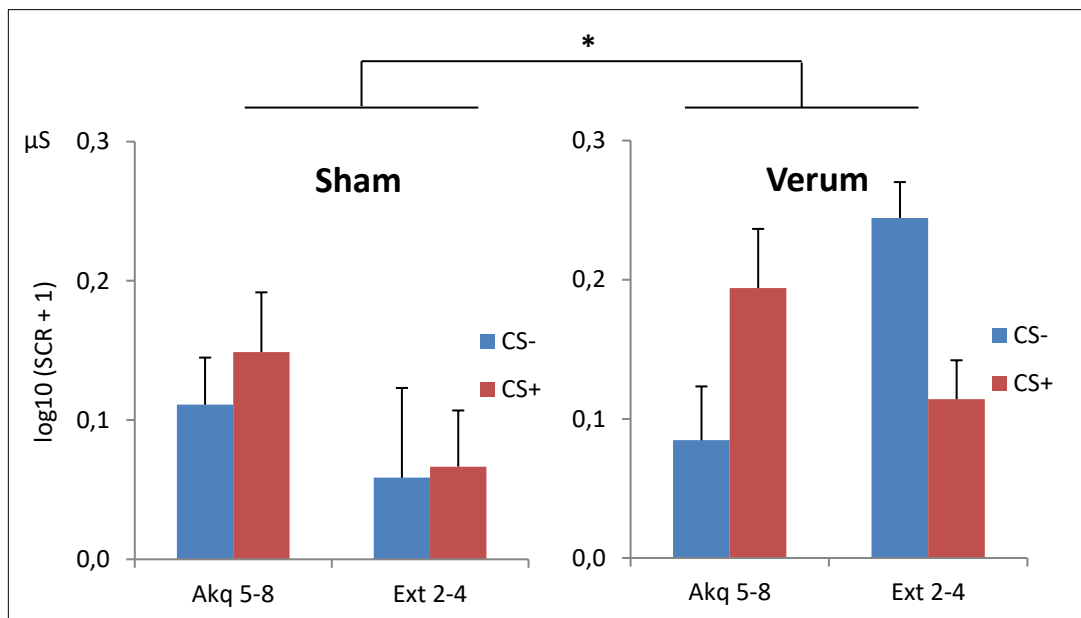


Abbildung 10: Darstellung der Hautleitfähigkeitswerte auf CS+ und CS- in der späten Akquisition und der frühen Extinktion im Vergleich der beiden Gruppen. Dargestellt sind Mittelwerte mit Standardfehler. (\*  $p < 0.05$ )

Bei der Untersuchung der späten Extinktion (Trials 5-8) gab es in der ANOVA mit Messwertwiederholung weder signifikante Haupteffekte für die Faktoren Zeit ( $F[1, 26] = 0.01$ ;  $p = 0.918$ ) und Bedingung ( $F[1, 26] = 0.09$ ;  $p = 0.763$ ), noch signifikante Interaktionseffekte Zeit\*Gruppe ( $F[1, 26] = 1.81$ ;  $p = 0.190$ ), Bedingung\*Gruppe ( $F[1, 26] = 1.68$ ;  $p = 0.206$ ), Zeit\*Bedingung ( $F[1, 26] = 3.59$ ;  $p = 0.069$ ) oder Zeit\*Bedingung\*Gruppe ( $F[1, 26] = 0.09$ ;  $p = 0.763$ ). Somit lässt sich vermuten, dass die tDCS-Stimulation nur Einfluss auf die frühe Extinktion hat.

### 3.2 Startle

In die Auswertung der Startle-Daten konnten die Daten von 24 Personen eingehen, davon befanden sich 12 Personen in der sham-tDCS-Gruppe und 12 Personen in der realen tDCS-Gruppe (siehe Kapitel 2.5.2)

Eine ANOVA mit Messwertwiederholung für die Faktoren Zeit (Habituatation und Akquisition), Bedingung (CS+ und CS-) und dem Zwischensubjektfaktor Gruppe (tDCS-verum und tDCS-sham) wurde durchgeführt. Es zeigte sich ein signifikanter Haupteffekt Zeit ( $F[1, 22] = 8.04$ ;  $p = 0.010$ ), jedoch kein signifikanter Interaktionseffekt Zeit\*Bedingung ( $F[1, 22] = 2.21$ ;  $p = 0.151$ ), sowie kein Interaktionseffekt Zeit\*Bedingung\*Gruppe ( $F[1, 22] = 0.57$ ;  $p = 0.457$ ). Da sich kein signifikanter Interaktionseffekt Zeit\*Bedingung zeigt, kann man davon ausgehen, dass sich die Konditionierung nicht in den Startle-Daten abbildet.

Um die Extinktion zu überprüfen wurde eine ANOVA mit Messwertwiederholung für die Faktoren Zeit (Akquisition und Extinktion), Bedingung (CS+ und CS-) und dem Zwischensubjektfaktor Gruppe (tDCS-verum und tDCS-sham) durchgeführt. Es zeigte sich ein signifikanter Haupteffekt Zeit ( $F[1, 22] = 15.5$ ;  $p = 0.001$ ), ein signifikanter Haupteffekt Bedingung ( $F[1, 22] = 7.71$ ;  $p = 0.011$ ), jedoch kein signifikanter Interaktionseffekt Zeit\*Bedingung ( $F[1, 22] = 0.26$ ;  $p = 0.617$ ), sowie kein signifikanter Interaktionseffekt Zeit\*Bedingung\*Gruppe ( $F[1, 22] = 0.20$ ;  $p = 0.662$ ). Somit lässt sich die Extinktion in den Startle-Daten nicht nachweisen, außerdem ist der durch tDCS ausgelöste Effekt auf CS-, der in den SCR-Daten gefunden wurde, nicht in den Startle-Daten nachweisbar.

### 3.3 Subjektive Ratings: Valenz und Arousal

#### 3.3.1 Valenz

##### 3.3.1.1 Konditionierung

Um die Veränderung der Valenz (Bewertung auf einer Skala von 1 = *unangenehm* bis 9 = *angenehm*) der beiden Bilder im Laufe des Experiments zu überprüfen, wurde für die beschriebene Stichprobe ( $n = 28$ ) eine ANOVA mit Messwertwiederholung für die Faktoren Zeit (Habituation und Akquisitionsphase 1 und 2), Bedingung (CS+ und CS-) und für den Zwischensubjektfaktor Gruppe (tDCS-verum und tDCS-sham) durchgeführt. Es zeigte sich ein signifikanter Haupteffekt Bedingung ( $F[1, 26] = 37.60; p < 0.001$ ), sowie ein signifikanter Interaktionseffekt Zeit\*Bedingung ( $F[1.5, 38.3] = 11.63; p < 0.001$ )<sup>2</sup>. Ein signifikanter Interaktionseffekt Zeit\*Bedingung\*Gruppe konnte nicht festgestellt werden ( $F[1.5, 38.3] = 0.51; p = 0.550$ )<sup>2</sup>.

Um die Interaktion zu überprüfen wurden Post-hoc-T-Tests für verbundene Stichproben für die verschiedenen Experimentalphasen durchgeführt.

Um den Verlauf der Valenz zwischen Habituation und Akquisition zu untersuchen, wurden Differenzen zwischen Akquisition und Habituation für beide Stimuli gebildet (AkqCS+ - HabCS+ und AkqCS- - HabCS-). Hier zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Differenzen sowohl für die erste Akquisitionsphase ( $t[27] = 4.09; p < 0.001$ ), als auch für die zweite Akquisitionsphase ( $t[27] = 3.48; p = 0.002$ ), wobei sich die Bewertung von CS- über die Phasen signifikant verbesserte (Akq1:  $t[27] = -2.58; p = 0.016$ ; Akq2:  $t[27] = -2.67; p = 0.013$ ) und CS+ in der Akquisition signifikant als unangenehmer bewertet wurde als in der Habituation (Akq1:  $t[27] = 4.60; p < 0.001$ ; Akq2:  $t[27] = 2.77; p = 0.010$ ).

Außerdem wurden für alle Experimentalphasen die Differenzen der Bewertung von CS+ und CS- untersucht. Die Differenzen zwischen CS+ und CS- für Habituation und Akquisition (AkqCS+ - AkqCS- und HabCS+ - HabCS-) unterschieden sich signifikant sowohl zwi-

---

<sup>2</sup> korrigiert nach Greenhouse-Geisser

schen Habituation und erster ( $t[27] = 4.09; p < 0.001$ ), als auch zweiter Akquisitionsphase ( $t[27] = 3.48; p = 0.002$ ). In der Habituationsphase zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in der Bewertung von CS+ und CS- ( $t[27] = 1.56, p = 0.129$ ), sodass man davon ausgehen kann, dass beide Gesichter zu Beginn des Experiments eine ähnliche Bewertung hatten. In beiden Akquisitionsphasen hingegen wurde CS+ signifikant schlechter bewertet als CS- (Akq1:  $t[27] = 6.46, p < 0.001$ ; Akq2:  $t[27] = 6.78, p < 0.001$ ). Zwischen der ersten und der zweiten Hälfte der Akquisition veränderte sich weder die Bewertung von CS+ noch von CS- signifikant (für CS+:  $t[27] = 1.40; p = 0.174$ ; für CS-:  $t[27] = -1.06; p = 0.297$ ), daher wird im Vergleich mit der Extinktion ein Mittelwert über beide Akquisitionsratings gebildet.

### **3.3.1.2 Einfluss der tDCS-Stimulation auf die Extinktion**

Um die Fragestellung zu überprüfen, ob die tDCS-Stimulation einen Einfluss auf die subjektive Bewertung bei der Extinktion hat, wurde im Folgenden eine ANOVA mit Messwertwiederholung für die Faktoren Zeit (Akquisitionsphasen 1 und 2, Extinktionsphasen 1 und 2), Bedingung (CS+ und CS-) und für den Zwischensubjektfaktor Gruppe (tDCS-verum und tDCS-sham) durchgeführt. Es zeigte sich ein signifikanter Haupteffekt Zeit ( $F[3, 78] = 10.38; p < 0.001$ ), ein signifikanter Haupteffekt Bedingung ( $F[1, 26] = 40.94; p < 0.001$ ), sowie ein signifikanter Interaktionseffekt Zeit\*Bedingung ( $F[1.9, 49.4] = 13.04; p < 0.001$ )<sup>3</sup>. Ein signifikanter Interaktionseffekt Zeit\*Bedingung\*Gruppe konnte nicht festgestellt werden ( $F[1.9, 49.4] = 0.24; p = 0.776$ )<sup>3</sup>.

Um die Effekte zu überprüfen, wurden erneut Differenzen zwischen Extinktion und Akquisition für beide Stimuli gebildet, um den Verlauf der Valenz zu betrachten. Es zeigten sich signifikante Unterschiede für diese Differenzen (ExtCS+ - AkqCS+ und ExtCS- - AkqCS-) sowohl für die erste Extinktionsphase ( $t[27] = -4.16; p < 0.001$ ), als auch für die zweite Extinktionsphase ( $t[27] = -4.53; p < 0.001$ ). Dabei unterschied sich die Bewertung von CS- in der Extinktion nicht signifikant von der Bewertung in der Akquisition (Ext1:  $t[27] = -1.21; p = 0.237$ ; Ext2:  $t[27] = -0.84; p = 0.406$ ), bei CS+ konnte jedoch eine signifikant bessere Bewertung in der Extinktion im Vergleich zur Akquisition gefunden

---

<sup>3</sup> korrigiert nach Greenhouse-Geisser



werden (Ext1:  $t[27] = 5.26$ ,  $p < 0.001$ ; Ext2:  $t[27] = 5.51$ ;  $p < 0.001$ ), was ein Extinktionslernen vermuten lässt. Sowohl CS+ als auch CS- unterschieden sich nicht signifikant zwischen früher und später Extinktion (CS+:  $t[27] = -1$ ;  $p = 0.326$ ; CS-:  $t[27] = -0.16$ ;  $p = 0.873$ ).

Bei Betrachtung der Differenz der Valenz von CS+ und CS- in Extinktion und Akquisition unterschieden sich die Differenzen in der Extinktion (ExtCS+ - ExtCS-) signifikant von der in der Akquisition (AkqCS+ - AkqCS-), sowohl in der frühen Extinktion ( $t[27] = 4.16$ ;  $p < 0.001$ ), als auch später Extinktion ( $t[27] = 4.53$ ;  $p < 0.001$ ), wobei sich die Bewertungen zwischen CS+ und CS- in beiden Extinktionsphasen immer noch signifikant unterschieden (Ext1:  $t[27] = 2.73$ ;  $p = 0.011$ ; Ext2:  $t[27] = 3.21$ ;  $p = 0.003$ ).

Um den in den SCR-Daten gefundenen Effekt der tDCS-Stimulation auf CS- in der Extinktion zu überprüfen, wurde eine ANOVA mit Messwertwiederholung für die Faktoren Zeit (späte Akquisition und frühe Extinktion), Bedingung (CS+ und CS-) und den Zwischen-subjektfaktor Gruppe (tDCS-verum und tDCS-sham) durchgeführt. Es zeigte sich ein signifikanter Haupteffekt Zeit ( $F[1, 26] = 11.31$ ;  $p = 0.002$ ), ein signifikanter Haupteffekt Bedingung ( $F[1, 26] = 29.32$ ;  $p < 0.001$ ), sowie ein signifikanter Interaktionseffekt Zeit\*Bedingung ( $F[1, 26] = 19.33$ ;  $p < 0.001$ ). Ein signifikanter Interaktionseffekt Zeit\*Bedingung\*Gruppe konnte nicht gezeigt werden ( $F[1, 26] = 0.21$ ;  $p = 0.652$ ).

