



**Modulation der Furchtextinktion durch transkranielle  
Gleichstromstimulation (tDCS)**

*Modulation of Fear Extinction by Transcranial Direct Current  
Stimulation (tDCS)*

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

Vorgelegt von

**Natalie Christine Dittert**

aus

Erlenbach am Main

Würzburg 2020

**Eingereicht am:**

**Mitglieder des Promotionskomitees:**

Vorsitzender: Prof. Dr. Philip Tovote

1. Betreuer: Prof. Dr. Martin Herrmann

2. Betreuer: Prof. Dr. Johannes Hewig

3. Betreuer: Dr. Thomas Polak

**Tag des Promotionskolloquiums:**

**Doktorurkunden ausgehändigt am:**

*Für meine Großeltern.*

# Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis . . . . .	1
Tabellenverzeichnis . . . . .	2
Abkürzungsverzeichnis . . . . .	3
Zusammenfassung . . . . .	5
Abstract . . . . .	8
1 Einleitung . . . . .	10
1.1 Angststörungen . . . . .	10
1.1.1 Prävalenz und Einteilung von Angststörungen . . . . .	10
1.1.2 Neurobiologische Grundlagen von Furcht und Angst . . . . .	11
1.1.3 Entstehungstheorien von Furcht und Angst . . . . .	12
1.1.4 Therapie von Angststörungen . . . . .	15
1.2 Extinktionslernen . . . . .	16
1.2.1 Mechanismus und Ablauf der Extinktion . . . . .	17
1.2.2 Neuronale Grundlagen der Extinktion . . . . .	17
1.3 Modulation von Extinktionsprozessen zur Verbesserung der Expositions- therapie . . . . .	21
1.3.1 Modulation der Extinktion durch D-Cycloserin . . . . .	21
1.3.2 Modulation der Extinktion durch nicht-invasive Hirnstimulations- verfahren . . . . .	22
1.4 Zusammenfassung der Datenlage und Ableitung des Studiendesigns . . . . .	29
1.5 Fragestellung und Hypothesen . . . . .	30
2 Material und Methoden . . . . .	32
2.1 Stichprobenbeschreibung . . . . .	32
2.1.1 Fallzahlberechnung zur Evaluation der Gruppengröße . . . . .	32
2.1.2 Rekrutierung, Ausschlusskriterien und Randomisierung . . . . .	32
2.1.3 Dropouts und fehlende Daten . . . . .	33
2.1.4 Stichprobenmerkmale . . . . .	34
2.2 Apparat und experimentelles Design . . . . .	36
2.2.1 Ablauf der gesamten Untersuchung . . . . .	36

2.2.2	Randomisierung . . . . .	38
2.2.3	Konditionierungsparadigma . . . . .	39
2.2.4	Stimulation . . . . .	41
2.2.5	Fragebögen . . . . .	45
2.3	Datenaufbereitung und Analysestrategie . . . . .	47
2.3.1	Erfassung und Aufbereitung der elektrodermalen Aktivität . . . . .	47
2.3.2	Überblick über die Datenstruktur aller erhobenen Variablen . . . . .	50
2.3.3	Statistische Datenauswertung . . . . .	51
3	Ergebnisse . . . . .	58
3.1	Auswertung der Fragebögen . . . . .	58
3.1.1	Korrelationen der Fragebögen . . . . .	58
3.1.2	Detektion von Gruppenunterschieden . . . . .	59
3.1.3	Veränderung der State-Angst und des Affekts über die Extinktion hinweg . . . . .	61
3.2	Konditionierung . . . . .	62
3.2.1	Konditionierungsverlauf in der elektrodermalen Aktivität . . . . .	62
3.2.2	Konditionierungsverlauf in den subjektiven Ratings . . . . .	64
3.3	Frühe Extinktion . . . . .	69
3.3.1	Verlauf der frühen Extinktion in der elektrodermalen Aktivität . . . . .	69
3.3.2	Verlauf der frühen Extinktion in den subjektiven Ratings . . . . .	73
3.4	Explorative Analyse der späten Extinktion . . . . .	76
3.4.1	Verlauf der späten Extinktion in der elektrodermalen Aktivität . . . . .	76
3.4.2	Verlauf der späten Extinktion in den subjektiven Ratings . . . . .	78
3.5	Nebenwirkungen und angenommene Gruppenzugehörigkeit . . . . .	78
4	Diskussion . . . . .	80
4.1	Einführung . . . . .	80
4.2	Zusammenfassung der Ergebnisse . . . . .	80
4.3	Vergleich der Ergebnisse mit vorherigen Studien . . . . .	83
4.4	Hypothesenkonforme Effekte der tDCS während der frühen Extinktion . . . . .	85
4.5	Unerwartete Effekte der tDCS während der frühen Extinktion . . . . .	85
4.5.1	Mechanistische Grundlagen der tDCS . . . . .	85

4.5.2	Keine Effekte in den subjektiven Ratings . . . . .	87
4.5.3	Kurze Dauer der Effekte . . . . .	88
4.5.4	Reaktionsanstieg auf CS- . . . . .	89
4.6	Diskussion des vmPFC als Zielareal der Stimulation . . . . .	94
4.7	Zusätzlicher Wirkmechanismus der tDCS über <i>prediction errors</i> . . . . .	95
4.8	Effekte der Stromflussrichtung . . . . .	98
4.9	Nebenwirkungen und Verblindung der tDCS . . . . .	101
4.10	Limitationen . . . . .	102
4.11	Fazit und Ausblick . . . . .	104
	Literaturverzeichnis . . . . .	107
	Danksagung . . . . .	122
	Anhang . . . . .	123

# Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1. Ablauf des Experiments . . . . .	41
Abbildung 2. Auswahl der Elektrodenpositionen . . . . .	43
Abbildung 3. Elektrodenpositionierung . . . . .	44
Abbildung 4. Regressoren . . . . .	50
Abbildung 5. State-Angst vor und nach der Extinktion . . . . .	61
Abbildung 6. Konditionierung . . . . .	62
Abbildung 7. Gruppenweise Darstellung der SCR während der frühen Extinktion	69
Abbildung 8. CS+/CS- Diskrimination . . . . .	71
Abbildung 9. SCR während der frühen Extinktion . . . . .	72
Abbildung 10. Extinktion in den subjektiven Ratings . . . . .	73
Abbildung 11. Verlauf der SCR zu Beginn der späten Extinktion . . . . .	77
Abbildung 12. Über CS+ und CS- gemittelte SCR zu Beginn der späten Extinktion	78

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1. Soziodemographische Merkmale der Stichprobe . . . . .	35
Tabelle 2. Körpermaße und Suchtmittelkonsum: $M$ , $SD$ sowie $Wald-\chi^2$ und $p$ - Werte der Interaktion <i>Stromflussrichtung</i> x <i>Stimulationsgruppe</i> . . . . .	36
Tabelle 3. Korrelationen der Fragebögen . . . . .	59
Tabelle 4. Fragebögen: $M$ und $SD$ . . . . .	60
Tabelle 5. SCR-Werte während der Konditionierung: $M$ und $SD$ . . . . .	64
Tabelle 6. Post-hoc-Tests der SCR während der Konditionierung: $t$ - und $p$ -Werte .	64
Tabelle 7. Subjektive Ratings während Habituation und Konditionierung: $M$ und $SD$	65
Tabelle 8. Subjektive Ratings während der Konditionierung: $Wald-\chi^2$ , $df$ und $p$ - Werte der GEEs . . . . .	65
Tabelle 9. Post-hoc-Tests der subjektiven Ratings während der Konditionierung: $t$ - und $p$ -Werte . . . . .	66
Tabelle 10. SCR-Differenzen zwischen E1+2 und A11+12: $M$ , $SD$ , $t$ - und $p$ -Werte .	71
Tabelle 11. Verlauf der SCR von A11+12 zu E1+2: $M$ , $SD$ , $df$ , $t$ - und $p$ -Werte . . .	72
Tabelle 12. Subjektive Ratings während der frühen Extinktion: $Wald-\chi^2$ , $df$ und $p$ -Werte der GEEs . . . . .	74
Tabelle 13. Post-hoc-Tests der subjektiven Ratings während der frühen Extinktion: $M$ , $SD$ , $p$ - und $t$ -Werte . . . . .	74
Tabelle 14. Nebenwirkungen der Stimulation . . . . .	79

## Abkürzungsverzeichnis

ACC	anteriorer cingulärer Kortex
ADS-K	Allgemeine Depressionsskala in Kurzform
ASI-3	Angstsensivitätsindex-3
BDNF	<i>brain-derived neurotrophic factor</i>
BMI	Body-Mass-Index
BNST	Bed nucleus der Stria terminalis
CS	konditionierter Stimulus
CS-	Sicherheitsreiz (wurde nie mit US gekoppelt präsentiert)
CS+	Gefahrenreiz (wurde bei Akquisition mit US gekoppelt präsentiert)
DCS	D-Cycloserin
<i>df</i>	Freiheitsgrade
dIPFC	dorsolateraler Präfrontalkortex
DSM-V	<i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Diseases</i>
EEG	Enzephalographie
EIH	<i>Edinburgh Inventory of Handedness</i>
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie
GEE	Generalisierte Schätzgleichung ( <i>generalized estimating equations</i> )
HD	<i>high definition</i>
Hz	Hertz
IADS	<i>International Affective Digitized Sounds</i>
IAPS	<i>International Affective Digitized Pictures</i>
IL	infralimbischer Kortex
ITC	<i>Intercalated cell mass</i>
<i>M</i>	Mittelwert
mA	Milliampere
mPFC	medialer Präfrontalkortex
mV	Millivolt
$\mu$ S	Mikrosiemens

## Abkürzungsverzeichnis

---

NIRS	Nahinfrarotspektroskopie
OFC	orbitofrontaler Kortex
PANAS	<i>Positive and Negative Affect Schedule</i>
PFC	Präfrontalkortex
PL	prälimbischer Kortex
PTSD	Posttraumatische Belastungsstörung ( <i>posttraumatic stress disorder</i> )
rTMS	repetitive transkranielle Magnetstimulation ( <i>repetitive transcranial magnetic stimulation</i> )
SA	sympathisches Arousal
SCR	Elektrodermale Reaktion/Hautleitfähigkeitsreaktion/ <i>skin conductance response</i>
SCRf	<i>skin conductance response function</i>
SD	Standardabweichung
SN	Aktivität der sudomotorischen Nervenendigungen und Schweißdrüsen
STAI	State-Trait-Angstinventar
tACS	transkranielle Wechselstromstimulation ( <i>transcranial alternating current stimulation</i> )
tDCS	transkranielle Gleichstromstimulation ( <i>transcranial direct current stimulation</i> )
UR	unkonditionierte Reaktion
US	unkonditionierter Stimulus
vIPAG	ventrolaterales periaqueduktales Grau
vmPFC	ventromedialer Präfrontalkortex

## Zusammenfassung

Angsterkrankungen sowie die posttraumatische Belastungsstörung sind weit verbreitete psychische Erkrankungen. Trotz gut evaluierter Therapiemethoden gibt es immer noch therapierefraktäre oder rezidivierend erkrankende Patienten, für die nicht-invasive Hirnstimulationsverfahren wie die transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS) eine zusätzliche Option darstellen können. Diese Studie untersuchte daher die förderliche Wirkung der tDCS auf das Extinktionslernen, dem neuronalen Hintergrundmechanismus der Expositionstherapie.

Für die Untersuchung der Extinktionsprozesse wurde ein Ein-Tages-Furchtkonditionierungsparadigma mit weiblichen Gesichtern als konditionierte Stimuli (CS) und einem 95 dB lauten weiblichen Schrei als unkonditionierten Stimulus verwendet. Die tDCS zielte darauf ab den ventromedialen präfrontalen Kortex (vmPFC), ein wichtiges Kontrollareal der Extinktion, zu aktivieren, wohingegen furchtgenerierende dorsomediale Hirnareale von der Stimulation ausgespart bleiben sollten. Hierfür wurden zwei ca.  $4 \times 4$  cm große Elektroden in bitemporaler Anordnung etwas unterhalb der EEG 10-20-Positionen F7 und F8 appliziert und ein Gleichstrom mit einer Stärke von 1.5 mA verwendet. Die 20-minütige Stimulation startete während einer 10-minütigen Pause zwischen Akquisition und Extinktion und lief bis zum Ende der Extinktion durch. Die gesunden Probanden wurden randomisiert und doppelt verblindet zwei *sham*- und zwei *real*-Stimulationsgruppen mit jeweils entgegengesetzten Stromflussrichtungen zugeordnet. Zur Messung der Furchtreaktion dienten die elektrodermale Reaktion sowie subjektive Arousal- und Valenzbewertungen. Zusätzlich wurde die Kontingenzerwartung sowie verschiedene Fragebögen zu Depressivität, Affekt, State- und Trait-Angst, Angstsensitivität und Händigkeit erhoben. Die Untersuchung der Effekte von tDCS und Stromflussrichtung erfolgte bei allen erfolgreich konditionierten Probanden ( $N = 84$ ) mittels generalisierten Schätzgleichungen. Erwartet wurde insbesondere eine Verbesserung des frühen Extinktionslernens in den *real*-Stimulationsgruppen, wobei vermutet wurde, dass rechts und links anodaler Stromfluss nicht zu identischen Resultaten führen würde.

Die Ergebnisse wiesen auf eine Verbesserung der frühen Extinktion unter tDCS hin. Der Effekt spiegelte sich in den Maßen der elektrodermalen Aktivität in einer stärkeren Reduktion der CS+/CS- Diskrimination und einem beschleunigten Reaktionsverlust auf CS+ wider. Der vermittelnde Mechanismus kann im intendierten Aktivitätsanstieg des vmPFC liegen, eine Steigerung der dopaminergen Neurotransmission ist jedoch ebenso denkbar. Zusätzlich ist auch die Verbesserung der Prozessierung von *prediction errors* durch die

Veränderung der Dopaminsekretion bzw. Aktivitätssteigerung im vmPFC, Orbitofrontalkortex und mittleren temporalen Gyrus möglich. Die subjektiven Valenz- und Arousalbewertungen zeigten sich während des gesamten Experiments unbeeinflusst von der tDCS.

Neben diesem Haupteffekt kam es zu weiteren nicht erwarteten Effekten. Einer dieser bedeutsamen Nebeneffekte war ein kurzer initialer Reaktionsanstieg auf den CS- zu Beginn des ersten und zweiten Extinktionsblocks in beiden *real*-Stimulationsgruppen, der u. a. mitverantwortlich für deren stärkeren Verlust der CS+/CS- Diskrimination war. Auch negative Auswirkungen auf die stimulierten Personen – insbesondere in Kombination mit Angsterkrankungen – können eine denkbare Folge hiervon sein. Daher stellt dieser Nebeneffekt eine wichtige Limitation des Hauptergebnisses dar, dessen Ursachen dringend in weiteren Studien evaluiert werden sollten. Als mögliche Gründe werden ein Verlust der Sicherheitsinformation des CS-, Angstgeneralisierungseffekte sowie ein erhöhtes Maß an *sustained fear* vermutet. Darüber hinaus wurden unerwarteterweise auch keinerlei Unterschiede der Stromflussrichtung während der frühen Extinktion manifest, in der späten bzw. gesamten Extinktion zeigten sich jedoch verschiedene Vor- und Nachteile. Vorteilhaft an der rechts anodalen im Vergleich zur links anodalen Stimulation war ein geringerer gemittelter Reaktionsanstieg auf CS+ und CS- zu Beginn des zweiten Extinktionsblocks. Dieser Effekt beruhte vermutlich auf einer Steigerung der Emotionsregulation durch Stimulation des rechten inferioren frontalen Gyrus. Als nachteilig erwies sich jedoch, dass die Reduktion der State-Angst während der Extinktion unter rechts anodaler tDCS geringer ausfiel. Bei Angstpatienten gibt es Hinweise auf eine Unteraktivierung des linken Frontalkortex, sodass angstreduzierende Effekte durch linksfrontale Aktivierung denkbar sind. Die Wahl der Stromflussrichtung sollte demnach je nach gewünschten Effekten und Angstausmaß der stimulierten Probanden abgewogen werden.

Aufgrund der experimentellen Anordnung ergeben sich einige Limitationen dieser Studie. Der gesamte Extinktionsvorgang war in allen Gruppen nur von sehr kurzer Dauer, dadurch hielten auch die positiven Effekte in den *real*-Stimulationsgruppen nicht lange an. Zudem fand keine Testung des Extinktionsrecalls statt, sodass keine Aussage über die langfristige Wirkung der tDCS gemacht werden kann. Da die Stimulation direkt nach der Akquisition gestartet wurde, kann es neben bzw. anstelle einer Verbesserung des Extinktionslernens auch zu einer Störung der Furchtkonsolidierung und dadurch zu einer geringeren Furchtexpression gekommen sein. Zudem ist der vmPFC, das Hauptstimulationsziel dieser Studie, ebenso an der Suppression von Furchtreaktionen beteiligt, somit könnte auch dieser Mechanismus für die gefundenen Effekte verantwortlich sein. Eine Replikation der Studienergebnisse in einem mehrtägigem Konditionierungsparadigma wäre damit sinnvoll, um die Dauer und Hintergründe der gefundenen Effekte besser zu verstehen.

Insgesamt bilden die Ergebnisse dieser Studie eine gute Basis zur Anwendung der tDCS des vmPFC zur Verbesserung des Extinktionslernens. Die Schwächen des hier getesteten Stimulationsprotokolls sollten jedoch in künftigen Studien weiter evaluiert und reduziert werden. Falls Testungen an Angstpatienten schließlich zu Erfolgen führen, könnte die tDCS des vmPFC als günstige und leicht anwendbare Ergänzung zu Expositionstherapien bei Patienten mit bisher therapieresistenten oder rezidivierenden Angsterkrankungen eingesetzt werden.

## Abstract

Anxiety disorders as well as the posttraumatic stress disorder are widely spread mental disorders. Despite well evaluated therapy methods there are still patients with recurrent or therapy-refractory anxiety diseases, for which non-invasive brain-stimulation techniques like transcranial direct current stimulation (tDCS) might be an additional option. Thus, this study examined the favorable effects of tDCS on extinction learning, the main functional factor of exposure-based anxiety therapies.

For testing extinction processes, a one-day fear conditioning paradigm with female faces as conditioned stimuli (CS) and a 95-dB female scream as unconditioned stimulus (US) was implemented. The tDCS targeted to stimulate the ventromedial prefrontal cortex (vmPFC), one of the main controlling brain regions for extinction processes, whereas fear generating dorsomedial brain areas should be omitted. Therefore, two approximately  $4 \times 4$  cm electrodes were applied bitemporally around at the EEG 10-20-positions F7 and F8. The 20-minute stimulation with a direct current of 1.5 mA started during a ten-minute break between acquisition and extinction and went on over all extinction trials. The healthy participants were randomly assigned in a double-blinded process into two sham stimulation groups and two real stimulation groups with opposite current flow directions. To measure fear reactions skin conductance responses (SCR) and subjective ratings of valence and arousal were recorded. Additionally, contingency expectations and questionnaires about depression, affect, state- and trait-anxiety, anxiety sensitivity and handedness were conducted. The assessment of tDCS and current flow direction effects was performed with generalized estimating equation models for all subjects that showed a successful conditioning ( $N = 84$ ). An improvement of extinction most notably during early extinction learning was expected and differential outcomes of right and left anodal current flow were assumed.

The results showed an improvement of early extinction learning in real stimulated subjects with a stronger CS+/CS- discrimination loss and a faster reaction decrease on CS+ in the SCR. On the one hand these effects could have been caused by the intended increase of activity in the vmPFC, on the other hand changes in the dopamine secretion could be responsible as well. Additionally, tDCS may have improved extinction learning by enhancing the processing of prediction errors, initiated by changes of the dopamine secretion or the activity in the vmPFC, orbitofrontal cortex and middle temporal gyrus. According to the subjective ratings of valence and arousal no tDCS effects could be found.

Apart from the above described main effects some unexpected side effects occurred. One crucial negative side effect, which also jointly drove the CS+/CS- discrimination loss, was an initial SCR increase on CS- in the beginning of the first and second extinction learning block in both real stimulation groups. Additionally, it can have negative consequences for the stimulated persons, especially for patients with anxiety disorders. Thus, this aspect limits the results of this study crucially and should be investigated further to avoid it in future studies. Feasible reasons for the SCR increase on CS- might be an interference with safety learning, fear generalization effects and the elevation of sustained fear. Further, the current flow direction had no effect during early extinction, but distinct advantages and disadvantages during the whole course of extinction. In the beginning of the second extinction block right anodal stimulated subjects showed a lower SCR increase on CS+ and CS- than left anodal stimulated subjects. Thus, right anodal stimulation seems to enhance emotion regulation, maybe mediated by activation of the right inferior frontal gyrus, an important brain area regarding to emotion regulation processes. On the contrary, right anodal stimulation led to a lower loss of subjectively rated state anxiety during extinction learning. There is some evidence that anxiety patients show a lower left frontal brain activation than healthy persons, thus, the stimulation of left frontal areas with left anodal tDCS may possibly reduce anxiety. The intended stimulation effects and the anxiety extent of the stimulated subjects should thereby influence the decision which current flow direction to prefer.

Additionally, some limitations of this study must be considered. The whole extinction learning process was of short duration in all groups, thus, the positive effects in the real stimulation groups faded quickly as well. Besides, longterm consequences of the stimulation remain unknown as no extinction recall test was conducted. The stimulation took place directly after the acquisition of fear conditioning, thereby, instead of improved extinction learning a disruption of fear consolidation could have reduced the fear expression as well. Furthermore, the vmPFC, the main stimulation target of this study, is also involved in the suppression of fear reactions, which could have interfered with the effects as well. A replication of this study's results with a more-day conditioning paradigm and a extinction recall test could help to clarify the background of the effects.

Overall, the results of this study provide an important basis for the improvement of extinction learning with tDCS of the vmPFC. Nevertheless, the negative aspects of the tested stimulation protocol should be evaluated further in future research. If tests with anxiety patients finally lead to successful results, tDCS may be used as a simple and easy applicable add-on to exposure therapies for patients with therapy-refractory or recurrent anxiety disorders in the future.

# 1 Einleitung

## 1.1 Angststörungen

### 1.1.1 Prävalenz und Einteilung von Angststörungen

Angststörungen werden im ICD-10 unter dem Kapitel neurotische, Belastungs- und somatoforme Störungen (F40 bis F48) aufgeführt (Graubner, 2013). Zu dieser Gruppe gehören neben den Zwangsstörungen (F42), dissoziativen Störungen (F44), somatoformen Störungen (F45) und anderen neurotischen Störungen (F48) auch die für diese Dissertation relevanten phobischen Störungen (F40), anderen Angststörungen (F41) sowie die Reaktionen auf schwere Belastungen und Anpassungsstörungen (F43).

Die phobischen Störungen (F40) beschreiben auf bestimmte Situationen oder Objekte gerichtete Ängste. Zu ihnen wird beispielsweise die Agoraphobie mit (F40.01) bzw. ohne Panikstörung (F40.02) gezählt. Die Agoraphobie umfasst die Angst vor Menschenmengen, großen Plätzen und Reisen. Zur Gruppe der phobischen Störungen gehören außerdem die soziale (F40.1) und spezifische Phobie (F40.1). Diese beschreiben Ängste vor Leistungsanforderungen und Bewertungen in sozialen Situationen bzw. vor bestimmten Objekten oder Situationen (Graubner, 2013).

Die anderen Angststörungen (F41) umfassen v. a. ungerichtete und somit nicht auf bestimmte Situationen begrenzte Ängste. Sie gliedern sich vorwiegend in die Panikstörung (F41.0) und generalisierte Angststörung (F41.1). Bei der Panikstörung bestehen wiederholt auftretende Panikattacken, deren Ursprung nicht auf bestimmte Situationen oder Reize zurückzuführen ist (Graubner, 2013). Laut der amerikanischen Klassifikation *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Diseases* (DSM-V) werden die Patienten zusätzlich durch Sorgen über das Auftreten oder die Bedeutung weiterer Panikattacken geplagt oder zeigen Verhaltensänderungen infolge der Attacken (American Psychiatric Association, 2013). Die generalisierte Angststörung ist hingegen durch anhaltende, unkontrollierbare Sorgen ohne akute Panikattacken gekennzeichnet (Graubner, 2013).

Reaktionen auf schwere Belastungen und Anpassungsstörungen (F43) entstehen per definitionem als Folge eines Traumas bzw. einer Überforderungssituation. Zu ihnen gehören die akute Belastungsreaktion (F43.0), die Anpassungsstörung (F43.2) und die posttraumatische Belastungsstörung (*posttraumatic stress disorder*; PTSD; F43.1). Unter diesen Krankheitsformen hat die PTSD die größte klinische Bedeutung. Sie zeichnet sich

durch Intrusionen, Übererregungssymptome, der Vermeidung traumaassoziierter Stimuli und emotionale Taubheit aus (Graubner, 2013).

Insgesamt gehören die Angsterkrankungen mit zwölf-Monats-Prävalenzraten von 15.3 % in Deutschland und 14.0 % in Europa zu den häufigsten psychischen Erkrankungen weltweit (Jacobi et al., 2014; Kessler et al., 2007; Wittchen et al., 2011). Der hohe Leidensdruck der Patienten spiegelt sich in einer reduzierten Lebensqualität und hohen Zahl an Krankheitstagen wider (Alonso, Lepine & Committee, 2007). Dadurch und auch durch die hohen Therapieausgaben von deutschlandweit über 15 Milliarden Euro jährlich (Wert von 2010) sind Angsterkrankungen auch ein wirtschaftlich relevantes Thema (Gustavsson et al., 2011).

### **1.1.2 Neurobiologische Grundlagen von Furcht und Angst**

Furcht und Angst sind zwei verwandte Konstrukte, die sich dennoch in einigen Aspekten unterscheiden. Furcht beschreibt die auf einen bestimmten Reiz hin gerichtete Reaktion, die der Identifikation und Bewältigung gefährlicher Situationen dienen soll. Angst wird hingegen als ungerichtete, diffuse Überaktivierung in Gegenwart oder Erwartung bestimmter Gefahren beschrieben. Sowohl Furcht- als auch Angstreaktionen wirken sich hierbei auf verschiedenen Ebenen aus und umfassen physiologische, motorische und subjektive Komponenten (Birbaumer & Schmidt, 2006).

Der Entstehung von Furcht und Angst liegen bestimmte neurobiologische und -chemische Prozesse zu Grunde. Umweltreize werden über die Sinnesorgane registriert und anschließend in Form von Aktionspotentialen, also elektrischen Impulsen, über Nervenbahnen ins Gehirn weitergeleitet. Der Thalamus, ein Teil des Diencephalons, fungiert hierbei als „Tor zum Bewusstsein“ und sorgt für die Selektion und Weiterleitung bestimmter Reize zur Großhirnrinde. Hier werden die aufgenommenen Reize eingeordnet, bewertet und im limbischen System mit Emotionen assoziiert. Wird ein Reiz nun als gefährlich und beängstigend interpretiert, erfolgt die Aktivierung der Amygdala und darüber die Ingangsetzung einer hormonellen und vegetativen Furchtreaktion. Diese umfasst die Ausschüttung von Cortisol und den aktivierenden Neurotransmittern Adrenalin, Noradrenalin und Dopamin. Damit eine Furchtreaktion bei großen Gefahren besonders schnell ablaufen kann, gibt es zusätzlich auch eine direkte Verbindung zwischen Thalamus und Amygdala, die sofortige Flucht- oder Abwehrreaktionen vermitteln kann. Sobald die etwas langsamere Verarbeitung über die Großhirnrinde abgeschlossen ist und das Ausmaß der Gefahr genauer eingeschätzt wurde, moduliert die Großhirnrinde die Reaktionsantwort der Amyg-

dala und sorgt so entweder für ein Weiterführen oder ein Abflachen der dort generierten Furchtreaktion (Carlson, 2010; Morschitzky, 2004).

### **1.1.3 Entstehungstheorien von Furcht und Angst**

Es gibt verschiedene Theorien, die den Ursprung ängstlicher Gefühle und Symptome zu erklären versuchen.

Da Angsterkrankungen familiär gehäuft auftreten, geht man von einer genetischen Komponente aus. Aus Zwillingsstudien geht ein genetischer Anteil von ca. 30 bis 70 % variierend je Typ der Angststörung hervor. Die PTSD und die generalisierte Angststörung haben dabei mit ca. 30 % eher geringe genetische Anteile, wohingegen die Agoraphobie mit 67 % diejenige Angststörung mit dem größten genetischen Hintergrund ist (Hettema, Neale & Kendler, 2001).

Einige Studien legen zudem nahe, dass es bestimmte Reize gibt, auf die eine Furchtreaktion schneller und leichter aufgebaut werden kann und sich auch stabiler hält. Diese Furchtreize sind praktisch bei allen Menschen angelegt und beziehen sich beispielsweise auf die Furcht vor Schlangen oder der Höhe, deren Vorhandensein in der menschlichen Entwicklungsgeschichte ein wichtiger Überlebensfaktor war. Für solche Reize besteht eine sog. *preparedness*. Das bedeutet, dass Reaktionen auf diese bereits vorprogrammiert sind und dadurch schneller aufgebaut werden können (Mineka & Ohman, 2002; Seligman, 2016).

Neben Umweltreizen können allerdings auch innere Reize, wie z. B. die Wahrnehmung einer beschleunigten Herzfrequenz oder eines erhöhten CO<sub>2</sub>-Gehalts, zu Panikattacken führen (Barlow, 1988). Verfechter von biologischen Theorien der Furcht- und Angstentstehung postulieren, dass bei Patienten mit Panikstörungen eine erhöhte Sensibilität gegenüber der Wahrnehmung solcher physiologischer Parameter besteht und dadurch die Schwelle zur Auslösung von Angstreaktionen verringert ist (Beck, Ohtake & Shipherd, 1999; Schmidt & Zvolensky, 2007). Begründen lassen sich diese Unterschiede zwischen Angstpatienten und gesunden Patienten in einer Desynchronisierung von Neurotransmitter- und Hormonsystemen und einer genetisch determinierten Hypersensibilität furchtgenerierender Hirnsysteme bei Angstpatienten (Gorman, Kent, Sullivan & Coplan, 2000).

Kognitive Ansätze der Angstentstehung gehen hingegen davon aus, dass nicht nur die reine Wahrnehmung, sondern auch die Bewertung wahrgenommener innerer oder äußerer

rer Reize eine große Rolle bei der Entstehung von Angst spielten und Reize erst durch eine angstbehaftete Interpretation zu Angstreizen werden. Laut dem kognitiven Modell der Panikentstehung von Clark führt die Wahrnehmung bestimmter innerer oder äußerer Reize zu innerer Anspannung, die wiederum zur Entstehung bestimmter körperlicher Symptome, wie z. B. einer beschleunigten Herzfrequenz führt. Durch die Wahrnehmung und ängstliche Bewertung dieser körperlichen Symptome steigt nun erneut die innere Anspannung und der Kreislauf wiederholt sich (Clark, 1986).

Die besonders weit verbreiteten lerntheoretischen Ansätze der Furcht- und Angstentstehung gehen davon aus, dass ebene durch Erfahrung erlernt werden können. Der Lernvorgang kann hierbei über verschiedene Mechanismen funktionieren.

Ein bekannter Lernmechanismus ist beispielsweise das von Bandura beschriebene Modelllernen: Menschen können Verhalten und Gefühle durch Beobachtung erlernen. Meist gelingt zusätzlich eine Übertragung dieser Lerninhalte auf andere Situationen (Bandura, Ross & Ross, 1961). So übernehmen Kinder beispielsweise auch Angstgefühle und angstadaptives Verhalten von ihren Eltern (Gerull & Rapee, 2002). Zusätzlich ist bekannt, dass das Beobachten nicht essenziell für die Lernerfahrung ist, sondern auch die alleinige Übermittlung negativer Nachrichten über ein Objekt oder eine Situation Angst hervorrufen kann (Grillon, Ameli, Merikangas, Woods & Davis, 1993).

Eine besondere Bedeutung wird jedoch v. a. assoziativen Lernprozessen wie der Konditionierung und Extinktion beigemessen, da auf deren Grundlage auch die expositionsbasierte Therapie von Angsterkrankungen entwickelt werden konnte (R. J. McNally, 2007). Durch die sog. klassische Konditionierung kann ein normaler Reiz zu einem Furchtreiz werden, indem der normale Reiz (wiederholt) gekoppelt mit einem unangenehmen Stimulus präsentiert wird.

Entdeckt und belegt wurde das Prinzip der klassischen Konditionierung von Ivan Pavlov und seinem Pavlov'schen Hund: Pavlov präsentierte einem Hund kurz vor der Fütterung einen Metronomton, daraufhin lernte der Hund, den Ton und das Futter miteinander zu assoziieren. Als Folge trat bei diesem die normalerweise nur durch die Futtergabe angeregte Speichelsekretion auch schon nach alleiniger Präsentation des Tons auf. Hintergrund einer Konditionierung ist, dass ein unkonditionierter Stimulus (US) existiert, auf den physiologischerweise eine bestimmte unkonditionierte Reaktion (UR) gezeigt wird. Bei Pavlovs Hund diente die Fütterung als US und die Speichelsekretion als UR, die normalerweise nur infolge der Futtergabe auftrat. Nun wurde ein neuer Stimulus, der Metronomton, mit dem US gemeinsam präsentiert und daraufhin mit diesem assoziiert. Dadurch wurde der Metronomton zu einem sog. konditionierten Stimulus (CS), auf den schließlich dieselbe Reaktion wie auf den US gezeigt wurde. Folgt diese Reaktion nun auf die Präsentation des CS allein, spricht man von einer konditionierten Reaktion (Pavlov & Anrep, 1927).

Bei der Entstehung von Phobien können als US z. B. auch innere Reize, wie das sehr unangenehme Auftreten einer Panikattacke, fungieren. Die Situation oder bestimmte Objekte, die während der Panikattacke gegenwärtig waren, werden nun mit deren Auftreten assoziiert und dadurch zu konditionierten Angstreizen. Im Folgenden lösen diese Objekte oder Situationen auch ohne das Auftreten einer Panikattacke eine konditionierte Angstreaktion beim Patienten aus (Barlow, 1988; Schneider, 1998).

Die so durch klassische Konditionierung neu erlernte Angst wird laut dem Zwei-Faktoren-Modell von Mowrer anschließend durch Vermeidungsverhalten aufrechterhalten (Mowrer, 1960). Dieses Vermeidungsverhalten entsteht durch operante Konditionierungsprozesse. Das Prinzip der operanten Konditionierung besteht darin, dass die Frequenz eines Verhaltens durch positive Verstärkung (Belohnung) bzw. negative Verstärkung (Ausbleiben von Bestrafung) erhöht und durch Bestrafung bzw. das Ausbleiben von Belohnung gesenkt werden kann. Entdeckt wurde dieses Phänomen durch Thorndike, der verschiedenen Tieren durch Futteranreize beibrachte, Rätselkäfige schneller zu verlassen (Thorndike, 1998). Auch Skinner lieferte mit seinen sog. Skinner-Boxen, die Futterpellets auf einen Hebeldruck hin freigeben, wichtige Beiträge zur Erforschung der operanten Konditionierung. Mithilfe seiner Boxen trainierte er Versuchsratten das Hebeldrücken als neues Zielverhalten an und untersuchte anschließend verschiedene Parameter dieses operanten Lernvorgangs (Skinner, 1930).

Angstpatienten vermeiden gekonnt die von ihnen gefürchteten Situationen und Objekte, da sie dadurch dem unangenehmen Gefühl der Angst entgehen können. Dieses Vermeidungsverhalten wirkt somit über das Ausbleiben des Angsterlebens als negativer Verstärker. Durch die ständige Vermeidung ihrer Angstreize entziehen sie sich nun aber auch der Möglichkeit zu erfahren, dass die von ihnen gefürchteten Reize gar nicht die eigentlichen Auslöser ihrer Angst sind, sondern nur fälschlicherweise mit Angstgefühlen assoziiert wurden. Durch diesen Mechanismus hält sich die Angststörung aufrecht (Mowrer, 1960).

Keine der oben aufgeführten Theorien ist dazu in der Lage, alle Facetten einer Angststörung allein zu erklären. Im Endeffekt spielen die verschiedenen Faktoren komplex ineinander und führen so zum Auftreten von Angstsymptomen und -krankheiten. Integrative Modelle gehen von bestimmten biologischen, genetischen, neuropsychologischen und temperamentsabhängigen Faktoren aus, die prädisponierend für Angsterkrankungen wirken. Auslösende und moderierende Faktoren, wie z. B. aversive Lernerfahrungen und Konditionierungsprozesse, führen schließlich zum Auftreten der Symptome. Aufrechterhaltende Faktoren, wie beispielsweise die spezifische psychologische Vulnerabilität einer Person und das Vermeidungsverhalten, sorgen schließlich für das Fortbestehen der Krankheit (Hamm, 2006; Lang, Helbig-Lang, Westphal, Gloster & Wittchen, 2012).

### 1.1.4 Therapie von Angststörungen

*Aktuelle Therapieempfehlungen und Wirksamkeit der Therapie.* Die Therapie der Wahl bei generalisierten Angststörungen, sozialer Phobie, Agoraphobie und Panikstörungen ist eine kognitive Verhaltenstherapie, die ggf. medikamentös mit selektiven Serotonin-Reuptake-Hemmern unterstützt wird. In Ausnahmesituationen dürfen bei der Behandlung akuter Panikattacken auch Benzodiazepine eingesetzt werden. Je nach Patientenwunsch sollte eine therapeutische oder medikamentöse Therapierichtung eingeschlagen werden. Eine psychodynamische Therapie kann ebenfalls durchgeführt werden, wenn der Patient diese explizit wünscht oder die kognitive Verhaltenstherapie nicht wirksam war. Bei einer spezifischen Phobie wird hingegen nur die kognitive Verhaltenstherapie ohne medikamentöse Begleittherapie empfohlen (Bandelow et al., 2014).

Je nach Störung gibt es verschiedene Therapiemanuale und Wirkstoffe, die im Idealfall verwendet werden sollten. Eine sehr verbreitete und gut wirksame Form der kognitiven Verhaltenstherapie ist die expositionsbasierte Therapie. Sie eignet sich insbesondere für die Behandlung der spezifischen Phobie (Ruhmland & Margraf, 2001; Wolitzky-Taylor, Horowitz, Powers & Telch, 2008), der Agoraphobie mit oder ohne Panikstörung (Sanchez-Meca, Rosa-Alcazar, Marin-Martinez & Gomez-Conesa, 2010), der sozialen Phobie (Gould, Buckminster, Pollack, Otto & Yap, 1997) und der PTSD (Rauch, Eftekhari & Ruzek, 2012).

Trotz der verfügbaren Therapien kann nicht allen Patienten mit Angststörungen ausreichend geholfen werden. Die Remissionsraten für die Panikstörung mit Agoraphobie, die soziale Phobie und die generalisierte Angststörung liegen zwischen 27 und 58 %, die alleinige Panikstörung ohne Agoraphobie kann jedoch immerhin in 82 % der Fälle erfolgreich therapiert werden (Bruce et al., 2005). Zusätzlich haben Angsterkrankungen eine hohe Rückfalltendenz von ca. 23 % in den ersten zwei (Scholten et al., 2013) bzw. 39 bis 58 % in den ersten zwölf Jahren nach Remission (Bruce et al., 2005). Die aktuell bestehenden Therapiemöglichkeiten bieten somit zwar eine solide Grundlage, die der Mehrzahl der Patienten hilft, dennoch gibt es immer noch therapieresistente Fälle. Da Angststörungen eine hohe Prävalenz haben, ist es dringend nötig für diese therapieresistente Gruppe von Patienten neue effektivere Methoden zu finden, um auch hier eine Besserung der Symptome sowie eine langfristige Freiheit von Rezidiven zu erreichen. Ein sinnvoller Ansatzpunkt wäre beispielsweise die Erweiterung der bereits empfohlenen Therapie um Zusatzelemente, um so höhere Remissions- und geringere Rezidivraten als mit der herkömmlichen Therapie allein zu erreichen. Hierfür ist es wichtig, die grundlegenden Wirkmechanismen der aktuellen Therapien zu verstehen.

*Expositionsbasierte Verhaltenstherapie in Zusammenhang mit Extinktionsprozessen.* Die Erkenntnisse dieser Arbeit sollen langfristig der Verbesserung expositionsbasierter Therapieformen dienen, daher wird deren Wirkmechanismus im Folgenden erklärt. Die einzelnen Elemente der expositionsbasierten kognitiven Verhaltenstherapie orientieren sich an den kognitiven und lerntheoretischen Entstehungstheorien der Angst. Zum einen ist es wichtig Lernerfahrungen für den Patienten zu schaffen, die ihm zeigen, dass die von ihm gefürchteten Situationen oder Objekte nicht gefährlich sind. Zum anderen müssen die aversive Bewertung und Interpretation der Angstreize revidiert werden. Die Therapie beginnt mit einer Phase der Psychoedukation, durch die der Patient verstehen lernt, wie seine Angst entstanden ist und aufrechterhalten wird. So soll er die Einsicht erlangen, dass das ständige Vermeiden der Angstreize vordergründig zwar angenehm erscheint, hintergründig aber die Aufrechterhaltung der Symptome bedingt. Der Patient muss verstehen, dass der Schlüssel zum Therapieerfolg die Konfrontation mit seinen Angstreizen ist, durch die er merkt, dass seine massive Angst unrealistisch ist. Im Anschluss erfolgt die Konfrontation mit – je nach Art der Angsterkrankung – internalen (z. B. Hyperventilation) oder externalen (z. B. großen Menschenmengen) Angstreizen. Die Exposition kann in vivo, also in echten Situationen, oder in sensu, also in der Vorstellung des Patienten, erfolgen (Hamm, 2006; Lang et al., 2012).

Dem Prinzip der Exposition liegen hierbei Extinktionsvorgänge zugrunde (R. J. McNally, 2007). Der Kontakt mit gefürchteten Objekten oder Situationen, bei denen die mögliche gefürchtete Konsequenz ausbleibt, entspricht einem Extinktionsvorgang. Das gefürchtete Objekt ist hier der CS, auf den die konditionierte Angstreaktion folgt. Der US, der zuvor mit dem gefürchteten Objekt assoziiert wurde, bleibt während der Reizkonfrontation in den Therapiesitzungen jedoch aus. Nach mehrmaliger Konfrontation mit dem gefürchteten Objekt ohne negative Konsequenzen, also nach mehrmaliger Präsentation des CS allein, flacht die konditionierte Angstreaktion schließlich ab und verschwindet, wenn der Extinktionsvorgang ganz abgeschlossen ist.

## 1.2 Extinktionslernen

Wegen der engen Beziehung zwischen Extinktion und Exposition kann die Modulation von Extinktionsprozessen als Ansatzpunkt zur gezielten Verbesserung der Wirkung von Expositionstherapien genutzt werden. Um dafür spezifische Angriffsstellen zu finden, ist es essentiell die zugrundeliegenden neuronalen Schaltkreise und Funktionsmechanismen der Extinktion zu verstehen, sodass diese nun kurz ausgeführt werden.

### 1.2.1 Mechanismus und Ablauf der Extinktion

Der Extinktionsvorgang kann insgesamt in drei Phasen eingeteilt werden: während der Akquisition der Extinktion wird erlernt, dass der CS nun nicht länger gepaart mit dem US auftritt. Im Anschluss daran werden diese Erkenntnisse in einer Konsolidierungsphase sicher abgespeichert. Wird der CS nun erneut präsentiert, folgt die letzte Phase der Extinktion, der Recall der Extinktion. Hierbei werden die während der Extinktion erlernten und abgespeicherten Kontingenzinformationen abgerufen und unterdrücken die Expression der konditionierten Reaktion (Quirk & Mueller, 2008).

Der Begriff der Extinktion wurde früher als „Löschung“ der konditionierten Reaktion verstanden, entspricht mechanistisch aber vielmehr dem Erlernen der Inhibition dieser Reaktion und damit einem eigenen neuen Lernvorgang. Diese These wird beispielsweise durch verschiedene behaviorale Evidenzen gestützt (Bouton, 2002; Myers & Davis, 2002). Eine extinktierte konditionierte Reaktion kann einige Zeit nach der Extinktion spontan wieder auftreten (*spontaneous recovery*) oder auch durch erneute ungekoppelte Präsentation des US allein wieder provoziert werden (*reinstatement*). Zusätzlich tritt sie nach erneuter Kopplung von CS und US wesentlich schneller wieder auf, als es beim ursprünglichen Lernprozess der Fall gewesen war (*reacquisition*). Diese Vorgänge belegen, dass die konditionierte Reaktion noch erhalten sein muss und nicht durch die Extinktion komplett gelöscht worden sein kann. Auch das Prinzip des *renewal*, das Extinktionslernen als kontextabhängigen Vorgang beschreibt, zeigt, dass die konditionierte Reaktion durch erfolgreiches Extinktionslernen lediglich supprimiert wird. Findet die Extinktion in einem anderen Kontext, also z. B. in einem anderen Raum, als die Akquisition statt, wird der Proband die konditionierte Reaktion zwar im Kontext der Extinktion nicht mehr zeigen, im Kontext der Akquisition wird sie jedoch wieder auftreten (Bouton, 2002; Myers & Davis, 2002). Darüber hinaus konnten auf neurobiologischer Ebene distinkte neuronale Kreisläufe für Konditionierungs- und Extinktionsvorgänge in der basalen Amygdala nachgewiesen werden, was ebenfalls die These, dass die Extinktion ein eigener neuer Lernvorgang ist, stützt (Herry et al., 2008).

### 1.2.2 Neuronale Grundlagen der Extinktion

*Extinktionsakquisition.* Während der Akquisition der Extinktion spielt u. a. die Amygdala eine wichtige Rolle. Diese besteht aus verschiedenen Kerngebieten mit unterschiedlichen Aufgabenbereichen. Über ihre basolateralen Anteile werden sensorische Informationen aus Kortex und Thalamus aufgenommen. Über ihren zentralen Kern erfolgt die

Erregung von Strukturen, die die vegetativen, hormonellen und behavioralen Anteile der Furchtreaktion vermitteln, hierzu gehören z. B. der Hypothalamus und der motorische Kortex (Carlson, 2010). Die Wichtigkeit der Amygdala für die Extinktion zeigt sich dadurch, dass deren Blockade durch die direkte Injektion von ERK/MAPK- oder NMDAR-Antagonisten bzw. GABA-Agonisten (Muscimol) zum Verlust der Extinktionsakquisition bei Ratten führt (Herry et al., 2008; Herry, Trifilieff, Micheau, Luthi & Mons, 2006; Sotres-Bayon, Bush & LeDoux, 2007). Konsistent damit können auch bildgebende Studien an Menschen nachweisen, dass die Aktivität insbesondere der rechten Amygdala bei Veränderung der gewohnten Kontingenz zweier Reize steigt, was v. a. während dem Beginn der Akquisition der Extinktion der Fall ist (Knight, Smith, Cheng, Stein & Helms-tetter, 2004).

Zusätzlich scheint auch das ventrolaterale periaqueduktale Grau (vlPAG) im Mittelhirn involviert zu sein. Belege dafür liefert die Blockade von Opioid-Rezeptoren durch direkte Infusion von Naloxon in das vlPAG, die das Extinktionslernen dosisabhängig beeinträchtigt (G. P. McNally, Pigg & Weidemann, 2004).

Ebenso erweist sich auch der orbitofrontale Kortex (OFC), ein Teil des ventromedialen präfrontalen Kortex (vmPFC), als vermehrt aktives Areal während der Extinktion in der funktionellen Bildgebung (Gottfried & Dolan, 2004). Und auch eine Studie, die mit der funktionellen Nahinfrarotspektroskopie (NIRS) als bildgebendes Verfahren arbeitete, findet v. a. während der späten Extinktion erhöhte Aktivitäten im medialen PFC (mPFC) (Guhn et al., 2012). Für die Beteiligung des vmPFC sprechen darüber hinaus auch die von Herry et al., 2008 entdeckten bidirektionalen Verbindungen zwischen den im Laufe der Extinktionsakquisition aktiv werdenden *extinction neurons* in der basalen Amygdala und dem vmPFC.

*Konsolidierung, Recall und Expression der Extinktion.* Der vmPFC scheint jedoch insbesondere hauptverantwortlich für die Konsolidierung und den Recall der Extinktion zu sein. In verschiedenen Studien, in denen der vmPFC durch Läsionen ausgeschaltet wurde, war die Akquisition der Extinktion noch möglich, der Recall am nächsten Tag jedoch meist beeinträchtigt (Morgan, Schulkin & LeDoux, 2003; Quirk, Russo, Barron & Lebron, 2000). Auch die Inhibition des vmPFC durch direkt vor Extinktionstraining oder -recall lokal applizierte Natrium-Kanal-Antagonisten (Tetrodotoxin) beeinträchtigt nur den Recall und nicht die Akquisition der Extinktion (Sierra-Mercado, Corcoran, Lebron-Milad & Quirk, 2006). V. a. die NMDA-Rezeptoren scheinen hierbei eine wichtige Rolle zu spielen, da deren Blockade im vmPFC denselben Effekt wie dessen komplette Inaktivierung oder Läsion hat (Burgos-Robles, Vidal-Gonzalez, Santini & Quirk, 2007).

Weitere Belege für die Rolle des vmPFC bei Konsolidierung, Recall und Expression der Extinktion liefern Stimulationsstudien an Ratten. Die Stimulation des infralimbischen

Kortex (IL), dem Pendant des ventralen Teils des vmPFC beim Menschen (Milad, Rauch, Pitman & Quirk, 2006), führt gepaart mit Präsentationen des US zur Suppression von konditionierten Furchtreaktionen während der Extinktion (Milad & Quirk, 2002; Vidal-Gonzalez, Vidal-Gonzalez, Rauch & Quirk, 2006) und zu einer Verbesserung des Extinktionsrecalls am nächsten Tag (Milad & Quirk, 2002).

Bei der Untersuchung der Stimulationseffekte angrenzender Kortexareale werden weder für den dorsalen anterioren Kortex noch für den medialen präzentralen Kortex Effekte festgestellt, dahingegen führt die Stimulation des dorsal des IL liegenden prälimbischen Kortex (PL) zu einer Verschlechterung der Extinktion (Vidal-Gonzalez et al., 2006). Zusätzlich zeigt sich eine Assoziation zwischen Furchtexpression und IL-Suppression, so sind Furchtreaktionen insbesondere hoch, wenn die PL-Aktivität größer als die IL-Aktivität ist (Giustino, Fitzgerald & Maren, 2016). Aus diesen Erkenntnissen lässt sich zusammenfassend ableiten, dass Aktivitäten in ventralen Bereichen des Präfrontalkortex (PFC) mit guter Extinktionsleistung bzw. supprimierten Furchtreaktionen assoziiert sind, wohingegen Aktivitäten in dorsalen präfrontalen Arealen mit vermehrter Furchtexpression einhergehen. Das spiegelt sich auch in funktionellen Bildgebungsuntersuchungen bei Menschen wider, in denen der dorsale anteriore cinguläre Kortex (ACC) als wichtiges Areal für die Furchtexpression erkannt wurde (Milad et al., 2007).

Doch auch die Amygdala spielt bei der Konsolidierung von Extinktionsinformationen eine Rolle. So sind Projektionen des vmPFC auf den zentralen Amygdalakern bekannt, die – vermutlich über zwischengeschaltete GABAerge Neurone der *intercalated cell mass* (ITC) – inhibierend wirken und dadurch den furchtgenerierenden Output der Amygdala während der Konsolidierung supprimieren (Quirk, Likhtik, Pelletier & Pare, 2003). Darüber hinaus gibt es Evidenzen dazu, dass die Extinktionskonsolidierung zu Veränderungen der Genexpression GABAerger neuronaler Strukturen in der Amygdala führt (Chhatwal, Myers, Ressler & Davis, 2005; Heldt & Ressler, 2007).

*Die kontextuelle Komponente des Extinktionslernens.* Extinktionslernen ist stark kontextabhängig. Wie bereits beschrieben, tritt eine bereits ausgelöschte konditionierte Reaktion bei Testung in einem anderen Kontext normalerweise wieder auf (*renewal*). Verschiedene Evidenzen weisen darauf hin, dass die kontextuelle Komponente der Extinktion v. a. über den Hippocampus vermittelt wird. Bei Blockade des dorsalen Hippocampus durch eine lokale Infusion des GABA-Agonisten Muscimol direkt vor dem Extinktionsrecall bleibt das kontextabhängige *renewal* aus (Corcoran & Maren, 2001). Wird die Muscimol-Infusion bereits vor dem Extinktionstraining verabreicht, wird das Extinktionslernen zwar verlangsamt, aber nicht verhindert. Zusätzlich tritt das *renewal* am nächsten Tag auch im Extinktionskontext auf, was darauf hinweist, dass die kontextabhängige Komponente des *renewals* verloren geht. Diese Erkenntnisse sprechen dafür, dass die Blockade des

dorsalen Hippocampus während der Extinktionsakquisition einen kompletten Verlust der kontextuellen Informationen bedingt (Corcoran, Desmond, Frey & Maren, 2005).

*Die Rolle des Dopamin während der Extinktion.* Auf neurobiologischer Ebene wird insbesondere dem Transmitter Dopamin eine wichtige Rolle für die Extinktion zugesprochen. Beispielsweise führt die Injektion von Methylphenidat in die CA1-Region des Hippocampus von Ratten zu einer verbesserten Extinktionsakquisitions- und -recallleistung (Furini et al., 2017). Als wirkungsvermittelnder Mechanismus wird hierbei die Erhöhung des extrazellulären Dopamin- und Noradrenalinpiegels durch die Reuptake-Hemmung des Methylphenidats vermutet. Ebenso kann auch die systemische Gabe eines D1/D5-Rezeptoragonisten Extinktionsakquisition und -recall bei Mäusen verbessern (Abraham, Neve & Lattal, 2016). Konsistent dazu stört die Injektion eines D1-Rezeptor-Antagonisten die Akquisition der Extinktion, wenn dieser vor Beginn der Extinktion in die basolaterale Amygdala injiziert wird, und die Konsolidierung der Extinktion, wenn er im Anschluss an das Extinktionslernen in den infralimbischen Kortex eingebracht wird (Hikind & Maroun, 2008). Neben diesen tierexperimentellen Studien zeigen menschliche Träger des 9R-Allels des Dopamin carriers DAT1 mit einem höheren phasischen striatalen Dopaminrelease auch bessere Extinktionsleistungen als Träger des 10R-Allels, die einen schwächeren Dopaminrelease aufweisen (Raczka et al., 2011).

*Zusammenfassung der neuronalen Grundlagen des Extinktionslernens.* Insbesondere die Amygdala, der vmPFC, das vPAG und der Hippocampus sind wichtige Hirnareale für das Extinktionslernen. Der Lernprozess wird hierbei u. a. über eine Veränderung der Aktivitäten der GABAergen und glutamatergen NMDA-gebundenen Übertragung erreicht, zusätzlich wird auch dem Neurotransmitter Dopamin eine wichtige Rolle beigemessen. Die Extinktionsakquisition wird insbesondere von Amygdala und vPAG, aber auch von Aktivitäten im vmPFC getragen. Für die Konsolidierung der Extinktion ist hingegen der vmPFC hauptverantwortlich. Dieser hat inhibitorische Verbindungen zur Amygdala, die dort zur Hochregulation der GABAergen Übertragung führen. Ebenjene Verbindungen sind auch für den Recall und damit die Expression der Extinktion, die der Suppression der konditionierten Reaktion gleichkommt, von Bedeutung. Hohe Aktivitäten in ventromedialen präfrontalen Regionen gehen mit einer guten Extinktionsexpression einher, Aktivitäten in dorsomedialen präfrontalen Arealen vermitteln hingegen eher eine furchtexpressive Wirkung. Der Hippocampus ist hierbei während allen Vorgängen essentiell für das Erlernen und Anwenden von kontextuellen Informationen. Diese Kenntnisse über die neuronalen Prozesse des Extinktionslernens können genutzt werden, um spezifische Angriffspunkte zur Modulation der Extinktion zu finden und dadurch auch die Effizienz der Expositionstherapie zu steigern.

## **1.3 Modulation von Extinktionsprozessen zur Verbesserung der Expositionstherapie**

### **1.3.1 Modulation der Extinktion durch D-Cycloserin**

Eine bereits mehrfach untersuchte Möglichkeit zur Modulation der Extinktion ist die Beeinflussung der NMDA-Rezeptor-vermittelten glutamatergen Transmission. Verschiedene Studien konnten bereits vielversprechende Effekte für die Nutzung des partiellen NMDA-Rezeptoragonists D-Cycloserin (DCS) verzeichnen. In einer Metaanalyse zur Wirkung von DCS auf die Extinktion fiel jedoch auf, dass große Effektstärken v. a. in Tierversuchstudien auftreten ( $d = 1.19$ ), wohingegen bei Menschen eher kleine Effekte gefunden werden ( $d = 0.42$ ; Norberg, Krystal & Tolin, 2008). Eine weitere Metaanalyse, die Studien zur Wirkung von DCS- und Placebomedikation in Kombination mit expositionsbasierter Therapie auf Angsterkrankungen zusammenfasste, wies ebenfalls nur eine gering bis moderat gesteigerte Symptomreduktion durch DCS-Gabe nach ( $d = -0.34$ ; Rodrigues et al., 2014). Als Ursache für die unterschiedlich ausgeprägten Effekte von DCS bei Mensch und Tier zogen die Autoren u. a. die bisher noch nicht ausreichend erforschten Interaktionen zwischen DCS und anderen psychotropen Medikamenten heran, die von vielen der menschlichen Studienteilnehmern eingenommen wurden. Gegen diese These spricht jedoch eine neuere Metaanalyse, die ebenfalls kleine positive Effekte des DCS auf den Outcome expositionsbasierter Angsttherapien fand, jedoch keine Interaktionen zwischen dem Antidepressiva-Konsum der Patienten und den DCS-Effekten feststellen konnte (Mataix-Cols et al., 2017). Eine weitere Studie wies hingegen nur bei schwer erkrankten Studienpatienten eine beschleunigte Symptomreduktion bei additiver Anwendung des DCS zur kognitiven Verhaltenstherapie nach, wohingegen bei nur leicht erkrankten Patienten keine Effekte gefunden werden konnten (Sigmund et al., 2011). Konsistent dazu konnte auch in einer anderen Arbeit keine Verbesserung der Extinktion mit DCS bei gesunden Probanden festgestellt werden (Guastella, Lovibond, Dadds, Mitchell & Richardson, 2007). Sigmund et al., 2011 postulierte daher eine Anwendung von DCS nur bei Patienten mit schweren Krankheitsverläufen.

### **1.3.2 Modulation der Extinktion durch nicht-invasive Hirnstimulationsverfahren**

*Allgemeines zur nicht-invasiven Hirnstimulation.* Neben der Verwendung von DCS sind auch nicht-invasive Hirnstimulationsverfahren, wie die repetitive transkranielle Magnetstimulation (rTMS) oder die transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS) eine weitere Möglichkeit zur Modulation der Extinktion. Diese Verfahren können die Aktivierung in verschiedenen Hirnarealen durch die Induktion von magnetischen Feldern oder Strom beeinflussen, ihre Applikation erfolgt hierbei auf nicht-invasive Weise durch die Schädeldecke hindurch. Die Positionierung der Gerätschaften bringt dabei verschiedene Hirnregionen in den Fokus der Stimulation und ist dadurch ein wichtiger bestimmender Faktor für die lokale Ausbreitung der Stimulationswirkung.

Ein Vorteil der Hirnstimulationsverfahren gegenüber der Verabreichung von DCS ist, dass sie nicht mit Medikamenten interagieren. Zusätzlich lassen sich v. a. allem die nicht-invasiven Stimulationsverfahren aufgrund ihrer Anwendung und Effekte gut mit Psychotherapieverfahren kombinieren: sowohl Psychotherapie als auch Hirnstimulation werden in mehreren kurzen Einzelsitzungen angewendet, darüber hinaus ergänzen sich auch die Wirkmechanismen beider Verfahren (Bajbouj & Padberg, 2014). Zudem wurde auch die Anwendbarkeit von tDCS in Kombination mit Expositionssitzungen in virtueller Realität bereits erfolgreich getestet (van 't Wout-Frank, Shea, Larson, Greenberg & Philip, 2019). Ein bekannter Wirkmechanismus der Psychotherapie besteht in der Veränderung neuronaler Strukturen. Dies wurde beispielsweise bereits mit bildgebenden Verfahren für die Psychotherapie bei Angststörungen belegt (Beauregard, 2014). Auch mit nicht-invasiven Hirnstimulationsverfahren wird durch die Veränderung der Erregbarkeit der stimulierten Areale Einfluss auf die neuronale Struktur genommen. Mit rTMS kann man je nach Wahl der Stimulationsfrequenz die Erregbarkeit von Nervenzellen erleichtern oder inhibieren (Wassermann & Zimmermann, 2012). Und auch Experimente mit tDCS und der Ableitung evozierter motorischer Potentiale konnten zeigen, dass die Erregbarkeit der stimulierten Hirnareale während und auch für einige Minuten nach der Stimulation verändert werden kann. Im Allgemeinen steigt die Erregbarkeit der Nervenzellen nahe der positiv gepolten Elektrode (Anode), also unter sog. anodaler tDCS, und sinkt nahe der negativ gepolten Elektrode (Kathode), also unter sog. kathodaler tDCS (Nitsche & Paulus, 2000). Für manche psychischen Erkrankungen, wie z. B. für die unipolare Depression, gibt es bereits offene Empfehlungen zur Anwendung nicht-invasiver Hirnstimulationsverfahren in den nationalen Versorgungsleitlinien. Beispielsweise wird hier die transkranielle Magnetstimulation des linken dorsolateralen Präfrontalkortex (dlPFC) für medikamentenresistente Depressionen empfohlen (DGPPN et al., 2015). Und auch für die Effektivität der

tDCS bei Depressionen gibt es bereits Evidenzen (Meron, Hedger, Garner & Baldwin, 2015; Shiozawa et al., 2014), die bisher allerdings noch keinen Einzug in die generellen Leitlinien gefunden haben.

Für die Anwendung nicht-invasiver Hirnstimulationsverfahren bei Angststörungen bestehen derzeit noch keine offiziellen Empfehlungen (Bandelow et al., 2014), dennoch gibt es bereits erste Evidenzen zu deren Wirksamkeit, insbesondere für die Methode der rTMS (M. J. Herrmann, Cybinski, Unterecker, Deckert & Polak, 2019; Iannone, Cruz, Brasil-Neto & Boechat-Barros, 2016; Kar & Sarkar, 2016). Trotz vielversprechender Ansätze handelt es sich bei vielen Studien zu diesem Thema nur um Machbarkeitsstudien mit geringer Fallzahl oder Fallstudien ohne Kontrollgruppen. Weitergehende Studien mit adäquater Methodik sind daher nötig, um generelle Aussagen machen zu können (Berlim & Van Den Eynde, 2014; Li, Wang, Li & Xiao, 2014). Als Vorgehensweise wird beispielsweise vorgeschlagen, anstelle der direkten Effekte auf die Expositionstherapie zuerst die Effekte auf die zugrundeliegenden Extinktionsprozesse zu untersuchen, um präzisere Schlüsse über die genaue Wirkung der Stimulation ziehen zu können (Bajbouj & Padberg, 2014; M. Herrmann, Mühlberger, Ehlis, Deckert & Polak, 2019; Marin, Camprodon, Dougherty & Milad, 2014). Die Wahl eines geeigneten Stimulationsziels sollte sich daher auch von den neuronalen Mechanismen des Extinktionslernens ableiten. Aus Kapitel 1.2, S. 16 ff. geht hervor, dass insbesondere der vmPFC ein wichtiges kortikales Kontrollareal für alle Phasen des Extinktionslernens ist. Mehrere Autoren haben eine Aktivitätssteigerung des vmPFC daher bereits als plausiblen Ansatz zur Verbesserung von Extinktionsprozessen gesehen (Abend et al., 2016; Guhn et al., 2014; Rajj et al., 2017; van't Wout et al., 2017; van't Wout et al., 2016). Dieser Ansatz bildet auch den Ausgangspunkt der in dieser Arbeit angewandten Stimulationsmethode.

*Aktuelle Forschung zur Modulation der Extinktion durch rTMS.* Für die rTMS konnte neben der Augmentation der Extinktion auch schon die erfolgreiche Verbesserung der Expositionstherapie phobischer Patienten nachgewiesen werden (M. Herrmann et al., 2019). Bereits im Jahr 2014 wurde eine Verbesserung der frühen Extinktion sowie des Extinktionsrecalls am folgenden Tag durch rTMS des mPFC erreicht (Guhn et al., 2014). Eine weitergehende Studie testete das Stimulationsprotokoll von Guhn et al., 2014 schließlich während der Expositionssitzungen von Höhenphobikern und konnte ebenfalls erfolgreich eine Reduktion von Angst- und Vermeidungsverhalten erzielen (M. J. Herrmann et al., 2017). Somit scheint die Strategie, zuerst das Extinktionslernen und im Anschluss die Therapie zu untersuchen, aufzugehen.

Auch ein zeitlich getaktetes rTMS-Protokoll konnte die Furchtextinktion erfolgreich modulieren. Die zeitliche Taktung basiert hierbei auf einer Studie an Ratten, die zeigte, dass die Stimulation des IL der Ratte nur förderlich auf die Extinktion wirkt, wenn der Stimu-

lationsbeginn 100 ms nach dem CS-Onset liegt (Milad, Vidal-Gonzalez & Quirk, 2004). Bei der Übertragung dieser Erkenntnisse auf den Menschen wurde mit einem inkompletten Extinktionsparadigma aus nur vier Trials eine Verbesserung des Extinktionsrecalls am nächsten Tag nachgewiesen. Da in dieser Studie keine Messungen während des Extinktionslernens stattfanden, konnte nicht klar unterschieden werden, ob die rTMS das frühe Extinktionslernen, die Extinktionskonsolidierung oder den Extinktionsrecall positiv beeinflusst hatte (Raij et al., 2017).

*Vorteile der tDCS gegenüber der rTMS.* Trotz der erfolgreichen Modulation von Extinktion und Expositionstherapie durch die rTMS ist auch die Erforschung der tDCS wichtig, da die tDCS einige Vorzüge im Vergleich zur rTMS bietet. Das tDCS-Gerät ist im Gegensatz zum rTMS-Gerät klein und portabel, die Anwendung ist simpel und kostengünstig (Bajbouj & Padberg, 2014). Weiterhin hat die tDCS kaum Nebenwirkungen. In einer Übersichtsarbeit kam es bei ca. 70 % der Probanden zu Kribbeln an den Elektroden, bei ca. 30 % zu Juckreiz und bei ca. 20 % zu einem leichten Brennen, dennoch empfanden nur knapp 18 % die Stimulation als leicht unangenehm (Poreisz, Boros, Antal & Paulus, 2007). Schwerere Nebenwirkungen wie Kopfschmerzen nach der Stimulation traten insgesamt bei ca. 12 % der Probanden, gehäuft bei Migränepatienten, auf. Gesunde Probanden waren nur in knapp 8 % der Fälle betroffen (Poreisz et al., 2007). Im Vergleich dazu kam es bei der rTMS bei ca. 23 % der Probanden zu Kopfschmerzen (Machii, Cohen, Ramos-Estebanez & Pascual-Leone, 2006).

Ein weiterer Vorteil der tDCS ist die Möglichkeit einer doppelt verblindeten Randomisierung. Von der tDCS ist vor allem der Spannungsaufbau zu Beginn spürbar (Nitsche, Liebetanz et al., 2003; Poreisz et al., 2007). Eine Verblindung durch kurzes An- und Abschalten des Stroms zu Beginn der Pseudostimulation (*sham*-Stimulation) sorgt daher dafür, dass *sham*- und *real*-Stimulation als sehr ähnlich empfunden werden. Daher wird auch das Auftreten von Nebenwirkungen in *sham*- und *real*-Stimulationsgruppen meist mit ähnlichen Häufigkeiten angegeben (Gandiga, Hummel & Cohen, 2006). Für die rTMS ist eine derartige Verblindung nicht möglich, da die Nebenwirkungen der rTMS über die komplette Stimulationszeit lang anhalten (Anand & Hotson, 2002). Für den Versuchsleiter lässt sich das tDCS-Verfahren ebenfalls verblinden, indem man die Ausführung von *sham*- und *real*-Stimulationsprotokoll durch die Eingabe von Codes in das tDCS-Gerät steuert. Durch die Benutzung von randomisierten Codelisten kann dem Versuchsleiter so das Wissen über die Stimulationsbedingung vorenthalten werden (Eldith, 2008). Aufgrund dieser zahlreichen Vorteile der tDCS gegenüber der rTMS wurde auch in dieser Studie tDCS verwendet.

*Wirkmechanismus der tDCS.* Die tDCS resultiert zunächst in einer breiten, nicht gut regional abgrenzbaren Kortexaktivierung, deren genaue Fokalität durch drei verschiedene Faktoren bestimmt wird: anatomische, aktivitäts-selektive und input-selektive Mechanismen (Bikson, Name & Rahman, 2013).

Bezüglich der anatomischen Faktoren ist zu beachten, dass sich die grundlegende Annahme der anodal aktivierenden und kathodal deaktivierenden tDCS-Wirkung bei genauerer Betrachtung nicht auf ganze Hirnareale, sondern vielmehr auf die einzelnen zwischen den Elektroden liegenden zellulären Achsen bezieht (Rahman et al., 2013). Physikalisch gesehen fließen Elektronen entgegen der Richtung des elektrischen Feldes von der Kathode zur Anode. Nahe der Anode gelegene Neuronenabschnitte werden durch den Elektronenfluss daher hyperpolarisiert, während von der Anode entfernte Neuronenanteile depolarisiert werden (Bikson et al., 2004). Die synaptische Effektivität steigt insbesondere bei Depolarisation der Zellkörper und Hyperpolarisation der Axonterminalen. Je nach Ausrichtung der Neuronen resultiert demnach eine aktivierende oder deaktivierende Wirkung der tDCS (Rahman et al., 2013). Somit unterscheiden sich die durch tDCS induzierten Aktivierungsmuster auch je nachdem, ob der Strom radial, also senkrecht, bzw. tangential, also parallel zur Hirnoberfläche, auf den Kortex trifft. Der Großteil des Stroms fließt typischerweise in tangentialer Richtung und betrifft dadurch v. a. die parallel zur Hirnoberfläche laufenden Axone und deren Terminalen, weniger aber die Zellkörper der Pyramidenzellen. Die durch tangentiale Ströme ausgelöste Veränderung der synaptischen Übertragung ist dadurch je Elektrodenanordnung spezifisch für bestimmte Axonbahnen (Rahman et al., 2013). Dahingegen bahnen bzw. inhibieren radiale Ströme je nach Stromflussrichtung die synaptische Effektivität der Pyramidenzellen durch direkte de- bzw. hyperpolarisierende Wirkung auf deren Zellkörper und Terminalen (Rahman et al., 2013). Der Winkel, in dem der Strom auf den Kortex trifft, ist daher ein mitbestimmender Faktor für die genauen Effekte der Stimulation. Dadurch kann auch die individuelle Kortexfaltung der stimulierten Person die Wirkung der tDCS beeinflussen. Ebenso bestimmen die unterschiedlichen Leitungseigenschaften der Haut, der Substantia spongiosa und compacta des Schädelknochens, der weißen und grauen Hirnsubstanz sowie des Liquors den genauen Fluss des Stroms mit. Der Liquor führt beispielsweise dazu, dass die höchste Stromdichte nicht direkt in den Gyri unter den Elektroden erreicht wird, sondern in Hirnbereichen auftritt, die engen Kontakt zu den Liquorräumen haben (Neuling, Wagner, Wolters, Zaehle & Herrmann, 2012). So wird die Wirkung der tDCS durch Liquorspalten z. B. regelmäßig in die Böden der Sulci weitergeleitet (Salvador, Mekonnen, Ruffini & Miranda, 2010).