Tabelle 5: Valenz-Daten für CS+ und CS- für die verschiedenen Experimentalphasen ( $M$  = Mittelwert,  $SD$  = Standardabweichung,  $t$  = T-Wert,  $p$  = p-Wert)

Valenz	CS+		CS-		$t$	$p$
	$M$	$SD$	$M$	$SD$		
Habituation	4.11	1.52	4.82	1.89	1.56	<b>0.129</b>
Akquisition 1	2.89	1.62	5.68	1.66	6.46	<b>&lt;0.001</b>
Akquisition 2	3.21	1.57	5.89	1.52	6.78	<b>&lt;0.001</b>
Extinktion 1	4.5	1.26	5.54	1.48	2.73	<b>0.011</b>
Extinktion 2	4.68	1.47	5.57	1.55	3.21	<b>0.003</b>

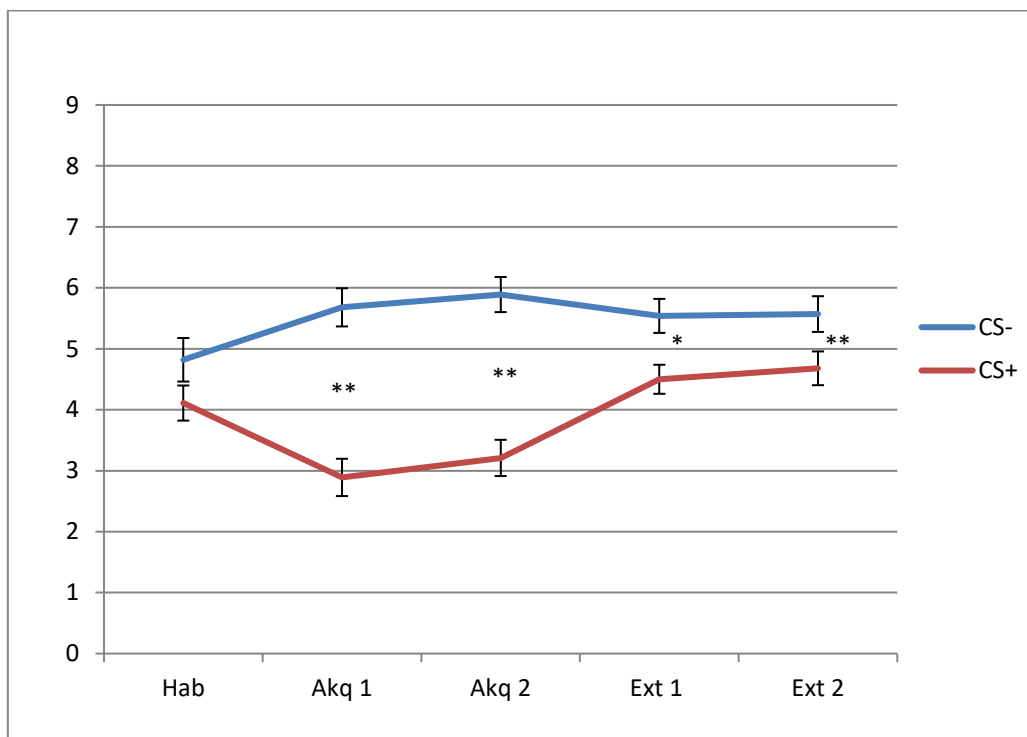


Abbildung 11: Verlauf der Valenzwerte für CS+ und CS- während der Experimentalphasen. Dargestellt sind Mittelwerte mit Standardfehler. (\*\*  $p < 0.01$ ; \*  $p < 0.05$ )

### 3.3.2 Arousal

#### 3.3.2.1 Konditionierung

Bei der Auswertung des Arousal (Bewertung auf einer Skala von 1 = *nicht aufregend* bis 9 = *stark aufregend*) wurde wie bei der Valenz für die oben beschriebene Stichprobe

( $n = 28$ ) eine ANOVA mit Messwertwiederholung für die Faktoren Zeit (Habituation und Akquisitionsphasen 1 und 2), Bedingung (CS+ und CS-) und den Zwischensubjektfaktor Gruppe (tDCS-verum und tDCS-sham) durchgeführt. Es zeigte sich ein signifikanter Haupteffekt Zeit ( $F[2, 52] = 7.26; p = 0.002$ ), ein signifikanter Haupteffekt Bedingung ( $F[1, 26] = 51.52; p < 0.001$ ) und ein signifikanter Interaktionseffekt Zeit\*Bedingung ( $F[1.7, 42.8] = 21.81; p < 0.001$ )<sup>4</sup>. Ein signifikanter Interaktionseffekt Zeit\*Bedingung\*Gruppe konnte nicht gefunden werden ( $F[1.7, 42.8] = 0.83; p = 0.423$ )<sup>4</sup>.

Um die Interaktion zu überprüfen wurden Post-hoc-T-Tests für verbundene Stichproben durchgeführt. Dafür wurden erneut die Differenzen des Arousal zwischen den verschiedenen Phasen für CS+ und CS- miteinander verglichen, um den Verlauf besser betrachten zu können. Bei den Differenzen zwischen Akquisition und Habituation (AkqCS+ - HabCS+ und AkqCS- - HabCS-) zeigte sich ein signifikanter Unterschied, sowohl für die erste ( $t[27] = -5.47; p < 0.001$ ), als auch für die zweite Akquisitionsphase ( $t[27] = -4.88; p < 0.001$ ), wobei CS- in der Akquisition signifikant weniger Arousal auslöste als in der Habituation (Akq1:  $t[27] = 2.59; p = 0.015$ ; Akq2:  $t[27] = 3.76; p = 0.001$ ), wohingegen CS+ in beiden Akquisitionsphasen signifikant als aufregender bewertet wurde als in der Habituation (Akq1:  $t[27] = -5.49; p < 0.001$ ; Akq2:  $t[27] = -3.26; p = 0.003$ ), was eine Konditionierung vermuten lässt. Zwischen der ersten und der zweiten Hälfte der Akquisition veränderte sich sowohl die Bewertung von CS+ als auch von CS- signifikant (für CS+:  $t[27] = 3.09; p = 0.005$ ; für CS-:  $t[27] = 2.37; p = 0.025$ ), wobei beide Bilder in der zweiten Akquisitionsphase als weniger aufregend bewertet wurden als in der ersten Akquisitionsphase.

Außerdem wurden für alle Phasen des Experiments die Differenzen der Bewertung von CS+ und CS- untersucht. Die Differenzen beider Stimuli in der Akquisition (AkqCS+ - AkqCS-) und in der Habituation (HabCS+ - HabCS-) unterschieden sich signifikant voneinander, sowohl für die erste ( $t[27] = -5.47; p < 0.001$ ), als auch für die zweite Akquisitionsphase ( $t[27] = -4.88; p < 0.001$ ). In der Habituation zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in der Arousal-Bewertung von CS+ und CS- ( $t[27] = 1.26; p = 0.219$ ), sodass

---

<sup>4</sup> korrigiert nach Greenhouse-Geisser

beide Gesichter ähnliche Aufregung bei den Probanden auslösten. Dagegen wurde in beiden Akquisitionsphasen CS+ signifikant als aufregender bewertet als CS- (Akq1:  $t[27] = -7.56$ ;  $p < 0.001$ ; Akq2:  $t[27] = -6.19$ ;  $p < 0.001$ ). Für den Vergleich mit der Extinktion wurden wieder Mittelwerte über beide Akquisitionsphasen für CS+ und CS- verwendet.

### **3.3.2.2 Einfluss der tDCS-Stimulation auf die Extinktion**

Um die Fragestellung zu überprüfen, ob die tDCS-Stimulation einen Einfluss auf die Extinktion hat, wurde im Folgenden eine ANOVA mit Messwertwiederholung für die Faktoren Zeit (Akquisitionsphasen 1 und 2, Extinktionsphasen 1 und 2), Bedingung (CS+ und CS-) und für den Zwischensubjektfaktor Gruppe (tDCS-verum und tDCS-sham) durchgeführt. Es zeigte sich ein signifikanter Haupteffekt Zeit ( $F[2.2, 58.1] = 12.42$ ;  $p < 0.001$ )<sup>5</sup>, ein signifikanter Haupteffekt Bedingung ( $F[1, 26] = 78.80$ ;  $p < 0.001$ ), sowie ein signifikanter Interaktionseffekt Zeit\*Bedingung ( $F[2.3, 58.7] = 8.42$ ;  $p < 0.001$ )<sup>5</sup>. Ein signifikanter Interaktionseffekt Zeit\*Bedingung\*Gruppe konnte nicht festgestellt werden ( $F[2.3, 58.7] = 0.47$ ;  $p = 0.648$ )<sup>5</sup>.

Um die Interaktion zu überprüfen, wurden die Differenzen zwischen Extinktion und Akquisition für beide Stimuli miteinander verglichen. Dabei zeigte sich zwischen den Differenzen (ExtCS+ - AkqCS+ und ExtCS- - AkqCS-) ein signifikanter Unterschied sowohl für die erste ( $t[27] = 3.59$ ;  $p = 0.001$ ), als auch für die zweite Extinktionsphase ( $t[27] = 3.80$ ;  $p = 0.001$ ). Dabei unterschied sich die Bewertung von CS- in der Extinktion nicht signifikant von der Bewertung in der Akquisition (Ext1:  $t[27] = -0.88$ ;  $p = 0.387$ ; Ext2:  $t[27] = -1.08$ ;  $p = 0.292$ ), CS+ wurde in der Extinktion im Vergleich zur Akquisition signifikant weniger aufregend bewertet (Ext1:  $t[27] = -4.55$ ;  $p < 0.001$ ; Ext2:  $t[27] = -4.69$ ;  $p < 0.001$ ), was ein Extinktionslernen vermuten lässt. Sowohl CS+ als auch CS- unterschieden sich nicht signifikant zwischen früher und später Extinktion (CS+:  $t[27] = 1.05$ ;  $p = 0.302$ ; CS-:  $t[27] = 0.17$ ;  $p = 0.869$ ).

---

<sup>5</sup> korrigiert nach Greenhouse-Geisser

Die Differenzen für CS+ und CS- in Extinktion (ExtCS+ - ExtCS-) und Akquisition (AkqCS+ - AkqCS-) unterschieden sich signifikant voneinander, sowohl im Vergleich von Akquisition zu früher Extinktion ( $t[27] = -3.59$ ;  $p = 0.001$ ), als auch später Extinktion ( $t[27] = -3.80$ ;  $p = 0.001$ ), wobei CS+ in beiden Extinktionsphasen immer noch signifikant höhere Arousal-Werte auslöste als CS- (Ext1:  $t[27] = -4.97$ ;  $p < 0.001$ ; Ext2:  $t[27] = -4.90$ ;  $p < 0.001$ ).

Um den in den SCR-Daten gefundenen Effekt der tDCS-Stimulation auf CS- in der Extinktion zu überprüfen, wurde eine ANOVA mit Messwertwiederholung für die Faktoren Zeit (späte Akquisition und frühe Extinktion), Bedingung (CS+ und CS-) und den Zwischen-subjektfaktor Gruppe (tDCS-verum und tDCS-sham) durchgeführt. Es zeigte sich ein signifikanter Haupteffekt Bedingung ( $F[1, 26] = 39.78$ ;  $p < 0.001$ ), sowie ein signifikanter Interaktionseffekt Zeit\*Bedingung ( $F[1, 26] = 7.62$ ;  $p = 0.01$ ). Ein signifikanter Interaktionseffekt Zeit\*Bedingung\*Gruppe konnte nicht gezeigt werden ( $F[1, 26] = 1.51$ ;  $p = 0.231$ ).

Tabelle 6: Arousal-Daten für CS+ und CS- für die verschiedenen Experimentalphasen ( $M$  = Mittelwert,  $SD$  = Standardabweichung,  $t$  = T-Wert,  $p$  = p-Wert)

Arousal	CS+		CS-		$t$	$p$
	$M$	$SD$	$M$	$SD$		
Habituation	2.79	2.01	3.25	2.08	1.26	<b>0.219</b>
Akquisition 1	5.29	2.40	2.5	1.58	-7.56	<b>&lt;0.001</b>
Akquisition 2	4.25	1.96	2.04	1.48	-6.19	<b>&lt;0.001</b>
Extinktion 1	3.43	1.57	2.07	1.27	-4.97	<b>&lt;0.001</b>
Extinktion 2	3.14	1.51	2.04	1.35	-4.90	<b>&lt;0.001</b>

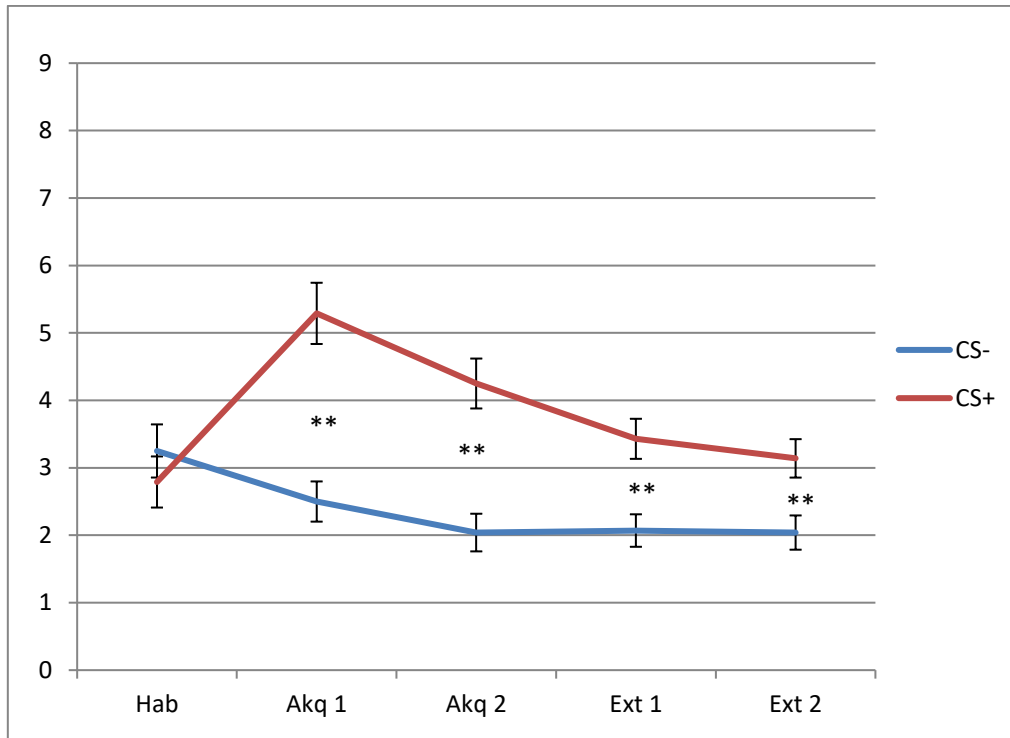


Abbildung 12: Verlauf der Arousal-Werte für CS+ und CS- über die Experimentalphasen. Dargestellt sind Mittelwerte mit Standardfehler. (\*\*:  $p < 0.01$ )

### 3.4 Stimmung der Probanden

Um zu überprüfen, ob das Experiment (inklusive tDCS-Stimulation) Einfluss auf die Stimmung der Probanden ( $n = 28$ ) hatte, wurden die vor und nach dem Experiment ausgefüllten Fragebögen PANAS (prä/post) und STAI-X1 (prä/post) untersucht.

#### 3.4.1 PANAS

In einer ANOVA mit Messwertwiederholung für die Faktoren Zeit (prä und post), Emotion (PANAS positiver Affekt und negativer Affekt) und den Zwischensubjektfaktor Gruppe (tDCS-verum und tDCS-sham) fand sich ein signifikanter Haupteffekt Emotion ( $F[1, 26] = 188.70; p < 0.001$ ), sowie ein signifikanter Interaktionseffekt Zeit\*Emotion ( $F[1, 26] = 6.95, p = 0.014$ ). Signifikante Interaktionseffekte mit der Gruppe konnten nicht gefunden werden (Zeit\*Emotion\*Gruppe:  $F[1, 26] = 0.44; p = 0.514$ ).

Im Post-hoc-T-Tests für verbundene Stichproben zeigte sich die Interaktion für die positiv formulierten Items in einem signifikanten Unterschied im Verlauf des Experiments

( $t[27] = 2.53; p = 0.018$ ). Dabei war der Mittelwert nach dem Experiment (16.61) kleiner als vor dem Experiment (18.89), was bedeutet, dass sich der positive Affekt im Verlauf des Versuchs leicht verringert hat. Für die negativ formulierten Items zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Messzeitpunkten vor und nach dem Experiment ( $t[27] = -1.15; p = 0.262$ ).