Verantwortlich für die Steigerung der Erregbarkeit unter anodaler tDCS scheinen insbesondere spannungsabhängige Natrium- und Calciumkanäle zu sein. Hinweisend hierfür ist, dass die Blockade dieser Kanäle zur Aufhebung bzw. Verminderung der tDCS-Effekte

führt (Nitsche, Fricke et al., 2003). Die anhaltende Veränderung der Erregbarkeit nach Ende der Stimulation wird dahingegen eher durch NMDA-Rezeptoren moduliert (Nitsche, Fricke et al., 2003).

Im Gegensatz zur rTMS sind die durch tDCS induzierten elektrischen Felder im Gehirn von niedriger Aktivität, sodass sie nicht per se Neurone depolarisieren, sondern nur Depolarisationen in ohnehin bereits aktivierten Netzwerken fördern können (Reato, Rahman, Bikson & Parra, 2010). Daher bestimmt die parallel zur tDCS ausgeführte Aufgabe wesentlich das durch sie induzierte Aktivierungsmuster mit (Aktivitäts-Selektivität; Bikson et al., 2013).

Daneben wird der tDCS zugeschrieben, dass sie Informations-Input und -Prozessierung selektiv beeinflussen kann. So werden einige Informationen zwar besser aufgenommen, andere auf deren Kosten jedoch gleichzeitig schlechter verarbeitet. Beispielsweise kann die Axon- und Dendritenpolarisierung im Hippocampus der Ratte die neuronale Reaktion auf afferenten Input beeinflussen (Bikson et al., 2004).

Von diesen Faktoren abgesehen, gibt es auch Hinweise darauf, dass die tDCS nicht nur durch die Veränderung der Aktivität verschiedener Hirnbereiche wirkt, sondern auch die Neurotransmittersekretion – insbesondere von Dopamin – beeinflussen kann. So konnte bereits gezeigt werden, dass die Symptome von Parkinsonerkrankungen, die der Degeneration der Substantia nigra und dem daraus resultierenden Dopaminmangel zugrunde liegen, durch tDCS moduliert werden können (Broeder et al., 2015). Einen weiteren Hinweis auf die Beteiligung des dopaminergen Systems an der Effektvermittlung der tDCS bieten Erkenntnisse darüber, dass antipsychotische Medikamente, die v. a. über die Blockade des D2-Dopaminrezeptors wirken, je nach ihrer Potenz die Wirkung der tDCS in unterschiedlichem Ausmaß beeinflussen können (Agarwal et al., 2016). In einer Tierversuchsstudie konnte zusätzlich auch der Anstieg von extrazellulärem Dopamin im Striatum von Ratten nach kathodaler tDCS nachgewiesen werden (Tanaka et al., 2013).

*Aktuelle Forschung zur Modulation der Extinktion durch tDCS und die Bedeutung der Stromflussrichtung.* Bisher gibt es neben dieser Arbeit vier Publikationen (Abend et al., 2016; Ganho-Ávila et al., 2019; van't Wout et al., 2017; van't Wout et al., 2016), die sich mit der Modulation der Furchtextinktion durch tDCS beschäftigen.

Abend et al., 2016 stimulierten den vmPFC anodal zentral auf der Stirn und kathodal unterhalb des Okzipitalknochens in einem dreitägigen Paradigma mit Habituation und Konditionierung am ersten, Extinktionstraining am zweiten und Extinktionsrecall-Test am dritten Tag. Sie nutzten als Stimuli zwei neutrale Frauengesichter als CS, von denen eines während der Konditionierung mit einem weiblichen Schrei (US) gekoppelt präsentiert wurde. Die Probanden wurden für die Stimulation in drei Gruppen eingeteilt: eine Gruppe erhielt *sham*-Stimulation, eine Gruppe *real*-tDCS und eine Gruppe Stimulation

mit Wechselstrom (tACS). Die Ergebnisse zeigten keine Stimulationseffekte während der Extinktion, aber im Extinktionsrecall eine Angstgeneralisierung in der tDCS-Gruppe mit erhöhten Reaktionen auch auf den nicht mit dem US gekoppelten Reiz (CS-) und eine Angstpotenzierung in der tACS-Gruppe mit übersteigerten Reaktionen auf den mit dem US gekoppelten Reiz (CS+). Als ursächlich hierfür sahen die Autoren mögliche zeitselektive Effekte der vmPFC-Aktivität auf die Extinktion, welche bereits bei Ratten nachgewiesen werden konnten (Milad et al., 2004), bzw. die Mitaktivierung dorsomedialer furchtgenerierender Hirnareale (Milad et al., 2007).

In der Arbeit von van't Wout et al., 2016 wurde ein zweitägiges Paradigma mit Habituation, Konditionierung und Extinktion am ersten und Extinktionsrecall-Test am zweiten Tag genutzt. Als CS dienten verschiedenfarbige Lichter, als US wurde ein elektrischer Schock verwendet. Für die tDCS wurde die Extinktion in zwei Blöcke aufgeteilt, die erste Gruppe erhielt vor und während des ersten Extinktionsblocks *real*-Stimulation und danach *sham*-Stimulation, die zweite Gruppe zuerst *sham*- und dann *real*-Stimulation. Die Stimulation des vmPFC erfolgte anodal über eine Elektrode auf der Elektroenzephalographie (EEG) 10-20-Position AF3 (linke Stirnseite) und kathodal auf dem kontralateralen Mastoid. Die Ergebnisse zeigten eine verbesserte Extinktion nur für die zuerst stimulierte Gruppe im zweiten Extinktionsblock. Diese Effekte konnte man jedoch nicht sicher von anxiolytischen Nacheffekten der tDCS abgrenzen, da wegen des Cross-over-Designs keine ausreichende Pause zwischen *real*- und *sham*-Stimulation gelassen wurde. Der Extinktionsrecall wurde durch die Stimulation nicht beeinflusst. Im folgenden Jahr untersuchten van't Wout et al., 2017 mit den gleichen Elektrodenpositionen und Konditionierungsparadigma wie in ihrer Studie aus dem Vorjahr die Auswirkung der tDCS auf die Extinktion bei Patienten mit posttraumatischer Belastungsstörung. Für die Stimulation wurden die Patienten wieder in zwei Gruppen eingeteilt, diesmal erhielt eine Gruppe die *real*-tDCS während der Extinktion und im Anschluss an das Extinktionstraining eine *sham*-Stimulation, die andere Gruppe wurde zuerst *sham*- und erst nach der Extinktion *real*-stimuliert. Die Extinktionsleistung der beiden Gruppen unterschied sich nicht. Die frühe Recall-Leistung war für die erst im Anschluss an die Extinktion stimulierte Gruppe besser, jedoch war dieser Effekt nicht signifikant.

Bereits nach Abschluss der Datenerhebung und Auswertung der vorliegenden Arbeit veröffentlichten Ganho-Ávila et al., 2019 eine weitere Studie zur Modulation der Extinktion durch tDCS. Im Gegensatz zu den vorausgehenden Studien verwendeten die Autoren eine andere Stimulationsanordnung mit dem Ziel einer kathodalen tDCS des rechten dlPFC. Die Kathode wurde hierfür über der EEG 10-20-Position F4 angebracht, die Anode befand sich im Bereich des Delta-Muskels. Die Konditionierung erfolgte mit bunten Quadraten als CS und einem weiblichen Schrei als US in einem dreitägigem Paradigma mit

Habituation und Akquisition am ersten und tDCS und Extinktion am zweiten Tag. Zusätzlich fand nach ein bis drei Monaten ein Follow-up mit Re-Extinktion und *Approach-Avoidance-Task* zur Testung des Vermeidungsverhaltens statt. Die Autoren konnten keine Verbesserung des Extinktionslernens feststellen, wiesen jedoch eine verbesserte Diskriminationsleistung zwischen CS+ und CS- mit einer positiven Reaktionstendenz auf den CS- in der *Approach-Avoidance-Task* nach. Ganho-Ávila et al., 2019 schlossen daraus, dass kathodale tDCS keine Effekte auf das Extinktionslernen hat, jedoch die Diskriminationsleistung verbessert und dadurch Angstgeneralisierungseffekte sowie das Vermeidungsverhalten vermindern kann.

In den bisherigen Publikationen konnten somit zwar bereits einzelne Effekte nachgewiesen werden, dennoch wurde bisher keine optimale Stimulationsanordnung zur Verbesserung der Extinktion gefunden. Darüber hinaus ist noch weitere Forschung zur Verknüpfung und zum tiefergreifendem Verständnis der bisherigen Befunde nötig (M. Herrmann et al., 2019). Zudem gibt es noch keine Forschung zur Bedeutung der Stromflussrichtung für die genaue Wirkung der tDCS auf die Extinktion. Die Umkehr der Stromflussrichtung führt nicht unbedingt zu entgegengesetzten Effekten, was auch eine Studie zur Wirkung der tDCS auf die Furchtkonsolidierung, bei der der dlPFC stimuliert wurde, zeigte (Asthana et al., 2013). Die komplexen Wirkmechanismen der tDCS und die funktionelle Diversität der beiden Hemisphären tragen dazu bei, dass der Einfluss der Stromflussrichtung nicht sicher a priori vorhergesagt werden kann. In der vorliegenden Studie wurden beispielsweise laterale Kortexareale je nach applizierter Stromflussrichtung in unterschiedlichem Maße von der anodalen bzw. kathodalen Stimulation erfasst. Dahingegen war das eigentliche Stimulationsziel, der vmPFC, wegen seiner mittigen Lage unabhängig von der Stromflussrichtung gleich stark von anodalen und kathodalen Stromkomponenten betroffen. Rechts laterale Kortexareale scheinen u. a. wichtig für die Emotionsregulation zu sein (M. J. Herrmann, Beier, Simons & Polak, 2016; Klumpers et al., 2010). Somit könnte die Aktivierung rechts lateraler Areale durch rechts anodale Stimulation über eine Verbesserung der Emotionsregulation auch zu geringeren Furchtreaktionen führen. Andererseits zeigen Patienten mit Angststörungen eine geringere linksfrontale Hirnaktivierung (Thibodeau, Jorgensen & Kim, 2006), sodass es ebenfalls möglich wäre, dass eine Steigerung der linksfrontalen Aktivität durch links anodale Stimulation zu einer Angstreduktion und damit zu einer Verbesserung des Extinktionslernens führen würde. Vor diesem Hintergrund können die Effekte der Stromflussrichtung schwer eingeschätzt werden und sind daher besonders interessant zu erforschen.

## 1.4 Zusammenfassung der Datenlage und Ableitung des Studiendesigns

Angsterkrankungen haben eine hohe Inzidenz und trotz der aktuell empfohlenen kognitiven Verhaltenstherapie mit Expositionselementen gibt es immer noch Non-Responder oder Patienten mit Rezidiven, sodass die Suche nach effektiveren Therapiemöglichkeiten ein wichtiges Thema darstellt. Ein möglicher Angriffspunkt zur Steigerung der Therapieeffektivität wäre beispielsweise die Verbesserung von Extinktionsprozessen, also den der Expositionstherapie zugrundeliegenden neuronalen Mechanismen. Dies lässt sich beispielsweise durch eine Aktivitätssteigerung im vmPFC, einem der wichtigsten kortikalen Kontrollareale des Extinktionslernens, erreichen. Ein besonders nebenwirkungsarmes Verfahren, mit dem man die Aktivität kortikaler Areale beeinflussen kann, ist die tDCS. Für die Applikation der tDCS ist u. a. die gut durchdachte Positionierung der Elektroden von Bedeutung, durch die bestimmte Zielareale in den Fokus der Stimulation gebracht werden können.

Die bereits bestehende Forschung zur Modulation der Extinktion durch tDCS konnte bisher noch keine zufriedenstellenden Ergebnisse hervorbringen, lässt jedoch Schlüsse für ein verbessertes Studiendesign ziehen. Wegen der komplexen Wirkmechanismen der tDCS besteht immer noch die Hoffnung, dass neue Elektrodenpositionen schließlich zur gewünschten Verbesserung des Extinktionslernens führen können. Um angstgeneralisierende Effekte, wie sie beispielsweise bei Abend et al., 2016 aufgetreten waren, zu vermeiden, wurden die Elektroden in dieser Studie so platziert, dass zwar eine gute Stimulation des vmPFC erreicht, die Mitstimulation dorsomedialer Hirnbereiche jedoch ausgeschlossen wird. Hierfür wurde eine bitemporale, vergleichsweise tiefsitzende Elektrodenanordnung etwas unterhalb der EEG 10-20-Positionen F7 und F8 verwendet. Bisher sind noch keine Publikationen über die Wirkung eines bitemporalen tDCS-Designs auf die Extinktion bekannt. Da auch der Winkel, in dem der Strom auf den Kortex trifft, eine wichtige Rolle für die genauen Effekte der Stimulation spielt, ist die Untersuchung einer solchen Elektrodenanordnung sinnvoll. Um anxiolytische Nacheffekte der tDCS wie bei van't Wout et al., 2016 auszuschließen, wurde ein randomisiertes und doppelt verblindetes Design mit separaten Experimental- und Kontrollgruppen gewählt und die Stimulation erst nach Ende der gesamten Extinktion abgeschaltet.

Zusätzlich sollten die Effekte der Stromflussrichtung erforscht werden, da die bisherige Forschung zur Wirkung der tDCS auf die Furchtextinktion diesem Aspekt noch keine Beachtung geschenkt hatte.

Insgesamt wurde als Wirkung der tDCS v. a. eine Verbesserung der frühen Extinktion angenommen. Dieser Überlegung lagen zwei Studien zugrunde: durch Nahinfrarotspektroskopie (NIRS) konnte gezeigt werden, dass die Aktivität des mPFC während der Präsentation des CS+ zu Beginn der Extinktion niedrig war, jedoch im Verlauf zur späten Extinktion anstieg, wohingegen die konditionierte Furchtreaktion im selben Zeitraum stetig abnahm (Guhn et al., 2012). Daraus lässt sich ableiten, dass die Erhöhung der Aktivität des mPFC bereits zu Beginn der Extinktion, die frühe Extinktion, während derer die Aktivität des mPFC normalerweise noch gering ist, verbessern könnte. Konsistent zu dieser Überlegung zeigte Guhn et al., 2014 schließlich auch eine Verbesserung des frühen Extinktionslernens durch die nicht-invasive Stimulation des mPFC mit rTMS. Folglich wurde auch für die vorliegende Studie eine Verbesserung von insbesondere frühen Extinktionsprozessen als Wirkung der tDCS des vmPFC erwartet.

## 1.5 Fragestellung und Hypothesen

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die Furchtextinktion gesunder Probanden durch die Anwendung einer bitemporalen tDCS zu verbessern. Darüber hinaus sollten die Effekte der Stromflussrichtung analysiert werden. Langfristig sollen die Erkenntnisse dazu beitragen, die Effektivität expositionsbasierter Angsttherapien, deren grundlegender Mechanismus auf Extinktionsprozessen beruht, zu steigern.

Als abhängige Variablen zur Evaluation des Extinktionserfolgs wurden objektive und subjektive Maße verwendet. Als objektiver Parameter wurde die Hautleitfähigkeitsreaktion (elektrodermale Reaktion bzw. *skin conductance response*, abgekürzt SCR) gemessen, als subjektive Maße dienten Valenz-, Arousal-, Kontingenz-, Affekt- und State-Angst-Bewertungen.

Zur Überprüfung der Fragestellung wurden folgende Hypothesen formuliert:

1. Das frühe Extinktionslernen kann durch eine rechts oder links anodale bitemporale tDCS des vmPFC mit tiefsitzenden Elektrodenpositionen, die eine Mitstimulation dorsomedialer Hirnbereiche ausschließen, verbessert werden.
  - a) Durch die Stimulation wird die Diskrimination zwischen CS+ und CS- stärker reduziert. Dies zeigt sich durch ein schnelleres Angleichen der elektrodermalen Reaktion, Valenzbewertung und Arousalbewertung des CS+ und CS- in den *real*-Stimulations- im Vergleich zu den *sham*-Stimulationsgruppen wäh-

rend der frühen Extinktion.

- b) In den *real*-Stimulations- verglichen mit den *sham*-Stimulationsgruppen zeigen sich zudem ein schnellerer Abfall der elektrodermalen Reaktion und Arouselbewertung sowie ein schnellerer Anstieg der Valenzbewertung des CS+ während der frühen Extinktion.<sup>1</sup>
2. Die Effekte der Stimulation unterscheiden sich je nach Stromflussrichtung. Die Effektivität und das genaue Wirkprofil für links und rechts anodale Stimulation sind unterschiedlich während der frühen Extinktion.<sup>2</sup>

---

<sup>1</sup>Da Kontingenzrating und Veränderung von situationsbezogener Angst und Affekt nur für die gesamte Extinktion und nicht explizit für die frühe Extinktion gemessen werden, können keine spezifischen Hypothesen für deren Messergebnisse formuliert werden.

<sup>2</sup>Spezifische Annahmen können auf Basis der Literatur nicht getroffen werden.

## 2 Material und Methoden

### 2.1 Stichprobenbeschreibung

#### 2.1.1 Fallzahlberechnung zur Evaluation der Gruppengröße

Vor der Rekrutierung wurde eine Fallzahlberechnung mit der Software G\*Power 3.1.9.2 (Faul, Erdfelder, Lang & Buchner, 2007) durchgeführt. Einer Metaanalyse zur tDCS-Anwendung bei Depressionen folgend wurde hierfür als Effektstärke der tDCS-Intervention ein *Hedges' g* von 0.37 angenommen (Shiozawa et al., 2014). Mithilfe der Internetseite Psychometrica.de wurde dieses in das mit G\*Power kompatible Effektmaß *f* umgerechnet (Lenhard & Lenhard, 2016). Weitere Eingabewerte für die Fallzahlberechnung waren eine Irrtumswahrscheinlichkeit von  $\alpha = 0.05$ , eine Power von 0.8, eine angenommene Korrelation von  $r = 0.5$  zwischen den wiederholten Messungen und ein Nonspherizitätskorrekturfaktor von  $\epsilon = 1$ . Für die geplante Analyse von zwei Messungen (Akquisition und Extinktion) in vier verschiedenen Gruppen (rechts anodale *sham*- bzw. *real*-Stimulation, links anodale *sham*- bzw. *real*-Stimulation) ergab sich daraus eine geforderte Gesamtstichprobengröße von 84 Probanden. Da gewöhnlich nicht alle Probanden konditionierbar sind und mit Dropouts (s. u.) gerechnet werden muss, wurden entsprechend höhere Probandenzahlen eingeplant. Regelmäßige Zwischenanalysen dienten der Ermittlung des Anteils an auswertbaren Probanden und damit der Abschätzung der benötigten Gesamtanzahl.

#### 2.1.2 Rekrutierung, Ausschlusskriterien und Randomisierung

123 Probanden (63 männlich) wurden über Aushänge und Inserate auf Websites rekrutiert, zusätzlich wurden 8 Kontrollprobanden (4 männlich) aus einer parallel laufenden Studie, die dasselbe Paradigma mit anderen Elektrodenpositionen verwendete, übernommen, so dass insgesamt 131 Probanden (67 männlich) zur Verfügung standen. Vorab erfolgte eine Befragung per Mail oder Telefon zu den generellen Ein- und Ausschlusskriterien. Wegen der psychisch belastenden Bilder und lauten Töne des Furchtkonditionierungsparadigmas wurden psychisch labile oder hörgeschädigte Personen ausgeschlossen. Zudem wurden Probanden, bei denen Kontraindikationen zur Applikation der tDCS bestanden, nicht in die Studie eingeschlossen. Die übrigen Kriterien dienten dazu, die Stichprobe einheitlich und vergleichbar zu gestalten. Inhalt der Kriterien war daher neben Rechtshändigkeit

und einem Altersrange von 18 bis 35 Jahren auch körperliche und psychische Gesundheit. Darunter fielen neben aktuell bestehenden Herzerkrankungen, Tinnitus und erhöhtem Hirndruck bzw. einem Hörsturz in der Vergangenheit auch neurologische Erkrankungen. So wurden alle Probanden, die entweder psychische oder neurologische Vorerkrankungen angegeben hatten (insbesondere Epilepsie) oder bei denen aktuell psychische Probleme, eine psychotherapeutische Behandlung oder die Einnahme von Psychopharmaka bestanden, ausgeschlossen. Zur Überprüfung des aktuellen Wohlbefindens mussten die Probanden vor der Untersuchung die Allgemeine Depressionsskala in Kurzform (ADS-K, siehe Kapitel 2.2.5, S. 45 ff.) ausfüllen und wurden ab einem Punktwert von 17 von der Studienteilnahme ausgeschlossen. Ebenfalls nicht teilnehmen durften Personen mit zerebralen Metallimplantaten (Aneurysma-Clips oder -Coils, Cochlea-Implantate, Infusionspumpen o. ä.) bzw. schweren Schädelhirnverletzungen oder Operationen mit Eröffnung der Schädeldecke in der Vergangenheit. Die Einnahme von Medikamenten oder Substanzen, die eine mögliche Steigerung der zerebralen Anfallsbereitschaft bedingen, wie z. B. trizyklische Antidepressiva, Antipsychotika oder synthetische Drogen, stellte einen weiteren Ausschlussgrund dar. Da sich der weibliche Zyklus auf die Konditionierbarkeit auswirken kann (Graham, Ash & Den, 2017; Hwang et al., 2015), fiel die Entscheidung den Zyklus der weiblichen Teilnehmerinnen zur Vergleichbarkeit der Daten zu kontrollieren. Hierfür wurden nur Frauen untersucht, die Ovulationshemmer anwendeten (z. B. Anti-Baby-Pille, Drei-Monats-Spritzen etc.) und sich in der Einnahmephase ihres Präparats befanden. Zusätzlich wurden auch schwangere und stillende Frauen aufgrund ihrer veränderten hormonellen Lage von der Untersuchung ausgeschlossen.

Alle Teilnehmer wurden vor der Untersuchung schriftlich und mündlich über Zweck, Ablauf und mögliche ungewünschte Wirkungen aufgeklärt und gaben ihr schriftliches Einverständnis zur Teilnahme gemäß der aktuellen Version der Deklaration von Helsinki. Jeder Proband wurde nach Abschluss der Untersuchungen mit einer Aufwandsentschädigung von 10 Euro pro Stunde für die Studienteilnahme entlohnt. Der gesamte experimentelle Ablauf der Studie wurde durch die Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Universität Würzburg genehmigt.

### **2.1.3 Dropouts und fehlende Daten**

Insgesamt wurden 11 der 131 Probanden (8.40 %) bereits vor der Analyse der Konditionierbarkeit aus der Studie ausgeschlossen (acht wegen erhöhter ADS-K-Werte, einer wegen technischer Probleme, einer wegen unzureichenden Ausschlags der SCR und einer aufgrund von Studienabbruchs auf eigenen Wunsch).

In die letztendliche Analyse wurden darüber hinaus nur Versuchspersonen eingeschlossen, in deren SCR-Daten sich eine erfolgreich erlernte konditionierte Reaktion widerspiegelte. Als Kriterium hierfür wurde herangezogen, dass die SCR auf den CS+ größer als auf den CS- während der letzten beiden Akquisitionstrials ausfiel. Von den 120 eingeschlossenen Probanden schieden daher weitere 36 (30.00 %) wegen unzureichender Konditionierbarkeit aus. Damit lag die Konditionierungsrate bei 70.00 %.

Alle präsentierten Ergebnisse beziehen sich auf die verbliebenen 84 erfolgreich konditionierten Probanden. Lediglich bei einigen wenigen Angaben fehlen die Daten einzelner Versuchspersonen. Da die Suchtmittelanamnese erst im Laufe der Studie eingeführt wurde, existieren hierfür keine Angaben von den ersten 17 Versuchspersonen. Aus organisatorischen Gründen fehlen auch die nach Abschluss der Konditionierung ausgefüllten Fragebögen zu State-Angst und Affekt (STAI-G Form X1 und PANAS, siehe Kapitel 2.2.5, S. 45 ff.) von einer Versuchsperson. Zusätzlich gab es keine Daten zum Kopfumfang der aus der parallellaufenden tDCS-Studie übernommenen acht Kontrollprobanden.

### 2.1.4 Stichprobenmerkmale

Mittels  $\chi^2$ -Tests bzw. Fishers exaktem Test wurde die Unabhängigkeit aller soziodemographischen Merkmale von der Gruppenzugehörigkeit der Probanden festgestellt (Field, 2009). Häufigkeiten und prozentuale Verteilung der Merkmale sind gruppenweise in Tabelle 1 dargestellt.

Die Verteilung der Studienfächer zeigte sich in Fishers exaktem Test ebenfalls unabhängig von der Gruppenzugehörigkeit. Die häufigsten Studienfächer waren bezogen auf alle 84 konditionierbaren Probanden Medizin (19.7 %), Rechtswissenschaften (15.8 %), Lehramt (11.8 %), Wirtschaft (10.5 %) und Psychologie (5.3 %).

Zur Detektion von Gruppenunterschieden bezogen auf Körpermaße (Körpergröße, Gewicht, BMI und Kopfumfang), Alter und Suchtmittelkonsum (Kaffee, Zigaretten, Alkohol und Cannabis) wurden einzelne Generalized Estimating Equations-Modelle (GEEs) mit den Zwischensubjektfaktoren *Elektrodenposition* (rechts anodal vs. links anodal) und *Stimulationsgruppe* (*sham* vs. *real*) erstellt. Hierbei ließen sich keine signifikanten Gruppeneffekte finden. Mittelwerte und Standardabweichungen aller Merkmale sowie die zugehörigen  $p$ - und *Wald- $\chi^2$* -Werte der GEEs sind gruppenweise aufgeschlüsselt in Tabelle 2 abgebildet.

*Tabelle 1. Soziodemographische Merkmale der Stichprobe*

	<i>Sham</i>				<i>Real</i>			
	rechts anodal		links anodal		rechts anodal		links anodal	
	<i>N</i>	%	<i>N</i>	%	<i>N</i>	%	<i>N</i>	%
<b>Gesamt</b>	17	20.2	17	20.2	26	31	24	28.6
<b>Geschlecht</b>								
männlich	7	41.2	8	47.1	12	46.2	11	45.8
weiblich	10	58.8	9	52.9	14	53.8	13	54.2
<b>Schulabschluss</b>								
Hauptschule	0	0	0	0	0	0	0	0
Realschule	0	0	1	5.9	2	7.7	2	8.3
Fachhochschulreife	1	5.9	1	5.9	1	3.8	1	4.2
Hochschulreife	16	94.1	15	88.2	23	88.5	21	87.5
<b>derzeitige Tätigkeit</b>								
voll berufstätig	1	5.9	3	17.6	2	7.7	2	8.3
teilzeitbeschäftigt	0	0	2	11.8	0	0	5	20.9
Student(in)	16	94.1	14	72.4	24	92.3	22	87.5
in Ausbildung	0	0	0	0	0	0	0	0
ohne Arbeit	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>Familienstand</b>								
Single	6	35.3	8	47.1	14	53.8	12	50
feste Beziehung	11	64.7	7	41.2	12	46.2	11	45.8
verheiratet	0	0	2	11.8	0	0	1	4.2
geschieden	0	0	0		0	0	0	0

Anmerkung: da Mehrfachnennungen für die derzeitige Tätigkeit möglich waren, addiert sich die Summe dieser Angaben nicht immer auf 100 % auf.

Tabelle 2. Körpermaße und Suchtmittelkonsum: *M*, *SD* sowie Wald- $\chi^2$  und *p*-Werte der Interaktion Stromflussrichtung  $\times$  Stimulationsgruppe

	<i>Sham</i>		<i>Real</i>		Wald- $\chi^2$	<i>p</i>
	rechts anodal	links anodal	rechts anodal	links anodal		
	<i>N</i> = 17	<i>N</i> = 17	<i>N</i> = 26	<i>N</i> = 24		
	<i>M</i> $\pm$ <i>SD</i>	<i>M</i> $\pm$ <i>SD</i>	<i>M</i> $\pm$ <i>SD</i>	<i>M</i> $\pm$ <i>SD</i>		
Alter	24.0 $\pm$ 3.9	25.3 $\pm$ 4.1	24.4 $\pm$ 4.4	23.3 $\pm$ 3.6	1.89	.170
Körpergröße	171.7 $\pm$ 10.2	174.5 $\pm$ 9.0	175.7 $\pm$ 7.7	171.7 $\pm$ 8.8	2.95	.086
Gewicht	66.2 $\pm$ 13.7	67.6 $\pm$ 11.2	67.5 $\pm$ 10.6	67.3 $\pm$ 10.6	0.10	.749
BMI	22.2 $\pm$ 2.7	22.1 $\pm$ 2.2	21.8 $\pm$ 2.2	22.8 $\pm$ 3.0	1.12	.291
Kopfumfang	55.8 $\pm$ 2.0	55.9 $\pm$ 2.0	56.0 $\pm$ 1.7	55.9 $\pm$ 1.7	0.06	.808
Kaffee	0.17 $\pm$ 0.18	0.13 $\pm$ 0.17	0.25 $\pm$ 0.27	0.15 $\pm$ 0.19	0.39	.532
Alkohol	88.9 $\pm$ 107.8	130.6 $\pm$ 181.1	115.3 $\pm$ 135.7	59.2 $\pm$ 68.0	2.14	.144
Zigaretten	0.1 $\pm$ 0.3	6.3 $\pm$ 14.6	3.3 $\pm$ 10.3	3.7 $\pm$ 11.5	1.25	.263
Cannabis	0.0 $\pm$ 0.0	0.0 $\pm$ 0.1	0.0 $\pm$ 0.0	0.0 $\pm$ 0.0	1.27	.259

Alter in Jahren, Körpergröße in cm, Gewicht in kg, BMI in kg/m<sup>2</sup>, Kopfumfang in cm, täglicher Kaffee-  
konsum in Liter, wöchentlicher Alkoholkonsum in g, Anzahl der Zigaretten während der letzten Woche  
und Cannabiskonsum in g während der letzten Woche. *N* = 84 für Alter, Körpergröße, Gewicht und BMI;  
*N* = 76 für den Kopfumfang; *N* = 67 für alle Suchtmittelangaben; *df* = 1 für alle oben aufgeführten Tests.

## 2.2 Apparat und experimentelles Design

### 2.2.1 Ablauf der gesamten Untersuchung

Nachdem die Probanden begrüßt worden waren, nahmen sie zum Gespräch mit dem Versuchsleiter Platz. Dort fand eine ausführliche mündliche und schriftliche Aufklärung über den Versuchsablauf und mögliche Nebenwirkungen der Stimulation mit Raum für Rückfragen statt, im Anschluss gaben die Versuchspersonen ihr schriftliches Einverständnis für die Studienteilnahme.

Die zuvor per Telefon bzw. Mail abgeklärten Ein- und Ausschlusskriterien wurden nun ein weiteres Mal in direkter Interaktion mit den Probanden besprochen. Ebenso wurde eine Genussmittelanamnese über den Konsum von Alkohol, Nikotin, Koffein, Cannabis

und synthetischen („harten“) Drogen erhoben. Bevor die Probanden mit der Bearbeitung der Fragebögen begannen, fand die Ausmessung und Anzeichnung der Elektrodenpositionen für die tDCS-Stimulation mit einem wasserlöslichen Stift statt. Anschließend füllten sie einen Bogen mit Personenangaben sowie die Fragebögen EIH, ASI-3, ADS-K, die Trait-Skala (Form X2) des STAI-G und den PANAS über die letzten zwölf Monate aus (siehe Kapitel 2.2.5, S. 45 ff.). Zur Vorbereitung für die Ableitung der SCR wuschen sich die Probanden ihre Hände mit warmem Wasser ohne Seife und nahmen anschließend zur Anbringung der tDCS-Elektroden wieder Platz. Die Haut unter den Elektrodenklebeflächen wurde gereinigt und angeraut, die vorbereiteten Hautstellen dünn mit Ten20-Elektrodenpaste bestrichen und im Anschluss mit den rechteckigen Gummi-Elektroden, die ebenfalls mit einer ca. 0.5 cm dicken Schicht Ten20-Elektrodenpaste versehen waren, beklebt. Durch die Beschichtung von Haut und Elektrode mit Paste hafteten die Elektroden sicher, sodass keine weiteren Befestigungsmaßnahmen wie Stirnbänder oder ähnliches nötig waren. Nun wurden die Probanden in die schalldichte Untersuchungskabine geführt. Sie nahmen an einem mit Monitor und Tastatur bestückten Tisch Platz und legten ihren linken Unterarm für die Befestigung der SCR-Elektroden mit der Handfläche nach oben auf ein kleines Handtuch neben der Tastatur. Nachdem die Versuchspersonen eine angenehme Sitzposition gefunden hatten, wurde das restliche Instrumentarium angebracht. Dazu gehörten die Kopfhörer, welche mit Clips an der Oberbekleidung der Probanden befestigt und von diesen selbst in deren Ohren eingeführt wurden und die Elektroden für die SCR-Messung, die auf Thenar und Hypothenar der linken Hand geklebt wurden. Sämtliche Kabel wurden locker mit Klebeband an den Schultern der Probanden befestigt. Nachdem die Qualität der SCR-Messung kontrolliert und bei schlechten Messergebnissen eine Wärmflasche zur Erwärmung der Hand untergelegt bzw. eine Korrektur der Elektrodenbefestigung vorgenommen wurde, instruierte der Versuchsleiter die Versuchspersonen erneut über den weiteren Ablauf. Die Probanden bekamen die Information, dass vor ihnen nun ein Film mit Bildern und hin und wieder auch Geräuschen ablaufen würde und im Anschluss ihre persönliche Einschätzung der Bilder erfragt würde. Die Handhabung der Skalen wurde hierfür kurz erläutert. Des Weiteren wurden die Probanden darüber in Kenntnis gesetzt, dass die Stimulation erst in der Mitte des Experiments gestartet würde und sie direkt davor noch einmal darauf hingewiesen würden. Zuletzt wurden noch das Gegensprechsystem sowie die Möglichkeit der Türöffnung vom Innenraum der schalldichten Untersuchungskabine aus erklärt, dann verließ der Versuchsleiter die Kabine, dunkelte sie ab, startete das Experiment und beobachtete die Versuchspersonen durch ein Fenster in der Kabinenwand. Die Probanden durchliefen nun Habituations- und Akquisitionsphase des Konditionierungsparadigmas. Im Anschluss betrat der Versuchsleiter erneut die Untersuchungskabine und gab den Probanden die State-Skala (Form X1) des

STAI-G sowie den PANAS über den momentanen Zustand. Nach Ausfüllen dieser beiden Fragebögen wurde die Stimulation gestartet und die Probanden darüber informiert, dass sie nun eine zehn-minütige Entspannungspause hätten, nach der das Experiment noch einmal ähnlich wie zuvor weiterlaufen würde. Sie wurden darauf hingewiesen, dass die Stimulation nun bis zum Ende des Experiments durchlaufe und sie sich bei Unwohlsein jederzeit über die Gegensprechanlage melden sollten, damit der Versuch im Notfall abgebrochen werden könnte. Anschließend verließ der Versuchsleiter die Kabine und beobachtete die Probanden wieder von außerhalb durch das Kabinfenster. Nach ca. fünf Minuten erfolgte eine einmalige Nachfrage nach dem Befinden der Versuchspersonen über die Gegensprechanlage und nach zehn Minuten wurde auf das Ende der Entspannungspause hingewiesen. Nun durchliefen die Probanden die Extinktion. Nach Abschluss der Extinktion wurde die Stimulation beendet und sämtliche Elektroden und Kabel entfernt. Die Versuchspersonen erhielten nun erneut die State-Skala (Form X1) des STAI-G sowie den PANAS für den momentanen Zustand. Zusätzlich sollten sie auch einen Bogen über Anmerkungen zum Experiment ausfüllen, in dem sie u. a. ankreuzen sollten, ob sie ihrer Meinung nach *sham*- oder *real*-Stimulation erhalten hatten und freie Angaben zu aufgetretenen Nebenwirkungen der Stimulation machen konnten. Nachdem die Probanden die Fragebögen fertig ausgefüllt hatten, hatten sie Gelegenheit die Reste der Elektrodenpaste zu entfernen. Schließlich folgte eine kurze Erklärung über den Inhalt der Untersuchung und die Aushändigung von 15 Euro als Aufwandsentschädigung.

### 2.2.2 Randomisierung

Die Probanden wurden mittels Randomisierungslisten zufällig der *sham*- bzw. *real*-Stimulationsgruppe zugeordnet. Zur gleichmäßigen Geschlechterverteilung fand die Randomisierung für Frauen und Männer getrennt statt. Mit der Randomisierungsliste wurde jedem Probanden ein Code zugeordnet, der in das Stimulationsgerät eingegeben wurde. Je nach Code stimulierte das tDCS-Gerät nach *sham*- oder *real*-Stimulationsprotokoll (siehe Abschnitt *Stimulationsablauf*, S. 41). Der Versuchsleiter wurde erst nach Abschluss der Datenerhebung über die Bedeutung der einzelnen Codes aufgeklärt, sodass bezüglich der Stimulationsbedingung eine doppelt verblindete Versuchsanordnung bestand. Lediglich für die Stromflussrichtung konnte der Versuchsleiter nicht verblindet werden, da die Polarität des Stroms durch das Anbringen der Kabel bestimmt werden musste.

Um statistisch sowohl die Effekte der Stimulation als auch die Effekte der Stromflussrichtung in einem Modell testen zu können, wurde sowohl für die rechts als auch für die links anodal *real*-stimulierte Gruppe eine eigene Kontrollgruppe benötigt. Die *sham*-

Stimulationsgruppe wurde wie bereits erwähnt durch acht weitere Probanden aus einer parallellaufenden Studie aufgestockt. Um die Gesamtgruppe aller *sham*-stimulierten Probanden in zwei gleich große Gruppen zu unterteilen, wurden diese im Anschluss an die Datenerhebung und nach Hinzunahme der acht externen Probanden durch die Erstellung einer dichotomen Zufallszahl gleichmäßig der rechts bzw. links anodalen Stromflussrichtung zugeteilt.

### 2.2.3 Konditionierungsparadigma

*Stimuli.* Für die Konditionierung und Extinktion wurde ein Paradigma aufbauend auf Lau et al., 2008 verwendet, das mit neutralen weiblichen Gesichtern als CS und einem verängstigt blickenden weiblichen Gesicht kombiniert mit einem lauten weiblichen Schrei als US arbeitet. Als Stimuli für die CS wurden die Gesichter einer dunkel- und einer hellhaarigen Frau mit neutralem Ausdruck und geschlossenen Mund des NimStim Face Stimulus Set ausgewählt (Bild Nr. 03F\_NE\_C und 10F\_NE\_C; Tottenham et al., 2009). Der zuvor weiße Bildhintergrund wurde schwarz eingefärbt um einen fließenden Übergang zum restlichen schwarzen Bildschirmhintergrund während des Experiments zu schaffen. Je eines dieser beiden neutral blickenden Gesichter wurde vor Versuchsbeginn für jeden Probanden randomisiert als CS+ ausgewählt und mit dem US gekoppelt präsentiert, das andere Bild fungierte als CS- und wurde nie mit dem US gekoppelt.

Als US fungierte ein 95 dB lauter weiblicher Schrei aus den International Affective Digitized Sounds (FemScream2, Nr. 276; Bradley & Lang, 1999), der simultan mit dem zu einem angsterfüllten Gesichtsausdruck verzerrtem Gesicht der CS+ Darstellerin präsentiert wurde (Bild Nr. 03F\_FE\_O und 10\_FE\_O; Tottenham et al., 2009, siehe Abbildung 1). Die Bilder wurden über einen 17“ großen Monitor, der ca. 80 cm entfernt vor dem Gesicht der Probanden positioniert war, präsentiert. Der Schrei wurde über 3M E-A-RTONE™ GOLD 3A Insert Earphone Kopfhörer mit natus®neurology Ohrstöpsel-Aufsätzen (Natus Europe GmbH) mit einem Durchmesser von 13 mm für Männer und 12 mm für Frauen appliziert.

*Ablauf des Konditionierungsparadigmas.* Das Experiment gliederte sich in Habituation, Akquisition und Extinktion, alle Phasen fanden am selben Tag statt. Während jeder der dieser drei Phasen wurden die beiden CS mehrere Male jeweils für eine Zeitdauer von sechs Sekunden präsentiert. Zwischen diesen Präsentationen erschien ein Fixationskreuz für eine randomisierte Dauer von neun bis zwölf Sekunden. Die Abfolge der Bilder war mit Ausnahme der Voraussetzung, dass nie mehr als zweimal ein identisches Bild in Folge gezeigt werden durfte, randomisiert. Zu Beginn des Experiments und zwischen den

Blöcken wurden kurze Instruktionen eingeblendet bzw. der Start eines neuen Blocks angekündigt. Diese Informationen konnten die Probanden durch Druck auf die Leertaste bestätigen, um das Experiment fortzusetzen. Das Paradigma wurde mit Presentation® (Version 16.5, Neurobehavioral Systems, Inc., Berkeley, CA, [www.neurobs.com](http://www.neurobs.com)) programmiert und abgespielt.

Während der Habituation wurden CS+ und CS- jeweils vier Mal präsentiert, um die Probanden an die verwendeten Stimuli zu gewöhnen. Im Anschluss daran folgten zwei Blöcke der Akquisition. Pro Block wurden CS+ und CS- je sechs Mal präsentiert, wobei hierbei auf den CS+ in fünf von sechs Durchgängen eine 1.5-sekündige Präsentation des US folgte. Somit wurde eine Verstärkerrate von ca. 80 %, ähnlich wie bei Abend et al., 2016, erreicht. Die Entscheidung für eine partielle Verstärkung wurde gefällt, da der Prozess des Extinktionslernens bei partieller im Vergleich zu kontinuierlicher Verstärkung in der Regel langsamer voranschreitet (Hilton, 1969; Schurr & Runquist, 1973). Somit sollte mehr Zeit für die Detektion von Effekten während des Extinktionslernens bleiben.

Nach der Akquisition wurden Fragebögen bearbeitet und im Anschluss daran die tDCS gestartet. Nach einer zehn-minütigen Entspannungspause folgten schließlich die beiden Extinktionsblöcke, in welchen jeder CS wiederum sechs Mal pro Block ohne den US gezeigt wurde (siehe Abbildung 1). Nach Abschluss der Extinktion mussten die Probanden erneut Fragebögen bearbeiten.

Die Unterteilung der Extinktion in zwei Blöcke diente der Einteilung in frühes und spätes Extinktionslernen und ermöglichte die subjektive Bewertung der CS nach Abschluss des frühen Extinktionslernens. Die Aufteilung der Akquisition in ebenfalls zwei Blöcke wurde vorgenommen, um einen regelmäßigen Ablauf des Experiments für die Probanden zu generieren.

Nach jedem Block des Experiments bewerteten die Probanden die beiden CS-Bilder bezüglich Valenz („*Wie unangenehm bzw. angenehm war das eben dargebotene Bild?*“) und Arousal („*Wieviel Stress/Anspannung/Erregung löste das Bild bei Ihnen aus?*“). Für die Bewertung wurde das jeweilige Bild nochmals für drei Sekunden eingeblendet, daraufhin folgte die entsprechende Frage und es wurde eine neun-stufige Likert-Skala in Form einer visuellen Analogskala eingeblendet, die die Probanden mit Hilfe der Pfeiltasten je nach Belieben einstellen und mit der Leertaste bestätigen konnten. Die Skala umfasste Werte von 1 = „*sehr unangenehm*“ bis 9 = „*sehr angenehm*“ für die Valenz und 1 = „*sehr ruhig*“ bis 9 = „*sehr aufregend*“ für das Arousal. Auch die CS-US-Kontingenz („*Wie wahrscheinlich ist es, dass nach diesem Bild ein Geräusch zu hören sein wird?*“) wurde nach jedem Block außer zwischen den beiden Extinktionsblöcken auf die gleiche Weise auf einer elf-stufigen visuellen Likert-Skala mit zehnpromzentigen Schritten von 0 bis 100 % bewertet.

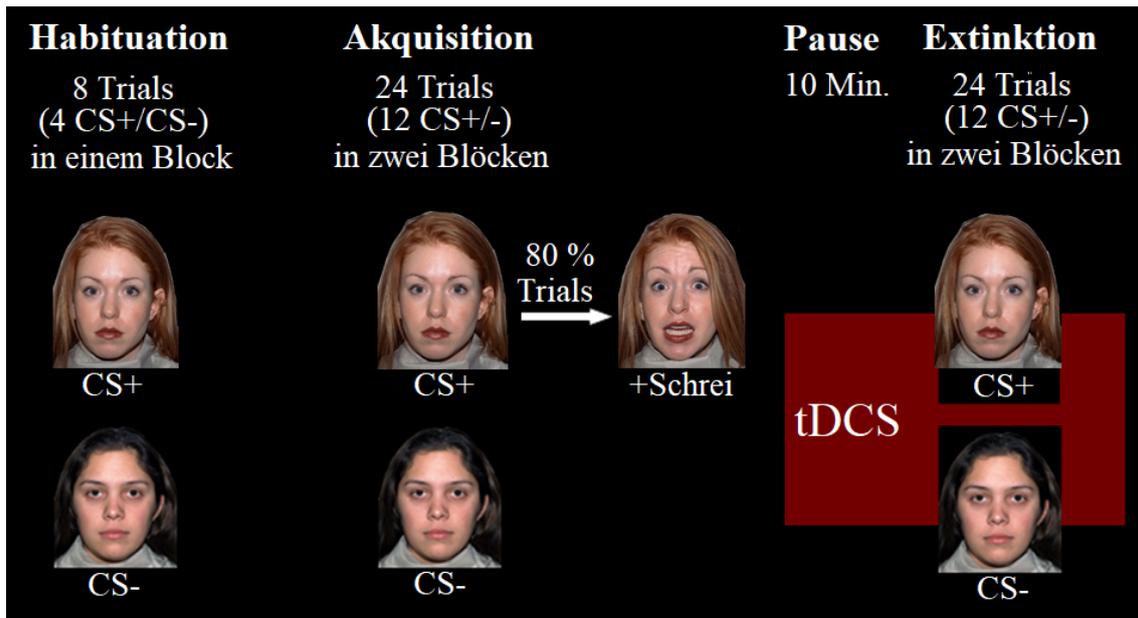


Abbildung 1. Ablauf des Experiments

## 2.2.4 Stimulation

*Stimulationsablauf.* Die tDCS wurde über das batteriebetriebene Gerät Eldith DC-STIMULATOR der Firma neuroConn GmbH mit einer Stromstärke von 1.5 mA appliziert. Zur Übertragung des Stroms wurden 4.2 x 4.3 cm große Gummi-Elektroden (neuroConn GmbH Sátor Gyula Kálmán u. 21 2030 Érd Ungarn) verwendet, die mit einer ca. 0.5 cm dicken Schicht Ten20-Paste (Ten20 CONDUCTIVE Neurodiagnostic Electrode Paste von WEAVER and company) bestrichen wurden. Vor Anbringung der Elektroden wurden die betroffenen Hautstellen mit einem Holzmundspatel und Nuprep Skin Prep Gel (WEAVER and company) gereinigt und angeraut. Das Nuprep Gel wurde anschließend mit Mullkompressen wieder entfernt und die Haut dünn mit Ten20-Paste bestrichen.

Das *real*-Stimulationsprotokoll bestand aus einer max. 20-minütigen Gleichstromstimulation mit einer Stromstärke von 1.5 mA. Der Aufbau der Spannung begann langsam und kontinuierlich über zehn Sekunden vor dem eigentlichen Start der Stimulation, ebenso wurde der Strom nach Ablauf der Stimulationszeit von 1200 Sekunden über zehn Sekunden langsam wieder heruntergefahren.

Bei der *sham*-Stimulation wurde der Strom gleichermaßen über zehn Sekunden hochgefahren, allerdings nur für 1/30 der *real*-Stimulationszeit (also über 40 Sekunden) auf dem konstanten Level von 1.5 mA aufrechterhalten. Im Anschluss wurde er wieder über zehn Sekunden langsam heruntergefahren und blieb bis zum Ende des Experiments aus-

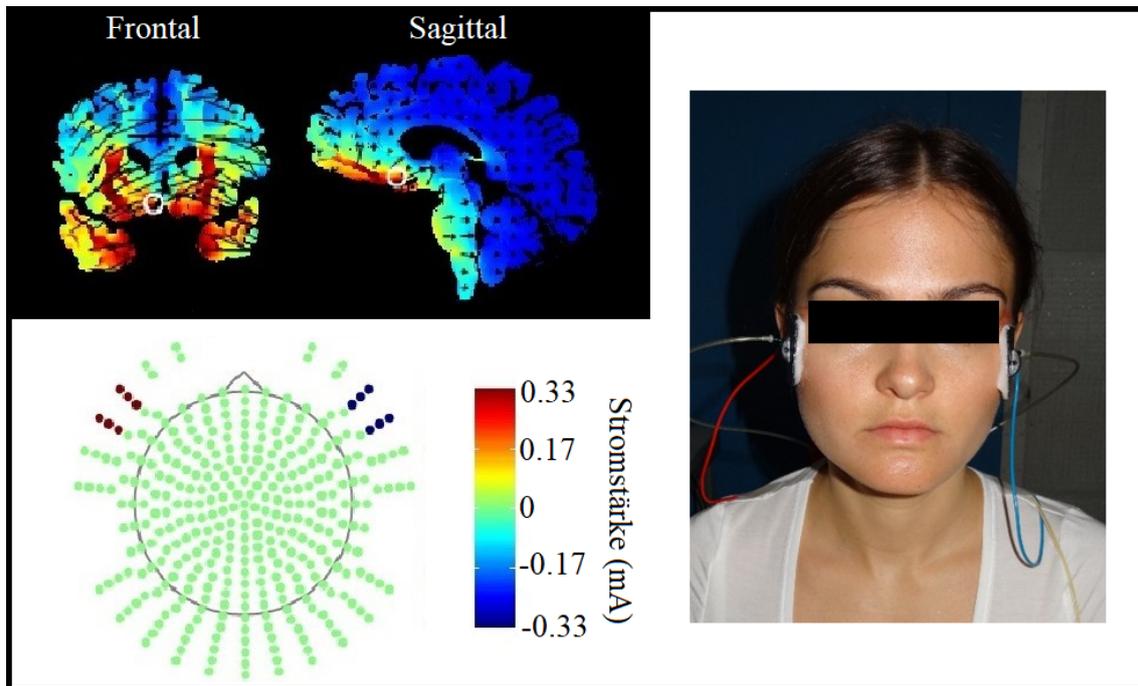
geschaltet (Eldith, 2008).

Je nach Gruppenzugehörigkeit der Probanden wurde das *real*- bzw. *sham*-Stimulationsprotokoll nach Abschluss der Akquisition eingeschaltet, lief dann über die zehn-minütige Entspannungspause zwischen Akquisition und Extinktion und wurde schließlich nach Ende der Extinktion ausgeschaltet. Die Dauer der Extinktionsphase variierte je nachdem wie schnell die Probanden Valenz-, Arousal- und Kontingenzzratings bearbeiteten. Da die Wahl der maximalen Stimulationszeit gemessen an der Dauer der Extinktion aber großzügig gewählt wurde, lief die *real*-tDCS bei jeder Versuchsperson mindestens bis zum Ende der Extinktion durch.

*Elektrodenpositionen.* Wie bereits erwähnt wurde als Zielort der Stimulation der vmPFC gewählt, wohingegen furchtgenerierende dorsomediale Hirnareale möglichst ausgespart werden sollten. Hierfür wurde die Stimulation mit der Software HD-Explore von Soterix Medical 3.2 (HD-Explore Soterix Medical Inc.) simuliert und verschiedene Elektrodenpositionen im 332+4er-Elektrodenmodell der Software ausprobiert. Dieses Elektrodenmodell ist eine Erweiterung des konzentrisch angelegten 256+2er-Elektrodenmodells von BioSemi (BioSemi B.V., Amsterdam, Niederlande). Soterix Medical fügte dem Modell 74 weitere Elektroden in ebenfalls konzentrisch angelegten Reihen unterhalb der 258 BioSemi-Elektroden und vier Referenzelektroden im Nackenbereich hinzu, wodurch auch die Simulation der Stimulation weiter kaudal gelegener Hirnareale möglich wird. Dies war auch für die Elektrodenanordnung der vorliegenden Studie von Bedeutung, da die Elektroden zur Sicherung der Aussparung dorsomedialer Hirnareale von der Stimulation relativ tief angesetzt werden mussten. Für die Simulation können beliebig viele Elektroden mit einem Radius von 4 mm als Anode bzw. Kathode angewählt werden, um die Elektrodenanordnung möglichst flexibel zu simulieren. Das Elektrodenpad muss letztendlich mit seiner Fläche die Anordnung der angewählten Elektroden bedecken (Kempe, Huang & Parra, 2014).

Aus der Stimulationssimulation für die vorliegende Studie ergab sich eine bilaterale Elektrodenanordnung etwas unterhalb der EEG 10-20-Positionen F7 und F8. In der Software wurden für die Modellierung der linken Padfläche die Elektroden M20, M21, I20, I21, J13 und J14 und für die rechte Padfläche die Elektroden M9, M10, I9, I10, J6 und J7 ausgewählt (siehe Abbildung 2). Somit entspricht die vom Pad zu bedeckende Elektrodenanordnung je einem Rechteck mit drei Elektroden in der vertikalen und zwei Elektroden in der horizontalen Ausdehnung. Die Elektrodenpositionen für die rechts und links anodale Stimulation waren gleich, lediglich die Polarität des Stroms wurde durch Austauschen der Kabel umgekehrt. Abbildung 2 zeigt die HD-Explore Simulation nur für die links anodale Stimulation, da die Aktivität im Hauptstimulationsziel, dem vmPFC, bei rechts und links anodaler Simulation ähnlich aussah. Der Hintergrund der Effekte der Stromflussrichtung

ist sehr komplex und entzieht sich daher der einfachen Aktivitätssimulation.



*Abbildung 2. Auswahl der Elektrodenpositionen*

Die Simulation der Stromverteilung mit HD-Explore von Soterix Medical führte zur Selektion von Elektrodenpositionen nahe der EEG 10-20-Positionen F7 und F8. Links: schematische Anordnung der Elektroden und die Simulation für die links anodale Stromflussrichtung. Rechts: rechts anodale Elektrodenanordnung an einem Probanden.

Die Übertragung der Elektrodenpositionen vom Simulationsmodell auf die Realität ist mit Hilfe der Winkelangaben, die die Elektrodenpositionen des BioSemi-Modells definieren, möglich (BioSemi B.V., 2016). Diesen Angaben lässt sich entnehmen, dass in vertikaler Richtung zwischen den in konzentrischen Kreisen angeordneten Elektroden jeweils  $9.2^\circ$  liegen. In horizontaler Richtung bestimmt die Anzahl der auf dem jeweiligen Kreis liegenden Elektroden den Winkelabstand zwischen diesen. Eine genaue Erklärung der Positionsberechnung findet sich im Anhang (siehe Kapitel B, S. 141 ff.).

*Korrektur der Elektrodenpadgröße und -position.* Da das BioSemi-Modell auf der Angabe von Winkeln und nicht von Streckenmaßen basiert, variiert die Padgröße je nach Kopfumfang und Nasion-Inion-Abstand der Versuchspersonen. Grund dafür ist, dass sich die Länge eines Kreisbogens je nach Radius bzw. Umfang des Kreises unterscheidet, auch wenn der Winkel des zugehörigen Kreissegments konstant bleibt. Für die Untersuchungen dieser Studie stand ein 4.2 cm hohes und 4.3 cm breites Elektrodenpad zur Verfügung, die Anpassung der Padgröße für jeden Kopfumfang und Nasion-Inion-Abstand war nicht möglich. Als Kompromiss wurde die Positionierung des Pads so korrigiert, dass dieses möglichst komplett die von HD-Explore ausgegebene Elektrodenfläche bedeckte. Das

Pad war mit seinen Maßen in der horizontalen Ebene in jedem Fall ausreichend breit und überragte die geforderte Padbreite besonders bei kleinen Kopfumfängen sogar ein wenig. In der vertikalen Ebene war es v. a. für größere Nasion-Inion-Abstände meist etwas zu niedrig (siehe Abbildung 3A). Eine weitere Analyse mit HD-Explore zeigte, dass insbesondere die unteren Elektroden des ausgewählten 3x2 Clusters eine entscheidende Rolle spielten. Daher wurde die Padunterkante als Referenzpunkt für die Anlage des Pads gewählt.

In der horizontalen Ebene konnte die Padposition kaum korrigiert werden, da an die mediale Kante des Pads die Augen der Probanden angrenzten. Daher reichte das Pad wegen der etwas zu großen Breite bei kleinen Kopfumfängen meist weiter nach hinten als ursprünglich geplant. Um die Auswirkungen dieses Faktors abzuschätzen, wurde eine Stimulation mit einem weiter nach hinten reichenden Pad simuliert. Hierbei ergab sich eine immer noch gute Stimulation des vmPFC bei allerdings erhöhten Aktivitäten im Temporalcortex. Da für das geplante Vorhaben jedoch insbesondere dorsomediale Hirnareale ausgespart werden sollten, bat dieses Ergebnis eine akzeptable Lösung.

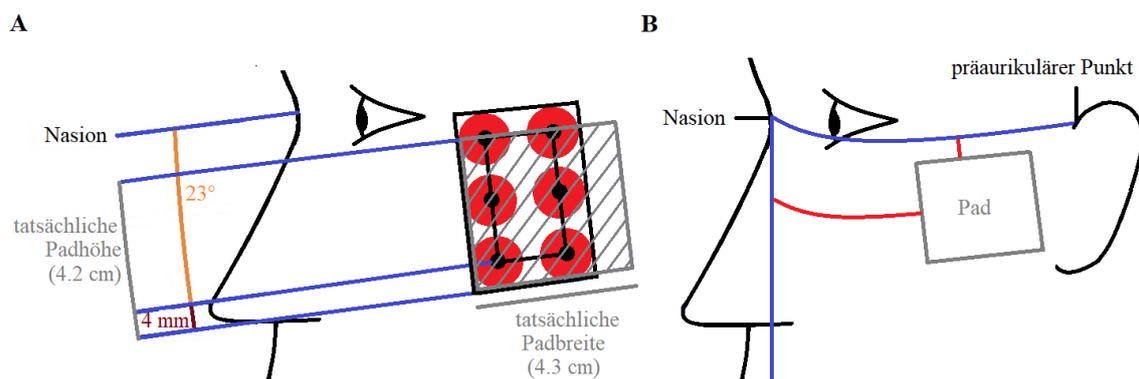


Abbildung 3. Elektrodenpositionierung

Abbildung 3A zeigt schematisch die Korrektur der Padposition, die dem Ausgleich der Unzulänglichkeiten der Padgröße für die verschiedenen Kopfumfänge diente. Die roten Elektroden markieren hierbei den laut HD-Explore-Simulation abzudeckenden Bereich, während der grau schraffierte Bereich die tatsächliche Padposition darstellt, die sich an Vorder- und Unterkante der simulierten Padposition orientierte.

Abbildung 3B zeigt schematisch die Abmessungen zur Anbringung der Elektrodenpads. Das Pad wurde parallel zur Verbindungslinie zwischen Nasion und präaurikulären Punkten arrangiert. Die roten Linien beschreiben die Abstände zwischen dieser Verbindungslinie und der Padoberkante sowie der Nasionebene und der Padvorderkante.

*Verwendung von Maßtabellen.* Zur Vereinfachung der Positionsrechnung während der Untersuchungen wurde eine Tabelle mit in 0,5 cm-Schritten ansteigenden Kopfumfängen und Nasion-Inion-Abständen und den aus diesen Messwerten abgeleiteten auszumessenden Abständen erstellt (siehe Anhang, Kapitel C, S. 144). Diese Tabelle definierte somit zum einen die Maße der horizontalen Ebene durch diejenigen Abstände, die je Kopfumfang von der Ebene des Nasion nach lateral bis zur Padvorderkante abgemessen werden

mussten. Zum anderen führte sie auch alle Abstände der vertikalen Ebene auf, die je nach Nasion-Inion-Strecke zwischen der Verbindungslinie von Nasion und präaurikulären Punkten und der darunterliegenden Padoberkante liegen mussten. Da für die vertikale Padposition die Padunterkante als Referenz diente, wurde aus der Position der Padunterkante und der Höhe des Pads von 4.2 cm die Position der Padoberkante als Referenzpunkt für die Anzeichnung der Positionen berechnet. Das Pad wurde bei allen Versuchspersonen parallel zur Verbindungslinie zwischen Nasion und präaurikulären Punkten arrangiert (siehe Abbildung 3B).

### 2.2.5 Fragebögen

Zu Beginn des Experiments füllten alle Probanden Fragebögen zur Händigkeit, Angstsensitivität, Depressivität, Trait-Angst und positivem und negativem Affekt aus. Diese Baseline-Messungen wurden später zur Detektion von Unterschieden zwischen den Gruppen herangezogen. Vor und nach der Extinktion wurde zusätzlich die State-Angst und der aktuelle positive und negative Affekt gemessen.

*Edinburgh Inventory of Handedness* (EIH; Oldfield, 1971). Die deutsche Übersetzung des Edinburgh Inventory of Handedness wurde verwendet, um die Händigkeit der Probanden zu überprüfen. In diesem Fragebogen wird für zehn Tätigkeiten jeweils die Stärke der Handpräferenz angegeben. Die Angabe erfolgt hierbei auf fünf Stufen: von keiner spezifischen Handpräferenz, über eine bestehende Präferenz für die rechte bzw. linke Hand, bis hin zu einer so starken Präferenz für die rechte bzw. linke Hand, dass diese Tätigkeit nie mit der anderen Hand ausgeführt wird. Aus den für die jeweils rechte bzw. linke Hand erreichten Punktzahlen kann im Anschluss ein Lateralitätsindex zur Evaluation der Händigkeit berechnet werden. Die Retest-Reliabilitäten des EIH betragen bei den Messungen von Mcmeekan und Lishman, 1975  $r = .97$  für den gesamten Lateralitätsindex,  $r = .86$  für den negativen linksdominanten und  $r = .75$  für den positiven rechtsdominanten Bereich.

*Angstsensitivitätsindex-3* (ASI-3; Taylor et al., 2007). Die 18 Items des ASI-3 messen die Sensitivität für furcht- und arousalbezogene Empfindungen auf einer fünf-stufigen Skala mit Werten von 0 („stimme gar nicht zu“) bis 5 („stimme völlig zu“). Die Messung erfolgt hierbei auf drei Faktoren, die Bedenken hinsichtlich somatischer, kognitiver bzw. sozialer Folgen erfassen (Kemper, Ziegler & Taylor, 2009; Taylor et al., 2007). Die Angstsensitivität prädiziert nicht nur die Entstehung und Aufrechterhaltung von Panikstörungen, sondern auch das Auftreten verschiedener anderer psychischer Erkrankungen (Benitez et al., 2009; Schmidt, Zvolensky & Maner, 2006). Die interne Konsistenz (Cronbach's

$\alpha$ ) der deutschen Version des ASI-3 ist ausreichend hoch und liegt für dessen einzelne Faktoren zwischen .75 und .84, und für den gesamten Fragebogen zwischen .86 und .89 (Kemper et al., 2009).

*Allgemeine Depressionsskala in Kurzform* (ADS-K; Hautzinger & Bailer, 1993). Die ADS-K ist eine Selbstbeurteilungsskala zur Messung des Auftretens depressiver Symptome im Verlauf der letzten Woche. Sie ist neben der Anwendung zur Verlaufsdiagnostik depressiver Erkrankungen auch speziell als Screeninginstrument in nicht-klinischen Populationen geeignet. Die Häufigkeit der Symptome wird hierbei auf einer vier-stufigen Skala mit Werten von 0 („weniger als 1 Tag“), 1 („1 bis 2 Tage lang“), 2 („3 bis 4 Tage lang“) und 3 („5 bis 7 Tage lang“) erfasst. Der Fragebogen besteht aus insgesamt 15 Items, von denen zwei negativ gepolt sind und weist gute interne Konsistenzwerte (Cronbach's  $\alpha$ ) von .85 bis .92 auf (Stein & Luppá, 2012). Als Cut-off-Wert zur Diagnose depressiver Patienten wurde in dieser Studie den offiziellen Empfehlungen folgend ein Punktwert von  $\geq 17$  gewählt.

*State-Trait-Angstinventar* (STAI-G, Form X1 und X2; Laux, Glanzmann, Schaffner & Spielberger, 1981). Der STAI-G ist die deutsche Übersetzung des von Spielberger, Gorsuch und Lushene, 1970 entwickelten *State-Trait Anxiety Inventory*. Form X1 erfasst Angst als Zustand (State-Angst), während Form X2 Angst als Eigenschaft (Trait-Angst) misst. Beide Skalen bestehen aus je 20 Aussagen, für die die Testpersonen angeben sollen, wie sehr sie deren aktuellem (Form X1) bzw. allgemeinem (Form X2) Gefühlsbild entsprechen. Zur Kontrolle des Einflusses der Zustimmungstendenz sind je zehn Items der Form X1 und sieben Items der Form X2 invertiert. Die Antworten erfolgen auf einer Skala mit den Stufen 1 („überhaupt nicht“), 2 („ein wenig“), 3 („ziemlich“) und 4 („sehr“). Trait- und State-Angst korrelieren hierbei sowohl in der männlichen als auch in der weiblichen Eichstichprobe mit jeweils  $r = .75$  hoch miteinander. Die internen Konsistenzen (Cronbach's  $\alpha$ ) liegen für die Trait-Angst zwischen .89 und .93, für die State-Angst zwischen .91 und .92.

*Positive and Negative Affect Schedule* (PANAS; Breyer & Bluemke, 2016). Die deutsche Version des PANAS wurde aus der englischsprachigen Vorlage von Watson, Clark und Tellegen, 1988 adaptiert. Der PANAS besteht aus 20 gefühlsbeschreibenden Adjektiven, von denen je zehn dem positiven bzw. negativen Affekt zugeordnet sind. Die Testpersonen sollen die Intensität des mit jedem Adjektiv verbundenen Affekts auf einer Skala von 1 („gar nicht“) bis 5 („äußerst“) bewerten. Je nach Instruktion kann so der Affekt der Testpersonen über verschiedene Zeiträume erfasst werden. In der vorliegenden Studie wurde als Baseline-Messung der Affekt während der letzten zwölf Monate erhoben. Zur

Erfassung des aktuellen affektiven Zustands vor und nach der Extinktion bearbeiteten die Probanden jeweils erneut den PANAS und sollten hierbei angeben, wie sie sich „im Moment“ fühlten. Die interne Konsistenz (Cronbach's  $\alpha$ ) des PANAS beträgt sowohl für den positiven als auch für den negativen Affekt .86 (GESIS, 2018).

## 2.3 Datenaufbereitung und Analysestrategie

### 2.3.1 Erfassung und Aufbereitung der elektrodermalen Aktivität

*Ableitung der elektrodermalen Aktivität.* Während des gesamten Experiments wurde die elektrodermale Aktivität (*skin conductance response*; SCR) gemessen. Diese wurde über zwei mit TD-246 Isotonic Electrolyte Paste (EASYCAP GmbH) benetzten 5 mm Ag/AgCl Oberflächenelektroden (Klaus Schuler GmbH), die mit hypoallergenem medizinischen Pflaster (3M Durapore™) auf Thenar und Hypothenar aufgebracht wurden, abgeleitet. Die Elektroden waren über das GalvanicSkinResponse Modul, eine BRAINVISION ExG AUX Input Box, einen Verstärker (BRAINVISION professional BRAINAMP ExG MR) und einen BrainAMP USB-Adapter (alle Geräte von Brain Products GmbH) an den Computer angeschlossen. Dort erfolgte die Aufnahme der SCR über die Software BrainVision Recorder (Version 1.20.0701 von Brain Products GmbH) in einem Bereich von  $\pm 5000$  mV mit einer Samplingrate von 500 Hz, einem Cut-off-Filter von 1000 Hz und einem Gradienten von 25 mV/ $\mu$ S.

*Theoretischer Hintergrund der Analyse mit PsPM.* Die SCR-Daten wurden anschließend mit der Software PsPM 3.1 (<http://pspm.sourceforge.net/>) auf Basis der Matlab®-Version R2015b ausgewertet. Die Entscheidung für PsPM als Auswertungsmethode beruhte auf Studien, die eine höhere prädiktive Validität von PsPM im Vergleich zu herkömmlichen Peak-Scoring Methoden und der modellbasierten kontinuierlichen Dekompositionsanalyse mit Ledalab (<http://www.ledalab.de/>; Benedek & Kaernbach, 2010) belegen (Bach, 2014; Staib, Castegnetti & Bach, 2015). PsPM bietet für die Analyse von SCR-Daten ein lineares Modell für evozierte Reaktionen sowie verschiedene nicht-lineare Modelle für ereignisbezogene Reaktionen bzw. spontane Fluktuationen. Die nicht-linearen Modelle schätzen variable Onsets für die Reaktionsamplituden der CS, zur Umsetzung dieser Technik muss jeder Trial einzeln invertiert werden (Bach, Daunizeau, Friston & Dolan, 2010). Die linearen Modelle gehen hingegen von festeren Reaktionsonsets nach Stimuluspräsentation aus und invertieren die gesamte Kurve in einem Schritt (Bach, Flandin, Friston & Dolan, 2009). Obwohl die Entwickler von PsPM angeben, dass das nicht-lineare

Modell sensitiver zwischen CS+ und CS- unterscheiden kann (Bach et al., 2010), wird auch das lineare Modell für die Auswertung von Konditionierungsstudien (insbesondere bei kurzen Stimuluspräsentationen) empfohlen (Bach et al., 2009; Lonsdorf et al., 2017). Da dem linearen Modell eine höhere prädiktive Validität bei der Datenanalyse über einzelne Trials bzw. kleinere Zeitabschnitte zugeschrieben wird, fiel letztendlich die Entscheidung zur Verwendung dieses Modells (Bach, Friston & Dolan, 2013).