Tabelle 7: Entwicklung der PANAS-Werte im Verlauf des Experiments ( $M$  = Mittelwert,  $SD$  = Standardabweichung)

		$M$	$SD$
PANAS positiv	Prä	18.89	5.97
	Post	16.61	5.87
PANAS negativ	Prä	1.75	2.38
	Post	2.29	2.12

### 3.4.2 STAI-X1

In einer ANOVA mit Messwertwiederholung für den Faktoren Zeit (prä und post) und den Zwischensubjektfaktor Gruppe (tDCS-verum und tDCS-sham) zeigte sich kein signifikanter Haupteffekt Zeit ( $F[1, 26] = 3.13; p = 0.089$ ), sowie kein signifikanter Interaktionseffekt Zeit\*Gruppe ( $F[1, 26] = 0.33; p = 0.572$ ), sodass man davon ausgehen kann, dass die von STAI-X1 gemessene Stimmung über den Verlauf des Experiments stabil blieb und die tDCS-Stimulation hier ebenfalls keine Effekte auf die Stimmung zeigte.

Tabelle 8: Entwicklung der STAI-X1-Werte im Verlauf des Experiments ( $M$  = Mittelwert,  $SD$  = Standardabweichung)

		$M$	$SD$
STAI-X1	Prä	33.61	6.21
	Post	35.82	8.16

### 3.5 Kontingenzbewusstsein

Nach der Akquisition sollten alle Probanden eine Frage nach dem Kontingenzbewusstsein beantworten („Trat der Schrei zusammen mit einem Gesicht auf und wenn ja mit welchem?“). In der Stichprobe mit den konditionierten Probanden ( $n = 28$ ), wurde diese Frage von 92.9% der Personen richtig beantwortet ( $n = 26$ ). Je 3.6 % ( $n = 1$ ) beantworteten die Frage mit „nein“ oder „weiß nicht“. Für die gesamte Stichprobe ( $n = 51$ ) wurde die Frage von 86.3 % der Personen ( $n = 44$ ) richtig beantwortet, 3.9 % ( $n = 2$ ) antworteten mit „weiß nicht“ und 9.8 % ( $n = 5$ ) antworteten mit „nein“.

Um zu überprüfen, ob es eine Korrelation zwischen vorhandenem Kontingenzbewusstsein und der Konditionierbarkeit im vorliegenden Experiment gab, wurde der Chi<sup>2</sup>-Test berechnet, dieser wurde jedoch nicht signifikant ( $X^2(1, n = 51) = 2.27; p = 0.132$ ).

Tabelle 9: Übersicht über Kontingenzbewusstsein und Konditionierbarkeit. Dargestellt ist die Anzahl der Personen ( $n$ )

		nicht		Gesamt
		konditionierbar	konditionierbar	
Kontingenzbewusstsein	ja	26	18	44
	nein	2	5	7
Gesamt		28	23	51

### 3.6 Nebenwirkungen

Um die bei einer tDCS-Stimulation auftretenden Nebenwirkungen auch für zukünftige Studien besser zu kennen, wurden im Folgenden die von den Probanden beschriebenen Nebenwirkungen ausgewertet. Dafür wurden alle Probanden ( $n = 51$ ) betrachtet, um eine möglichst große Stichprobe zu untersuchen. Von den meisten Probanden ( $n = 46$ ; 90.2 %) wurden keine Nebenwirkungen berichtet. Zwei der fünf anderen Probanden klagten über Müdigkeit, ein Proband über Jucken, ein Proband über Schwindel und ein



Proband über anhaltendes Brennen. Drei der fünf Probanden mit Nebenwirkungen erhielten jedoch lediglich eine Sham-Stimulation (siehe Tabelle 10).

Tabelle 10: Übersicht über die beschriebenen Nebenwirkungen in der sham- und verum-Gruppe. Dargestellt ist die Anzahl der Personen ( $n$ ) und der Anteil in Prozent

	sham-tDCS	verum-tDCS	Gesamt	Gesamt Prozent
Keine Nebenwirkungen	22	24	46	<b>90.2%</b>
Müdigkeit	1	1	2	3.9%
Schwindel	1	0	1	2.0%
Jucken	0	1	1	2.0%
längeres Brennen	1	0	1	2,0%
Gesamt	25	26	51	100.00%

### 3.7 Angstsensitivität

Alle untersuchten Probanden ( $n = 51$ ) konnten aufgrund der im ASI-3-Fragebogen ermittelten Angstsensitivität mittels des Medians in eine ängstlichere (Fragebogenwerte  $> 17$ ) und eine weniger ängstliche Stichprobe (Werte =  $< 17$ ) unterteilt werden. Daraufhin konnte überprüft werden, ob der gemessene Angstsensitivitäts-Wert einen Einfluss auf die Konditionierbarkeit der Probanden hat. Der Chi<sup>2</sup>-Test wurde jedoch nicht signifikant ( $X^2(1, n = 51) = 0.17; p = 0.683$ ).

Tabelle 11: Darstellung der Konditionierbarkeit bei ängstlicheren und weniger ängstlichen Probanden im Vergleich. Dargestellt ist die Anzahl der Personen ( $n$ )

	nicht konditionierbar	konditionierbar	Gesamt
weniger ängstlich	11	15	26
ängstlicher	12	13	25
Gesamt	23	28	51

Um zu überprüfen, ob die Ängstlichkeit der Probanden Auswirkungen auf die Höhe der SCR-Amplitude hat, wurde eine ANOVA mit Messwertwiederholung für die Faktoren Zeit (späte Habituation, frühe Akquisition), Bedingung (CS+ und CS-) und den Zwischensubjektfaktor Ängstlichkeit (weniger ängstlich vs. ängstlicher) durchgeführt. Es zeigte sich kein signifikanter Interaktionseffekt Zeit\*Bedingung\*Ängstlichkeit ( $F[1, 48] = 3.01$ ;  $p = 0.089$ ).

Tabelle 12: Hautleitfähigkeitswerte auf CS+ und CS- für ängstlichere und weniger ängstliche Probanden während der Habituation und Akquisition ( $M$  = Mittelwert,  $SD$  = Standardabweichung)

		Habituation		Akquisition	
		$M$	$SD$	$M$	$SD$
weniger ängstlich	CS+	0.10	0.18	0.17	0.18
	CS-	0.08	0.15	0.10	0.13
ängstlicher	CS+	0.19	0.23	0.19	0.18
	CS-	0.11	0.17	0.18	0.18

### 3.8 Depressivität

Ähnlich wie die Einteilung nach der Angstsensitivität konnten alle Probanden anhand der im ADS-K-Fragebogen erhobenen Depressivität wieder mittels des Medians in eine depressivere Gruppe (Werte > 7) und eine weniger depressive Gruppe (Werte = < 7) eingeteilt werden, wobei alle Personen mit Werten > 18 vom Experiment und der Auswertung ausgeschlossen wurden (siehe Kapitel 2.2.4). Daraufhin konnte überprüft werden, ob der gemessene Depressivitäts-Wert einen Einfluss auf die Konditionierbarkeit der Probanden hat. Der Chi<sup>2</sup>-Test wurde jedoch nicht signifikant ( $\chi^2(1, n = 51) = 1.8$ ;  $p = 0.180$ ).

Tabelle 13: Darstellung der Konditionierbarkeit bei depressiveren und weniger depressiven Probanden im Vergleich. Dargestellt ist die Anzahl der Personen (*n*)

	nicht konditionierbar		Gesamt
	konditionierbar	konditionierbar	
weniger depressiv	15	13	28
depressiver	8	15	23
Gesamt	23	28	51

Um zu überprüfen, ob die Depressivität der Probanden einen Einfluss auf die Höhe der SCR-Amplitude hat, wurde eine ANOVA mit Messwertwiederholung für die Faktoren Zeit (späte Habituation, frühe Akquisition), Bedingung (CS+ und CS-) und den Zwischensubjektfaktor Depressivität (weniger depressiv vs. depressiver) durchgeführt. Es zeigte sich ein fast signifikanter Interaktionseffekt Zeit\*Bedingung\*Depressivität ( $F[1,48] = 3.99$ ;  $p = 0.052$ ) mit insgesamt deskriptiv minimal höheren Mittelwerten bei der depressiveren Stichprobe (0.144) als bei der weniger depressiven Stichprobe (0.136).

Tabelle 14: Hautleitfähigkeitswerte auf CS+ und CS- für depressivere und weniger depressive Probanden während der Habituation und Akquisition (*M* = Mittelwert, *SD* = Standardabweichung)

		Habituation		Akquisition	
		<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>
weniger depressiv	CS+	0,14	0,19	0,21	0,20
	CS-	0,10	0,18	0,10	0,14
depressiver	CS+	0,15	0,23	0,15	0,14
	CS-	0,09	0,14	0,18	0,17

### 3.9 Erwartete Auftretenswahrscheinlichkeit des UCS

Zuletzt sollte überprüft werden, ob die tDCS-Stimulation einen Einfluss auf die von den Probanden angegebene Wahrscheinlichkeit hat, dass der Schrei (UCS) erneut auftritt.

Diese wurde nach beiden Extinktionsphasen abgefragt und wurde im Folgenden für die konditionierte Stichprobe analysiert ( $n = 28$ ).

In einer ANOVA mit Messwertwiederholung für den Faktor Zeit (Extinktion 1 und 2) und den Zwischensubjektfaktor Gruppe (tDCS-verum und tDCS-sham) zeigte sich ein signifikanter Haupteffekt Zeit ( $F[1, 49] = 15.18; p < 0.001$ ) mit niedrigeren Wahrscheinlichkeitsangabe bei der Frage in der zweiten Extinktionshälfte (Ext 1: 72%, Ext 2: 63%). Jedoch zeigte sich kein signifikanter Interaktionseffekt Zeit\*Gruppe ( $F[1, 49] = 0.80; p = 0.376$ ).

Tendenziell zeigten sich höhere Wahrscheinlichkeitswerte in der realen Gruppe, was eventuell vereinbar mit den Ergebnissen der SCR-Messung sein könnte.

Tabelle 15: Darstellung der von den Probanden angenommenen Auftretenswahrscheinlichkeit des UCS (Schrei) während der beiden Extinktionsphasen im Gruppenvergleich in Prozent ( $M$  = Mittelwert,  $SD$  = Standardabweichung)

	sham		real	
	$M$	$SD$	$M$	$SD$
Wahrscheinlichkeit Schrei Ext1	68.50	25.03	75.48	18.87
Wahrscheinlichkeit Schrei Ext2	57.00	29.11	68.27	23.25

## **4 Diskussion**

In der vorliegenden Arbeit wurde der Einfluss der transkraniellen Gleichstromstimulation auf die Extinktion einer konditionierten Furchtreaktion bei gesunden Probanden durch Messung von Hautleitfähigkeit, Startle-Reflex und subjektiven Ratings untersucht. Als Grundlage für die durchgeführte Studie dienten zum einen zwei Studien zur Rückfallquote bei Alkoholabhängigkeit (Klauss et al. 2014, Nakamura-Palacios et al. 2016), die vermuteten, dass der positive Einfluss der tDCS-Stimulation auf die Rückfallquote auf einer Extinktion von schädlichen Verhaltensweisen beruht. Zum anderen diente die Studie von Guhn und Kollegen als Orientierung, die durch rTMS des mPFC die Extinktion verbessern konnten (Guhn et al. 2014). Daraufhin wurde im vorliegenden Experiment die Hypothese überprüft, ob durch bilaterale Stimulation des dlPFC (links kathodal, rechts anodal), der vmPFC aktiviert und somit die Extinktion verbessert werden kann. Es wurde erwartet, dass in der aktiven Gruppe die SCR-Werte und die Startle-Amplitude auf CS+ in der Extinktion schneller abnehmen als in der sham-Gruppe und sich damit die Extinktion schneller einstellt. Die Werte von CS+ und CS- würden sich also nach der aufgestellten Hypothese in der aktiven Gruppe schneller angleichen als in der sham-Gruppe. Ebenso wurde für die subjektiven Ratings erwartet, dass in der aktiv-stimulierten Gruppe, CS+ in der Extinktion weniger Arousal auslöst und als angenehmer empfunden wird als in der sham-stimulierten Gruppe und sich damit in der aktiven Gruppe weniger von CS- unterscheidet als in der sham-Gruppe. Die hier gefundenen Ergebnisse werden im Folgenden beschrieben und diskutiert, außerdem wird die verwendete Methodik mit der in der Literatur verglichen und kritisch betrachtet.

### **4.1 Ergebnis-Diskussion**

#### **4.1.1 Modulation der Extinktion durch tDCS: Ergebnisse der Hautleitfähigkeit**

In der vorliegenden Studie sollte gezeigt werden, dass durch die bilaterale Stimulation über dem dlPFC (links kathodal, rechts anodal) eine Verbesserung der Extinktion erreicht

werden kann. Stattdessen fand sich bei der aktiv-stimulierten Gruppe in der frühen Extinktion im Vergleich zur Akquisition eine Zunahme der SCR-Werte auf den vorher nicht mit einem Schrei konditionierten Stimulus (CS-), was sich in der sham-stimulierten Gruppe nicht zeigte. Diese höheren Hautleitfähigkeitswerte auf CS- in der aktiven tDCS-Gruppe könnten als eine Angstgeneralisierung interpretiert werden, d. h. eine Übertragung der Angst auf den Stimulus, der eigentlich Sicherheit vermitteln sollte und der während des gesamten Experiments nicht mit einem aversiven Reiz gepaart wurde. Das würde bedeuten, dass durch die tDCS-Stimulation die Extinktion zwar stattfindet, aber gleichzeitig CS- bei den Probanden höhere Hautleitfähigkeitswerte und damit Furcht auslöst. Dieser Effekt konnte nur in der frühen Extinktion gefunden werden, in der zweiten Extinktionshälfte zeigten sich keine signifikanten Gruppenunterschiede mehr.

Diese Ergebnisse der frühen Extinktion mit höheren Werten für CS- in der aktiven Gruppe sind zunächst überraschend und zeigen nicht die hypothesenkonform erwarteten Effekte. Damit sind die Ergebnisse jedoch vergleichbar mit denen von Abend und Kollegen, die in ihrer Studie 45 gesunde Probanden mit einem ähnlichen Paradigma konditionierten und den mPFC mittels tDCS stimulierten, indem die Anode an der Stirn und die Kathode am Hinterkopf angebracht wurde. Sie fanden in der tDCS-stimulierten Gruppe nach der Extinktion ebenso höhere SCR-Werte auf CS- als in der sham-Gruppe und damit ebenso eine Generalisation der Furchtreaktion (Abend et al. 2016). Beim Vergleich der beiden Studien muss bedacht werden, dass die Elektrodenpositionen unterschiedlich waren und damit vermutlich Hirnregionen nicht exakt auf die gleiche Weise stimuliert wurden.

Gegenteilige Effekte zeigten sich hingegen bei van't Wout und Kollegen, die durch anodale Stimulation des vmPFC eine Verbesserung der frühen Extinktion erreichen konnten. Sie positionierten die Anode über AF3 und die Kathode über dem kontralateralen Mastoid und konnten eine Verbesserung der Extinktion in der aktiven Gruppe erreichen, die sich in niedrigeren Hautleitfähigkeitswerten auf CS+ zeigte (van 't Wout et al. 2016). Allerdings wurde hier der vmPFC links-anodal stimuliert, im vorliegenden Experiment erfolgte eine links-kathodale Stimulation, was die gegenteiligen Effekte erklären könnte.