Die lineare Methode basiert auf einem generellen linearen Konvolutionsmodell, das für jede definierte Bedingung des Experiments einen  $\beta$ -Schätzer für das der SCR zugrundeliegende sympathische Arousal errechnet und damit den Auswertungsmethoden der funktionellen Bildgebung ähnelt (Bach et al., 2009). Das generelle lineare Konvolutionsmodell setzt sich aus einem peripheren und einem zentralen Teil zusammen. Der periphere Anteil besteht aus einer kanonischen *skin conductance response function* (SCRf) und deren individuellen zeitlichen Invarianzen, die aus der Ableitung der SCRf ermittelt werden. Die SCRf berechnet hierbei die SCR aus der Aktivität der sudomotorischen Nervenendigungen und Schweißdrüsen (SN; also: SN  $\rightarrow$  SCR). Der zentrale Anteil des Modells kann schließlich die Aktivität der sudomotorischen Nervenendigungen und Schweißdrüsen aus dem sympathischen Arousal (SA) berechnen (also: SA  $\rightarrow$  SN). Beide Teile zusammen können somit die SCR aus dem sympathischen Arousal bestimmen (also: SA  $\rightarrow$  SN  $\rightarrow$  SCR). Um nun umgekehrt von der SCR auf das sympathische Arousal schließen zu können, verwendet PsPM eine probabilistische Inversion der beiden Modelle über die gesamte Hautleitfähigkeitskurve hinweg (Bach, 2014; Bach et al., 2009; Bach et al., 2013).

*Vorgehen und Parameter der Analyse.* Für die Analyse wurden die SCR-Kurve und der Marker-Kanal aus den Rohdaten des Brainvision-Recorders ohne Transferfunktion in PsPM importiert. Im Anschluss wurden die Markerinformationen, welche die Onsets der einzelnen experimentellen Bedingungen enthielten, aus den importierten Daten extrahiert. Schließlich wurde die PsPM-Funktion *GLM for SCR* mit der Basisfunktion SCRf1, die die SCR und ihre zeitliche Invarianz miteinbezieht, zur Berechnung der Modelle verwendet. Zur Vorbereitung und Filterung der Daten wurden die Grundeinstellungen des Programms übernommen, die aus dem *downsampling* der Frequenz auf 10 Hz und einem unidirektionalen *butterworth filter* erster Ordnung mit Cut-off-Frequenzen von 0.05 Hz (*highpass*) und 5 Hz (*lowpass*) bestehen. Weitere Methoden zur Entfernung von Störparametern, wie z. B. *nuisance files*, wurden nicht angewendet. Ebenso wurde auf die automatische Normalisierung von PsPM verzichtet und stattdessen eine z-Standardisierung nach Abschluss der Modellberechnung durchgeführt. Da in die Modellberechnung nur diejenigen Teile des Experiments eingehen sollten, während derer die Bilder der Stimuli gezeigt wurden, wurde ein *missing epoch file* für jede Versuchsperson erstellt, in dem

die Zeitabschnitte vor Beginn und nach Ende des Experiments, während aller subjektiven Ratings und während der Stimulationspause zwischen Akquisition und Extinktion festgehalten wurden. Die im *missing epoch file* angegebenen Zeitperioden werden von PsPM bei der Berechnung des Modells nicht miteinbezogen.

*Definition der experimentellen Bedingungen (Regressoren).* Das Experiment gliederte sich in drei Phasen (Habituation, Akquisition und Extinktion), während derer bis zu drei verschiedene Stimuli (CS+, CS- und US) gezeigt und bis zu drei verschiedene Tasten (Leertaste, rechte und linke Pfeiltaste) betätigt wurden. Um den Verlauf der SCR möglichst genau darstellen zu können, wurde nun je ein Regressor über zwei aufeinander folgende Präsentationen des CS+ bzw. CS- definiert. Somit wurde keine direkte Analyse von einzelnen Trials vorgenommen, da dieser trotz der Vorzüge von PsPM eine eher geringe prädiktive Validität zugesprochen wird (Bach et al., 2013). Eine Ausnahme bildeten die ersten beiden Trials der Akquisition, für die jeweils einzelne Regressoren erstellt wurden, da die erste Präsentation des US sehr starke Reaktionen auslöste, die dazu führten, dass der CS+ im vorhergehenden Streckenabschnitt regelmäßig unterschätzt wurde. Zusätzlich zu den Regressoren für die beiden CS wurde je ein Regressor für die Betätigung jeder Taste sowie für die Präsentation des US erstellt. Somit ergaben sich für CS+ und CS- insgesamt je zwei Regressoren in der Habituationsphase, je sieben Regressoren in der Akquisitionsphase und je sechs Regressoren in der Extinktionsphase. Mit den zusätzlichen Regressoren für den US und die drei Tasten wurden für das ganze Experiment somit insgesamt 34 Regressoren definiert (siehe Abbildung 4). Sämtliche Regressoren wurden individuell für jede Versuchsperson in Form von *conditionfiles* festgehalten, auf die während der Berechnung der Modelle zugegriffen wurde.

*Export und Standardisierung der Daten.* Nach der Modellberechnung wurden die Werte aller Regressoren für jede Versuchsperson exportiert, um die weitere Analyse mit einem Statistikprogramm fortführen zu können. Hierfür wurde die Darstellung der Ergebnisse in Form der *reconstructed response* gewählt, die die  $\beta$ -Schätzer für die Ergebnisse der SCRF und ihrer zeitlichen Ableitung kombiniert ausgibt. Vor Beginn der statistischen Auswertung fand eine z-Standardisierung sämtlicher Daten statt, um die üblicherweise großen individuellen Unterschiede der SCR-Daten auszugleichen und diese so optimal für die geplanten interindividuellen Vergleiche vorzubereiten (Ben-Shakhar, 1985; Boucsein et al., 2012).

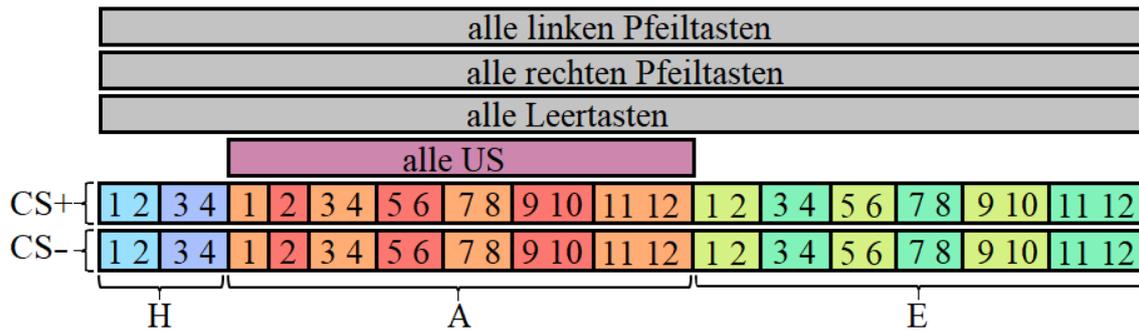


Abbildung 4. Regressoren

Die Abbildung zeigt eine Übersicht über alle Regressoren, die zur Auswertung der SCR-Daten definiert wurden. Die farblich abgegrenzten Kästchen stellen hierbei die einzelnen Regressoren dar und die Beschriftungen der Kästchen den Inhalt, über den die Regressoren definiert wurden. Die Zahlen beschreiben die einzelnen Trials in chronologisch nummerierter Reihenfolge während der verschiedenen experimentellen Phasen (H = Habituation; A = Akquisition; E = Extinktion).

### 2.3.2 Überblick über die Datenstruktur aller erhobenen Variablen

Zur Kontrolle der Unterschieden zwischen den vier Gruppen (rechts anodale *sham*- bzw. *real*-Stimulation, links anodale *sham*- bzw. *real*-Stimulation) wurden initial Fragebögen zu Händigkeit, Angstsensitivität, Depressivität, Trait-Angst sowie positivem und negativem Affekt erhoben, zusätzlich wurden vor und nach der Extinktion jeweils die State-Angst sowie der aktuelle positive und negative Affekt gemessen (siehe Kapitel 2.2.5, S. 45 ff.). Für die Auswertung wurden die Punktwerte dieser Fragebögen gemäß deren Manuale für jede Versuchsperson berechnet.

Nach der Habituation, beiden Akquisitions- und beiden Extinktionsblöcken erfolgte die Bewertung von Valenz und Arousal des CS+ und CS- auf Skalen mit Punktwerten von 1 bis 9. Diese Punktwerte dienen zur Analyse der subjektiven Maße für Konditionierung und Extinktionslernen. Die Kontingenz zwischen CS+ bzw. CS- und US wurde nach der Habituation, beiden Akquisitionsblöcken und nach der gesamten Extinktion in Prozent bewertet. Die Prozentwerte dienen als Hinweise über die bewusste Wahrnehmung der CS-US-Assoziation.

Die Hautleitfähigkeit wurde als objektives Maß für Konditionierung und Extinktionslernen herangezogen und kontinuierlich während des gesamten Experiments gemessen. Zur Operationalisierung wurden aus diesen Daten Regressoren über je zwei aufeinanderfolgende CS+ bzw. CS- Trials berechnet. Wichtig für die statistische Analyse sind hierbei der letzte Regressor der Habituation (Habituationstrials 3+4) für CS+ bzw. CS-, der letzte Regressor des ersten und zweiten Akquisitionsblocks (Akquisitionstrials 5+6 und 11+12)

für CS+ bzw. CS- und alle Regressoren der Extinktion (Extinktionstrials 1+2, 3+4, 5+6, 7+8, 9+10 und 11+12) für CS+ bzw. CS-.

Zusätzlich machten die Probanden am Ende des Experiments freie Angaben über Nebenwirkungen des Experiments und kreuzten an, ob sie ihrer Meinung nach *sham*- oder *real*-Stimulation erhalten hatten.

### 2.3.3 Statistische Datenauswertung

Die statistische Datenauswertung wurde mit der Software SPSS (IBM Corp. Released 2017. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 24.0. Armonk, NY: IBM Corp) durchgeführt. Für die Modellanalysen wurden Generalisierte Schätzgleichungen verwendet, welche sich besonders für die Analyse von Daten mit korrelierten Residuen eignen (Ballingier, 2004; Liang & Zeger, 1986). Somit stellten sie auch eine elegante Methode zur Auswertung der Messwiederholungen dieser Studie dar. Die  $\alpha$ -Fehlerwahrscheinlichkeit für signifikante Ergebnisse lag bei allen Tests bei 0.05, als trendsignifikant wurden Ergebnisse ab einem  $\alpha$ -Niveau von 0.10 gewertet. Insgesamt wurden alle signifikanten und trendsignifikanten Ergebnisse angegeben und post-hoc getestet. Eine Ausnahme bildete hierbei die explorative Analyse der späten Extinktion, aus der nur signifikante Drei- und Vierfachinteraktionen dargestellt und post-hoc getestet wurden. Korrelationen wurden ab  $r = .10$  als klein, ab  $r = .30$  als mittel und ab  $r = .50$  als hoch bezeichnet (Cohen, 1988). Im Folgenden sind alle durchgeführten Modellanalysen, deren erwartetes Ergebnis sowie die dafür geplanten Post-hoc-Tests dargestellt. Unerwartete Modelleffekte wurden explorativ post-hoc getestet und sind im Ergebnisteil aufgeführt.

*Auswertung der Fragebögen zur Detektion von Gruppenunterschieden.* Die Auswertung der Fragebögen erfolgte zunächst für alle Gruppen gemeinsam durch die Berechnung von Produkt-Moment-Korrelationen nach Pearson. Hierbei wurden sowohl Korrelationen zwischen den Baseline-Fragebögen als auch zwischen den Fragebögen vor und nach der Extinktion betrachtet.

Weiterhin wurden Mittelwerte und Standardabweichungen sämtlicher Fragebogenwerte separat für jede Gruppe berechnet und für jeden Fragebogen je ein GEE mit den Zwischensubjektfaktoren *Stimulationsgruppe* (*sham* vs. *real*) und *Stromflussrichtung* (rechts vs. links anodal) erstellt. Erwartet wurden keine signifikanten Effekte in den Baseline-Fragebögen und den Fragebögen vor der Extinktion und somit keine Gruppenunterschiede und kein unterschiedliches Auswirken der Konditionierung auf State-Angst und Affekt in den einzelnen Gruppen. In den Fragebögen nach der Extinktion wurde hingegen mit

dem Auftreten signifikanter Zwischensubjekteffekte gerechnet, da vor diesen Fragebögen die *real*- bzw. *sham*-Stimulation stattfand. Tendenziell wurde ein geringeres Ausmaß an State-Angst und negativem Affekt sowie ein höherer positiver Affekt nach der Extinktion in den *real*-Stimulationsgruppen erwartet. Signifikante und trendsignifikante Haupteffekte aus allen Modellen wurden post-hoc getestet, indem die jeweiligen Fragebogenwerte in *t*-Tests für unabhängige Stichproben für den entsprechenden (trend-)signifikanten Faktor verglichen wurden.

*Veränderung der State-Angst und des Affekts über die Extinktion hinweg.* Für beide Skalen des PANAS und den STAI-G Form X1 wurde je ein multifaktorielles GEE mit den Zwischensubjektfaktoren *Stimulationsgruppe* (*sham* vs. *real*) und *Stromflussrichtung* (rechts vs. links anodal) und dem Innersubjektfaktor *Zeit* (vor vs. nach der Extinktion) berechnet, um den zeitlichen Verlauf dieser Konstrukte über die Extinktion hinweg darzustellen.

Da sich die Ergebnisse der Fragebögen nicht explizit auf die frühe Extinktion beziehen ließen, wurden keine Hypothesen für diese formuliert. Erwartet wurde dennoch, dass alle Probanden einen Abfall der State-Angst und des negativen Affekts sowie einen Anstieg des positiven Effekts im Verlauf der Extinktion zeigen würden und damit für alle Konstrukte ein signifikanter Haupteffekt *Zeit* auftreten würde. Dieser wurde post-hoc getestet, indem die jeweiligen Fragebogenwerte vor und nach der Extinktion mit *t*-Tests für verbundene Stichproben verglichen wurden. Tendenziell wurde zusätzlich auch mit einem stärkeren Abfall der State-Angst in den *real*-Stimulationsgruppen mit eventuellen Unterschieden zwischen rechts und links anodaler Stromflussrichtung im Sinne einer signifikanten Dreifachinteraktion bzw. zumindest einer Zweifachinteraktion *Stimulationsgruppe* x *Zeit* gerechnet. Signifikante Dreifachinteraktionen wurden post-hoc getestet, indem die Stichprobe in rechts- und links anodal stimulierte Probanden aufgeteilt wurde. In diesen beiden Stichproben wurde anschließend je ein neues GEE mit dem Zwischensubjektfaktor *Stimulationsgruppe* und dem Innersubjektfaktor *Zeit* erstellt.

Für signifikante Zweifachinteraktionen *Stimulationsgruppe* x *Zeit* wurden weitere Post-hoc-Tests durchgeführt. Hierfür wurde die zeitliche Veränderung der Fragebogenwerte über die Extinktion hinweg durch Differenzbildung aus deren jeweiligen Punktwerten zu beiden Zeitpunkten berechnet, diese Differenzen wurden anschließend in *t*-Tests für unabhängige Stichproben zwischen *sham*- und *real*-Stimulationsgruppen verglichen.

*Überprüfung der Konditionierung in der elektrodermalen Aktivität.* Es wurde ein multifaktorielles GEE mit den Zwischensubjektfaktoren *Stimulationsgruppe* (*sham* vs. *real*) und *Stromflussrichtung* (rechts vs. links anodal) sowie den Innersubjektfaktoren *Stimulus* (CS+ vs. CS-) und *Zeit* (Habituations trials 1+2, Akquisitionstrials 5+6 und Akquisitionstrials 11+12) und der SCR als abhängigen Variablen erstellt. Für den Verlauf der Kon-

ditionierung wurden keine expliziten Hypothesen formuliert, jedoch wurde als Voraussetzung für die Analyse der Extinktion eine in allen Gruppen einheitlich funktionierende Konditionierung festgelegt. Als Ausdruck einer effektiven Konditionierung wurde eine signifikante Interaktion *Stimulus x Trials* erwartet. Für eine einheitliche Konditionierung in allen Gruppen sollten zusätzlich keine Interaktionen oder Haupteffekte der Zwischen-subjektfaktoren auftreten.

Die Interaktion *Stimulus x Trials* wurde ausführlich post-hoc getestet, um den Verlauf der Konditionierung sicher nachvollziehen zu können. Hierbei wurde auf die CS+/CS- Diskrimination, den Reaktionsverlauf auf CS+ und CS- und die Diskriminationsleistung, also die Zunahme der Diskrimination zwischen CS+ und CS- über die Konditionierung hinweg, geachtet. Zur Darstellung der CS+/CS- Diskrimination wurde die SCR für alle drei in das Modell eingeschlossenen Zeitpunkte separat mit *t*-Tests für verbundene Stichproben zwischen CS+ und CS- verglichen. Erwartet wurden hier keine Unterschiede während der Habituation, jedoch signifikante Unterschiede nach dem ersten und zweiten Akquisitionblock. Zur Darstellung des Reaktionsverlaufs wurde die SCR für CS+ bzw. CS- separat in *t*-Tests für verbundene Stichproben zwischen den Zeitpunkten Habituationstrials 1+2 vs. Akquisitionstrials 5+6, Akquisitionstrials 5+6 vs. Akquisitionstrials 11+12 und Habituationstrials 1+2 vs. Akquisitionstrials 11+12 verglichen. Hier wurde mit einer Reaktionszunahme auf CS+ bei einer gleichbleibenden bzw. abnehmenden Reaktion auf CS- gerechnet. Zur Erfassung der Diskriminationsleistung wurden Differenzen zwischen CS+ und CS- für jeden Zeitpunkt gebildet, diese Differenzen wurden anschließend mit *t*-Tests für verbundene Stichproben getestet, hierbei wurden dieselben Zeitabschnitte wie bei der Testung des Reaktionsverlaufs betrachtet. Erwartet wurde eine Zunahme der Diskriminationsleistung für alle getesteten Zeitpunkte.

*Überprüfung der Konditionierung in den subjektiven Ratings.* Für die drei abhängigen Variablen Valenz, Arousal und Kontingenz wurde je ein multifaktorielles GEE mit den Zwischensubjektfaktoren *Stimulationsgruppe* (*sham* vs. *real*) und *Stromflussrichtung* (rechts vs. links anodal) sowie den Innersubjektfaktoren *Stimulus* (CS+ vs. CS-) und *Zeit* (Ratings vor der Habituation, nach dem ersten sowie nach dem zweiten Extinktionsblock) erstellt. Analog zur Analyse der SCR wurden eine signifikante Interaktion *Stimulus x Trials* und keine Interaktionen oder Haupteffekte der Zwischensubjektfaktoren erwartet.

Die Interaktion *Stimulus x Trials* wurde ausführlich für alle drei abhängigen Variablen post-hoc getestet, hierbei wurde wie bei der Analyse der SCR auf die CS+/CS- Diskrimination, den Reaktionsverlauf auf CS+ und CS- separat und die Diskriminationsleistung geachtet. Die Post-hoc-Testungen fanden analog zur Analyse der SCR statt, anstelle der SCR-Regressoren wurden jedoch die zu den entsprechenden Zeitpunkten erhobenen subjektiven Ratings verwendet: das Rating nach der Habituation anstelle der Habituations-

trials 1+2 der SCR, das Rating nach dem ersten Akquisitionsblock anstelle der Akquisitionstrials 5+6 und das Rating nach dem zweiten Akquisitionsblock anstelle der Akquisitionstrials 11+12. Erwartet wurde eine mit den Ergebnissen der SCR-Analyse vergleichbare Entwicklung der Diskrimination und Diskriminationsleistung für alle subjektiven Ratingmodalitäten. Im Hinblick auf die Reaktionsverläufe wurde für CS+ ein Arousal- und Kontingenzanstieg sowie eine Valenzreduktion und für den CS- eine Arousal- und Kontingenzzreduktion und ein Valenzanstieg erwartet.

*Verlauf der elektrodermalen Aktivität während der frühen Extinktion.* Hypothesenkonnform wurde eine Verbesserung der frühen Extinktion erwartet. Diese sollte sich in einer stärkeren Reduktion der CS+/CS- Diskrimination sowie einem schnelleren Abfall der Reaktion auf den CS+ in den *real*-stimulierten im Vergleich zu den *sham*-stimulierten Gruppen äußern. Zusätzlich wurden Unterschiede für die Stromflussrichtung erwartet.

Zur Testung dieser Hypothesen wurde ein multifaktorielles GEE für die abhängige Variable SCR mit den Zwischensubjektfaktoren *Stimulationsgruppe* (*sham* vs. *real*) und *Stromflussrichtung* (rechts vs. links anodal) sowie den Innersubjektfaktoren *Stimulus* (CS+ vs. CS-) und *Zeit* (Akquisitionstrials 11+12 sowie Extinktionstrials 1+2, 3+4 und 5+6) erstellt. Für das Zutreffen beider Hypothesen wurde eine signifikante Vierfachinteraktion aller Faktoren erwartet, für das Zutreffen nur der ersten Hypothese eine signifikante Dreifachinteraktion *Stimulationsgruppe* x *Stimulus* x *Zeit*.

Bei einer signifikanten Vierfachinteraktion bzw. Dreifachinteraktion *Stimulationsgruppe* x *Stimulus* x *Zeit* sollte als erste Post-hoc-Testung eine zeitliche Eingrenzung des Effekts stattfinden. Hierfür wurden weitere GEEs mit den gleichen Faktoren wie im ursprünglichen Modell erstellt, wobei die Stufen des Innersubjektfaktors reduziert wurden. Jeder Regressor der frühen Extinktion (Extinktionstrials 1+2, 3+4 und 5+6) sollte dadurch separat mit dem letzten Regressor der Akquisition (Akquisitionstrials 11+12) verglichen werden. Da Effekte insbesondere zu Beginn der Extinktion erwartet wurden, wurde die Analyse in zeitlich chronologischer Reihenfolge durchgeführt, sodass zuerst das GEE für den ersten, dann für den zweiten und zuletzt für den dritten Extinktionsregressor erstellt wurde. Sobald eines dieser Modelle keine signifikante Vierfachinteraktion bzw. Dreifachinteraktion *Stimulationsgruppe* x *Stimulus* x *Zeit* mehr aufwies, wurde die Analyse beendet und keine GEEs für die später folgenden Extinktionsregressoren mehr berechnet. In die weitere Post-hoc-Analyse wurde schließlich nur noch der letzte Akquisitionsregressor und der letzte Extinktionsregressor, der in diesen Modellen noch signifikante Effekte gezeigt hatte, einbezogen.

Eine signifikante Vierfachinteraktion sollte weiter post-hoc getestet werden, indem die Stichprobe in rechts- und links anodal stimulierte Probanden aufgeteilt wurde. In diesen beiden Stichproben sollte anschließend je ein neues GEE mit dem Zwischensubjektfaktor

*Stimulationsgruppe* und den Innersubjektfaktoren *Zeit* und *Stimulus* erstellt werden. Hierbei wurden wiederum signifikante Dreifachinteraktionen erwartet, die für beide Stromflussrichtungen getrennt weiter post-hoc getestet werden sollten.

Durch die zeitliche Eingrenzung des Effekts und die Herausnahme des Faktors *Stromflussrichtung* aus den Vierfachinteraktionen verblieben noch Dreifachinteraktionen mit den je zweistufigen Faktoren *Stimulationsgruppe* x *Stimulus* x *Zeit* für die letztendliche Post-hoc-Testung. Diese wurde mit *t*-Tests durchgeführt und verfolgte das Ziel Unterschiede zwischen *real*- und *sham*-Stimulation für die CS+/CS- Diskrimination, den Reaktionsverlauf auf CS+ und CS- und die Diskriminationsleistung herauszustellen.

Zuerst wurden *t*-Tests für unabhängige Stichproben zur direkten Detektion von Gruppenunterschieden durchgeführt. Zur Darstellung der CS+/CS- Diskrimination wurden Differenzen zwischen der SCR auf CS+ und CS- separat für die beiden einbezogenen Zeitpunkte gebildet und diese mit *t*-Tests zwischen *sham*- und *real*-Stimulationsgruppen verglichen. Hierbei wurden keine signifikante CS+/CS- Diskrimination am Ende der Akquisition, jedoch eine signifikant geringere CS+/CS- Diskrimination während der Extinktion in den *real*-stimulierten Gruppen erwartet. Zur Abbildung des Reaktionsveränderung auf CS+ und CS- sowie der Veränderung der CS+/CS- Diskrimination während der frühen Extinktion wurden zusätzlich Differenzen zwischen den beiden einbezogenen Zeitpunkten für die SCR auf CS+ bzw. CS- und die CS+/CS- Diskrimination berechnet. Diese drei Differenzen wurden anschließend ebenfalls mit *t*-Tests zwischen *sham*- und *real*-Stimulationsgruppen verglichen. Hierbei wurde mit einer signifikant größeren Reduktion der SCR auf CS+ und der CS+/CS- Diskrimination in den *real*-Stimulationsgruppen gerechnet.

Im Anschluss wurden *t*-Tests für verbundene Stichproben zur genaueren Darstellung der Reaktionsverläufe und für den indirekten Gruppenvergleich herangezogen. Hierbei wurde die SCR auf CS+ bzw. CS- sowie die CS+/CS- Diskrimination zwischen den beiden Zeitpunkten verglichen. Diese Tests wurden separat für die *real*- bzw. *sham*-stimulierten Probanden durchgeführt, sodass die Ergebnisse dem indirekten Vergleich dienen konnten. Es wurde eine signifikante Reduktion der SCR auf den CS+ und der Diskriminationsleistung in den *real*-Stimulationsgruppen erwartet, wohingegen mit noch keinen signifikanten Reaktionsveränderungen in den *sham*-Stimulationsgruppen gerechnet wurde. Dadurch sollte nachgewiesen werden, dass der Reaktionsverlust auf CS+ unter *real*-tDCS früher als unter *sham*-tDCS einsetzte.

*Verlauf von Valenz und Arousal während der frühen Extinktion.* Erwartet wurde eine stärkere Reduktion der CS+/CS- Diskrimination sowie ein schnellerer Arousalabfall und Valenzanstieg des CS+ in den *real*-stimulierten im Vergleich zu den *sham*-stimulierten Gruppen mit unterschiedlich stark ausgeprägten Effekten je Stromflussrichtung. Zur Tes-

tung dieser Hypothesen wurde für die beiden abhängigen Variablen Valenz und Arousal je ein multifaktorielles GEE mit den Zwischensubjektfaktoren *Stimulationsgruppe* (*sham* vs. *real*) und *Stromflussrichtung* (rechts vs. links anodal) sowie den Innersubjektfaktoren *Stimulus* (CS+ vs. CS-) und *Zeit* (Ratings nach dem zweiten Akquisitions- und ersten Extinktionsblock) erstellt. Analog zur Analyse der SCR wurde für das Zutreffen beider Hypothesen eine signifikante Vierfachinteraktion aller Faktoren erwartet, für das Zutreffen nur der ersten Hypothese eine signifikante Dreifachinteraktion *Stimulationsgruppe* x *Stimulus* x *Zeit*.

Signifikante Vierfachinteraktionen sollten weiter post-hoc getestet werden, indem die Stichprobe in rechts- und links anodal stimulierte Probanden aufgeteilt wurde. In diesen beiden Stichproben sollte anschließend je ein neues GEE mit dem Zwischensubjektfaktor *Stimulationsgruppe* und den Innersubjektfaktoren *Zeit* und *Stimulus* berechnet werden. In diesen Modellen wurden wiederum signifikante Dreifachinteraktionen erwartet, die für beide Stromflussrichtungen getrennt weiter post-hoc getestet werden sollten. Die verbliebenen signifikanten Dreifachinteraktionen mit den je zweistufigen Faktoren *Stimulationsgruppe* x *Stimulus* x *Zeit* wurden mit *t*-Tests analog zur Analyse der SCR weiter evaluiert, um Unterschiede zwischen *real*- und *sham*-Stimulation für die CS+/CS- Diskrimination, den Reaktionsverlauf auf CS+ und CS- und die Diskriminationsleistung herauszustellen. In den *t*-Tests für unabhängige Stichproben wurden hierbei keine signifikanten Unterschiede der CS+/CS- Diskrimination der Valenz- bzw. Arousalbewertung nach Abschluss der Konditionierung, jedoch eine signifikant geringere CS+/CS- Diskrimination nach dem ersten Extinktionsblock in den *real*-stimulierten Gruppen erwartet. Zusätzlich sollte es zu einer signifikant größeren Reduktion der Arousalbewertung des CS+ und der CS+/CS- Diskrimination sowie einem signifikant größerem Valenzanstieg des CS+ in den *real*-Stimulationsgruppen während der frühen Extinktion kommen. In den *t*-Tests für verbundene Stichproben wurde in den *real*-Stimulationsgruppen eine signifikante Reduktion der Arousal- und ein signifikanter Anstieg der Valenzbewertung des CS+ sowie eine signifikante Reduktion der Diskriminationsleistung für beide Ratingmodalitäten im Verlauf der frühen Extinktion erwartet, wohingegen ebenso mit noch keinen signifikanten Reaktionsveränderungen in den *sham*-Stimulationsgruppen gerechnet wurde.

*Explorative Analyse der gesamten bzw. späten Extinktion.* Die explorative Analyse der späten Extinktion erfolgte analog zur Analyse der frühen Extinktion mit den entsprechend veränderten Stufen des Faktors *Zeit*. Für die SCR wurde hier statt des letzten Akquisitionsregressors (Akquisitionstrials 11+12) der letzte Regressor des ersten Extinktionsblocks (Extinktionstrials 5+6) verwendet und anstelle der Regressoren des ersten Extinktionsblocks (Extinktionstrials 1+2, 3+4 und 5+6) die Regressoren des zweiten Extinktionsblocks (Extinktionstrials 7+8, 9+10, 11+12). Für Valenz und Arousal wurden

statt der Ratings nach dem zweiten Akquisitions- und ersten Extinktionsblock die Ratings nach dem ersten und zweiten Extinktionsblock herangezogen. Nach selbigem Schema erfolgte die Auswertung der Kontingenzzratings über die gesamte Extinktion hinweg unter Betrachtung der Ratings nach je dem zweiten Akquisitions- und Extinktionsblock.

*Nebenwirkungen der Stimulation und angenommene Gruppenzugehörigkeit.* Für sämtliche Nebenwirkungen, die von den Probanden in Form von Freitext angegeben wurden, erfolgte die Berechnung von absoluten und relativen Häufigkeiten getrennt für die vier Gruppen. Anschließend wurde mit  $\chi^2$ -Tests bzw. exakten Tests nach Fisher die Unabhängigkeit der Häufigkeiten der verschiedenen Nebenwirkungen zwischen *real*- und *sham*-stimulierten Gruppen verglichen, um eine mögliche Häufung von Nebenwirkungen unter *real*-tDCS detektieren zu können. Auf die gleiche Weise wurden auch rechts und links anodal *real*-stimulierte Probanden verglichen, um die Unabhängigkeit der Häufigkeit von Nebenwirkungen zwischen den beiden Stromflussrichtungen unter *real*-tDCS herauszustellen.

Auch die korrekte bzw. inkorrekte Einschätzung der Gruppenzugehörigkeit wurde in Form von absoluter und relativer Häufigkeit berechnet. Anschließende  $\chi^2$ -Tests sollten darlegen, ob die richtige Einschätzung der Gruppenzugehörigkeit abhängig von *sham*- bzw. *real*-Stimulation oder von der Stromflussrichtung war. Zusätzlich wurde eine Produkt-Moment-Korrelation nach Pearson für den Zusammenhang zwischen geschätzter und wahrer Bedingung berechnet.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Auswertung der Fragebögen

#### 3.1.1 Korrelationen der Fragebögen

Es zeigten sich hohe Zusammenhänge zwischen den beiden Befragungszeitpunkten vor und nach der Extinktion für die State-Angst sowie die positive und negative Affektskala des PANAS. Positiver und negativer Affekt korrelierten zwar zu keinem der Zeitpunkte miteinander, jedoch bestand zwischen State-Angst und positivem bzw. negativem Affekt stets ein mittlerer bis starker Zusammenhang.

Auch die zu Beginn des Experiments erhobene Trait-Angst korrelierte mittel bis hoch mit der State-Angst und dem negativen Affekt beider Messzeitpunkte, zusätzlich zeigten sich schwach negative Zusammenhänge mit dem positiven Affekt. Darüber hinaus korrelierte die Trait-Angst auch hoch mit dem Ausmaß der Depressivität sowie mit beiden Skalen des über die letzten 12 Monate erhobenen PANAS und mittelstark mit der Angstsensitivität. Das Ausmaß der Depressivität zeigte mittlere bis starke Zusammenhänge mit allen Angst- und Affektfragebögen, außer mit dem aktuell erhobenen positiven Affekt vor und nach der Extinktion.

Ähnliche Korrelationen konnten bei der Angstsensitivität beobachtet werden, diese zeigte jedoch zusätzlich keinen Zusammenhang mit der nach der Extinktion erhobenen State-Angst.

Der über die letzten zwölf Monate erhobene positive bzw. negative Affekt korrelierte hingegen mit allen Angstfragebögen sowie der Depressivität, nur die beiden Affektskalen zeigten sich unabhängig voneinander.

Für einen Überblick über alle Korrelationskoeffizienten siehe Tabelle 3.

Tabelle 3. Korrelationen der Fragebögen

	Baseline					vor Extinktion			nach Extinktion	
	ASI-3	ADS-K	STAI-X2	PA	NA	STAI-X1	PA	NA	STAI-X1	PA
<b>Baseline</b>										
ADS-K	.34**	–								
STAI-X2	.44**	.59**	–							
PA	-.24*	-.30**	-.53**	–						
NA	.44**	.47**	.65**	-.14	–					
<b>vor Extinktion</b>										
STAI-X1	.31**	.33**	.41**	-.23*	.27*	–				
PA	.07	-.13	-.24*	.47**	.01	-.42**	–			
NA	.42**	.38**	.36**	-.04	.39**	.74**	-.19	–		
<b>nach Extinktion</b>										
STAI-X1	.19	.24*	.36**	-.30**	.30**	.65**	-.43**	.42**	–	
PA	-.05	-.12	-.23*	.54**	-.05	-.31**	.72**	-.04	-.55**	–
NA	.26*	.35**	.38**	-.08	.51**	.34**	-.09	.54**	.50**	-.14

Dargestellt sind die Produkt-Moment-Korrelationen nach Pearson für sämtliche während des Experiments verwendeten Angst- und Affektfragebögen. Für alle obigen Angaben gilt:  $N = 84$ , außer bei Korrelationen mit STAI-X1, PA und NA vor der Extinktion, hier  $N = 83$ . Die Abkürzungen der Fragebögen kodieren folgende Messungen: ASI-3 = Angstsensitivität; ADS-K = Depressivität; STAI-X2 = Trait-Angst; PA = positiver Affekt; NA = negativer Affekt; STAI-X1 = State-Angst. Signifikante Ergebnisse sind wie folgt mit Sternen gekennzeichnet:  $p < .05^*$ ,  $p < .01^{**}$  und  $p < .001^{***}$ .

### 3.1.2 Detektion von Gruppenunterschieden

Tabelle 4 zeigt die Mittelwerte und Standardabweichungen der zu Beginn des Experiments durchgeführten Baseline-Fragebögen (ADS-K, ASI-3, Trait-Skala des STAI-G, EIH, PANAS über die letzten zwölf Monate) sowie der vor und nach der Extinktion durchgeführten Befragungen zu State-Angst (State-Skala des STAI-G) und Affekt (PANAS für den Moment) getrennt für die Stimulationsrichtung sowie *real*- bzw. *sham*-Stimulation.

Die GEEs zur Detektion von Gruppenunterschieden in den Fragebogenergebnissen zeigten trendsignifikante Haupteffekte *Stromflussrichtung* für die nach der Extinktion erhobene State-Angst ( $Wald-\chi^2[1, 84] = 2.79$ ,  $p = .095$ ) und positive Affektskala des PANAS

## Ergebnisse

( $Wald-\chi^2[1, 84] = 2.99, p = .084$ ). Alle anderen Haupteffekte und Interaktionen blieben nicht signifikant. Zudem wiesen sämtliche Teilnehmer positive Werte im EIH und damit eine Dominanz der rechten Hand auf.

*Tabelle 4. Fragebögen: M und SD*

	<i>Sham</i>		<i>Real</i>	
	rechts anodal <i>N</i> = 17 <i>M</i> ± <i>SD</i>	links anodal <i>N</i> = 17 <i>M</i> ± <i>SD</i>	rechts anodal <i>N</i> = 26 <i>M</i> ± <i>SD</i>	links anodal <i>N</i> = 24 <i>M</i> ± <i>SD</i>
<b>Baseline</b>				
EIH	0.80 ± 0.20	0.79 ± 0.17	0.89 ± 0.14	0.81 ± 0.15
ASI-3	18.12 ± 8.77	14.24 ± 11.90	15.58 ± 8.75	18.04 ± 6.68
ADS-K	7.76 ± 4.15	5.24 ± 4.09	6.62 ± 3.48	6.71 ± 4.25
STAI-X2	33.88 ± 6.28	32.2 ± 6.86	31.65 ± 6.39	32.67 ± 6.72
PA	35.18 ± 5.95	35.76 ± 5.67	36.85 ± 5.55	37.29 ± 5.68
NA	17.88 ± 5.09	16.41 ± 4.96	16.58 ± 4.24	15.96 ± 3.85
<b>vor Extinktion</b>				
STAI-X1	41.41 ± 8.10	37.69 ± 7.13	38.54 ± 8.17	39.00 ± 9.88
PA	26.94 ± 4.74	28.19 ± 5.84	28.73 ± 7.29	29.63 ± 5.71
NA	15.12 ± 4.44	14.00 ± 5.79	14.54 ± 3.87	14.25 ± 3.96
<b>nach Extinktion</b>				
STAI-X1	33.76 ± 4.51	33.71 ± 6.09	34.96 ± 5.46	31.08 ± 5.66
PA	27.65 ± 6.28	29.29 ± 5.72	27.54 ± 5.52	30.38 ± 6.34
NA	11.06 ± 1.48	11.59 ± 3.48	11.85 ± 3.50	10.67 ± 1.05

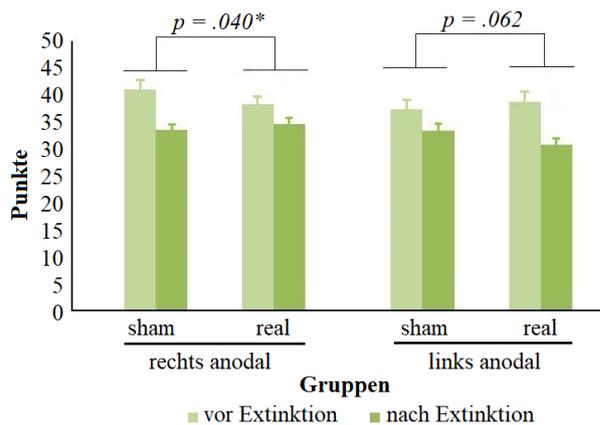
*N* = 84 für alle Baseline-Fragebögen und Fragebögen nach der Extinktion und *N* = 83 für alle Fragebögen vor der Extinktion, *df* = 1 für alle angegebenen GEEs. Die Abkürzungen der Fragebögen kodieren folgende Messungen: EIH = Händigkeit; ASI-3 = Angstsensitivität; ADS-K = Depressivität; STAI-X2 = Trait-Angst; PA = positiver Affekt; NA = negativer Affekt; STAI-X1 = State-Angst.

Die Post-hoc-Testung der trendsignifikanten Haupteffekte *Stromflussrichtung* nach der Extinktion zeigte einen trendsignifikant geringeren positiven Affekt (Differenz = -2.35,

$t[82] = -1.82, p = .072$ ) und eine trendsignifikant höhere State-Angst (Differenz = 2.32,  $t[48] = 1.93, p = .057$ ) bei den rechts anodal verglichen mit den links anodal stimulierten Probanden.

### 3.1.3 Veränderung der State-Angst und des Affekts über die Extinktion hinweg

Das GEE für über die Veränderung des negativen Affekts während der Extinktion wies einen signifikanten Haupteffekt *Zeit* auf ( $Wald-\chi^2[1, 167] = 55.35, p < .001$ ), während das GEE über die State-Angst neben einem ebenfalls signifikanten Haupteffekt *Zeit* ( $Wald-\chi^2[1, 167] = 78.06, p < .001$ ) auch eine signifikante Interaktion *Stromflussrichtung* x *Stimulationsgruppe* x *Zeit* ( $Wald-\chi^2[1, 167] = 8.58, p = .003$ ) zeigte. Für den positiven Affekt blieben alle Faktoren nicht signifikant.



Die Abbildung zeigt Mittelwerte und Standardfehler der Punktwerte des STAI-G Form X1 vor und nach der Extinktion, um die unterschiedliche Abnahme der State-Angst über die Extinktion hinweg in den einzelnen Gruppen zu veranschaulichen. Signifikante Ergebnisse sind wie folgt mit Sternen gekennzeichnet:  $p < .05^*$ ,  $p < .01^{**}$  und  $p < .001^{***}$ .

Abbildung 5. State-Angst vor und nach der Extinktion

Die Post-hoc-Testung der Haupteffekte *Zeit* ergab signifikante Reduktionen des negativen Affekts (Differenz = -3.18,  $t[82] = -7.88, p < .001$ ) und der State-Angst (Differenz = -5.82,  $t[82] = -8.21, p < .001$ ) im Verlauf der Extinktion.

Die weitere Evaluation der signifikanten Dreifachinteraktion *Stromflussrichtung* x *Stimulationsgruppe* x *Zeit* der State-Angst wies bei der nach Stromflussrichtung getrennten Betrachtung der Stichprobe signifikante Zweifachinteraktionen für beide Stromflussrichtungen auf (rechts anodal:  $Wald-\chi^2[1, 86] = 4.41, p = .036$ ; links anodal:  $Wald-\chi^2[1, 81] = 4.15, p = .042$ ). Bei der weiteren Post-hoc-Testung zeigte sich für die rechts anodal stimulierten Versuchspersonen eine signifikant geringere Abnahme der State-Angst unter *real*- im Vergleich zu *sham*-Stimulation (Differenz = -4.07,  $t[41] = -2.12, p = .040$ ). Die links anodal stimulierten Probanden zeigten hingegen eine trendsignifikant stärkere

Abnahme der State-Angst in der *real*-Stimulationsbedingung verglichen mit der *sham*-Gruppe (Differenz = 3.54,  $t[38] = 1.92$ ,  $p = .062$ ; siehe Abbildung 5).

### 3.2 Konditionierung

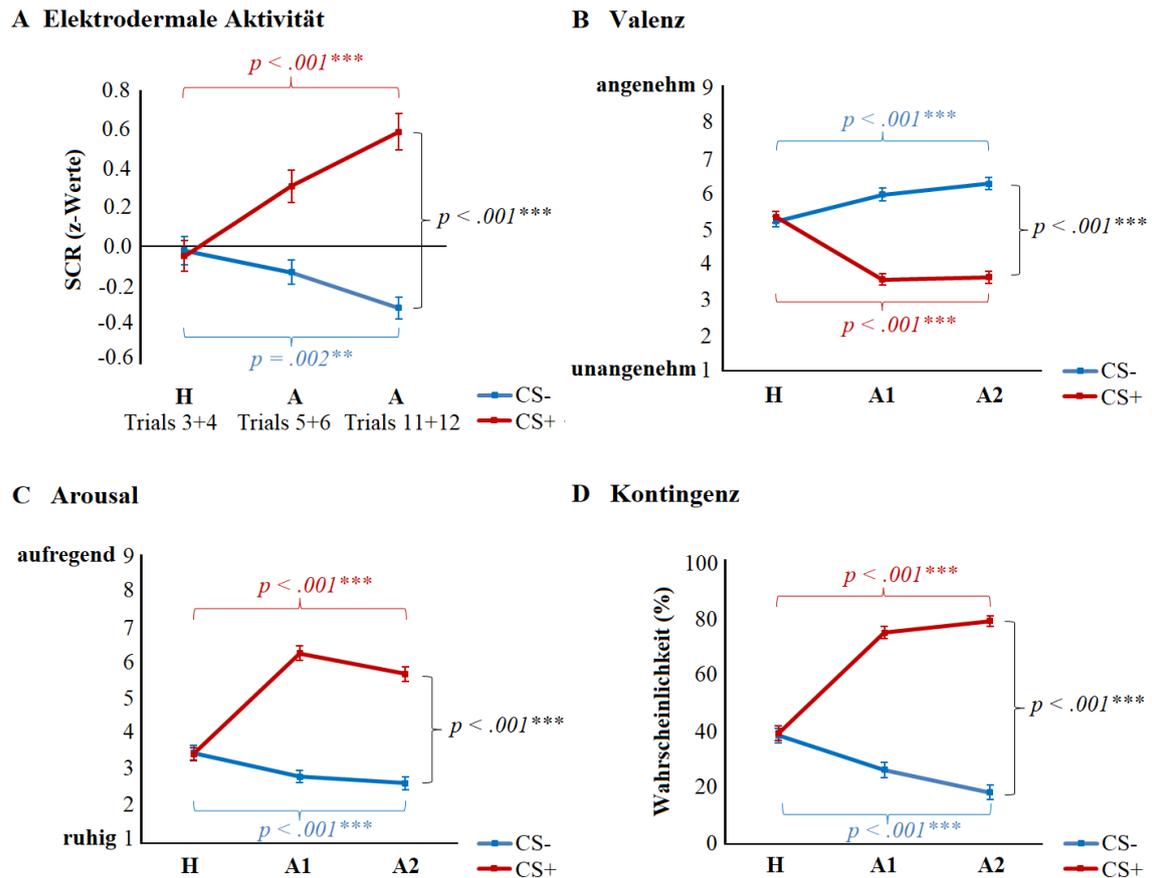


Abbildung 6. Konditionierung

Die Abbildungen zeigen Mittelwerte und Standardfehler der z-standardisierten elektrodermalen Reaktion (A), Valenz- (B), Arousal- (C) und Kontingenzbewertung (D) des CS+ und CS- während der Konditionierung. Abbildung A stellt die Regressoren über die SCR während der Habituationstrials 3 und 4 (H Trials 3+4) und der Akquisitionstrials 5 und 6 (A Trials 5+6) sowie 11 und 12 (A Trials 11+12) dar, Abbildung B-D die subjektiven Bewertungen nach der Habituation (H), dem ersten (A1) und zweiten Akquisitionsblock (A2). Signifikante Ergebnisse sind wie folgt mit Sternen gekennzeichnet:  $p < .05^*$ ,  $p < .01^{**}$  und  $p < .001^{***}$ .

#### 3.2.1 Konditionierungsverlauf in der elektrodermalen Aktivität

Die Mittelwerte und Standardabweichungen von allen für die Auswertung der Konditionierung relevanten Regressoren der elektrodermalen Reaktion sind in Tabelle A1, S. 124

und die Ergebnisse der in diesem Abschnitt berechneten GEEs in den Tabellen A2, S. 125 im Anhang dargestellt.

Signifikant wurden der Haupteffekt *Stimulus* ( $Wald-\chi^2[1, 504] = 57.75, p < .001$ ), die Interaktion *Stimulus* x *Trials* ( $Wald-\chi^2[2, 504] = 43.64, p < .001$ ) und die Interaktion *Stromflussrichtung* x *Stimulationsgruppe* ( $Wald-\chi^2[1, 504] = 4.77, p = .029$ ). Zusätzlich erwies sich der Faktor *Trials* als trendsignifikant ( $Wald-\chi^2[2, 504] = 5.10, p = .078$ ). Alle anderen Faktoren und Interaktion blieben mit  $ps \geq .435$  nicht signifikant.

Die Interaktion *Stromflussrichtung* x *Stimulationsgruppe* trat unerwarteterweise auf und wurde dementsprechend einer explorativen Post-hoc-Testung unterzogen. Hierfür wurde der gemittelte Wert der SCR über alle im GEE verwendeten Trials und Stimuli in einzelnen *t*-Tests zwischen den Gruppen verglichen. Der Vergleich der links anodal *sham*-stimulierten Gruppe mit der links anodal *real*-stimulierten Gruppe ergab einen trendsignifikanten Effekt mit im Mittel um 0.18 ( $SD = 0.67$ ) größeren Reaktion bei den *real*-stimulierten Probanden ( $t[39] = 1.86, p = .071$ ). Alle anderen Tests blieben nicht signifikant ( $ps \geq .123$ ).

Der Verlauf der SCR während der Konditionierung ist für alle Gruppen gemeinsam in Abbildung 6A abgebildet, die Mittelwerte, Standardabweichungen und *t*- und *p*-Werte der Post-hoc-Tests in Tabelle 5 und 6.

Am Ende der Habituationsphase unterschied sich die z-standardisierte SCR auf CS+ und CS- nicht signifikant voneinander (Differenz = -0.03,  $t[83] = -0.27, p = .790$ ). Während des ersten Blocks der Konditionierungsphase stieg die Reaktion auf CS+ im Mittel signifikant um 0.36 ( $t[83] = 3.27, p = .002$ ) und während des zweiten Blocks erneut um 0.28 an ( $t[83] = 2.28, p = .025$ ). Im Verlauf der gesamten Konditionierungsphase wuchs die SCR auf CS+ somit im Mittel um insgesamt 0.64 ( $t[83] = 5.11, p < .001$ ). Die Reaktion auf CS- sank hingegen während der gesamten Konditionierungsphase um -0.30 ab ( $t[83] = -3.27, p = .002$ ). Dabei veränderte sie sich im Verlauf des ersten Akquisitionsblocks noch nicht signifikant (Differenz = -0.11,  $t(83) = -1.12, p = .268$ ), sank dann aber zwischen erstem und zweitem Block signifikant um im Mittel -0.18 ab ( $t[83] = -2.36, p = .021$ ). Insgesamt zeigte sich eine signifikante Diskrimination der Reaktionen auf CS+ und CS- während der Konditionierungsphase (erster Block: Differenz = 0.44,  $t[83] = 4.72, p < .001$ ; zweiter Block: Differenz = 0.91,  $t[83] = 9.18, p < .001$ ) und auch ein Anstieg der Diskriminationsleistung vom Ende der Habituation bis zum Ende der Akquisition um 0.94 ( $t[83] = 6.43, p < .001$ ). Die Diskriminationsleistung stieg hierbei während beiden Akquisitionsböcken in ähnlichem Ausmaß (erster Block: Differenz = 0.47,  $t[83] = 3.43, p = .001$ ; zweiter Block: Differenz = 0.46,  $t[83] = 3.39, p = .001$ ).

Tabelle 5. SCR-Werte während der Konditionierung: *M* und *SD*

	H	A1	A2
	<i>M</i> ± <i>SD</i>	<i>M</i> ± <i>SD</i>	<i>M</i> ± <i>SD</i>
CS+	-0.05 ± 0.73	0.31 ± 0.76	0.59 ± 0.86
CS-	-0.02 ± 0.68	-0.13 ± 0.57	-0.32 ± 0.51
CS Diskrimination	-0.03 ± 0.96	0.44 ± 0.86	0.91 ± 0.91

Dargestellt ist die z-standardisierte SCR. H = Habituationstrials 3+4; A1 = Akquisitionstrials 5+6; A2 = Akquisitionstrials 11+12; *N* = 84.

Tabelle 6. Post-hoc-Tests der SCR während der Konditionierung: *t*- und *p*-Werte

	H vs. A1		A1 vs. A2		H vs. A2	
	<i>t</i>	<i>p</i>	<i>t</i>	<i>p</i>	<i>t</i>	<i>p</i>
CS+	3.27	.002**	2.28	.025*	5.11	< .001***
CS-	-1.12	.268	-2.36	.021*	-3.27	.002**
CS Diskrimination	3.43	.001**	3.39	.001**	6.43	< .001***

H = Habituationstrials 3+4; A1 = Akquisitionstrials 5+6; A2 = Akquisitionstrials 11+12. *df* = 83 für alle oben aufgeführten Tests. Signifikante Ergebnisse sind wie folgt mit Sternen gekennzeichnet: *p* < .05\*, *p* < .01\*\* und *p* < .001\*\*\*.

### 3.2.2 Konditionierungsverlauf in den subjektiven Ratings

Die Mittelwerte und Standardabweichungen der Ergebnisse der Valenz-, Arousal- und Kontingenzbewertungen während Habituation und Konditionierung sind in den Tabellen A3, A4 und A5, S. 126 ff. im Anhang dieser Arbeit aufgeführt. Die über alle Gruppen gemittelten Ratingergebnisse können in Tabelle 7 eingesehen werden.

Für die GEEs aller drei Ratingmodalitäten (Valenz, Arousal und Kontingenz) zeigten sich gleichermaßen signifikante Haupteffekte der beiden Faktoren *Stimulus* und *Trials* sowie deren Interaktion *Stimulus* x *Trials*. Die Wald- $\chi^2$ -Werte, *p*-Werte und Freiheitsgrade dieser Effekte sind in Tabelle 8 abgebildet. Zur Darstellung des genauen Verlaufs der Konditionierung wurde für jede der Bewertungsmodalitäten die Interaktion *Stimulus* x *Trials* mit *t*-Tests für verbundene Stichproben post-hoc getestet (siehe Tabelle 9).

## Ergebnisse

*Tabelle 7. Subjektive Ratings während Habituation und Konditionierung: M und SD*

		H	A1	A2
		<i>M ± SD</i>	<i>M ± SD</i>	<i>M ± SD</i>
Valenz	CS+	5.32 ± 1.45	3.56 ± 1.53	3.62 ± 1.58
	CS-	5.19 ± 1.36	5.95 ± 1.66	6.25 ± 1.56
	CS Diskrimination	0.13 ± 1.44	-2.39 ± 2.47	-2.63 ± 2.43
Arousal	CS+	3.48 ± 1.75	6.29 ± 1.92	5.71 ± 1.86
	CS-	3.52 ± 1.91	2.85 ± 1.54	2.67 ± 1.65
	CS Diskrimination	-0.05 ± 1.77	3.44 ± 2.11	3.05 ± 2.38
Kontingenz	CS+	39.05 ± 23.47	74.52 ± 19.48	78.69 ± 16.99
	CS-	38.21 ± 24.75	26.19 ± 25.07	18.21 ± 22.50
	CS Diskrimination	0.83 ± 23.71	48.33 ± 38.99	60.48 ± 32.15

H = Rating nach der Habituation; A1 = Rating nach dem ersten Akquisitionsblock; A2 = Rating nach dem zweiten Akquisitionsblock; *N* = 84.

*Tabelle 8. Subjektive Ratings während der Konditionierung: Wald- $\chi^2$ , df und p-Werte der GEEs*

		Wald- $\chi^2$	df	<i>p</i>
Valenz	<i>Stimulus</i>	85.01	1	< .001***
	<i>Trials</i>	25.36	2	< .001***
	<i>Stimulus x Trials</i>	113.48	2	< .001***
Arousal	<i>Stimulus</i>	183.98	1	< .001***
	<i>Trials</i>	68.57	2	< .001***
	<i>Stimulus x Trials</i>	190.79	2	< .001***
	<i>Stromflussrichtung</i>	4.69	1	.030*
Kontingenz	<i>Stimulus</i>	189.51	1	< .001***
	<i>Trials</i>	28.04	2	< .001***
	<i>Stimulus x Trials</i>	207.88	2	< .001***

GEEs über die Ratings nach Habituation und erstem sowie zweitem Akquisitionsblock. Für alle GEEs war *N* = 504. Signifikante Ergebnisse sind wie folgt mit Sternen gekennzeichnet: *p* < .05\*, *p* < .01\*\* und *p* < .001\*\*\*.

Tabelle 9. Post-hoc-Tests der subjektiven Ratings während der Konditionierung: *t*- und *p*-Werte

		H vs. A1		A1 vs. A2		H vs. A2	
		<i>t</i>	<i>p</i>	<i>t</i>	<i>p</i>	<i>t</i>	<i>p</i>
Valenz	CS+	-10.08	< .001***	0.41	.687	-8.44	< .001***
	CS-	4.63	< .001***	2.29	.024*	6.15	< .001***
	CS Diskrimination	-9.38	< .001***	-1.13	.263	-9.67	< .001***
Arousal	CS+	13.61	< .001***	-3.04	.003**	8.96	< .001***
	CS-	-4.09	< .001***	-1.22	.224	-4.09	< .001***
	CS Diskrimination	13.39	< .001***	-1.55	.126	9.61	< .001***
Kontingenz	CS+	11.02	< .001***	2.54	.013*	12.67	< .001***
	CS-	-3.90	< .001***	-4.60	< .001***	-6.62	< .001***
	CS Diskrimination	10.69	< .001***	4.17	< .001***	14.06	< .001***

H = Rating nach der Habituation; A1 = Rating nach dem ersten Akquisitionsblock; A2 = Rating nach dem zweiten Akquisitionsblock.  $df = 83$  in allen oben aufgeführten Tests. Signifikante Ergebnisse sind wie folgt mit Sternen gekennzeichnet:  $p < .05^*$ ,  $p < .01^{**}$  und  $p < .001^{***}$ .

*Valenz.* Im GEE über die Valenzratings während der Konditionierung waren die beiden Zwischensubjektfaktoren *Stimulationsgruppe* und *Stromflussrichtung* sowie alle Interaktionen, in die diese involviert waren, nicht signifikant ( $ps \geq .094$ ; siehe Tabelle A6, S. 129 im Anhang). Der Verlauf der Valenzbewertungen ist in Abbildung 6B dargestellt.

Am Ende der Habituation unterschieden sich die Reaktionen auf CS+ und CS- nicht signifikant voneinander (Differenz = 0.13,  $t[83] = 0.84$ ,  $p = .406$ ). Über die Konditionierungsphase hinweg sank die Valenz des CS+ vom Ende der Habituation bis zum Ende des ersten Akquisitionsblocks signifikant ab (Differenz = -1.76,  $t[83] = -10.08$ ,  $p < .001$ ), zwischen den beiden Akquisitionsblöcken veränderte sie sich hingegen nicht mehr signifikant (Differenz = 0.06,  $t[83] = 0.41$ ,  $p = .687$ ). Vom Ende Habituation bis zum Ende der gesamten Konditionierungsphase nahm die Valenzbewertung des CS+ damit um im Mittel 1.70 Bewertungspunkte ab ( $t[83] = -8.44$ ,  $p < .001$ ). Die Valenzbewertung des CS- stieg sowohl von der Habituation bis zum Ende des ersten Akquisitionsblocks (Differenz = 0.76,  $t[83] = 4.63$ ,  $p < .001$ ) als auch zwischen erstem und zweitem Akquisitionsblock (Differenz = 0.30,  $t[83] = 2.29$ ,  $p = .024$ ) signifikant an. Insgesamt zeigte sich bis zum Ende der Konditionierung damit eine Valenzzunahme des CS- um im Mittel 1.06 Bewertungspunkte.

te ( $t[83] = 6.15, p < .001$ ). CS+ und CS- entwickelten über die Konditionierungsphase eine signifikante Diskrimination bezüglich ihrer Valenzbewertung (erster Block: Differenz = -2.39,  $t[83] = -8.88, p < .001$ ; zweiter Block: Differenz = -2.63,  $t[83] = -9.91, p < .001$ ) und insgesamt einen signifikanten Anstieg der Diskriminationsleistung von der Habituation bis zum Ende der Akquisition (Differenz = -2.76,  $t[83] = -9.67, p < .001$ ). Die Diskriminationsleistung stieg hierbei v. a. zwischen dem Ende der Habituation und dem Ende des ersten Konditionierungsblocks (Differenz = -2.52,  $t[83] = -9.38, p < .001$ ), im Verlauf des zweiten Akquisitionsblocks nahm sie hingegen nicht mehr signifikant zu (Differenz = -0.24,  $t[83] = -1.13, p = .263$ ).

*Arousal.* Das GEE über die Arousalbewertungen während der Konditionierung wies einen signifikanten Haupteffekt *Stromflussrichtung* ( $Wald-\chi^2[1, N = 504] = 4.69, p = .030$ ) auf. Die restlichen gruppenbezogenen Faktoren und Interaktionen waren jedoch nicht signifikant ( $ps \geq .079$ ; siehe Tabelle A7, S. 129 im Anhang).

Der Haupteffekt *Stromflussrichtung* wurde nicht erwartet und wird daher einer explorativen Post-hoc-Testung unterzogen. Bei genauerer Inspektion der Daten fiel auf, dass die Arousalbewertung sowohl für den CS+ als auch für den CS- während allen drei Bewertungszeitpunkten von den Probanden in der rechts anodal stimulierten Gruppe im Mittel um 0.5 ( $SD = 1.73$ ) Punkte höher eingeschätzt wurde. Der Vergleich der über die Bewertungszeitpunkte (Rating nach der Habituation und nach erstem und zweitem Akquisitionsblock) und Stimuli (CS+, CS-) gemittelten Werte war jedoch nur trendsignifikant (Differenz = 0.50,  $t[82] = 1.89, p = .063$ ), sodass die Post-hoc-Testung der Interaktion *Stimulus x Trials* auch für das Arousal wie initial geplant für alle Gruppen gemeinsam mit  $t$ -Tests für verbundene Stichproben durchgeführt werden konnte (siehe Abbildung 6C).

Die Arousalwerte für CS+ und CS- unterschieden sich am Ende der Habitationsphase nicht signifikant (Differenz = -0.04,  $t[83] = -0.25, p = .806$ ). Die Bewertung des CS+ stieg bis zum Ende des ersten Akquisitionsblocks signifikant um 2.81 Punkte an ( $t[83] = 13.61, p < .001$ ) und sank im Anschluss zwischen den beiden Akquisitionsblöcken wieder um 0.58 Punkte ab ( $t[83] = -3.04, p = 0.003$ ). Insgesamt stieg die Arousalbewertung für den CS+ damit vom Ende der Habituation bis zum Ende des zweiten Akquisitionsblocks signifikant um im Mittel 2.23 Punkte an ( $t[83] = 8.96, p < .001$ ). Die Arousaleinschätzung des CS- sank hingegen zwischen dem Ende der Habituation und dem Ende des ersten Akquisitionsblocks signifikant (Differenz = -0.67,  $t[83] = -4.09, p < .001$ ) und veränderte sich zwischen den beiden Akquisitionsblöcken nicht mehr (Differenz = -0.18,  $t[83] = -1.22, p = .224$ ). Im Mittel fiel die Arousalbewertung des CS- damit über die gesamte Konditionierungsphase um 0.85 Punkte ( $t[83] = -4.09, p < .001$ ). Die CS+/CS- Diskriminationsleistung stieg zwischen dem Ende der Habituation und dem Ende der Akquisition signifikant an (Differenz = 3.10,  $t[83] = 9.61, p < .001$ ), wobei der Lernprozess v. a. zwi-

schen dem Ende der Habituation und dem Ende des ersten Akquisitionsblocks stattfand (Differenz = 3.49,  $t[83] = 13.39$ ,  $p < .001$ ), während sich keine signifikanten Veränderungen der Diskriminationsleistung im Verlauf des zweiten Akquisitionsblocks zeigten (Differenz = -0.39,  $t[83] = -1.55$ ,  $p = .126$ ). Nach Abschluss des ersten Akquisitionsblocks gab es signifikante Bewertungsunterschiede für CS+ und CS- (Differenz = 3.44,  $t[83] = 14.96$ ,  $p < .001$ ), die auch am Ende der gesamten Konditionierung noch sichtbar waren (Differenz = 3.04,  $t[83] = 11.72$ ,  $p < .001$ ).

*Kontingenz.* Das GEE über die Kontingenzzratings während der Konditionierung zeigte keine signifikanten Haupteffekte oder Interaktionen für die beiden Zwischensubjektfaktoren *Stimulationsgruppe* und *Stromflussrichtung* ( $ps \geq .235$ ; siehe Tabelle A8, S. 130 im Anhang). Der Verlauf der Kontingenzbewertungen ist in Abbildung 6D dargestellt.

Die Kontingenz zwischen beiden CS und dem US wurde während der Habituation mit 38.21 % für den CS- und 39.05 % für den CS+ nicht signifikant unterschiedlich eingeschätzt (Differenz = 0.84 %,  $t[83] = 0.32$ ,  $p = .748$ ). Im Verlauf der Konditionierung stieg die Kontingenzbewertung des CS+ sowohl vom Ende Habituation bis zum Ende des ersten Akquisitionsblocks (Differenz = 35.47 %,  $t[83] = 11.02$ ,  $p < .001$ ) als auch zwischen den beiden Akquisitionsblöcken signifikant an (Differenz = 4.17 %,  $t[83] = 2.54$ ,  $p = .013$ ). Über die komplette Konditionierungsphase vermehrte sie sich somit signifikant um 39.64 % auf insgesamt 78.69 % ( $t[83] = 12.67$ ,  $p < .001$ ). Die Kontingenzeinschätzung des CS- fiel hingegen von der Habituation bis zum Ende des ersten Akquisitionsblocks (Differenz = -12.02 %,  $t[83] = -3.90$ ,  $p < .001$ ) und zwischen den beiden Akquisitionsblöcken signifikant ab (Differenz = -7.98 %,  $t[83] = -4.60$ ,  $p < .001$ ). Insgesamt verringerte sich die Kontingenzeinschätzung des CS- somit über gesamte Konditionierungsphase um 20.00 % auf 18.21 % ( $t[83] = -6.62$ ,  $p < .001$ ). Die Diskriminationsleistung zwischen CS+ und CS- nahm bis zum Ende des ersten Akquisitionsblocks signifikant zu (Differenz = 47.50 %,  $t[83] = 10.69$ ,  $p < .001$ ) und steigerte sich ein weiteres Mal im Verlauf des zweiten Akquisitionsblocks (Differenz = 12.15 %,  $t[83] = 4.17$ ,  $p < .001$ ), sodass sie über die gesamte Konditionierung hinweg im Mittel um 59.65 % anstieg ( $t[83] = 14.06$ ,  $p < .001$ ). Die Kontingenzeinschätzungen für CS+ und CS- unterschieden sich sowohl nach Abschluss des ersten Akquisitionsblocks (Differenz = 48.33 %,  $t[83] = 11.36$ ,  $p < .001$ ) als auch nach Abschluss des zweiten Akquisitionsblocks signifikant (Differenz = 60.48 %,  $t[83] = 17.24$ ,  $p < .001$ ).

### 3.3 Frühe Extinktion

#### 3.3.1 Verlauf der frühen Extinktion in der elektrodermalen Aktivität

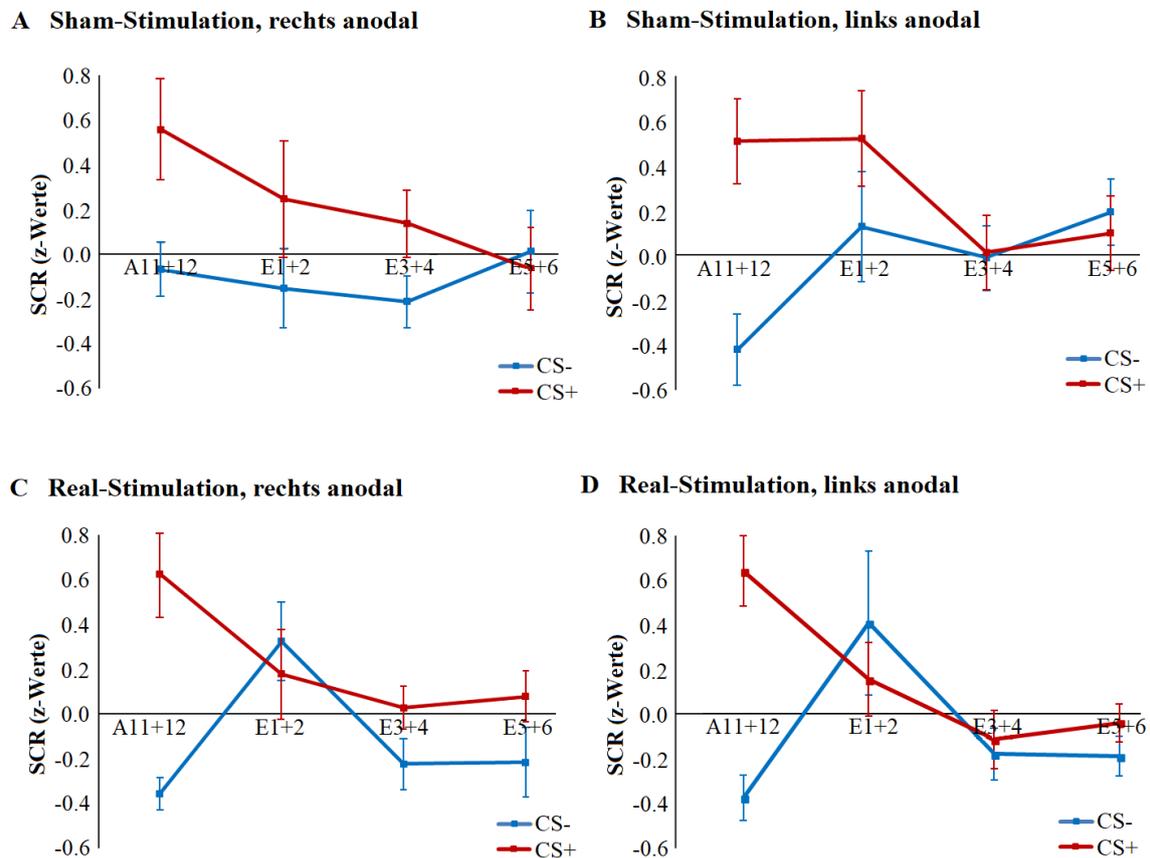


Abbildung 7. Gruppenweise Darstellung der SCR während der frühen Extinktion

Die Abbildungen zeigen Mittelwerte und Standardfehler der z-standardisierten elektrodermalen Reaktion auf CS+ und CS- während der frühen Extinktion getrennt für *sham*- und *real*-Stimulation sowie rechts und links anodalen Stromfluss. Dargestellt sind die Regressoren über die SCR während der letzten beiden Akquisitionstrials (A11+12) und der Extinktionstrials 1 und 2 (E1+2), 3 und 4 (E3+4) sowie 5 und 6 (E5+6).

*GEE über die gesamte frühe Extinktion.* Alle Mittelwerte und Standardabweichungen der Regressoren über die elektrodermale Reaktion während der Extinktion sind gruppenweise in Tabelle A1, S. 124 im Anhang aufgeführt, der Verlauf der SCR während der frühen Extinktion ist in Abbildung 7 dargestellt.