Wiederum ist anzumerken, dass die Referenzelektrode im Experiment von van't Wout und Kollegen anders gewählt wurde und die Position der Referenzelektrode ebenso nachweislich Einfluss auf die stimulierten Areale hat (Nitsche et al. 2009).

Zwei Studien bei Alkoholabhängigen (Klauss et al. 2014, Nakamura-Palacios et al. 2016), aufgrund derer die Elektrodenposition im vorliegenden Experiment gewählt wurde, konnten zeigen, dass eine bilaterale tDCS-Stimulation über dem dlPFC (links-kathodal, rechts-anodal) zu einer verringerten Rückfallquote und zu einem verringerten Craving führt und es außerdem durch die bilaterale Stimulation des dlPFC zu einer Aktivierung im vmPFC kommt. Von den Autoren wurde angenommen, dass dieser Effekt mit einer Extinktion schädlicher Verhaltensweisen in Bezug auf die Alkoholabhängigkeit zusammenhängt. Aufgrund der Ergebnisse der vorliegenden Studie könnte eine mögliche Erklärung lauten, dass die positive Wirkung auf die Rückfallquote nicht durch eine Extinktion zu erklären ist, sondern durch eine Angstgeneralisierung. Dies würde sich damit begründen lassen, dass es durch die tDCS-Stimulation zu einer Verringerung des Sicherheitssignals kommt, das durch den Suchtstoff ausgelöst wird, und damit zu einem verringerten Craving und einer geringeren Rückfallquote. Passend zu dieser Überlegung konnten auch Wietschorke und Kollegen zeigen, dass es bei gleicher Elektrodenanordnung durch die verum-Stimulation zu einer höheren Startle-Amplitude beim Zeigen von alkohol-assoziierten Bildern kommt, was eine negativere Prozessierung dieser Bilder durch die Stimulation vermuten lässt und ebenso mit einer Angstgeneralisierung vereinbar wäre (Wietschorke et al. 2016).

Entgegen den Ergebnissen von Guhn und Kollegen, die durch eine TMS-Stimulation des mPFC eine bessere Extinktion erreichen konnten (Guhn et al. 2014), wurde in der vorliegenden Arbeit durch tDCS-Stimulation eine Angstgeneralisierung gefunden. Dass sich die von der transkraniellen Magnetstimulation erzielten Effekte von den Effekten der Gleichstromstimulation unterscheiden, lässt sich auch durch die unterschiedliche Wirkweise beider Stimulationsarten erklären. Während TMS direkt Aktionspotentiale in dem

stimulierten Areal auslöst, kommt es durch tDCS lediglich zu einer Verschiebung des Ruhepotentials (siehe Kapitel 1.5.2.2). Dadurch könnten die unterschiedlichen Effekte zu erklären sein.

Asthana und Kollegen stimulierten sowohl anodal, als auch kathodal den linken dlPFC (Elektrodenposition F3, Referenzelektrode linkes Mastoid) und konnten durch kathodale Stimulation eine geringere Angstkonsolidierung beobachten, bei der anodalen Stimulation konnten keine signifikanten Unterschiede im Vergleich mit der sham-Stimulation gefunden werden (Asthana et al. 2013). Eine mögliche Erklärung wäre, dass es durch die links-kathodale Stimulation des dlPFC zu einem hemmenden Einfluss auf das Angstgedächtnis und damit zu einer verminderten Angstkonsolidierung kommt. Die vorliegenden Ergebnisse könnten in diesem Zusammenhang insofern interpretiert werden, dass es durch eine links-kathodale Stimulation allgemein zu einer Hemmung der Angstgedächtnisprozesse kommt und somit nicht nur die Angstkonsolidierung gehemmt wird, sondern es auch zu einer Hemmung der Extinktion kommt, die ebenso als Lernprozess verstanden wird.

Im gleichen Zusammenhang konnten Mungee und Kollegen zeigen, dass eine anodale Stimulation über dem rechten dlPFC bei den Probanden in höheren Hautleitfähigkeitswerten resultierte, wenn sie an einen vorher konditionierten Stimulus erinnert wurden (Mungee et al. 2014). Außerdem führten sie eine zweite Studie durch (kathodale Stimulation über dem rechten dlPFC, Referenzelektrode an kontralateralen supraorbitalen Region), in der sie eine Verringerung der Furchtreaktion erwarteten, jedoch keine Gruppenunterschiede zu finden waren (Mungee et al. 2016). Im vorliegenden Experiment wurde links-kathodal und rechts-anodal stimuliert, insofern könnte man das gefundene Ergebnis auch so deuten, dass eine rechts-anodale Stimulation die Ängstlichkeit grundsätzlich erhöht und somit zu einer Angstgeneralisierung beitragen könnte. Außerdem zeigt dieses Ergebnis von Mungee und Kollegen auch, dass man von Ergebnissen, die durch eine Stimulationsrichtung erreicht wurden, nicht auf Effekte durch die umgekehrte Elektrodenanordnung schließen kann.



Der wichtigste Unterschied zwischen den erwähnten Studien (Asthana et al. 2013, Mungee et al. 2014, Mungee et al. 2016) zu der hier durchgeführten Studie ist, dass hier explizit die Extinktion untersucht werden sollte, von Asthana und Mungee wurde jeweils die Angstkonsolidierung bzw. -rekonsolidierung untersucht, die wahrscheinlich andere neuronale Abläufe widerspiegelt.

Ebenso könnte es einen Unterschied machen, auf welcher Hemisphären-Seite die Hirnregionen stimuliert werden, so gibt es beispielsweise die Theorie, dass negative Emotionen vorwiegend in der rechten Hemisphäre verarbeitet werden (Adolphs et al. 2001). Durch die anodale Stimulation auf der rechten Seite könnte man so die Angstgeneralisation als Verstärkung der negativen Emotionen verstehen. Entgegen dieser Annahme fand sich durch bilaterale links-kathodale/rechts-anodale Stimulation eine verbesserte Erinnerung an angenehme Bilder (Penolazzi et al. 2010).

Eine Studie von Chrysikou und Kollegen untersuchte die Unterschiede der tDCS-Stimulation des dlPFC beider Hemisphären in einem „approach-avoidance-conflict“ und fand bei Probanden mit hoher Angstsensitivität durch die anodal-rechte Stimulation ein verringertes Annäherungsverhalten an den Stimulus im Experiment, woraus sich folgern lässt, dass eine erhöhte Aktivität im rechten dlPFC mit dem Auftreten von Angstsymptomen, wie beispielsweise Vermeidung, zusammenhängen könnte (Chrysikou et al. 2016).

Zwei weitere Studien untersuchten den Einfluss von tDCS auf emotionale Prozesse und Aufmerksamkeit. Vierheilig und Kollegen konnten zeigen, dass durch eine bilaterale (links-kathodale, rechts-anodale) Stimulation des dlPFC eine höhere Aufmerksamkeit auf einen visuellen Stimulus erreicht werden kann (Vierheilig et al. 2016). Des Weiteren wurde von Ironside und Kollegen passend dazu gezeigt, dass durch eine bilaterale Stimulation des dlPFC (links-anodal, rechts-kathodal) eine Reduktion der Aufmerksamkeit auf furchtauslösende Stimuli erreicht werden kann (Ironside et al. 2016). Möglicherweise würde also eine links-anodale Stimulation auch die Extinktion verbessern, indem die Aufmerksamkeit auf CS+ reduziert wird. Außerdem könnte es durch die links-katho-

dale Stimulation zu einer erhöhten Aufmerksamkeit und damit auch zu einer Furchtreaktion auf CS- gekommen sein. Eine interessante Fragestellung für weitere Studien wäre also, ob durch eine bilaterale Stimulation des dlPFC (anodal-links und kathodal-rechts) eine Verbesserung der Extinktion erreicht werden kann.

Als anderen Grund für die hier gefundenen Ergebnisse könnte man annehmen, dass durch die bekanntermaßen wenig fokale Stimulation auch andere Hirnareale stimuliert wurden, die an der Angstverarbeitung beteiligt sind. Beispielsweise ist auch der dorso-mediale Anteil des präfrontalen Kortex an der Regulation von Angst beteiligt (Etkin et al. 2011, Robinson et al. 2012). Maier und Kollegen zeigten, dass der dmPFC weniger an der Entstehung von Furchtreaktionen beteiligt ist, sondern eher bei einer Abschätzung der Bedrohlichkeit von Stimuli aktiviert wird (Maier et al. 2012). Bisher (Stand Januar 2019) sind keine Studien bekannt, die den Einfluss einer tDCS-Stimulation des dmPFC auf die Extinktion untersuchen.

Ein weiterer Grund für die höheren SCR-Werte in der aktiv-stimulierten Gruppe könnte sein, dass die verum-Stimulation durch die unangenehmen Hautsensationen höhere SCR-Werte als Zeichen einer Sympathikusaktivierung auf schmerzähnliche Reize auslöste. Gegen diese Hypothese spricht, dass die SCR-Werte für CS+ in der aktiven Gruppe während der Extinktion jedoch nicht signifikant höher waren als in der sham-Gruppe, sondern sich der Gruppenunterschied der SCR-Werte nur bei CS- zeigte. Weiterhin wurde bereits eine zehnminütige Stimulation vor Beginn der Extinktion durchgeführt, sodass man von einer Gewöhnung der Probanden an die Hautempfindung ausgehen kann und man somit während der Extinktion keine erhöhten SCR-Werte mehr erwarten würde. Insofern kann man davon ausgehen, dass die gefundenen Effekte aufgrund der Modulation betroffener Hirnregionen und nicht als „Nebenwirkung“ der Stimulation zustande kommen.

In jedem Fall konnte in der vorliegenden Arbeit gezeigt werden, dass durch tDCS-Stimulation über dem dlPFC eine Modulation der Extinktion möglich ist, die sich in der Hautleitfähigkeit abbildet. Für die klinische Anwendung von tDCS in der Behandlung von

Angstpatienten ist nach den vorliegenden Ergebnissen zunächst weitere Forschung nötig, um Effekte wie die der Angstgeneralisierung zu verhindern, die in der Therapie von Angstpatienten schädliche Effekte hätten. Daher ist in jedem Fall zunächst weitere Forschung an gesunden Probanden nötig, um die richtige Elektrodenposition, sowie die passenden Stimulationsmuster für die Verbesserung der Extinktion zu finden. Fraglich ist jedoch, inwiefern sich die bei gesunden Probanden gefundenen Effekte dann auch auf die Anwendung bei Angstpatienten übertragen lassen.

Wenn man die Ergebnisse des vorliegenden Experiments in Bezug zu den beschriebenen anderen Studien setzt, lässt sich sagen, dass es bisher nicht viele einheitliche Ergebnisse gibt. Durch viele Variationsmöglichkeiten (Elektrodenposition, kathodale vs. anodale Stimulation, Dauer und zeitliche Abfolge von Konditionierung, Stimulation und Extinktion) gibt es auch viele verschiedene Möglichkeiten für experimentelle Anordnungen. Insgesamt ist die Angstregulation ein sehr komplexer Prozess, der bisher nur ansatzweise untersucht und erklärt werden konnte und es bedarf weiterer Forschung, die genaue Modulation dieser Prozesse zu untersuchen und dann klinisch nutzen zu können.

#### **4.1.2 Angstgeneralisierung und präfrontaler Kortex**

Da im vorliegenden Experiment die Ergebnisse im Sinne einer Angstgeneralisierung gedeutet werden können, werden im Folgenden die gefundenen Ergebnisse mit Experimenten zur Angstgeneralisierung verglichen.

In verschiedenen Studien zur Angstgeneralisierung wurde die Aktivität im vmPFC durch bildgebende Verfahren gemessen. Diese war am höchsten, wenn ein Stimulus gezeigt wurde, der eher ähnlich zu CS- war und sich damit am meisten von CS+ unterschied. (Greenberg et al. 2013a, Dymond et al. 2015). Daraus könnte man schließen, dass der vmPFC eine Rolle bei der Angstgeneralisation spielt. Entweder in dem Sinn, dass durch die Aktivierung des vmPFC eine Generalisierung unterdrückt wird, oder in dem Sinne, dass er aktiv ist, wenn eine Generalisierung stattfindet. Im ersten Fall würde man erwarten, dass durch eine kathodale Stimulation, die ja die Aktivität im vmPFC hemmt, die Generalisierung nicht unterdrückt werden kann und es damit zu einer Generalisierung

kommt. Diese Überlegung würde sich mit den hier gefundenen Ergebnissen decken, dass durch eine links-kathodale Stimulation eine Angstgeneralisierung stattfindet.

Lissek und Kollegen fanden ganz ähnliche Ergebnisse in ihrem Angstgeneralisierungsexperiment. Sie konnten zeigen, dass es zu einer Abnahme der Aktivierung im dorsomedialen präfrontalen Kortex (dmPFC) bei Stimuli ähnlich zu CS- kam. Sie fanden ebenso eine Aktivierung im vmPFC, wenn der Stimulus CS- ähnlich war (Lissek et al. 2014).

Greenberg und Kollegen verglichen die Aktivität im vmPFC bei Patienten mit generalisierter Angststörung mit der bei gesunden Patienten. Sie fanden ähnliche Ergebnisse wie die anderen Studien, nämlich eine höhere Aktivität des vmPFC auf Stimuli, die sich von CS+ unterschieden, als auf Stimuli, die CS+ ähnlich waren. Bei Patienten mit generalisierter Angststörung fanden sie jedoch insgesamt eine weniger differenzierte Aktivierung im vmPFC als bei Gesunden eine absolut gesehen geringere Aktivität auf Stimuli, die CS- ähnlich waren (Greenberg et al. 2013b). Diese geringere Aktivität auf CS- wäre wiederum vergleichbar mit einer kathodalen Stimulation, sodass die Ergebnisse in diesem Zusammenhang plausibel wären und dafür sprächen, dass die Aktivierung des vmPFC für die Verhinderung einer Generalisierung nötig ist. Sowohl durch kathodale Stimulation als auch durch eine generalisierte Angststörung käme es zu einer Abnahme der Aktivität im vmPFC und damit könnte eine Angstgeneralisation nicht effektiv verhindert werden.

#### **4.1.3 Startle-Response**

Neben der Messung der Hautleitfähigkeit als physiologischer Parameter von Furcht, wurde im vorliegenden Experiment eine Startle-Messung während aller Experimentalphasen (Habituation, Akquisition und Extinktion) durchgeführt. In den Ergebnissen der Startle-Daten lässt sich keine Konditionierung zeigen, es wurden also keine höheren Amplituden für CS+ in der Akquisition als in der Habituation erreicht und auch CS+ und CS- unterschieden sich während der Akquisition nicht signifikant voneinander. In anderen Studien wurden ähnliche Versuchsabläufe verwendet, sodass man grundsätzlich davon ausgehen kann, dass das verwendete Startle-Paradigma geeignet ist, um eine Startle-Antwort während Konditionierung und Extinktion zu messen (Guhn et al. 2014, Sjouwerman et al. 2016).

Vor Beginn der Habituation wurde eine Startle-Habituation durchgeführt, in der sechsmal das Startle-Geräusch abgespielt wurde, um die Probanden daran zu gewöhnen. Trotzdem zeigten sich in den Habituations-Trials deskriptiv hohe Amplituden sowohl auf CS+, als auch auf CS-, sodass man eventuell eine längere Gewöhnung an das Geräusch durchführen sollte, um realistischere Werte in der Habituation zu erhalten.

Bei der Betrachtung der Extinktion konnten keine signifikanten Gruppenunterschiede in der Startle-Antwort gefunden werden und somit konnte auch nicht das Ergebnis der Hautleitfähigkeitsmessung in den Startle-Daten abgebildet werden.

#### **4.1.4 Subjektive Ratings**

In den subjektiven Ratings wurden im vorliegenden Experiment die Valenz und Arousal beider Bilder in allen Experimentalphasen abgefragt. Es konnte gezeigt werden, dass beide Bilder zu Beginn des Experiments ähnlich bewertet wurden, sodass keines der beiden Gesichter grundsätzlich mehr Furcht bei den Probanden auslöste. Die Konditionierung konnte gut in den subjektiven Ratings abgebildet werden mit einer geringeren Valenz und einem höheren Arousal von CS+ in der Akquisitionsphase. Dies zeigt, dass die Konditionierung nicht nur in den physiologischen Parametern, sondern auch im subjektiven Rating abbildbar ist. Ebenso nahm die Valenz von CS+ in der Extinktion wieder zu, das Arousal ab und näherte sich so wieder den Werten von CS- an.

Ein Einfluss der Stimulation konnte in den subjektiven Ratings nicht gefunden werden, was eventuell darauf zurückzuführen ist, dass subjektives Rating und physiologische Parameter andere Komponenten der Angst abbilden. Physiologische Messungen wie Hautleitfähigkeit und Startle bilden autonome Aktivitäten ab, die häufig unterbewusst ablaufen, während die subjektiven Ratings bewusste Prozesse darstellen. Häufig sind die Ergebnisse, die in subjektiven Ratings und physiologischen Messungen gefunden werden nicht einheitlich (Hermann et al. 2002, Shechner et al. 2014, Abend et al. 2016).

## **4.2 Methoden-Diskussion**

### **4.2.1 Stichprobe**

Die untersuchte Stichprobe zeigte in der Norm liegende Werte für Angstsensitivität (ASI-3) und Depressivität (ADS-K). Die Stichprobe entspricht somit in diesen Aspekten weitgehend einer gesunden Population. Wie in den Ergebnissen beschrieben, hatten weder Angstsensitivitäts- noch Depressivitäts-Werte einen Einfluss auf die Konditionierbarkeit der Probanden, insofern kann man davon ausgehen, dass die Zusammensetzung der Stichprobe das Ergebnis des Experiments nicht beeinflusst hat.

Die Anzahl der untersuchten Probanden war mit 51 gering. Außerdem gingen nur 28 Probanden in die Auswertung ein, da nur diese eine erfolgreiche Konditionierung zeigten. Daher sollten zukünftige Studien mit einer größeren Stichprobe durchgeführt werden, um die hier gefundenen Ergebnisse zu verifizieren.

### **4.2.2 Paradigma**

Mögliche Gründe dafür, dass die Konditionierung nicht bei allen Probanden erfolgreich war, könnte unter anderem das im Paradigma verwendete Startle-Geräusch sein. Es wurde von Sjouwerman und Kollegen nachgewiesen, dass bei Verwendung einer Startle-Messung mit einem „white noise“ die Konditionierung der Probanden schwieriger ist und länger dauert. Ebenso wurde gefunden, dass die Anwendung der Startle-Messung eventuell vorhandene geringe Unterschiede zwischen den Gruppen verschleiern kann (Sjouwerman et al. 2016). Dahingegen hat die Anwendung von subjektiven Ratings in Furchtkonditionierungsexperimenten keinen signifikanten Einfluss auf die Konditionierbarkeit der Probanden (Sjouwerman et al. 2016). Daraus lässt sich folgern, dass die Konditionierung im vorliegenden Experiment eventuell von der Startle-Messung und dem Startle-Geräusch negativ beeinflusst wurde und es somit zu einem geringeren Anteil an konditionierten Probanden gekommen ist, eventuell wäre es daher in zukünftigen Untersuchungen möglich, auf die Startle-Messung zu verzichten bzw. ein anderes Geräusch zu verwenden.

Des Weiteren kommt die Frage auf, inwieweit das genutzte Paradigma grundsätzlich geeignet ist, um Furcht zu konditionieren. Im vorliegenden Experiment wurde für die Akquisition jedes Bild 16-mal gezeigt, die Verstärkungsrate lag dabei bei 75 %. Damit ist das Paradigma ähnlich zu anderen Versuchsabläufen in der Literatur: Bei van't Wout und Kollegen gab es 16 Darbietungen von CS+ und 8 von CS- mit einer Verstärkungsrate von 60 %, bei Abend und Kollegen wurden CS+ und CS- je 10mal gezeigt und in 80 % verstärkt (Abend et al. 2016, van 't Wout et al. 2016). Bei Guhn und Kollegen wurden CS+ und CS- je 16-mal gezeigt und CS+ wurde in 50 % von einem Schrei begleitet (Guhn et al. 2014). Damit ist das in der vorliegenden Arbeit verwendete Konditionierungsparadigma vergleichbar mit denen aus der Literatur.

Auch bleibt zu diskutieren, ob eine Konditionierung mit einem unangenehmen elektrotaktilen Reiz erfolgreicher ist als mit einem aversiven Geräusch. Dazu konnte gezeigt werden, dass für die experimentelle Furchtkonditionierung sowohl aversive Geräusche als auch unangenehme elektrotaktile Stimuli geeignet sind, wobei die elektrotaktilen Stimuli subjektiv von den Probanden als unangenehmer empfunden werden als ein aversives Geräusch (Glenn et al. 2012). Wenn viele Akquisitionstrials verwendet werden, ist ein „white noise“ dem elektrotaktilen Stimulus überlegen in der Auslösung einer Konditionierung (Sperl et al. 2016). Insofern kann man sagen, dass das verwendete Paradigma geeignet ist, um eine Konditionierung bei den Probanden durchzuführen. In manchen Studien wird das Gesicht beim Abspielen des Schreis so verändert, dass nun kein neutraler Gesichtsausdruck mehr gezeigt wird, sondern ein „schreiendes“ Gesicht, wie auch im Paradigma bei Abend und Kollegen (Abend et al. 2016). Eventuell könnte ein solches Paradigma in Zukunft sinnvoll eingesetzt werden, da hier die Aversivität nicht nur durch ein akustisches Signal vermittelt wird, sondern durch die Kombination aus akustischem und optischem Reiz.

Außerdem wäre es hilfreich, in zukünftigen Versuchen ein subjektives Rating zur Aversivität des Schreis und des Startle-Tons einzubauen, um zu überprüfen, wie die beiden Geräusche subjektiv bewertet werden. Es wäre interessant zu überprüfen, ob eventuell der

Startle-Ton eine höhere Aversivität auslöst als der Schrei, was eine Erklärung für die schwierige Konditionierung wäre.

In mehreren anderen Studien, die die Extinktion einer konditionierten Furchtreaktion untersuchen, werden Versuchsabläufe über mehrere Tage gewählt (Guhn et al. 2014, Abend et al. 2016, van 't Wout et al. 2016). In der vorliegenden Arbeit wurde die Extinktion nach einer 10-minütigen Stimulationspause direkt an die Konditionierung angeschlossen. Eventuell könnte man erwarten, dass eine Extinktion besser abbildbar und modulierbar ist, wenn man diese am nächsten Tag untersucht, da in dieser Zeit die Angstkonsolidierung stattfinden kann. Insofern sollte dies bei der Planung von zukünftigen Studien berücksichtigt werden.

Nach jeder Extinktionshälfte wurden die Probanden auch nach der Auftretenswahrscheinlichkeit für einen erneuten Schrei befragt. Es sollte in zukünftigen Experimenten kritisch überprüft werden, ob diese Frage die Furcht beeinflusst, indem sie die Probanden an den Schrei erinnert und die Erwartung an das Auftreten des Schreies erhöht. Somit könnten im Folgenden auftretende höhere Hautleitfähigkeitswerte etc. auf die Frage nach dem Schrei zurückzuführen sein.

#### **4.2.3 Auswertung**

Für die Analyse des Einflusses von der tDCS-Stimulation auf die Extinktion wurde eine Stichprobe ausgewählt, die eine Konditionierung zeigte. Definiert wurde dies in der vorliegenden Arbeit, dass die gemessenen Hautleitfähigkeitswerte auf CS+ in der Akquisition höher als in der späten Habituation (Trials 3+4) sein sollten. Es wurde für die Auswahl der Probanden nicht die gesamte Habituation verwendet, da zu Beginn des Experiments höhere SCR-Werte erwartet werden, die durch eine Orientierungsreaktion der Probanden zustande kommt. Durch diese Auswahl der Probanden, konnten in der vorliegenden Studie 28 von 51 untersuchten Probanden in die Datenanalyse eingehen. Eine ähnliche Stichprobenauswahl wurde auch in anderen Studien für die Auswertung durchgeführt. Bei Mungee und van't Wout und Kollegen wurden Probanden ausgeschlossen, die in der Akquisition keine höheren SCR-Werte auf CS+ als auf CS- zeigten (Mungee et al. 2016, van 't Wout et al. 2016).



Außerdem wurde für die SCR-Werte eine range-correction durchgeführt, indem alle Einzelwerte durch den persönlichen Range der Probanden ( $SCR_{\max} - SCR_{\min}$ ) dividiert wurden. Dieses Vorgehen wurde in der Literatur ebenfalls beschrieben und ermöglicht eine bessere Vergleichbarkeit der Werte zwischen den Probanden (Boucsein et al. 2012).

#### **4.2.4 tDCS-Stimulation**

Um den Einfluss der Referenzelektrode auf andere kortikale Gebiete zu reduzieren, könnten in Zukunft vermehrt andere Positionen der Referenzelektrode erforscht werden. Es gibt bereits Studien, die mit abweichenden Elektrodenpositionen durchgeführt wurden, beispielweise gibt es Experimente mit einer Elektrode am superioren Teil des M. trapezius (Clarke et al. 2014), jedoch wurde dies bis zum Zeitpunkt der Erstellung dieser Arbeit (Stand Januar 2019) noch nicht für die Extinktion erforscht.

#### **4.2.5 Verblindung und Nebenwirkungen**

In der vorliegenden Arbeit wurde ein doppelblindes Studiendesign verwendet, das bedeutet, weder die Studienleiterin noch die Probanden wussten, ob sie eine Placebo- oder eine verum-Stimulation erhielten. Dies wurde gewährleistet durch Verwendung einer Randomisierungsliste mit Codes, die nach der Eingabe in das tDCS-Gerät automatisch entweder die verum- oder die sham-Stimulation auslösten. Wie bereits in Kapitel 2.4.2 beschrieben, konnte die erfolgreiche Verblindung nicht nachgewiesen werden. Alle Probanden, die die verum-Stimulation erhielten, glaubten auch, diese erhalten zu haben. Bei der sham-Stimulation zeigte sich ein ausgeglichenes Bild. Gründe für dieses Ergebnis könnten sein, dass die Probanden anhand des länger andauernden Kribbelns an der Kopfhaut die verum-Stimulation erkennen konnten, obwohl dieser Effekt den Probanden vor Beginn des Versuchs nicht mitgeteilt wurde.

Auch die Studienlage zu der Effektivität von Verblindung bei tDCS ist kontrovers. Zum einen gibt es Ergebnisse, die zeigen, dass die Verblindung bei tDCS ähnlich effektiv ist wie die Verblindung durch Placebo-Tabletten (Brunoni et al. 2014). Andere Studien zeigen jedoch, dass vor allem bei höheren Stromstärken (2 mA wie in der vorliegenden Studie) die Verblindung nicht ausreichend effektiv ist (O'Connell et al. 2012). Daher sollte in weiteren Studien überprüft werden, inwieweit eine Verblindung mit tDCS erfolgreich ist.

Erfreulicherweise wurden von den untersuchten Probanden sehr wenige und geringe Nebenwirkungen durch die Stimulation beschrieben. Von ungefähr 90 % aller untersuchten Probanden wurden keine Nebenwirkungen bemerkt. In der Gruppe der verum-Stimulation wurde von einer Person Müdigkeit beklagt, wobei nicht klar ist, ob dies als Nebenwirkung der Stimulation zu werten ist. Von einer weiteren Person wurde ein Jucken beschrieben, was sich eventuell auf die verwendete leitende Paste unter den Elektroden zurückführen lässt. Interessanterweise wurde auch von den Teilnehmern, die eine sham-Stimulation erhielten, Nebenwirkungen berichtet. Eine Person beklagte Müdigkeit, eine Person Schwindel und eine Person ein länger andauerndes Brennen. Worauf diese Nebenwirkungen zurückzuführen sind, ist unklar.

#### **4.3 Ideen und Einschränkungen**

Wie alle Studien kommt auch diese nicht ohne Einschränkungen aus. Zum einen muss hier die relativ kleine Stichprobe erwähnt werden. Von den 51 untersuchten Probanden konnten nur 28 in die Analyse der Daten eingehen. Außerdem könnte sich die nicht erfolgreiche Verblindung störend auf die Ergebnisse ausgewirkt haben. Des Weiteren konnten die in den SCR-Daten gefundenen Ergebnisse der Angstgeneralisierung nicht in den Startle-Daten und den subjektiven Ratings abgebildet werden. Es sollte in zukünftigen Studien überprüft werden, inwieweit eine Startle-Messung die Konditionierung erschwert und ob diese in Konditionierungs- und Extinktionsexperimenten sinnvoll ist. Außerdem sollte in Zukunft eine Frage zur Aversivität des Schreies erfolgen, um sicherzustellen, dass der als aversiv genutzte Stimulus auch diese Funktion erfüllt.

In Zukunft wäre es sinnvoll eine Studie mit gleichen Elektrodenpositionen aber umgekehrter Polarität durchzuführen, um zu überprüfen, inwieweit eine links-anodale Stimulation die Extinktion modulieren kann. Um tDCS für die Therapie von Angststörungen einsetzen zu können, ist weitere Forschung nötig, damit schädliche Effekte, die z. B. durch eine Angstgeneralisierung zustanden kommen könnten, sicher verhindert werden.

## 5 Zusammenfassung

Mehr als 15 % der deutschen Bevölkerung erkranken jährlich an einer Angststörung (Jacobi et al. 2014). Als erfolgversprechendste Therapieoptionen stehen nach der S3-Leitlinie von 2014 Psychotherapie (kognitive Verhaltenstherapie mit Expositionseinheiten) und Psychopharmaka zur Verfügung, wodurch jedoch nicht bei allen Patienten eine erfolgreiche Behandlung erreicht werden kann, die Erfolgsrate der Therapie liegt bei 40 - 65 % (Wittchen 2004). Daher gibt es Bestrebungen, auch andere Möglichkeiten (z. B. Hirnstimulationstechniken) zu untersuchen, die unterstützend zu den bisherigen Therapieverfahren wirksam bei der Behandlung von Angststörungen sein könnten.

Für die Entstehung und Behandlung von Angststörungen spielen die Prozesse der Konditionierung und Extinktion eine große Rolle, welche unter anderem mit neuronaler Aktivität im präfrontalen Kortex einhergehen. Untersuchungen zeigen, dass durch eine bilaterale Stimulation des dorsolateralen präfrontalen Kortex mit transkranieller Gleichstromstimulation (tDCS) die Rückfallquote bei Alkoholabhängigen gesenkt werden kann, was vermutlich auf Extinktionsprozesse schädlicher Verhaltensweisen im Zusammenhang mit Alkoholabhängigkeit zurückzuführen ist (Klauss et al. 2014, Nakamura-Palacios et al. 2016).