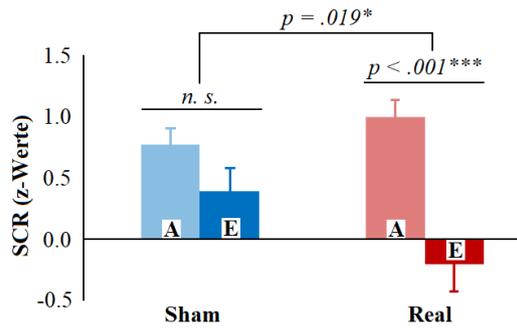
Das GEE über die SCR während der gesamten frühen Extinktion zeigte signifikante Effekte für die Faktoren *Stimulus* ( $\text{Wald-}\chi^2[1, 672] = 24.45, p < .001$ ) und *Trials* ( $\text{Wald-}\chi^2[3, 672] = 14.68, p = .002$ ) und die Interaktionen *Stimulus* x *Trials* ( $\text{Wald-}\chi^2[3, 672] = 50.70, p < .001$ ) sowie *Stimulationsgruppe* x *Stimulus* x *Trials* ( $\text{Wald-}\chi^2[3, 672] = 8.12, p = .044$ ). Für den Faktor *Stromflussrichtung* konnten entgegen der Erwartung

tungen keine signifikanten Interaktionen gefunden werden ( $ps \geq .398$ ).

*Zeitliche Eingrenzung des Stimulationseffekts.* Das GEE für den Vergleich der letzten beiden Akquisitionstrials mit den ersten beiden Extinktionstrials ergab signifikante Effekte für den Faktor *Stimulus* ( $Wald-\chi^2[1, 336] = 30.96, p < .001$ ), die Zweifachinteraktion *Stimulus x Trials* ( $Wald-\chi^2[1, 336] = 23.80, p < .001$ ) und die Dreifachinteraktion *Stimulationsgruppe x Stimulus x Trials* ( $Wald-\chi^2[1, 336] = 6.40, p = .011$ ). Alle restlichen Faktoren blieben nicht signifikant ( $ps \geq .292$ , für genauere Ergebnisse siehe Tabelle A10, S. 132 im Anhang).

Das darauffolgende GEE für den Vergleich der letzten beiden Akquisitionstrials mit Trials 3 und 4 der Extinktion zeigte signifikante Effekte für die Faktoren *Stimulus* ( $Wald-\chi^2[1, 336] = 62.11, p < .001$ ) und *Trials* ( $Wald-\chi^2[1, 336] = 8.00, p = .005$ ) sowie deren Interaktion ( $Wald-\chi^2[1, 336] = 29.92, p < .001$ ). Die übrigen Faktoren waren nicht signifikant ( $ps \geq .104$ , für genauere Ergebnisse siehe Tabelle A11, S. 133 im Anhang). Da keine signifikante Vierfachinteraktion bzw. Dreifachinteraktion *Stimulationsgruppe x Stimulus x Trials* in diesem Modell aufgetreten war, wurde die GEE-Analyse zur zeitlichen Eingrenzung des Stimulationseffekts wie geplant hier beendet.

*Direkter Post-hoc-Gruppenvergleich mit t-Tests für unabhängige Stichproben.* Post-hoc getestet wurde die signifikante Dreifachinteraktion *Stimulationsgruppe x Stimulus x Trials* aus dem GEE über die letzten beiden Akquisitionstrials (11+12) und ersten beiden Extinktionstrials (1+2). Bei der Testung des Reaktionsverlaufs für die beiden Stimuli CS+ und CS- getrennt (siehe Tabelle 10) ergaben sich keine signifikanten Gruppenunterschiede für den CS+ (Differenz = 0.32,  $t[82] = 1.08, p = .285$ ) und ein lediglich trendsignifikant größerer Anstieg der SCR auf CS- in der *real*-Stimulationsgruppe (Differenz = -0.50  $t[82] = -1.79, p = .078$ ). Bei der Betrachtung der CS+/CS- Diskrimination zeigten sich keine signifikanten Gruppenunterschiede am Ende der Akquisition (Differenz = -0.22,  $t[82] = -1.10, p = .273$ ) und trendsignifikante Gruppenunterschiede mit einer geringeren Diskrimination in der *real*-Stimulationsgruppe zu Beginn der Extinktion (Differenz = 0.60  $t[83] = 1.95, p = 0.054$ ). Die Abnahme der CS+/CS- Diskrimination war im untersuchten Zeitraum signifikant größer in den *real*-Stimulationsgruppen ausgeprägt (Differenz = -0.82,  $t[82] = -2.39, p = .019$ ; siehe Abbildung 8 und Tabelle 10).



Die Abbildung zeigt Mittelwerte und Standardfehler der Differenz der z-standardisierten SCR auf CS+ und CS-, also die CS+/CS- Diskrimination, während der letzten beiden Akquisitionstrials (A) und ersten beiden Extinktionstrials (E). Signifikante Ergebnisse sind wie folgt mit Sternen gekennzeichnet:  $p < .05^*$ ,  $p < .01^{**}$  und  $p < .001^{***}$ .

Abbildung 8. CS+/CS- Diskrimination

Tabelle 10. SCR-Differenzen zwischen E1+2 und A11+12: M, SD, t- und p-Werte

	Sham	Real	Statistik	
	M ± SD	M ± SD	t	p
CS+	-0.15 ± 1.40	-0.47 ± 1.27	1.08	.285
CS-	0.23 ± 1.20	0.73 ± 1.30	-1.79	.078
CS Diskrimination	-0.38 ± 1.35	-1.20 ± 1.65	2.39	.019*

Dargestellt ist die z-standardisierte SCR. A11+12 = Akquisitionstrials 11+12; E1+2 = Extinktionstrials 1+2.  $df = 82$  für alle oben aufgeführten Tests. Signifikante Ergebnisse sind wie folgt mit Sternen gekennzeichnet:  $p < .05^*$ ,  $p < .01^{**}$  und  $p < .001^{***}$ .

*Indirekter Post-hoc-Gruppenvergleich mit t-Tests für verbundene Stichproben.* Die Post-hoc-t-Tests für verbundene Stichproben zur Evaluation der signifikanten Dreifachinteraktion *Stimulationsgruppe x Stimulus x Trials* zwischen den letzten beiden Akquisitionstrials und ersten beiden Extinktionstrials sind in Tabelle 11 und Abbildung 9 dargestellt. Die beiden sham-Stimulationsgruppen wiesen weder für den CS+ noch für den CS- signifikante Reaktionsunterschiede zwischen den letzten beiden Akquisitionstrials und ersten beiden Extinktionstrials auf (CS+: Differenz = -0.15,  $t[33] = -0.62$ ,  $p = .541$ ; CS-: Differenz = 0.23,  $t[33] = 1.13$ ,  $p = .268$ ), auch die Abnahme der Diskriminationsleistung während dieses Zeitraums war nicht signifikant (Differenz = -0.38,  $t[33] = -1.64$ ,  $p = .111$ ). Die SCR auf CS+ und CS- unterschied sich nach den ersten beiden Extinktionstrials signifikant (Differenz = 0.40,  $t[33] = 2.12$ ,  $p = .041$ ).

In den real-Stimulationsgruppen fand sowohl ein signifikanter Reaktionsabfall auf den CS+ (Differenz = -0.46,  $t[49] = -2.59$ ,  $p = .013$ ) als auch ein signifikanter Reaktionsanstieg auf den CS- (Differenz = 0.73,  $t[49] = 3.99$ ,  $p < .001$ ) im betrachteten Zeitraum statt. Auch die CS+/CS- Diskriminationsleistung fiel signifikant ab (Differenz = -1.20,  $t[49] = -5.13$ ,  $p < .001$ ). Nach den ersten beiden Extinktionstrials wiesen die real-Stimu-

lationsgruppen keine signifikanten Reaktionsunterschiede zwischen CS+ und CS- mehr auf (Differenz = -0.20,  $t[49] = -0.92$ ,  $p = .363$ ).

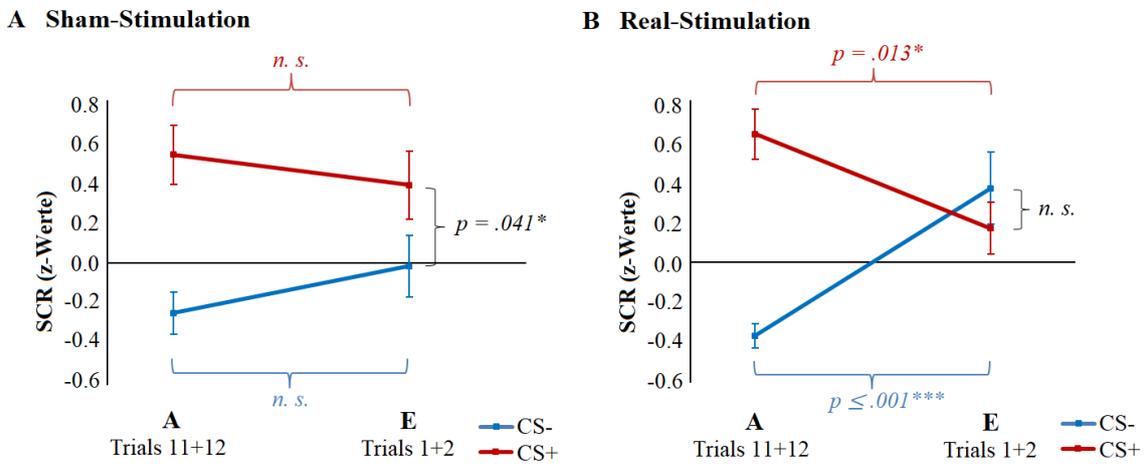


Abbildung 9. SCR während der frühen Extinktion

Die Abbildung zeigt Mittelwerte und Standardfehler der z-standardisierten elektrodermalen Reaktion auf CS+ und CS- getrennt für *sham*- und *real*-Stimulationsgruppen während der letzten beiden Akquisitionstrialen (A Trials 11+12) und ersten beiden Extinktionstrialen (E Trials 1+2). Signifikante Ergebnisse sind wie folgt mit Sternen gekennzeichnet:  $p < .05^*$ ,  $p < .01^{**}$  und  $p < .001^{***}$ .

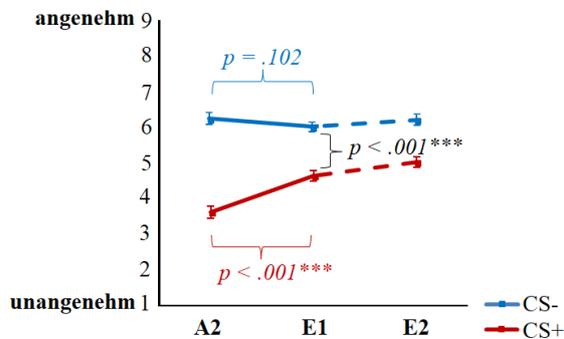
Tabelle 11. Verlauf der SCR von A11+12 zu E1+2: *M*, *SD*, *df*, *t*- und *p*-Werte

		A11+12	E1+2	Statistik		
		<i>M</i> ± <i>SD</i>	<i>M</i> ± <i>SD</i>	<i>df</i>	<i>t</i>	<i>p</i>
<i>Sham</i> <i>N</i> = 34	CS+	0.53 ± 0.85	0.38 ± 0.97	33	-0.62	.541
	CS-	-0.24 ± 0.60	-0.01 ± 0.88	33	1.13	.268
	CS Diskrimination	0.78 ± 0.74	0.40 ± 1.09	33	-1.64	.111
<i>Real</i> <i>N</i> = 50	CS+	0.63 ± 0.88	0.17 ± 0.91	49	-2.59	.013*
	CS-	-0.37 ± 0.43	0.36 ± 1.26	49	3.99	< .001***
	CS Diskrimination	1.00 ± 1.00	-0.20 ± 1.53	49	-5.13	< .001***

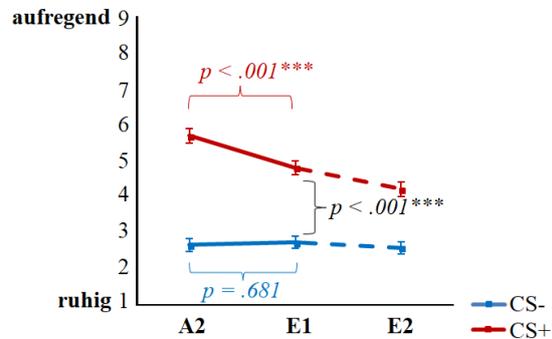
Dargestellt ist die z-standardisierte SCR. A11+12 = Akquisitionstrialen 11+12; E1+2 = Extinktionstrialen 1+2. Signifikante Ergebnisse sind wie folgt mit Sternen gekennzeichnet:  $p < .05^*$ ,  $p < .01^{**}$  und  $p < .001^{***}$ .

### 3.3.2 Verlauf der frühen Extinktion in den subjektiven Ratings

#### A Valenz



#### B Arousal



#### C Kontingenz

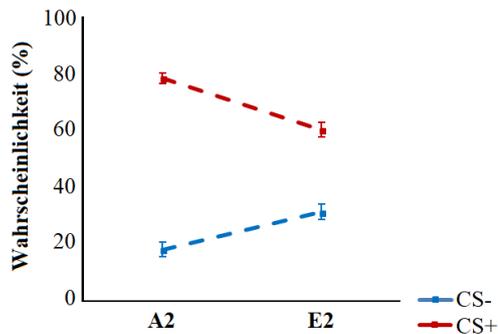


Abbildung 10. Extinktion in den subjektiven Ratings

Die Abbildungen zeigen Mittelwerte und Standardfehler der Valenz- (Abbildung A), Arousal- (Abbildung B) und Kontingenzbewertung (Abbildung C) des CS+ und CS- während der Extinktion für alle Gruppen gemeinsam. Dargestellt sind die subjektiven Bewertungen nach dem zweiten Akquisitionsblock (A2) und ersten (E1) sowie zweiten Extinktionsblock (E2). Die für die Auswertung der frühen Extinktion relevanten Teile sind mit durchgezogenen Linien abgebildet und mit den statistischen Angaben der Analyse versehen, die folgenden Daten aus der späten bzw. gesamten Extinktion sind in gestrichelten Linien dargestellt. Signifikante Ergebnisse sind wie folgt mit Sternen gekennzeichnet:  $p < .05^*$ ,  $p < .01^{**}$  und  $p < .001^{***}$ .

Die Ergebnisse aller subjektiven Ratings während der Extinktion sind nach Gruppen getrennt in den Tabellen A3, A4 und A5, S. 126 ff. im Anhang dieser Arbeit abgebildet. Der Verlauf der Extinktion für alle Gruppen gemeinsam ist in Abbildung 10 dargestellt.

Sowohl für die Valenz- als auch für die Arousalbewertung zeigten sich signifikante Ergebnisse für die Haupteffekte *Stimulus* und *Trials* sowie deren Interaktion *Stimulus x Trials*.  $Wald-\chi^2$ ,  $p$ -Werte,  $df$  und  $N$  aller (trend-)signifikanten Ergebnisse der GEEs sind in Tabelle 12 abgebildet. Die Statistik der Post-hoc-Tests sowie die über alle Gruppen gemittelten Ratingergebnisse können in Tabelle 13 eingesehen werden.

## Ergebnisse

Tabelle 12. Subjektive Ratings während der frühen Extinktion: Wald- $\chi^2$ , *df* und *p*-Werte der GEEs

		Wald- $\chi^2$	<i>p</i>
Valenz	<i>Stimulus</i>	110.11	< .001***
	<i>Trials</i>	18.897	< .001***
	<i>Stimulus x Trials</i>	32.78	< .001***
Arousal	<i>Stimulus</i>	195.87	< .001***
	<i>Trials</i>	8.59	.003**
	<i>Stimulus x Trials</i>	10.71	.001**
	<i>Stromflussrichtung</i>	2.94	.087

GEEs über die Ratings nach dem zweiten Akquisitions- und ersten Extinktionsblock. Für alle GEEs war  $N = 336$  und  $df = 1$ . Signifikante Ergebnisse sind wie folgt mit Sternen gekennzeichnet:  $p < .05^*$ ,  $p < .01^{**}$  und  $p < .001^{***}$ .

Tabelle 13. Post-hoc-Tests der subjektiven Ratings während der frühen Extinktion: *M*, *SD*, *p*- und *t*-Werte

		Phase		Statistik	
		A2	E1		
		<i>M</i> ± <i>SD</i>	<i>M</i> ± <i>SD</i>	<i>t</i>	<i>p</i>
Valenz	CS+	3.62 ± 1.58	4.65 ± 1.38	6.86	< .001***
	CS-	6.25 ± 1.56	6.02 ± 1.34	-1.65	.102
	CS Diskrimination	-2.63 ± 2.43	-1.37 ± 1.64	-5.91	< .001***
Arousal	CS+	5.71 ± 1.86	4.82 ± 1.77	-4.21	< .001***
	CS-	2.67 ± 1.65	2.74 ± 1.56	0.41	.681
	CS Diskrimination	3.05 ± 2.38	2.08 ± 1.90	-3.44	.001**

A2 = Ratings nach dem zweiten Akquisitionsblock; E1 = Ratings nach dem ersten Extinktionsblock.  $df = 83$  in allen oben aufgeführten Tests. Signifikante Ergebnisse sind wie folgt mit Sternen gekennzeichnet:  $p < .05^*$ ,  $p < .01^{**}$  und  $p < .001^{***}$ .

*Valenz*. Entgegen der Erwartungen gab es im GEE für die Valenzratings während der frühen Extinktion keine signifikanten Vierfachinteraktion bzw. die Dreifachinteraktion *Stimulationsgruppe* x *Stimulus* x *Zeit*, sodass die Post-hoc-Testung nicht wie geplant stattfand.

den konnte. Signifikante Effekte wurden für die Faktoren *Stimulus* und *Trials* sowie deren Interaktion *Stimulus x Trials* manifest, die restlichen Faktoren blieben mit  $ps \geq .279$  nicht signifikant (siehe Tabelle 12 und Tabelle A12, S. 134 im Anhang). Die signifikante Interaktion *Stimulus x Trials* wurde nun analog dem Vorgehen bei der Konditionierung für alle Gruppen gemeinsam mit *t*-Tests für verbundene Stichproben post-hoc getestet.

Nach Abschluss der Akquisition wurde die Valenz des CS+ signifikant geringer als die Valenz des CS- eingeschätzt (Differenz = -2.63,  $t[83] = -9.91$ ,  $p < .001$ ). Im Verlauf der frühen Extinktion stieg die Valenzbewertung des CS+ signifikant um im Mittel 1.03 Punkte bis zum Ende des ersten Extinktionsblocks an ( $t[83] = 6.86$ ,  $p < .001$ ), während sich die Bewertung des CS-, dessen Valenz während der Konditionierung stetig gestiegen war, in diesem Zeitraum nicht signifikant veränderte (Differenz = -0.23,  $t[83] = -1.65$ ,  $p = .102$ ). Nach Ende des ersten Extinktionsblocks bestanden noch signifikante Unterschiede in der Valenzbewertung des CS+ und CS- (Differenz = -1.37,  $t[83] = -7.65$ ,  $p < .001$ ), jedoch sank die Diskriminationsleistung im Verlauf von der Akquisition bis zum Ende des ersten Extinktionsblocks signifikant um im Mittel 1.26 Punkte ab ( $t[83] = -5.91$ ,  $p < .001$ ; siehe Tabelle 13 und Abbildung 10).

*Arousal*. Auch das GEE für die Arousalratings der frühen Extinktion zeigte keine signifikanten Vierfachinteraktion bzw. die Dreifachinteraktion *Stimulationsgruppe x Stimulus x Zeit*, sodass auch für das Arousal die Post-hoc-Testung nicht wie geplant stattfinden konnte. Signifikante Effekte wurden für die Faktoren *Stimulus* und *Trials* sowie deren Interaktion *Stimulus x Trials* manifest, zusätzlich fiel ein trendsignifikanter Haupteffekt *Stromflussrichtung* mit  $p = .087$  auf (siehe Tabelle 12). Die übrigen Faktoren waren mit  $ps \geq .128$  nicht signifikant (siehe Tabelle A13, S. 135 im Anhang). Der trendsignifikante Haupteffekt *Stromflussrichtung* wurde explorativ post-hoc getestet, während die signifikante Interaktion *Stimulus x Trials* ähnlich dem Vorgehen bei der Konditionierung für alle Gruppen gemeinsam mit *t*-Tests für verbundene Stichproben weiter evaluiert wurde.

Bereits während der Konditionierung zeigte sich ein signifikanter Haupteffekt *Stromflussrichtung* im Arousalrating, der sich in der Post-hoc-Testung allerdings als nur wenig aussagekräftig erwies. Dennoch ließ sich dieser Effekt nun auch in der Extinktion in trendsignifikanter Form nachweisen. Während der Arousalbewertungen nach dem zweiten Akquisitions- und ersten Extinktionsblock lagen die Einschätzungen für CS+ und CS- im Mittel in der rechts anodal stimulierten Gruppe zwar wieder um 0.42 ( $SD = 1.67$ ) Punkte höher, der Unterschied war jedoch nicht signifikant ( $t[82] = 1.65$ ,  $p = .102$ ).

Bei der Post-hoc-Testung der Interaktion *Stimulus x Trials* zeigte sich ein signifikanter Unterschied der Arousalbewertung des CS+ und CS- nach der Akquisition, der CS+ wurde hierbei als stärker erregend als der CS- eingeschätzt (Differenz = 3.05,  $t[83] = 11.72$ ,  $p < .001$ ). Im Verlauf des ersten Extinktionsblocks sank die Arousaleinschätzung des

CS+ um im Mittel 0.89 Punkte ( $t[83] = -4.21, p < .001$ ), während sich die Bewertung des CS- in diesem Zeitraum nicht signifikant veränderte (Differenz = 0.07,  $t[83] = 0.41, p = .681$ ). Die Arousalbewertungen von CS+ und CS- näherten sich somit während des ersten Extinktionsblocks an, die CS+/CS- Diskrimination nahm um im Mittel 0.97 Punkte ab ( $t[83] = -3.44, p = .001$ ; siehe Tabelle 13). Nach Abschluss der frühen Extinktion bestanden dennoch signifikant differente Arousaleinschätzungen für die beiden Stimuli (Differenz = -2.08,  $t[83] = -10.07, p < .001$ ; siehe Abbildung 10).

## 3.4 Explorative Analyse der späten Extinktion

### 3.4.1 Verlauf der späten Extinktion in der elektrodermalen Aktivität

*GEE über die gesamte späte Extinktion.* Es zeigte sich eine signifikante Dreifachinteraktion *Stimulationsgruppe x Stimulus x Trials* ( $\text{Wald-}\chi^2[3, 672] = 8.58, p = .035$ ) im GEE über den letzten Regressor des ersten und alle Regressoren des zweiten Extinktionsblocks. Für die übrigen Ergebnisse dieses GEEs siehe Tabelle A14, S. 135 im Anhang.

*Zeitliche Eingrenzung des Effekts.* Signifikante Drei- bzw. Vierfachinteraktionen wies nur das GEE über die letzten beiden Trials des ersten und ersten beiden Trials des zweiten Extinktionsblocks auf (Extinktionstrials 5+6 und 7+8). Hier wurden zwei signifikante Dreifachinteraktionen *Stimulationsgruppe x Stimulus x Trials* ( $\text{Wald-}\chi^2[1, 336] = 5.03, p = .025$ ) und *Stromflussrichtung x Stimulationsgruppe x Trials* ( $\text{Wald-}\chi^2[1, 336] = 4.16, p = .041$ ) manifest, die im Folgenden post-hoc getestet wurden. Die restlichen Ergebnisse dieses GEEs sind in Tabelle A15, S. 136 im Anhang dargestellt.

*Post-hoc-Analyse der Interaktion Stimulationsgruppe x Stimulus x Trials.* Zwischen den Extinktionstrials 5 und 6 sowie 7 und 8 zeigte sich ein signifikant stärkerer Reaktionsanstieg auf den CS- in den *real-* im Vergleich zu den *sham-*stimulierten Gruppen (Differenz = 0.65  $t[82] = 2.59, p = .011$ ), dahingegen manifestierten sich keine Gruppenunterschiede für den Reaktionsverlauf auf den CS+ (siehe Abbildung 11). In den *real-*stimulierten Gruppen zeigten *t-*Tests für verbundene Stichproben zudem einen signifikanten Reaktionsanstieg auf den CS- um im Mittel 0.55 ( $t(49) = 1.13, p = .003$ ). Um den weiteren Reaktionsverlauf auf CS- nachvollziehen zu können, wurden explorativ auch die Reaktionsunterschiede zwischen den Extinktionstrials 7 und 8 und dem folgenden Regressor aus Trials 9 und 10 getestet. Hierbei zeigte sich eine Abnahme der Reaktion um im Mittel 0.43 ( $t(49) = -2.25, p = .029$ ), welche die Reaktionsspitze aus den vorher-

rigen Trials nahezu wieder ausglich. In den *sham*-Gruppen gab es für keinen der beiden getesteten Zeiträume signifikante Veränderungen der Reaktionen auf den CS-

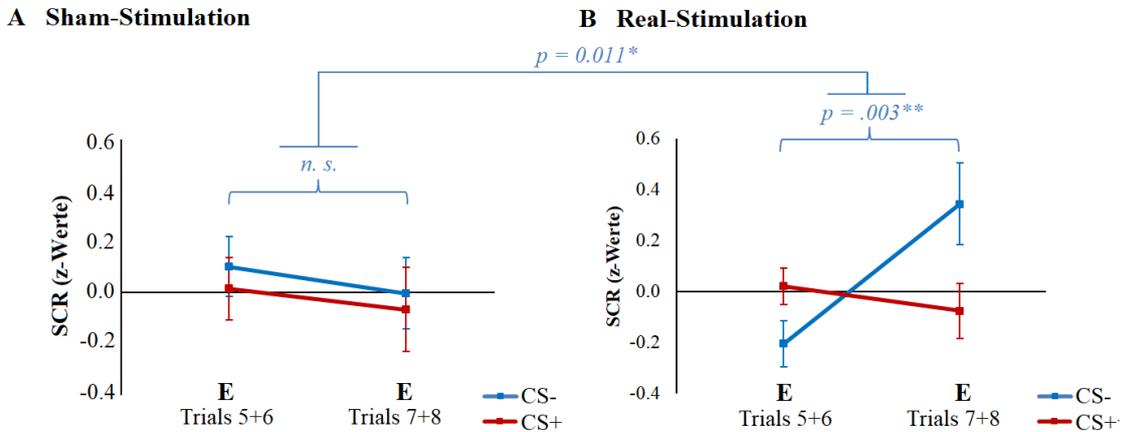
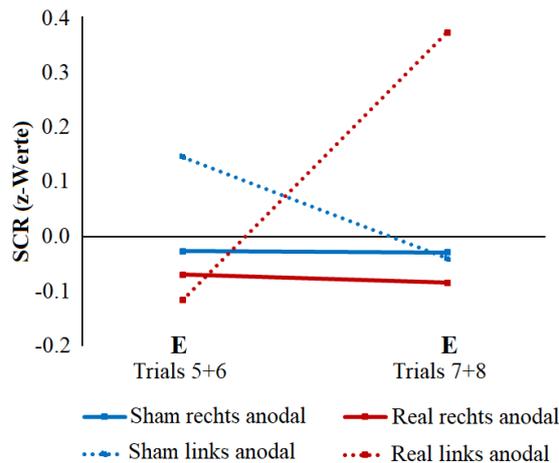


Abbildung 11. Verlauf der SCR zu Beginn der späten Extinktion

Die Abbildung zeigt Mittelwerte und Standardfehler der z-standardisierten elektrodermalen Reaktion auf CS+ und CS- getrennt für *sham*- und *real*-Stimulationsgruppen während der letzten beiden Trials des ersten (E Trials 5+6) und ersten beiden Trials des zweiten Extinktionsblocks (E Trials 7+8). Signifikante Ergebnisse sind wie folgt mit Sternen gekennzeichnet:  $p < .05^*$ ,  $p < .01^{**}$  und  $p < .001^{***}$ .

*Post-hoc-Analyse der Interaktion Stromflussrichtung x Stimulationsgruppe x Trials.* Die Veränderung der über CS+ und CS- gemittelten Reaktion von den letzten beiden Trials des ersten Extinktionsblocks zu den ersten beiden Trials des zweiten Extinktionsblocks (Extinktionstrials 5+6 und 7+8) wurde mit sechs *t*-Tests für jede Kombinationsmöglichkeit der vier Gruppen zwischen diesen verglichen (siehe Abbildung 12). Es zeigte sich ein Unterschied bei den *real*-stimulierten Probanden mit einem im Mittel um 0.50 größeren Reaktionsanstieg bei links anodaler im Vergleich zu rechts anodaler Stimulation ( $t[48] = 2.15, p = .037$ ). Zusätzlich unterschied sich die links anodal *real*-stimulierte Gruppe auch von der links anodal *sham*-stimulierten Gruppe durch einen im Mittel um 0.67 größeren Reaktionsanstieg während des betrachteten Zeitraums ( $t[39] = 2.72, p = .010$ ).



Die Abbildung zeigt Mittelwerte und Standardfehler der über CS+ und CS- gemittelten z-standardisierten elektrodermalen Reaktion getrennt für *sham*- und *real*-Stimulationsgruppen während der letzten beiden Trials des ersten (E Trials 5+6) und ersten beiden Trials des zweiten Extinktionsblocks (E Trials 7+8).

Abbildung 12. Über CS+ und CS- gemittelte SCR zu Beginn der späten Extinktion

### 3.4.2 Verlauf der späten Extinktion in den subjektiven Ratings

Weder in den GEEs für Valenz- bzw. Arousalbewertungen über die späte Extinktion noch im GEE für die Kontingenzbewertung über die gesamte Extinktion zeigten sich signifikante Drei- bzw. Vierfachinteraktionen (siehe Tabellen A16 und A17, S. 137 f. im Anhang). Der Verlauf der subjektiven Bewertungen während der späten Extinktion ist für alle Probanden gemeinsam in Abbildung 10 dargestellt.

## 3.5 Nebenwirkungen und angenommene Gruppenzugehörigkeit

Die am häufigsten genannten Nebenwirkungen waren Kribbeln, Müdigkeit, Brennen bzw. Stechen, Wärme, leichte Kopfschmerzen und Schwindel beim Abschalten des Stroms. Vereinzelt wurden auch Juckreiz, Unkonzentriertheit, Verspannung und Unruhe aufgeführt. Das Fehlen signifikanter Ergebnisse in den  $\chi^2$ - bzw. Fishers exakten Tests zeigte, dass die Häufigkeiten der verschiedenen Nebenwirkungen unabhängig von der Zugehörigkeit zu *real*- bzw. *sham*-Stimulationsgruppe waren. Ebenso gab es keine signifikanten Häufigkeitsunterschiede für rechts bzw. links anodale *real*-Stimulation. Die Häufigkeiten der einzelnen Nebenwirkungen sind getrennt für die Gruppen in Tabelle 14 dargestellt.

Insgesamt schätzten 59 Probanden und damit 70.24 % ihre Gruppenzugehörigkeit korrekt ein. Bei getrennter Betrachtung der Stimulationsgruppen tippten 80.00 % in der *real*-Stimulationsbedingung, jedoch nur 55.88 % in der *sham*-Stimulationsbedingung auf die

richtige Gruppenzugehörigkeit.  $\chi^2$ -Tests legten offen, dass die richtige Einschätzung der Gruppenzugehörigkeit abhängig von der Zugehörigkeit zu *sham*- bzw. *real*-Stimulationsgruppe ( $\chi^2(1, N = 84) = 5.63, p = .018$ ), jedoch unabhängig von rechts bzw. links anodaler *real*-Stimulation war. Für alle Probanden bestand eine signifikante mittelstarke Pearson-Korrelation von  $r(82) = .33 (p = .002)$  zwischen geschätzter und wahrer Bedingung.

*Tabelle 14. Nebenwirkungen der Stimulation*

	<i>Sham</i>				<i>Real</i>			
	rechts anodal		links anodal		rechts anodal		links anodal	
	<i>N</i>	%	<i>N</i>	%	<i>N</i>	%	<i>N</i>	%
Kribbeln	3	17.6	4	22.2	5	17.9	6	18.8
Müdigkeit	1	5.9	0	0.0	2	7.1	4	12.5
Brennen/Stechen	0	0.0	2	11.1	2	7.1	2	6.3
Wärme	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	6.3
Kopfschmerzen	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	6.3
Schwindel	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	6.3
Sonstige	0	0.0	1	5.6	1	3.6	2	6.3
Keine	13	76.5	11	61.1	18	64.3	12	37.5

Anmerkung: da Mehrfachnennungen möglich waren, addiert sich die Summe von Nebenwirkungen nicht immer auf 100 % auf.

## 4 Diskussion

### 4.1 Einführung

Die Extinktion von Furchtreaktionen ist ein wichtiger grundlegender Mechanismus der expositionsbasierten Therapie von Angsterkrankungen (R. J. McNally, 2007). Die gezielte Modulation von Extinktionsprozessen bietet daher einen sinnvollen Angriffspunkt zur Steigerung des Behandlungserfolgs und der Therapieeffektivität von Angsterkrankungen. Eine hoffnungsvolle Möglichkeit hierfür stellen z. B. nicht-invasive Hirnstimulationsverfahren dar, die die Aktivität in mit Extinktionsprozessen assoziierten Hirnarealen beeinflussen können (Marin et al., 2014). Insbesondere die tDCS könnte aufgrund ihres günstigen Nebenwirkungsprofils hierbei als Therapie-Add-on dienen, das wegen seiner unkomplizierten Anwendung parallel zu den Expositionssitzungen laufen könnte (Bajbouj & Padberg, 2014). Sie würde somit eine kostengünstige und anwendungsfreundliche Möglichkeit bieten, auch Therapieversager und unter konventionellen Therapien rückfällige Patienten erfolgreich zu behandeln bzw. die Therapiezeit bei gut ansprechenden Patienten zu verkürzen. Daher wurden im Rahmen dieser Arbeit die Effekte der tDCS auf die Extinktion untersucht. Erwartet wurde hierbei eine Verbesserung des frühen Extinktionslernens und darüber hinaus eine Beeinflussung des genauen Wirkprofils der tDCS durch die Stromflussrichtung.

### 4.2 Zusammenfassung der Ergebnisse

*Konditionierung.* Zur Untersuchung der Extinktion ist das vorherige Erlernen konditionierter Furchtreaktionen im Rahmen eines Furchtkonditionierungsparadigmas Grundvoraussetzung. Zur Auswertung wurden daher auch nur Probanden herangezogen, die am Ende der Akquisition größere Reaktionen auf CS+ als auf CS- zeigten. Der erfolgreiche Konditionierungsverlauf dieser Probanden spiegelte sich in signifikanten *Stimulus x Zeit* Interaktionen der objektiven (SCR) sowie subjektiven Messmethoden (Valenz- und Arousalratings) wider. Die Hautleitfähigkeit und Arousaleinschätzung des CS+ stiegen, dessen Valenzbewertung hingegen sank erwartungsgemäß im Verlauf der Akquisition. Gegenteilig verhielten sich die Bewertungen und Reaktionen auf den CS-. Hierdurch entwickelte sich eine signifikante Diskrimination der beiden Reize bis zum Abschluss der Akquisition. Gruppeneffekte traten lediglich in Form des signifikanten Haupteffekts *Stromfluss-*

*richtung* im Arousalrating mit im Schnitt höheren Arousalbewertungen der rechts anodal stimulierten Probanden auf, dieser Effekt erwies sich in Post-hoc-Tests allerdings als nur noch trendsignifikant, sodass insgesamt von einer einheitlichen Konditionierung in allen Gruppen ausgegangen werden kann. Darüber hinaus belegte eine signifikante *Stimulus x Zeit* Interaktion für die Kontingenzbewertung mit steigender Kontingenzerwartung für den CS+ und sinkender für den CS-, dass die Versuchspersonen die CS-US-Kopplung während der Akquisition bewusst erkennen und wahrnehmen konnten. Dies ermöglichte weitere Analysen zur Extinktion.