In der vorliegenden Arbeit sollte untersucht werden, ob durch eine bilaterale Stimulation des dorsolateralen präfrontalen Kortex (links-kathodal über Position F3, rechts-anodal über Position F4) mit tDCS eine Verbesserung der Extinktion bei gesunden Probanden erreicht werden kann. Zu diesem Zweck wurden 51 Probanden mit einem Furchtkonditionierungsparadigma mit zwei männlichen Gesichtern (CS+, CS-) und einem Schrei als aversiven Stimulus konditioniert und anschließend in zwei Gruppen aufgeteilt. Eine Gruppe erhielt die wirkliche tDCS-Stimulation (2 mA), bei der anderen Gruppe wurde eine Placebo-Stimulation (0 mA) durchgeführt. Die zehnmündige tDCS-Ruhestimulation fand nach der Konditionierung statt und wurde während der anschließenden Extinktion weitergeführt (gesamte Stimulationsdauer: 20 Minuten). Parallel zu allen Versuchspha-

sen wurden Hautleitfähigkeit und Startle-Reflex der Probanden als physiologische Parameter der Furcht erfasst und Valenz und Arousal für die Stimuli durch subjektive Ratings erhoben.

Bei der Auswertung zeigte sich bei den erfolgreich konditionierten Probanden ( $n = 28$ ) während der frühen Extinktion bei der verum-tDCS-Gruppe im Vergleich zur sham-Gruppe eine signifikante Zunahme der Hautleitfähigkeit auf CS-, das Bild, das nie mit einem aversiven Stimulus gekoppelt wurde. Es lässt sich somit vermuten, dass es durch die tDCS-Stimulation zu einer Angstgeneralisierung auf CS- gekommen ist. In den Startle-Messungen lässt sich die Konditionierung der Probanden nicht abbilden, somit können keine Aussagen über die Extinktion getroffen werden. Bei der Auswertung der subjektiven Bewertungen der Gesichter (Valenz, Arousal) lassen sich Konditionierung und Extinktion abbilden, jedoch finden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen verum- und sham-tDCS-Gruppe.

Ähnlich zu den Ergebnissen in der vorliegenden Arbeit konnte auch in anderen Studien eine Angstgeneralisierung ausgelöst durch Stimulation mit tDCS über dem medialen präfrontalen Kortex gefunden werden (Abend et al. 2016). Des Weiteren könnte eine kathodale Stimulation, wie sie hier durchgeführt wurde, eine geringere Aktivierung des ventromedialen präfrontalen Kortex zur Folge haben, was sich auch bei Patienten mit generalisierter Angststörung zeigt (Greenberg et al. 2013b) und somit eine Erklärung für die Angstgeneralisierung wäre. Darüber hinaus zeigt sich durch bilaterale Stimulation des dlPFC (links-kathodal, rechts-anodal) eine erhöhte Aufmerksamkeit auf visuelle Stimuli (Vierheilig et al. 2016), was die Angstgeneralisierung ebenso erklären könnte.

Andere Studien zeigen, dass es durch anodal-linke Stimulation des dorsolateralen präfrontalen Kortex zu einer verminderten Aufmerksamkeit auf angstausslösende Stimuli und zu einer Verbesserung der Extinktion kommt (Ironsides et al. 2016, van 't Wout et al. 2016). Somit wäre es interessant, in zukünftigen Arbeiten zu untersuchen, welchen Einfluss eine bilaterale Stimulation des dorsolateralen präfrontalen Kortex mit umgekehrten Elektrodenpositionen (links-anodal, rechts-kathodal) auf die Extinktion einer konditionierten Furchtreaktion hat.

## 6 Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

### 6.1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Zwölfmonatsprävalenz psychischer Erkrankungen in Deutschland (Jachertz 2013) .....	1
Abbildung 2: Darstellung des Versuchsablaufs und der Stimulationsdauer .....	22
Abbildung 3: Darstellung der Position der tDCS-Elektroden, der Stimulationspolarität und der erwarteten Wirkung auf den vmPFC .....	25
Abbildung 4: Darstellung der Position der Startle-Elektroden.....	27
Abbildung 5: Darstellung der im Experiment verwendeten Rating-Skala.....	31
Abbildung 6: Überblick über die Experimentalphasen (Habituation, Akquisition und Extinktion) und die Darbietung der verschiedenen Stimuli .....	33
Abbildung 7: Verlauf der gemessenen Hautleitfähigkeitswerte auf CS+ und CS- während später Habituation und Akquisition .....	35
Abbildung 8: Darstellung der gemessenen Hautleitfähigkeitswerte auf CS+ und CS- in den verschiedenen Experimentalphasen.....	37
Abbildung 9: Darstellung der gemessenen Hautleitfähigkeitswerte auf CS+ und CS- in der späten Akquisition, der frühen und späten Extinktion im Gruppenvergleich. ....	39
Abbildung 10: Darstellung der Hautleitfähigkeitswerte auf CS+ und CS- in der späten Akquisition und der frühen Extinktion im Vergleich der beiden Gruppen.....	39
Abbildung 11: Verlauf der Valenzwerte für CS+ und CS- während der Experimentalphasen.....	44
Abbildung 12: Verlauf der Arousal-Werte für CS+ und CS- über die Experimentalphasen.....	48

## 6.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Biographische Daten und Ergebnisse der psychologischen Fragebögen der beiden Versuchsgruppen im Vergleich.....	19
Tabelle 2: Übersicht über den Erfolg der Verblindung in beiden Versuchsgruppen .....	24
Tabelle 3: Übersicht über die gemessenen Hautleitfähigkeitswerte auf CS+ und CS- in allen Experimentalphasen .....	36
Tabelle 4: Hautleitfähigkeitswerte während später Akquisition, früher und später Extinktion im Gruppenvergleich.....	38
Tabelle 5: Valenz-Daten für CS+ und CS- für die verschiedenen Experimentalphasen .	44
Tabelle 6: Arousal-Daten für CS+ und CS- für die verschiedenen Experimentalphasen	47
Tabelle 7: Entwicklung der PANAS-Werte im Verlauf des Experiments .....	49
Tabelle 8: Entwicklung der STAI-X1-Werte im Verlauf des Experiments .....	49
Tabelle 9: Übersicht über Kontingenzbewusstsein und Konditionierbarkeit .....	50
Tabelle 10: Übersicht über die beschriebenen Nebenwirkungen in der sham- und verum-Gruppe. ....	51
Tabelle 11: Darstellung der Konditionierbarkeit bei ängstlicheren und weniger ängstlichen Probanden im Vergleich.....	51
Tabelle 12: Hautleitfähigkeitswerte auf CS+ und CS- für ängstlichere und weniger ängstliche Probanden während der Habituation und Akquisition.....	52
Tabelle 13: Darstellung der Konditionierbarkeit bei depressiveren und weniger depressiven Probanden im Vergleich.....	53
Tabelle 14: Hautleitfähigkeitswerte auf CS+ und CS- für depressivere und weniger depressive Probanden während der Habituation und Akquisition.....	53
Tabelle 15: Darstellung der von den Probanden angenommenen Auftretenswahrscheinlichkeit des UCS (Schrei) während der beiden Extinktionsphasen im Gruppenvergleich in Prozent.....	54

## 7 Literaturverzeichnis

Abend, R., Jalon, I., Gurevitch, G., Sar-El, R., Shechner, T., Pine, D. S., Hendler, T. and Bar-Haim, Y. (2016). "Modulation of fear extinction processes using transcranial electrical stimulation." *Transl Psychiatry* 6(10): e913.

Adolphs, R., Jansari, A. and Tranel, D. (2001). "Hemispheric perception of emotional valence from facial expressions." *Neuropsychology* 15(4): 516-524.

Angenendt, J., Frommberger, U. and Berger, M. (1998). "Zum Stellenwert psychotherapeutisch-pharmakologischer Kombinationstherapien bei Angststörungen." *Verhaltenstherapie* 8(3): 160-169.

Asthana, M., Nueckel, K., Muhlberger, A., Neueder, D., Polak, T., Domschke, K., Deckert, J. and Herrmann, M. J. (2013). "Effects of transcranial direct current stimulation on consolidation of fear memory." *Front Psychiatry* 4: 107.

Bajbouj, M. and Padberg, F. (2014). "A perfect match: noninvasive brain stimulation and psychotherapy." *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 264 Suppl 1: S27-33.

Bandelow, B., Lichte, T., Rudolf, S., Wiltink, J. and Beutel, M. E. (2015). "The German guidelines for the treatment of anxiety disorders." *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 265(5): 363-373.

Bandelow, B. W., J.; Alpers, G. W.; Benecke, C.; Deckert, J.; Eckhardt-Henn, A.; Ehrig, C., Engel, E.; Falkai, P.; Geiser, F.; Gerlach, A.L.; Harfst, T.; Hau, S.; Joraschky, P.; Kellner, M.; Köllner, V. K., I.; Langs, G.; Lichte, T.; Liebeck, H.; Matzat, J.; Reitt, M.; Rüdell, H.P.; Rudolf, S.; Schick, G.; Schweiger, U.; Simon, R.; Springer, A.; Staats, H., Ströhle, A.; Ströhm, W.; and Waldherr, B. W., B.; Wedekind, D.; Zottl, C.; Zwanzger, P.; Beutel M.E. (2014). "Deutsche S3-Leitlinie Behandlung von Angststörungen. ." [www.awmf.org/leitlinien.html](http://www.awmf.org/leitlinien.html)

Batsikadze, G., Moliadze, V., Paulus, W., Kuo, M. F. and Nitsche, M. A. (2013). "Partially non-linear stimulation intensity-dependent effects of direct current stimulation on motor cortex excitability in humans." *J Physiol* 591(7): 1987-2000.

Bechara, A., Tranel, D., Damasio, H., Adolphs, R., Rockland, C. and Damasio, A. R. (1995). "Double dissociation of conditioning and declarative knowledge relative to the amygdala and hippocampus in humans." *Science* 269(5227): 1115-1118.

Berlim, M. T. and Van Den Eynde, F. (2014). "Repetitive transcranial magnetic stimulation over the dorsolateral prefrontal cortex for treating posttraumatic stress disorder: an exploratory meta-analysis of randomized, double-blind and sham-controlled trials." *Can J Psychiatry* 59(9): 487-496.

Berlim, M. T., Van den Eynde, F. and Daskalakis, Z. J. (2013). "Clinical utility of transcranial direct current stimulation (tDCS) for treating major depression: a systematic review and meta-analysis of randomized, double-blind and sham-controlled trials." *J Psychiatr Res* 47(1): 1-7.

Bersani, F. S., Minichino, A., Enticott, P. G., Mazzarini, L., Khan, N., Antonacci, G., Racciah, R. N., Salviati, M., Delle Chiaie, R., Bersani, G., Fitzgerald, P. B. and Biondi, M. (2013). "Deep transcranial magnetic stimulation as a treatment for psychiatric disorders: a comprehensive review." *Eur Psychiatry* 28(1): 30-39.

Bikson, M., Grossman, P., Thomas, C., Zannou, A. L., Jiang, J., Adnan, T., Mourdoukoutas, A. P., Kronberg, G., Truong, D., Boggio, P., Brunoni, A. R., Charvet, L., Fregni, F., Fritsch, B., Gillick, B., Hamilton, R. H., Hampstead, B. M., Jankord, R., Kirton, A., Knotkova, H., Liebetanz, D., Liu, A., Loo, C., Nitsche, M. A., Reis, J., Richardson, J. D., Rotenberg, A., Turkeltaub, P. E. and Woods, A. J. (2016). "Safety of Transcranial Direct Current Stimulation: Evidence Based Update 2016." *Brain Stimul.*

Bindman, L. J., Lippold, O. C. and 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.

Blumenthal, T. D., Cuthbert, B. N., Filion, D. L., Hackley, S., Lipp, O. V. and van Boxtel, A. (2005). "Committee report: Guidelines for human startle eyeblink electromyographic studies." *Psychophysiology* 42(1): 1-15.

Boucsein, W., Fowles, D. C., Grimnes, S., Ben-Shakhar, G., Roth, W. T., Dawson, M. E., Filion, D. L. and Society for Psychophysiological Research Ad Hoc Committee on Electrodermal, M. (2012). "Publication recommendations for electrodermal measurements." *Psychophysiology* 49(8): 1017-1034.

Bouton, M. E. (2002). "Context, ambiguity, and unlearning: sources of relapse after behavioral extinction." *Biol Psychiatry* 52(10): 976-986.

Bradley, M. M. and Lang, P. J. (1999). "International Affective Digitized Sounds (IADS): Stimuli, Instruction Manual and Affective Ratings, Technical Report No. B-2." Gainesville, FL: The Center for Research in Psychophysiology, University of Florida.

Brunoni, A. R., Schestatsky, P., Lotufo, P. A., Bensenor, I. M. and Fregni, F. (2014). "Comparison of blinding effectiveness between sham tDCS and placebo sertraline in a 6-week major depression randomized clinical trial." *Clin Neurophysiol* 125(2): 298-305.

Burger, A. M., Verkuil, B., Van Diest, I., Van der Does, W., Thayer, J. F. and Brosschot, J. F. (2016). "The effects of transcutaneous vagus nerve stimulation on conditioned fear extinction in humans." *Neurobiol Learn Mem* 132: 49-56.

Chrysiou, E. G., Gorey, C. and Aupperle, R. L. (2016). "Anodal transcranial direct current stimulation over right dorsolateral prefrontal cortex alters decision making during approach-avoidance conflict." *Soc Cogn Affect Neurosci.*

Clarke, P. J., Browning, M., Hammond, G., Notebaert, L. and MacLeod, C. (2014). "The causal role of the dorsolateral prefrontal cortex in the modification of attentional bias: evidence from transcranial direct current stimulation." *Biol Psychiatry* 76(12): 946-952.

Critchley, H. D. (2002). "Electrodermal responses: what happens in the brain." *Neuroscientist* 8(2): 132-142.

da Silva, M. C., Conti, C. L., Klaus, J., Alves, L. G., do Nascimento Cavalcante, H. M., Fregni, F., Nitsche, M. A. and Nakamura-Palacios, E. M. (2013). "Behavioral effects of transcranial direct current stimulation (tDCS) induced dorsolateral prefrontal cortex plasticity in alcohol dependence." *J Physiol Paris* 107(6): 493-502.



- Davis, M. (1997). "Neurobiology of fear responses: the role of the amygdala." *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 9(3): 382-402.
- Davis, M., Walker, D. L. and Lee, Y. (1997). "Amygdala and bed nucleus of the stria terminalis: differential roles in fear and anxiety measured with the acoustic startle reflex." *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 352(1362): 1675-1687.
- Davis, M., Walker, D. L. and Myers, K. M. (2003). "Role of the amygdala in fear extinction measured with potentiated startle." *Ann N Y Acad Sci* 985: 218-232.
- Drexler, S. M., Merz, C. J., Hamacher-Dang, T. C., Tegenthoff, M. and Wolf, O. T. (2015). "Effects of Cortisol on Reconsolidation of Reactivated Fear Memories." *Neuropsychopharmacology* 40(13): 3036-3043.
- DuPont, R. L., Rice, D. P., Miller, L. S., Shiraki, S. S., Rowland, C. R. and Harwood, H. J. (1996). "Economic costs of anxiety disorders." *Anxiety* 2(4): 167-172.
- Dymond, S., Dunsmoor, J. E., Vervliet, B., Roche, B. and Hermans, D. (2015). "Fear Generalization in Humans: Systematic Review and Implications for Anxiety Disorder Research." *Behav Ther* 46(5): 561-582.
- Etkin, A., Egner, T. and Kalisch, R. (2011). "Emotional processing in anterior cingulate and medial prefrontal cortex." *Trends Cogn Sci* 15(2): 85-93.
- Fregni, F., Boggio, P. S., Nitsche, M. A., Rigonatti, S. P. and Pascual-Leone, A. (2006a). "Cognitive effects of repeated sessions of transcranial direct current stimulation in patients with depression." *Depress Anxiety* 23(8): 482-484.
- Fregni, F., Boggio, P. S., Santos, M. C., Lima, M., Vieira, A. L., Rigonatti, S. P., Silva, M. T., Barbosa, E. R., Nitsche, M. A. and Pascual-Leone, A. (2006b). "Noninvasive cortical stimulation with transcranial direct current stimulation in Parkinson's disease." *Mov Disord* 21(10): 1693-1702.
- Fregni, F., Gimenes, R., Valle, A. C., Ferreira, M. J., Rocha, R. R., Natalle, L., Bravo, R., Rigonatti, S. P., Freedman, S. D., Nitsche, M. A., Pascual-Leone, A. and Boggio, P. S. (2006c). "A randomized, sham-controlled, proof of principle study of transcranial direct current stimulation for the treatment of pain in fibromyalgia." *Arthritis Rheum* 54(12): 3988-3998.
- Fregni, F., Orsati, F., Pedrosa, W., Fecteau, S., Tome, F. A., Nitsche, M. A., Mecca, T., Macedo, E. C., Pascual-Leone, A. and Boggio, P. S. (2008). "Transcranial direct current stimulation of the prefrontal cortex modulates the desire for specific foods." *Appetite* 51(1): 34-41.
- Fusar-Poli, P., Landi, P. and O'Connor, C. (2009). "Neurophysiological response to emotional faces with increasing intensity of fear: a skin conductance response study." *J Clin Neurosci* 16(7): 981-982.
- Gandiga, P. C., Hummel, F. C. and 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.

Gewirtz, J. C., Falls, W. A. and Davis, M. (1997). "Normal conditioned inhibition and extinction of freezing and fear-potentiated startle following electrolytic lesions of medial prefrontal cortex in rats." *Behav Neurosci* 111(4): 712-726.

Glenn, C. R., Lieberman, L. and Hajcak, G. (2012). "Comparing electric shock and a fearful screaming face as unconditioned stimuli for fear learning." *Int J Psychophysiol* 86(3): 214-219.

Greenberg, T., Carlson, J. M., Cha, J., Hajcak, G. and Mujica-Parodi, L. R. (2013a). "Neural reactivity tracks fear generalization gradients." *Biol Psychol* 92(1): 2-8.

Greenberg, T., Carlson, J. M., Cha, J., Hajcak, G. and Mujica-Parodi, L. R. (2013b). "Ventromedial prefrontal cortex reactivity is altered in generalized anxiety disorder during fear generalization." *Depress Anxiety* 30(3): 242-250.

Guastella, A. J., Lovibond, P. F., Dadds, M. R., Mitchell, P. and Richardson, R. (2007). "A randomized controlled trial of the effect of D-cycloserine on extinction and fear conditioning in humans." *Behav Res Ther* 45(4): 663-672.

Guhn, A., Dresler, T., Andreatta, M., Muller, L. D., Hahn, T., Tupak, S. V., Polak, T., Deckert, J. and Herrmann, M. J. (2014). "Medial prefrontal cortex stimulation modulates the processing of conditioned fear." *Front Behav Neurosci* 8: 44.

Guhn, A., Dresler, T., Hahn, T., Muhlberger, A., Strohle, A., Deckert, J. and Herrmann, M. J. (2012). "Medial prefrontal cortex activity during the extinction of conditioned fear: an investigation using functional near-infrared spectroscopy." *Neuropsychobiology* 65(4): 173-182.

Hamm, A. O., Cuthbert, B. N., Globisch, J. and Vaitl, D. (1997). "Fear and the startle reflex: blink modulation and autonomic response patterns in animal and mutilation fearful subjects." *Psychophysiology* 34(1): 97-107.

Hamm, A. O. and Weike, A. I. (2005). "The neuropsychology of fear learning and fear regulation." *Int J Psychophysiol* 57(1): 5-14.

Harris, J. A. and Westbrook, R. F. (1998). "Evidence that GABA transmission mediates context-specific extinction of learned fear." *Psychopharmacology (Berl)* 140(1): 105-115.

Hattori, Y., Moriwaki, A. and Hori, Y. (1990). "Biphasic effects of polarizing current on adenosine-sensitive generation of cyclic AMP in rat cerebral cortex." *Neurosci Lett* 116(3): 320-324.

Hautzinger, M., Bailer, M., Hofmeister, D. and Keller, F. (2012). *Allgemeine Depressionsskala (ADS)*. Göttingen, Hogrefe.

Hermann, C., Ziegler, S., Birbaumer, N. and Flor, H. (2002). "Psychophysiological and subjective indicators of aversive pavlovian conditioning in generalized social phobia." *Biol Psychiatry* 52(4): 328-337.

Herrmann, M. J., Katzorke, A., Busch, Y., Gromer, D., Polak, T., Pauli, P. and Deckert, J. (2017). "Medial prefrontal cortex stimulation accelerates therapy response of exposure therapy in acrophobia." *Brain Stimul* 10(2): 291-297.

Herwig, U., Satrapi, P. and Schonfeldt-Lecuona, C. (2003). "Using the international 10-20 EEG system for positioning of transcranial magnetic stimulation." *Brain Topogr* 16(2): 95-99.

Ironside, M., O'Shea, J., Cowen, P. J. and Harmer, C. J. (2016). "Frontal Cortex Stimulation Reduces Vigilance to Threat: Implications for the Treatment of Depression and Anxiety." *Biol Psychiatry* 79(10): 823-830.

Islam, N., Aftabuddin, M., Moriwaki, A., Hattori, Y. and Hori, Y. (1995). "Increase in the calcium level following anodal polarization in the rat brain." *Brain Res* 684(2): 206-208.

Jachertz, N. (2013). "Psychische Erkrankungen: Hohes Aufkommen, niedrige Behandlungsrate." *Dtsch Arztebl International* 12(2): -61-62.

Jacobi, F., Hofler, M., Siebert, J., Mack, S., Gerschler, A., Scholl, L., Busch, M. A., Hapke, U., Maske, U., Seiffert, I., Gaebel, W., Maier, W., Wagner, M., Zielasek, J. and 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.

Kemper, C. J. Z. M. T. S., Url, [http://www.zpid.de/psychauthors/index.php?wahl=forschung,uwahl=psychautho,rs and uuwahl=p00421Ck](http://www.zpid.de/psychauthors/index.php?wahl=forschung,uwahl=psychautho,rs%20and%20uuwahl=p00421Ck) (2009). "Ueberpruefung der psychometrischen Qualitaet der deutschen Version des Angstsensitivitaetsindex-3. Psychometric properties of the German version of the Anxiety Sensitivity Index 3." *Diagnostica* 55(4): 223-233.

Kessler, R. C., Chiu, W. T., Demler, O., Merikangas, K. R. and Walters, E. E. (2005). "Prevalence, severity, and comorbidity of 12-month DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication." *Arch Gen Psychiatry* 62(6): 617-627.

Kim, J. J. and Jung, M. W. (2006). "Neural circuits and mechanisms involved in Pavlovian fear conditioning: a critical review." *Neurosci Biobehav Rev* 30(2): 188-202.

Kindt, M., Soeter, M. and Vervliet, B. (2009). "Beyond extinction: erasing human fear responses and preventing the return of fear." *Nat Neurosci* 12(3): 256-258.

Klauss, J., Penido Pinheiro, L. C., Silva Merlo, B. L., de Almeida Correia Santos, G., Fregni, F., Nitsche, M. A. and Miyuki Nakamura-Palacios, E. (2014). "A randomized controlled trial of targeted prefrontal cortex modulation with tDCS in patients with alcohol dependence." *Int J Neuropsychopharmacol* 17(11): 1793-1803.

Klumpers, F., Denys, D., Kenemans, J. L., Grillon, C., van der Aart, J. and Baas, J. M. (2012). "Testing the effects of Delta9-THC and D-cycloserine on extinction of conditioned fear in humans." *J Psychopharmacol* 26(4): 471-478.

Knotkova, H., Nitsche, M. A. and Cruciani, R. A. (2013). "Putative physiological mechanisms underlying tDCS analgesic effects." *Front Hum Neurosci* 7: 628.

Krohne, H. W., Egloff, B., Kohlmann, C.-W. and Tausch, A. (1996). Untersuchungen mit einer deutschen Version der "Positive and Negative Affect Schedule" (PANAS).

Landis, C. and Hunt, W. (1939). *The startle pattern*. Oxford, England, Farrar & Rinehart.

Laux, L., Glanzmann, P., Schaffner, P. and Spielberger, C. D. (1981). State-Trait-Angstinventar.

Ledgerwood, L., Richardson, R. and Cranney, J. (2005). "D-cycloserine facilitates extinction of learned fear: effects on reacquisition and generalized extinction." *Biol Psychiatry* 57(8): 841-847.

LeDoux, J. (2003). "The emotional brain, fear, and the amygdala." *Cell Mol Neurobiol* 23(4-5): 727-738.

Lefaucheur, J. P., Antal, A., Ahdab, R., Ciampi de Andrade, D., Fregni, F., Khedr, E. M., Nitsche, M. and Paulus, W. (2008). "The use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) and transcranial direct current stimulation (tDCS) to relieve pain." *Brain Stimul* 1(4): 337-344.

Lehr, D., Hillert, A., Schmitz, E. and Sosnowsky, N. (2008). "Screening depressiver Störungen mittels Allgemeiner Depressions-Skala (ADS-K) und State-Trait Depressions Scales (STDS-T)." *Diagnostica* 54(2): 61-70.

Li, H., Wang, J., Li, C. and Xiao, Z. (2014). "Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for panic disorder in adults." *Cochrane Database Syst Rev*(9): CD009083.

Li, X. F., Stutzmann, G. E. and LeDoux, J. E. (1996). "Convergent but temporally separated inputs to lateral amygdala neurons from the auditory thalamus and auditory cortex use different postsynaptic receptors: in vivo intracellular and extracellular recordings in fear conditioning pathways." *Learn Mem* 3(2-3): 229-242.

Liebetanz, D., Fregni, F., Monte-Silva, K. K., Oliveira, M. B., Amancio-dos-Santos, A., Nitsche, M. A. and Guedes, R. C. (2006). "After-effects of transcranial direct current stimulation (tDCS) on cortical spreading depression." *Neurosci Lett* 398(1-2): 85-90.

Liebetanz, D., Nitsche, M. A., Tergau, F. and 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.

Lissek, S., Bradford, D. E., Alvarez, R. P., Burton, P., Espensen-Sturges, T., Reynolds, R. C. and Grillon, C. (2014). "Neural substrates of classically conditioned fear-generalization in humans: a parametric fMRI study." *Soc Cogn Affect Neurosci* 9(8): 1134-1142.

Maier, S., Szalkowski, A., Kamphausen, S., Perlov, E., Feige, B., Blechert, J., Philipsen, A., van Elst, L. T., Kalisch, R. and Tuscher, O. (2012). "Clarifying the role of the rostral dmPFC/dACC in fear/anxiety: learning, appraisal or expression?" *PLoS One* 7(11): e50120.

Mantovani, A., Aly, M., Dagan, Y., Allart, A. and Lisanby, S. H. (2013). "Randomized sham controlled trial of repetitive transcranial magnetic stimulation to the dorsolateral prefrontal cortex for the treatment of panic disorder with comorbid major depression." *J Affect Disord* 144(1-2): 153-159.

Maren, S. (2001). "Neurobiology of Pavlovian fear conditioning." *Annu Rev Neurosci* 24: 897-931.

Marin, M. F., Camprodon, J. A., Dougherty, D. D. and Milad, M. R. (2014). "Device-based brain stimulation to augment fear extinction: implications for PTSD treatment and beyond." *Depress Anxiety* 31(4): 269-278.

Maroun, M., Kavushansky, A., Holmes, A., Wellman, C. and Motanis, H. (2012). "Enhanced extinction of aversive memories by high-frequency stimulation of the rat infralimbic cortex." *PLoS One* 7(5): e35853.

McNally, G. P. and Westbrook, R. F. (2003). "Opioid receptors regulate the extinction of Pavlovian fear conditioning." *Behav Neurosci* 117(6): 1292-1301.

Meir Drexler, S., Merz, C. J., Hamacher-Dang, T. C. and Wolf, O. T. (2016). "Cortisol effects on fear memory reconsolidation in women." *Psychopharmacology (Berl)* 233(14): 2687-2697.

Milad, M. R., Goldstein, J. M., Orr, S. P., Wedig, M. M., Klibanski, A., Pitman, R. K. and Rauch, S. L. (2006). "Fear conditioning and extinction: influence of sex and menstrual cycle in healthy humans." *Behav Neurosci* 120(6): 1196-1203.

Milad, M. R. and Quirk, G. J. (2002). "Neurons in medial prefrontal cortex signal memory for fear extinction." *Nature* 420(6911): 70-74.

Milad, M. R., Vidal-Gonzalez, I. and Quirk, G. J. (2004). "Electrical stimulation of medial prefrontal cortex reduces conditioned fear in a temporally specific manner." *Behav Neurosci* 118(2): 389-394.

Milad, M. R., Wright, C. I., Orr, S. P., Pitman, R. K., Quirk, G. J. and Rauch, S. L. (2007). "Recall of fear extinction in humans activates the ventromedial prefrontal cortex and hippocampus in concert." *Biol Psychiatry* 62(5): 446-454.

Morgan, M. A., Romanski, L. M. and LeDoux, J. E. (1993). "Extinction of emotional learning: contribution of medial prefrontal cortex." *Neurosci Lett* 163(1): 109-113.

Mungee, A., Burger, M. and Bajbouj, M. (2016). "No Effect of Cathodal Transcranial Direct Current Stimulation on Fear Memory in Healthy Human Subjects." *Brain Sci* 6(4).

Mungee, A., Kazzer, P., Feeser, M., Nitsche, M. A., Schiller, D. and Bajbouj, M. (2014). "Transcranial direct current stimulation of the prefrontal cortex: a means to modulate fear memories." *Neuroreport* 25(7): 480-484.

Myers, K. M. and Davis, M. (2002). "Behavioral and neural analysis of extinction." *Neuron* 36(4): 567-584.

Myers, K. M. and Davis, M. (2007). "Mechanisms of fear extinction." *Mol Psychiatry* 12(2): 120-150.

Nakamura-Palacios, E. M., Lopes, I. B. C., Souza, R. A., Klauss, J., Batista, E. K., Conti, C. L., Moscon, J. A. and de Souza, R. S. M. (2016). "Ventral medial prefrontal cortex (vmPFC) as a target of the dorsolateral prefrontal modulation by transcranial direct current stimulation (tDCS) in drug addiction." *Journal of Neural Transmission*: 1-16.

Nitsche, M. A., Boggio, P. S., Fregni, F. and Pascual-Leone, A. (2009). "Treatment of depression with transcranial direct current stimulation (tDCS): a review." *Exp Neurol* 219(1): 14-19.

Nitsche, M. A., Cohen, L. G., Wassermann, E. M., Priori, A., Lang, N., Antal, A., Paulus, W., Hummel, F., Boggio, P. S., Fregni, F. and Pascual-Leone, A. (2008). "Transcranial direct current stimulation: State of the art 2008." *Brain Stimul* 1(3): 206-223.

Nitsche, M. A., Fricke, K., Henschke, U., Schlitterlau, A., Liebetanz, D., Lang, N., Henning, S., Tergau, F. and Paulus, W. (2003). "Pharmacological modulation of cortical excitability shifts induced by transcranial direct current stimulation in humans." *J Physiol* 553(Pt 1): 293-301.

O'Connell, N. E., Cossar, J., Marston, L., Wand, B. M., Bunce, D., Moseley, G. L. and De Souza, L. H. (2012). "Rethinking clinical trials of transcranial direct current stimulation: participant and assessor blinding is inadequate at intensities of 2mA." *PLoS One* 7(10): e47514.

O'Reardon, J. P., Solvason, H. B., Janicak, P. G., Sampson, S., Isenberg, K. E., Nahas, Z., McDonald, W. M., Avery, D., Fitzgerald, P. B., Loo, C., Demitrack, M. A., George, M. S. and Sackeim, H. A. (2007). "Efficacy and safety of transcranial magnetic stimulation in the acute treatment of major depression: a multisite randomized controlled trial." *Biol Psychiatry* 62(11): 1208-1216.

Oldfield, R. C. (1971). "The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory." *Neuropsychologia* 9(1): 97-113.

Palm, U., Schiller, C., Fintescu, Z., Obermeier, M., Keeser, D., Reisinger, E., Pogarell, O., Nitsche, M. A., Moller, H. J. and Padberg, F. (2012). "Transcranial direct current stimulation in treatment resistant depression: a randomized double-blind, placebo-controlled study." *Brain Stimul* 5(3): 242-251.

Pape, H. C. and Pare, D. (2010). "Plastic synaptic networks of the amygdala for the acquisition, expression, and extinction of conditioned fear." *Physiol Rev* 90(2): 419-463.

Pascual-Leone, A., Tormos, J. M., Keenan, J., Tarazona, F., Canete, C. and Catala, M. D. (1998). "Study and modulation of human cortical excitability with transcranial magnetic stimulation." *J Clin Neurophysiol* 15(4): 333-343.

Pena, D. F., Engineer, N. D. and McIntyre, C. K. (2013). "Rapid remission of conditioned fear expression with extinction training paired with vagus nerve stimulation." *Biol Psychiatry* 73(11): 1071-1077.

Penolazzi, B., Di Domenico, A., Marzoli, D., Mammarella, N., Fairfield, B., Franciotti, R., Brancucci, A. and Tommasi, L. (2010). "Effects of Transcranial Direct Current Stimulation on episodic memory related to emotional visual stimuli." *PLoS One* 5(5): e10623.

Perusini, J. N. and Fanselow, M. S. (2015). "Neurobehavioral perspectives on the distinction between fear and anxiety." *Learn Mem* 22(9): 417-425.

Poreisz, C., Boros, K., Antal, A. and Paulus, W. (2007). "Safety aspects of transcranial direct current stimulation concerning healthy subjects and patients." *Brain Res Bull* 72(4-6): 208-214.

- Prasko, J., Zalesky, R., Bares, M., Horacek, J., Kopecek, M., Novak, T. and Paskova, B. (2007). "The effect of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) add on serotonin reuptake inhibitors in patients with panic disorder: a randomized, double blind sham controlled study." *Neuro Endocrinol Lett* 28(1): 33-38.
- Purpura, D. P. and McMurtry, J. G. (1965). "Intracellular Activities and Evoked Potential Changes during Polarization of Motor Cortex." *J Neurophysiol* 28: 166-185.
- Quirk, G. J., Likhtik, E., Pelletier, J. G. and Pare, D. (2003). "Stimulation of medial prefrontal cortex decreases the responsiveness of central amygdala output neurons." *J Neurosci* 23(25): 8800-8807.
- Quirk, G. J., Russo, G. K., Barron, J. L. and Lebron, K. (2000). "The role of ventromedial prefrontal cortex in the recovery of extinguished fear." *J Neurosci* 20(16): 6225-6231.
- Reiss, S. (1991). "Expectancy model of fear, anxiety, and panic." *Clinical Psychology Review* 11(2): 141-153.
- Rescorla, R. A. (1968). "Probability of shock in the presence and absence of CS in fear conditioning." *J Comp Physiol Psychol* 66(1): 1-5.
- Ressler, K. J., Rothbaum, B. O., Tannenbaum, L., Anderson, P., Graap, K., Zimand, E., Hodges, L. and Davis, M. (2004). "Cognitive enhancers as adjuncts to psychotherapy: use of D-cycloserine in phobic individuals to facilitate extinction of fear." *Arch Gen Psychiatry* 61(11): 1136-1144.
- Rice, D. P. and Miller, L. S. (1998). "Health economics and cost implications of anxiety and other mental disorders in the United States." *Br J Psychiatry Suppl*(34): 4-9.
- Robinson, O. J., Charney, D. R., Overstreet, C., Vytal, K. and Grillon, C. (2012). "The adaptive threat bias in anxiety: amygdala-dorsomedial prefrontal cortex coupling and aversive amplification." *Neuroimage* 60(1): 523-529.
- Rosenkranz, J. A., Moore, H. and Grace, A. A. (2003). "The prefrontal cortex regulates lateral amygdala neuronal plasticity and responses to previously conditioned stimuli." *J Neurosci* 23(35): 11054-11064.
- Rossi, S., Hallett, M., Rossini, P. M., Pascual-Leone, A. and Safety of, T. M. S. C. G. (2009). "Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research." *Clin Neurophysiol* 120(12): 2008-2039.
- Santini, E., Ge, H., Ren, K., Pena de Ortiz, S. and Quirk, G. J. (2004). "Consolidation of fear extinction requires protein synthesis in the medial prefrontal cortex." *J Neurosci* 24(25): 5704-5710.
- Sehlmeyer, C., Schoning, S., Zwitserlood, P., Pfleiderer, B., Kircher, T., Arolt, V. and Konrad, C. (2009). "Human fear conditioning and extinction in neuroimaging: a systematic review." *PLoS One* 4(6): e5865.
- Shechner, T., Hong, M., Britton, J. C., Pine, D. S. and Fox, N. A. (2014). "Fear conditioning and extinction across development: evidence from human studies and animal models." *Biol Psychol* 100: 1-12.

- Shehadi, K. and Maroun, M. (2013). "Different effects of low frequency stimulation to infralimbic prefrontal cortex on extinction of aversive memories." *Brain Res* 1490: 111-116.
- Sjouwerman, R., Niehaus, J., Kuhn, M. and Lonsdorf, T. B. (2016). "Don't startle me- Interference of startle probe presentations and intermittent ratings with fear acquisition." *Psychophysiology*.
- Sperl, M. F., Panitz, C., Hermann, C. and Mueller, E. M. (2016). "A pragmatic comparison of noise burst and electric shock unconditioned stimuli for fear conditioning research with many trials." *Psychophysiology* 53(9): 1352-1365.
- Staib, M., Castegnetti, G. and Bach, D. R. (2015). "Optimising a model-based approach to inferring fear learning from skin conductance responses." *J Neurosci Methods* 255: 131-138.
- Stockhorst, U. and Antov, M. I. (2015). "Modulation of Fear Extinction by Stress, Stress Hormones and Estradiol: A Review." *Front Behav Neurosci* 9: 359.
- Taylor, S., Zvolensky, M. J., Cox, B. J., Deacon, B., Heimberg, R. G., Ledley, D. R., Abramowitz, J. S., Holaway, R. M., Sandin, B., Stewart, S. H., Coles, M., Eng, W., Daly, E. S., Arrindell, W. A., Bouvard, M. and Cardenas, S. J. (2007). "Robust dimensions of anxiety sensitivity: development and initial validation of the Anxiety Sensitivity Index-3." *Psychol Assess* 19(2): 176-188.
- Tottenham, N., Tanaka, J. W., Leon, A. C., McCarry, T., Nurse, M., Hare, T. A., Marcus, D. J., Westerlund, A., Casey, B. J. and Nelson, C. (2009). "The NimStim set of facial expressions: judgments from untrained research participants." *Psychiatry Res* 168(3): 242-249.
- van 't Wout, M., Mariano, T. Y., Garnaat, S. L., Reddy, M. K., Rasmussen, S. A. and Greenberg, B. D. (2016). "Can Transcranial Direct Current Stimulation Augment Extinction of Conditioned Fear?" *Brain Stimul*.
- Vidal-Gonzalez, I., Vidal-Gonzalez, B., Rauch, S. L. and Quirk, G. J. (2006). "Microstimulation reveals opposing influences of prelimbic and infralimbic cortex on the expression of conditioned fear." *Learn Mem* 13(6): 728-733.
- Vierheilig, N., Muhlberger, A., Polak, T. and Herrmann, M. J. (2016). "Transcranial direct current stimulation of the prefrontal cortex increases attention to visual target stimuli." *J Neural Transm (Vienna)* 123(10): 1195-1203.
- Vrana, S. R., Spence, E. L. and Lang, P. J. (1988). "The startle probe response: a new measure of emotion?" *J Abnorm Psychol* 97(4): 487-491.
- Walker, D. L., Ressler, K. J., Lu, K. T. and Davis, M. (2002). "Facilitation of conditioned fear extinction by systemic administration or intra-amygdala infusions of D-cycloserine as assessed with fear-potentiated startle in rats." *J Neurosci* 22(6): 2343-2351.
- Watson, D., Clark, L. A. and 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.
- Weible, A. P., McEchron, M. D. and Disterhoft, J. F. (2000). "Cortical involvement in acquisition and extinction of trace eyeblink conditioning." *Behav Neurosci* 114(6): 1058-1067.



Wietschorke, K., Lippold, J., Jacob, C., Polak, T. and Herrmann, M. J. (2016). "Transcranial direct current stimulation of the prefrontal cortex reduces cue-reactivity in alcohol-dependent patients." *J Neural Transm (Vienna)*.

Winkler, M. H., Weyers, P., Mucha, R. F., Stippekohl, B., Stark, R. and Pauli, P. (2011). "Conditioned cues for smoking elicit preparatory responses in healthy smokers." *Psychopharmacology (Berl)* 213(4): 781-789.

Wittchen, H. U., Jacobi, F., Rehm, J., Gustavsson, A., Svensson, M., Jonsson, B., Olesen, J., Allgulander, C., Alonso, J., Faravelli, C., Fratiglioni, L., Jennum, P., Lieb, R., Maercker, A., van Os, J., Preisig, M., Salvador-Carulla, L., Simon, R. and 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.

Wittchen, H. U., Jacobi, F. (2004). "Gesundheitsberichterstattung des Bundes, Heft 21, Angststörungen." Robert Koch Institut und Statistisches Bundesamt.

Wood, N. E., Rosasco, M. L., Suris, A. M., Spring, J. D., Marin, M. F., Lasko, N. B., Goetz, J. M., Fischer, A. M., Orr, S. P. and Pitman, R. K. (2015). "Pharmacological blockade of memory reconsolidation in posttraumatic stress disorder: three negative psychophysiological studies." *Psychiatry Res* 225(1-2): 31-39.

## Abbildungsgenehmigung

### Abbildungsgenehmigung für Abbildung 1

Von: [Stephan.Mertens@aerzteblatt.de](mailto:Stephan.Mertens@aerzteblatt.de) An:  
[caroline.schneider@mail.de](mailto:caroline.schneider@mail.de)  
Kopie: [Schmedt@aerzteblatt.de](mailto:Schmedt@aerzteblatt.de), [Witte@aerzteblatt.de](mailto:Witte@aerzteblatt.de) Datum:  
22-Jan-2019 09:28:49 +0100  
Betreff: WG: Abbildungsverwendung für Dissertation

Sehr geehrte Frau Schneider,

gerne erteilen wir Ihnen die Genehmigung, die u. g. Abbildung für Ihre Dissertation zu verwenden unter der Bedingung der Wiedergabe wie im Original und der Zitierung der Quelle.

Mit freundlichen Grüßen

Dr. sc. nat. Stephan Mertens

Redakteur  
Deutsches Ärzteblatt  
Medizinisch-Wissenschaftliche Redaktion

Deutscher Ärzteverlag GmbH  
Dieselstraße 2 | 50859 Köln

Tel.: +49 (0)2234 7011-137  
Fax +49 (0)2234 7011-140

[stephan.mertens@aerzteblatt.de](mailto:stephan.mertens@aerzteblatt.de)

[www.aerzteblatt.de](http://www.aerzteblatt.de)

**Von:** Caroline Schneider <[caroline.schneider@mail.de](mailto:caroline.schneider@mail.de)>  
**Gesendet:** Freitag, 18. Januar 2019 13:31  
**An:** medwiss <[medwiss@aerzteblatt.de](mailto:medwiss@aerzteblatt.de)>  
**Betreff:** Abbildungsverwendung für Dissertation

Sehr geehrte Mitarbeiter des Deutschen Ärzteblatts,

ich wende mich mit einer Frage zu einer Abbildung an Sie, die im Februar 2013 in Ihrer Ausgabe erschienen ist, und zwar handelt es sich um die Abbildung, die unter diesem Link zu finden ist:

<https://www.aerzteblatt.de/archiv/134430/Psychische-Erkrankungen-Hohes-Aufkommen-niedrige-Behandlungsrate>

Ich würde die Abbildung gerne im Rahmen meiner Dissertation zu Angststörungen verwenden und wollte nachfragen, ob es grundsätzlich möglich ist, dazu eine Erlaubnis zu bekommen und wenn ja, ob Sie mir diese dann schriftlich bestätigen könnten?

Vielen Dank für Ihre Hilfe und mit freundlichen Grüßen,

Caroline Schneider

## **Danksagung**

Mein besonderer Dank geht zunächst an meinen Doktorvater Prof. Dr. Martin Herrmann für die Vergabe des spannenden Themas und die engagierte Unterstützung während der Planung und Durchführung der Experimente, der Datenauswertung und des Schreibens. Vor allem möchte ich mich für die geduldige Hilfe beim Programmieren und bei der statistischen Auswertung bedanken. Besonders gefreut habe ich mich immer wieder über die überaus schnellen und hilfreichen Antworten bei allen Fragen und Problemen.

Außerdem danke ich Frau Inge Gröbner für ihre tatkräftige Unterstützung bei praktischen Fragen, technischen Problemen und bei der Versuchsdurchführung.

Ganz herzlich möchte ich mich außerdem bei allen Probanden bedanken, die sich freiwillig für die Untersuchung zur Verfügung gestellt und geduldig und motiviert mitgearbeitet haben.

Nicht zuletzt danke ich meinen Eltern, die mir das Studium ermöglicht haben und mich immer unterstützen und motivieren, meinen Weg zu gehen.