*Frühe Extinktion.* Erwartet wurde, dass die tDCS insbesondere das frühe Extinktionslernen beschleunigen und verbessern würde, wie dies bereits in einer Studie mit Stimulation des mPFC durch rTMS der Fall war (Guhn et al., 2014). Zusätzlich sollten die Effekte der Stromflussrichtung erfasst werden.

Die Analyse der subjektiven Ratings der frühen Extinktion ergab beim Vergleich der Arousal- und Valenzratings nach Akquisition und erstem Extinktionsblock keine signifikanten Gruppeneffekte. Die Arousalbewertung zeigte – ähnlich wie während der Konditionierung – einen trendsignifikanten Haupteffekt *Stromflussrichtung* mit im Schnitt leicht erhöhten Arousalbewertungen auf CS+ und CS- der rechts anodal stimulierten Probanden. Post-hoc-Tests legten jedoch keine Gruppenunterschiede für die Arousalbewertung offen. Die Extinktion spiegelte sich in allen Gruppen in steigenden Valenz- und sinkenden Arousalbewertungen für den CS+ wider. Die Bewertungen des CS- veränderten sich nicht. Die Diskrimination zwischen den beiden Reizen sank insgesamt signifikant, blieb jedoch bis zum Ende des ersten Extinktionsblocks erhalten. Die fehlenden Gruppeneffekte zeigten, dass weder die Stimulation an sich, noch die Stromflussrichtung die subjektiven Maße der frühen Extinktion beeinflussen konnten.

Im Gegensatz dazu konnte für die Hautleitfähigkeit als objektive Maßeinheit eine signifikante Interaktion *Stimulus x Zeit x Stimulationsgruppe* für den letzten Regressor der Akquisition sowie alle Regressoren des ersten Extinktionsblocks gefunden werden, signifikante Effekte für den Faktor *Stromflussrichtung* gab es hingegen nicht. Die Stimulation beeinflusste somit die SCR während der frühen Extinktion unabhängig von der Stromflussrichtung.

Zur zeitlichen Eingrenzung dieses Effekts wurde im Anschluss jeder Regressor der frühen Extinktion in chronologischer Reihenfolge mit dem letzten Akquisitionsregressor in einzelnen Modellen verglichen, bis der Effekt nicht mehr signifikant ausfiel. Hierbei zeigte sich nur für den ersten Extinktionsregressor Signifikanzen, sodass die Stimulation sich v. a. auf die sehr frühe Extinktion auszuwirken schien. Zur genaueren Erfassung dieses Stimulationseffekts wurden weitere Post-hoc-Tests durchgeführt. *t*-Tests für unabhängige Stichproben zeigten zwar erwartungsgemäß eine signifikant größere Abnahme der Dis-

krimation zwischen CS+ und CS- in den beiden *real*-Stimulationsgruppen verglichen mit den beiden *sham*-Stimulationsgruppen zu Beginn der Extinktion, jedoch keine signifikant unterschiedlichen Reaktionsveränderungen bei getrennter Betrachtung des CS+ bzw. CS-. In *t*-Tests für verbundene Stichproben, die in den *sham*- bzw. *real*-stimulierten Gruppen getrennt durchgeführt wurden, wurden keinerlei signifikante Veränderungen in den *sham*-Stimulationsgruppen manifest, wohingegen in den *real*-stimulierten Gruppen ein signifikanter Reaktionsabfall auf den CS+ ebenso wie ein Reaktionsanstieg auf den CS- beobachtet wurde. Diese Reaktionsveränderungen führten in den *real*-stimulierten Gruppen dazu, dass sich die Reaktionen auf CS+ und CS- bereits nach den ersten beiden Extinktionstrials wieder aneinander angeglichen hatten und keine Reaktionsunterschiede mehr bestanden. Somit wurde die Extinktion durch die tDCS beschleunigt, da der Reaktionsabfall auf den CS+ und der Diskriminationsverlust zwischen CS+ und CS- in den *real*-stimulierten Gruppen eintrat, bevor sich wesentliche Veränderungen in den *sham*-stimulierten Gruppen finden ließen. Diese Effekte beschränkten sich jedoch auf die ersten beiden Extinktionstrials, da im weiteren Extinktionsverlauf keine signifikanten Interaktionen für den Faktor *Stimulationsgruppe* mehr zu finden waren. Dennoch bestätigen diese Befunde die erste Hypothese dieser Studie, zumindest in Bezug auf die objektiven Maße. Die zweite Hypothese musste wegen der fehlenden Effekte des Stromflusses jedoch abgelehnt werden. Darüber hinaus muss beachtet werden, dass die *real*-stimulierten Gruppen während der ersten beiden Extinktionstrials neben dem früheren Reaktionsabfall auf CS+ auch einen initialen Reaktionsanstieg auf CS- zeigten. Da sich die Reaktionen auf CS+ und CS- somit gegenläufig veränderten, war dieser Reaktionsanstieg auf CS- auch mitverantwortlich für die stärkere Reduktion der CS+/CS- Diskriminationsleistung unter *real*-Stimulationsbedingungen.

*Späte Extinktion.* Über die späte Extinktion wurden keine Hypothesen formuliert, es fand jedoch eine explorative Analyse der Daten des zweiten Extinktionsblocks statt. Die späte Extinktion zeigte ebenfalls keine signifikanten Gruppeneffekte für Arousal- und Valenzbewertungen. Bei Betrachtung der Hautleitfähigkeit fiel jedoch auch hier eine signifikante Dreifachinteraktion *Stimulus x Zeit x Stimulationsgruppe* für den letzten Regressor des ersten (Trials 5 und 6) sowie alle Regressoren des zweiten Extinktionsblocks (Trials 7 bis 12) auf. Bei der zeitlichen Eingrenzung dieses Effekts wurde dieser analog zur Analyse der frühen Extinktion zwischen dem letzten Regressor des Vorblocks und dem ersten Regressor des nun betrachteten zweiten Extinktionsblocks verortet. Zusätzlich erwies sich in diesem Zeitraum auch die Interaktion *Stimulationsgruppe x Stromflussrichtung x Zeit* als signifikant. In der Post-hoc-Testung zeigte sich ein signifikant stärkerer Reaktionsanstieg auf den CS- in den beiden *real*-stimulierten Gruppen im Vergleich zu den *sham*-stimulierten Probanden. Da die Reaktion auf CS- in den *real*-stimulierten Grup-

pen jedoch bereits zwischen erstem und zweitem Extinktionsregressor wieder signifikant abfiel, handelte es sich nur um einen kurzen Reaktionspeak. Die Stromflussrichtung beeinflusste die Reaktion auf CS+ und CS- gleichermaßen und führte zu einem stärkeren Anstieg der Reaktion auf beide Stimuli bei links anodaler *real*-Stimulation zu Beginn des zweiten Extinktionsblocks.

*Fragebögen.* Zu Beginn des Experiments wurden einige Baseline-Messungen zu Stimmung (ADS-K), Affekt (PANAS über die letzten zwölf Monate), Angstsensitivität (ASI-3), Trait-Angst (STAI-G Form X2) und Händigkeit (EIH) erhoben. In den Testergebnissen der Baseline-Messungen manifestierten sich keinerlei Gruppenunterschiede, was auf eine erfolgreiche Randomisierung hindeutete.

Nach der Konditionierung und Extinktion wurden zusätzlich die State-Angst (STAI-G Form X1) sowie der aktuelle Affekt (PANAS über den Moment) erfasst. Signifikante Gruppenunterschiede wurden hier nur für die State-Angst manifest. Die rechts anodal *real*-stimulierte Gruppe zeigte im Verlauf der Extinktion eine signifikant geringere Reduktion der State-Angst als ihre *sham*-Gruppe. Im Gegensatz dazu fiel die State-Angst bei den links anodal stimulierten Probanden trendsignifikant stärker in der *real*- im Vergleich zur *sham*-stimulierten Gruppe ab. Nach Abschluss der Extinktion wurde die State-Angst von den rechts anodal *real*- und *sham*-stimulierten Probanden trendsignifikant höher als von den links anodal *real*- und *sham*-stimulierten Probanden bewertet. Der aktuelle positive Affekt veränderte sich über die Extinktion hinweg in keiner der Gruppen signifikant, dahingegen fiel der aktuelle negative Affekt in allen Gruppen gleichermaßen signifikant ab.

### 4.3 Vergleich der Ergebnisse mit vorherigen Studien

Die Verbesserung des frühen Extinktionslernens in dieser Studie ähnelt den Ergebnissen von Guhn et al., 2014, die das Extinktionslernen durch vor Beginn der Extinktion applizierte rTMS des mPFCs modulierte. Guhns Ergebnisse leiteten in der Tat die Entscheidung die tDCS-Wirkung in dieser Studie insbesondere während des frühen Extinktionslernens zu erwarten. Eine weitere rTMS-Studie von Raij et al., 2017 zeigte ebenso eine mögliche Verbesserung des frühen Extinktionslernens. Aus methodologischen Gründen konnte bei Raij et al., 2017 jedoch nicht sicher festgelegt werden, ob der Effekt wirklich während des frühen Extinktionslernens stattfand oder die Stimulation eher Extinktionskonsolidierung oder -recall beeinflusst hatte.

Neben diesen rTMS-Studien gibt es bisher noch keine tDCS-Studie, die eine erfolgreiche Verbesserung des frühen Extinktionslernens nachweisen konnte. Zwischen der bei van't Wout et al., 2016 gefundenen Verbesserung des späten Extinktionslernens und den Ergebnissen dieser Studie können kaum Parallelen gezogen werden. Aufgrund von methodischen Unterschieden ist es nicht sinnvoll, die Ergebnisse der vorliegenden Studie mit den Effekten von van't Wout et al., 2017 zu vergleichen, da van't Wout et al., 2017 insbesondere den Extinktionsrecall untersuchte und einen Teil der Probanden erst nach der Extinktion stimulierte (siehe Abschnitt *Extinktionsrecall*, S. 104). Ganho-Ávila et al., 2019 intendierten im Gegensatz zu den übrigen Studien zur Modulation der Extinktion durch tDCS keine anodale Stimulation des vmPFC sondern eine kathodale Stimulation des rechten dlPFC. Sie konnten damit jedoch keine Effekte auf das Extinktionslernen feststellen. Aufgrund ihrer Stimulationsanordnung lässt sich die Arbeit von Ganho-Ávila et al., 2019 zudem schlecht mit der übrigen Literatur vergleichen. Ähnlich wie bei Abend et al., 2016 trat in der vorliegenden Arbeit ebenfalls ein Anstieg der Reaktion auf den CS- auf. Verglichen mit Abends Studie, in der dieser Reaktionsanstieg während des Extinktionsrecalls stattfand, gab es in dieser Studie nur einen kurzen initialen Reaktionsanstieg zu Beginn jedes Extinktionsblocks. Da kein Extinktionsrecall-Test durchgeführt wurde, können keine Aussagen darüber gemacht werden, wie sich die Reaktion auf den CS- in dieser Studie während der Recall-Phase entwickelt hätte. Abend et al., 2016 sahen die Mitstimulation von dorsomedialen Hirnarealen bzw. die Nutzung eines zeitlich nicht spezifischen Stimulationsprotokolls als mögliche Ursachen für deren Ergebnisse an. Diesen Vorschlägen folgend wurde versucht den Reaktionsanstieg auf CS- zu verhindern, indem Elektrodenpositionen gewählt wurden, die dorsomediale furchtgenerierende Hirnareale von der Stimulation aussparten. Da diese Maßnahme den Reaktionsanstieg auf den CS- nicht verhindern konnte, scheint die Stimulation dorsomedialer Hirnareale nicht der Urheber dieses Prozesses zu sein. Abends Annahme eines nicht zeitlich spezifischen Stimulationsprotokolls als weitere mögliche Ursache für den Reaktionsanstieg auf CS- war gestützt durch eine Studie an Ratten, in der nur Stimulationsimpulse, die 100 ms nach Beginn des CS einsetzen, eine extinktionsverbessernde Wirkung hatten (Milad et al., 2004). Darauf aufbauend erzielte Raij et al., 2017 mit einem ähnlich zeitlich getakteten rTMS-Protokoll Erfolge bei menschlichen Probanden. Eine zeitlich getaktete Stimulation mit tDCS ist hingegen schwierig durchzuführen, da der Strom bei der tDCS während einer *fade-in*- und *fade-out*-Phase langsam hoch- bzw. heruntergefahren werden sollte, da die Stimulation sonst sehr unangenehm für die Probanden wäre. Guhn et al., 2014 konnte jedoch auch ohne ein zeitlich spezifisches Stimulationsprotokoll positive Effekte auf das Extinktionslernen mit rTMS erzielen. Somit wurde dieser Aspekt eher weniger als ursächlich für den Reaktionsanstieg auf CS- in der vorliegenden Studie eingeschätzt. Vielmehr wurde davon

ausgegangen, dass es noch weitere Gründe als die in Abend et al., 2016 vermuteten Ursachen für die überhöhte Reaktion auf CS- geben muss, diese werden ausführlich in Kapitel 4.5.4, S. 89 ff. diskutiert.

Die aktuelle Literatur bietet ebenso wie die vorliegende Studie einige Evidenz dazu, dass die Modulation von Extinktionsprozessen mit Hirnstimulationsverfahren ihre Wirkung während des frühen Extinktionslernens zeigen kann. Darüber hinaus wurde bereits in zwei tDCS-Studien ein Reaktionsanstieg auf den CS- ausgelöst, die tDCS des vmPFC scheint daher als unerwünschten Nebeneffekt regelmäßig Angstreaktionen auf Sicherheitsreize hervorzurufen.

#### **4.4 Hypothesenkonforme Effekte der tDCS während der frühen Extinktion**

Hypothesenkonform konnte eine erfolgreiche Verbesserung des frühen Extinktionslernens im Sinne eines früheren Reaktionsabfalls auf den CS+ und eines stärkeren CS+/CS- Diskriminationsverlusts in den objektiven Maßen bei den *real*-stimulierten Probanden beobachtet werden. Unsere erste Hypothese zur Verbesserung der frühen Extinktionsprozesse durch die tDCS bestätigte sich somit – zumindest für die Maße der Hautleitfähigkeit.

#### **4.5 Unerwartete Effekte der tDCS während der frühen Extinktion**

Neben den oben beschriebenen hypothesenkonformen Effekten fielen jedoch auch mehrere unerwartete, nicht hypothesenkonforme Ergebnisse auf, welche im Folgenden genauer diskutiert werden sollen. Bei mehreren Aspekten spielen hierbei die komplexen mechanistischen Hintergründe der tDCS eine wichtige Rolle, sodass diese zunächst genauer erläutert werden.

##### **4.5.1 Mechanistische Grundlagen der tDCS**

Die durch tDCS erreichte Veränderung der Hirnaktivität ist nicht durch die Positionierung der Elektroden allein steuerbar. Es gibt vielmehr verschiedene Faktoren, die die Verteilung

des Stroms im Gehirn beeinflussen können. Es ist daher nicht ohne Weiteres möglich, auf das Aktivierungsmuster im Gehirn zu schließen und daraus Verhaltensänderungen abzuleiten (Bestmann, de Berker & Bonaiuto, 2015).

Die Anordnung der Elektroden bei der tDCS fußt meist auf rein anatomischen Überlegungen und wird so gewählt, dass der zu stimulierende Hirnbereich zwischen den Elektroden nahe der Anode liegt. Dennoch müssen auch weitere, mitunter individuelle, anatomische Faktoren mitbeachtet werden. Insbesondere der Winkel, in dem der Strom auf den Kortex trifft, ist für dessen Wirkung entscheidend. Zusätzlich darf die aktivierende bzw. deaktivierende Wirkung der anodalen bzw. kathodalen Elektrode nicht auf die Lage gesamter Hirnareale bezogen werden, sondern muss vielmehr auf die Ausrichtung der einzelnen zellulären Achsen projiziert werden (Rahman et al., 2013). Darüber hinaus spielen, wie bereits erwähnt, auch aktivitäts- und input-selektive Mechanismen (Bikson et al., 2013) sowie die Modulation der Dopamin-Sekretion eine Rolle für die genaue Wirkung der tDCS (Agarwal et al., 2016; Broeder et al., 2015; Tanaka et al., 2013).

Aus diesen Gründen ist die Fokalität der tDCS eher als gering einzuschätzen, sodass auch in der vorliegenden Studie keine ausschließliche Stimulation des vmPFC garantiert werden konnte. Welche Hirnbereiche und Axonbahnen in dieser Studie nun durch die tDCS moduliert wurden, kann daher nicht sicher abgeleitet werden, die erzielten Effekte der Stimulation liefern jedoch Hinweise auf die zugrundeliegenden Aktivierungsmuster. Für eine sichere kausale Interpretation wäre dennoch eine fokal spezifischere Stimulation wünschenswert. Eine Verbesserung der fokalen Spezifität kann z. B. durch high-definition-tDCS (HD-tDCS) erreicht werden. Mit der HD-tDCS konnte bereits eine im Vergleich zur konventionellen tDCS räumlich besser aufgelöste Stimulation an anatomischen Kopfmodellen belegt werden (Datta et al., 2009) und auch eine Studie zur Behandlung von Migräneschmerz wies eine lokal gezieltere Stimulation mit der HD-tDCS-Methode bei Menschen nach (DaSilva et al., 2015). Bei der HD-tDCS werden mehrere kleine Elektroden gesetzt, um eine geringere Ausbreitung des Stroms im Gehirn und damit eine spezifischere Stimulation gewünschter Hirnareale zu erreichen. Eine gut evaluierte Elektrodenanordnung ist hierfür beispielsweise ein um eine zentrale Anode positionierter Ring aus vier Kathoden (Alam, Truong, Khadka & Bikson, 2016; Edwards et al., 2013). Mit zunehmendem Radius dieses Rings steigt die Stromstärke und Eindringtiefe des Stroms, gleichzeitig sinkt jedoch auch die fokale Spezifität der Stimulation (Alam et al., 2016). Für die Stimulation des vmPFC mit HD-tDCS wäre jedoch die Positionierung des Elektrodenrings relativ schwierig. Die Stimulation müsste einerseits eine hohe Eindringtiefe haben, damit sie bis zum vmPFC durchdringen könnte, andererseits sollte der Ringdurchmesser möglichst gering gehalten werden, um die Aussparung dorsomedialer

Hirnbereiche gewährleisten zu können. Zusätzlich müsste man bei einer möglichen Positionierung des Rings auf der Stirn auch gesichtsanatomische Aspekte, wie die Position der Augen und Nebenhöhlen, beachten. Aus diesen Gründen wurde in der vorliegenden Studie die konventionelle tDCS trotz ihrer geringeren fokalen Spezifität der HD-tDCS vorgezogen.

#### **4.5.2 Keine Effekte in den subjektiven Ratings**

Eines der nicht hypothesenkonformen Ergebnisse dieser Studie war, dass die subjektiven Ratings für Valenz und Arousal keine aufschlussreichen Stimulationseffekte lieferten. Da für deren Auswertung nur die Ratings nach der Akquisition und nach Abschluss des ersten Extinktionsblocks zur Verfügung standen, war dieses Ergebnis nicht verwunderlich, schließlich war der Stimulationseffekt auch in den objektiven Maßen nur im ersten Drittel des ersten Extinktionsblocks ausgeprägt und im weiteren Verlauf nicht mehr sichtbar. Durch die Modellierung von Regressoren über je zwei aufeinander folgende Trials für die Hautleitfähigkeitsreaktion konnte deren zeitlicher Verlauf gut abgebildet und daher auch die Stimulationseffekte der sehr frühen Extinktion gefunden werden. Die subjektiven Ratings für Valenz und Arousal erfolgten hingegen nur vor und nach dem ersten Extinktionsblock, die Bewertung von Affekt und State-Angst nur vor und nach der gesamten Extinktion. Daher konnten sich die sehr frühen Stimulationseffekte aus methodischen Gründen nicht manifestieren. Häufigere subjektive Ratings wären daher in künftigen Studien anzuraten.

Die Kontingenz wurde genau wie Affekt und State-Angst nur vor und nach der gesamten Extinktion und nicht auch zwischen den beiden Extinktionsblöcken bewertet. Der Grund hierfür war, dass sich Kontingenzzratings ähnlich wie Kontingenzzinformationen auf die Extinktionsleistung auswirken können (Baeyens, Eelen & Bergh, 1990). Kontingenzzinformationen können für eine sofortige und stabile Furchtexpression sorgen (Atlas, Doll, Li, Daw & Phelps, 2016), im Falle der Extinktion also auch für ein schnelles Ausbleiben der Fruchtreaktion (Hugdahl & Ohman, 1977). Zusätzlich differieren die neuronalen Prozesse des instruierten Lernens und des reinen Feedback-Lernens zum Teil (Atlas et al., 2016). Da in dieser Studie der Einfluss der tDCS auf das Extinktionslernen untersucht werden sollte, fiel die Entscheidung gegen ein Kontingenzzrating während der Extinktion, um zu gewährleisten, dass die Effekte der tDCS nicht von einem durch Kontingenzzinformationen künstlich hervorgerufenen Ausbleiben der Hautleitfähigkeitsreaktion überlagert werden. Diese Entscheidung führte jedoch auch dazu, dass keine Auswertung der Kontingenzzbewertung über die frühe Extinktion erfolgen konnte. Kontingenzzinformatio-

nen spiegeln jedoch nicht das eigentliche Konditionierungs- und Extinktionslernen wider, sondern vielmehr das Bewusstsein über die steigende bzw. fallende Assoziation zwischen CS und US. Somit waren sie für die Intention der vorliegenden Studie von geringerer Bedeutung als die Valenz- und Arousalratings und fanden daher auch keinen Einzug in die Hypothesen. Die aus den genannten methodischen Gründen fehlende Analyse der Kontingenzerwartung verringert daher die Aussagekraft der übrigen Ergebnisse dieser Studie nicht, sodass auch für künftige Studien keine häufigeren Kontingenzzratings empfohlen werden.

### 4.5.3 Kurze Dauer der Effekte

Erwartet wurde ein deutlicherer Abfall der Reaktion auf CS+ in den *real*-stimulierten Gruppen im Vergleich zu den *sham*-stimulierten Gruppen während des gesamten ersten Extinktionsblocks, der bei Aufbau des Paradigmas als Phase des frühen Extinktionslernens angesehen wurde. Der Effekt beschränkte sich jedoch nur auf die ersten beiden Trials der Extinktion, zudem war der CS+ Reaktionsabfall in den *real*-stimulierten Gruppen nicht signifikant größer als in den *sham*-stimulierten Gruppen, setzte aber signifikant früher ein. Im Verhältnis zur Gesamtdauer der Extinktion, die auch in den *sham*-stimulierten Gruppen bereits nach den Trials 3 und 4 abgeschlossen war, umfasste der Effekt dennoch die gesamte erste Hälfte des funktionellen Extinktionslernens. Spezifische Gründe für die kurze Extinktionsdauer in der vorliegenden Studie konnten nicht gefunden werden. Andere Studien, die mit ähnlichen Konditionierungsparadigmen (Gesichter als CS und Schrei als US) arbeiteten, zeigten jedoch auch nur sehr kurze Extinktionsphasen. So unterschieden sich die Hautleitfähigkeitsreaktionen von CS+ und CS- bei Abend et al., 2016 beispielsweise nur während der ersten vier Extinktionstrials signifikant voneinander, ähnlich stellte sich die CS+/CS- Differenz der Startle-Amplitude bei Guhn et al., 2014 dar, die in der *sham*-Stimulationsgruppe nur bis einschließlich Extinktionstrials sechs deutlich ausgeprägt war.

Die Stimulationsanordnung dieser Studie zielte darauf ab, den vmPFC möglichst selektiv unter Aussparung dorsal gelegener Hirnareale zu aktivieren, um das frühe Extinktionslernen zu modulieren. Eine nach der Planung und Datenerhebung dieser Studie publizierte Metaanalyse über Extinktionsstudien mit bildgebenden Verfahren zweifelt jedoch die Wichtigkeit des vmPFC für das Extinktionslernen an, vielmehr misst sie weiter dorsal gelegenen Bereichen mehr Bedeutung bei. Diese Metaanalyse betrachtet in ihrer Auswertung jedoch nicht die frühe Extinktion, sondern fasst lediglich Studien über die gesamte bzw. späte Phase des Extinktionslernens zusammen (Fullana et al., 2018). Sollte der vmPFC

während der späten Extinktion nun tatsächlich nur noch eine untergeordnete Rolle spielen, könnte auch die in dieser Arbeit verwendete Stimulationsanordnung für die kurze Dauer der Effekte verantwortlich sein. Falls diese Annahme zutrifft, müssten folglich auch andere Hirnareale in die Stimulation miteinbezogen werden, um eine länger anhaltende Wirkung zu erreichen (siehe auch Kapitel 4.6, S. 94 ff.).

#### **4.5.4 Reaktionsanstieg auf CS-**

Zusätzlich zum beschleunigten Abfall der Reaktion auf den CS+ zeigte sich auch ein Reaktionsanstieg auf den CS-. Dieser betraf nur den ersten Extinktionsregressor und damit die ersten beiden Extinktionstrials, schon während des folgenden Regressors unterschieden sich die Gruppen nicht mehr signifikant voneinander. Bereits in Abend et al., 2016 bewirkte die tDCS eine Erhöhung der Reaktion auf den CS-. In deren Experiment war auffällig, dass durch die Elektrodenanordnung auch dorsomediale Hirnareale von der Stimulation mitbetroffen waren. Diesen Hirnarealen werden u. a. furchtgenerierende und -exprimierende Effekte nachgesagt (Milad et al., 2007). Daher wurde bei der Auswahl der Elektrodenpositionen in der vorliegenden Studie streng darauf geachtet, insbesondere den dorsalen ACC von der Stimulation auszusparen. Trotzdem fiel erneut eine überhöhte Reaktion auf CS- – zumindest zu Beginn der Extinktion – auf. Somit muss die Ursache des Reaktionsanstiegs, wie bereits unter Kapitel 4.3 angesprochen, andere Gründe haben.

*Beeinträchtigung der Sicherheitsinformation des CS-*. Bereits Pavlov beobachtete bei seinen Konditionierungsexperimenten, dass Reize, die nie mit dem US gekoppelt präsentiert wurden, zu einer Inhibition der konditionierten Reaktion führten (Pavlov & Anrep, 1927). Dieses Prinzip wurde von Rescorla weiter untersucht und die negative Kontingenz zwischen Sicherheitssignal und US als wesentlicher Faktor für das Sicherheitslernen erkannt (Rescorla, 1969). Nach dieser Theorie stellt auch jeder CS-, der nie mit einem US gekoppelt wurde, ein Sicherheitssignal dar. Somit fand vermutlich auch in der vorliegenden Studie in der Konditionierungsphase neben der Akquisition der Furchtreaktion auf den CS+ ein Sicherheitslernen auf den CS- statt. Dieses spiegelte sich in fallenden Arousal- und Hautleitfähigkeitswerten und steigender Valenzbewertung des CS- im Verlauf der Akquisition wider. Während der tDCS stieg die Hautleitfähigkeitsreaktion auf den CS- zu Beginn der Extinktion jedoch kurzzeitig wieder an. Vor dem Hintergrund des zuvor erlernten Sicherheitsaspekts des CS- könnte eine mögliche Ursache für diesen initialen Reaktionsanstieg daher ein durch die tDCS ausgelöster Verlust der Sicherheitsinformation des CS- sein. Dieser Verlust der Sicherheitsinformation kann durch verschiedene Mechanismen hervorgerufen worden sein. V. a. die geringe fokale Spezifität der tDCS,

wegen derer in unserer Studie neben dem vmPFC z. B. auch der Hippocampus und die Amygdala sowie weitere nahe gelegene Hirnbereiche durch den fließenden Strom der tDCS erreicht wurden, kann für Nebeneffekte der Stimulation verantwortlich gemacht werden.

Ein möglicher Mechanismus, der zum Verlust der Sicherheitsinformation des CS- geführt haben könnte, ist, dass die Amygdala gleichermaßen während der Präsentation von CS+ und CS- von der tDCS erreicht wurde, jedoch nicht gleichwertig an Extinktion und Sicherheitslernen beteiligt ist. Die Amygdala zeigt v. a. während der Veränderung der Kontingenz zweier Reize, wie z. B. zu Beginn der Extinktionsakquisition, eine verstärkte Aktivierung (Knight et al., 2004). Bei der Präsentation von Sicherheitssignalen ist sie hingegen vermindert aktiviert (Pollak et al., 2010; Schiller, Levy, Niv, LeDoux & Phelps, 2008). Da die Amygdala in dieser Studie nun während der Präsentation des CS+ und CS- in gleichem Ausmaß zur Aktivität angeregt wurde, könnte ihre Aktivität während der Präsentation des Sicherheitssignals daher zu einem Anstieg der Reaktion auf den CS- geführt haben.

Ein weiterer denkbarer Mechanismus könnte die Aussparung des dlPFC von der Stimulation sein. Der dlPFC weist im Gegensatz zur Amygdala eine erhöhte Aktivität während der Präsentation von Sicherheitssignalen im fMRT auf, sodass die Vermutung nahe liegt, dass dieser für die Suppression der Amygdala während des Sicherheitslernens verantwortlich ist (Pollak et al., 2010). Während der dlPFC vom Stromfluss der tDCS in der vorliegenden Studie aufgrund seiner dorsalen Lage nicht erreicht wurde, war der vmPFC als wichtiges Kontrollareal der Extinktion der Hauptzielbereich der Stimulation. Die tDCS erfasste daher Kontrollareale der Extinktion, übte jedoch keine aktivierende Wirkung auf Kontrollareale des Sicherheitslernens aus. Dadurch könnte das Sicherheitslernen gegenüber dem Extinktionslernen in den Hintergrund getreten sein, sodass die Reaktion auf den CS- zu Beginn der Extinktion höher als zuvor ausfiel.

Zudem könnte auch die Modulation des dopaminergen Systems zum Verlust der Sicherheitsinformation des CS- geführt haben. Der Neurotransmitter Dopamin, dessen Wirkung und Sekretion durch tDCS verstärkt werden kann, spielt sowohl für die Extinktion als auch für das Sicherheitslernen eine wichtige Rolle. Dopaminagonisten haben zuträgliche, Dopaminantagonisten jedoch nachteilige Effekte auf die Extinktion (Abraham et al., 2016; Hikind & Maroun, 2008). Die förderliche Wirkung von Dopamin auf die Extinktion spiegelt sich konsistent dazu auch in der höheren Extinktionsleistung von Probanden mit einer stärker Dopamin freisetzenden genetischen Variante des Dopamincarriers DAT1 wider (Raczka et al., 2011). Für den Bereich des Sicherheitslernens scheint Dopamin jedoch gegenteilige Effekte zu haben. So kann beispielsweise eine Blockade des D2-Rezeptors zu einer Verbesserung des Sicherheitslernens führen (Pollak et al., 2008). Denkbar wäre

daher, dass die durch die tDCS potentiell erhöhten Dopaminspiegel zwar der Beschleunigung der Extinktion dienten, gleichzeitig jedoch auch die Verarbeitung der während der Akquisition antrainierten Sicherheitsinformation des CS- störten.

Eine letzte Erklärung für die Beeinträchtigung des Sicherheitslernen wären input-selektive Verarbeitungsmechanismen unter tDCS. So ist es beispielsweise möglich, dass die tDCS vor allem die Prozessierung des emotional stärker behafteten CS+ steigerte, wohingegen die während der Akquisition erlernte Sicherheitsbedeutung des CS- nicht mehr ausreichend verarbeitet wurde und dadurch die Reaktionen auf den CS- wieder anstiegen. Ein an Sicherheits- und Extinktionslernen gleichermaßen beteiligtes Hirnareal, in dem es zur input-selektiven Aktivitätsmodulation gekommen sein könnte, ist der Hippocampus. Dieser vermittelt v. a. kontextspezifische Komponenten des Extinktionslernens (siehe Abschnitt *Die kontextuelle Komponente des Extinktionslernens*, S. 19) und ist ein essentielles Areal für das Erlernen von Sicherheitssignalen. So zeigt sich ein Anstieg des neuronalen Wachstumsfaktors *brain-derived neurotrophic factor* (BDNF) im Gyrus dentatus des Hippocampus bei Mäusen nach Sicherheitslernen, zusätzlich kann das Erlernen von Sicherheitssignalen durch Blockade der hippocampalen Neurogenese mittels Röntgenbestrahlung ausgeschaltet werden (Pollak et al., 2008).

Die Beeinträchtigung der Sicherheitsinformation des CS- durch die tDCS ist somit ein durchaus plausibler Mechanismus, der zur Steigerung der Reaktion auf den CS- geführt haben könnte. Die Effekte der tDCS auf das Sicherheitslernen sollten daher in künftigen Studien genauer untersucht werden.

*Angstgeneralisierungsprozesse.* Neben einer Störung des Sicherheitslernens könnten auch Mechanismen der Angstgeneralisierung für die hohe Reaktion auf den CS- verantwortlich sein. Durch Angstgeneralisierungsprozesse werden auch einem gefürchteten Stimulus ähnelnde Reize als aversiv wahrgenommen (Pavlov & Anrep, 1927). Auf die evolutionäre Schutzbedeutung der Angst bezogen bedeutet dies, dass eine geringere Anzahl an gefährlichen Lernerfahrungen nötig ist, um sinnvolle Abwehrmechanismen bei Kontakt mit gefährlichen Situationen auszuführen. So genügt eine furchtvolle Erfahrung mit einem Löwen, um auch andere große Wildkatzen zu meiden. Bei Patienten mit Angsterkrankungen finden diese Generalisierungsmechanismen allerdings in pathologisch gesteigertem Ausmaß statt, sodass auch dem gefürchteten Stimulus recht unähnliche Reize noch zu einer Furchtreaktion führen (Lissek, 2012). Ebenso ist bei diesen auch die Diskrimination zwischen CS+ und CS- in Konditionierungsparadigmen geringer ausgeprägt (Duits et al., 2015). Im Labor kann man das Ausmaß der Angstgeneralisierung testen, indem man dem CS+ in unterschiedlichem Maße ähnliche Reize, die niemals mit dem US gekoppelt wurden, präsentiert und die Furchtreaktion der Probanden auf diese Reize misst (Lissek et al., 2008). Je flacher hierbei der Reaktionsgradient zwischen den verschiedenen, nach der

Ähnlichkeit zum CS+ geordneten Stimuli ist, desto weniger können diese diskriminiert werden und desto höher ist das Ausmaß der Angstgeneralisierung. Insbesondere Patienten mit PTSD zeigen ein erhöhtes Maß an Angstgeneralisierung und somit auch ähnlichere Reaktionen auf CS+ und CS- in Konditionierungsparadigmen (Jovanovic et al., 2010; Norrholm et al., 2011). Eine MRT-Studie zur Angstgeneralisierung vermutete, dass sich dieselbige nicht nur in flacheren behavioralen Reaktionsgradienten sondern auch in geringeren Unterschieden der Hirnaktivität zwischen der Präsentation von CS+ und CS-widerspiegeln würde. Daher verglichen die Autoren die Hirnaktivität von typischerweise stark generalisierenden Patienten mit PTSD und schwach generalisierenden Kontrollprobanden während der Präsentation verschiedener Generalisierungsreize und konnten ihre Hypothese bestätigen. Bei den PTSD-Patienten waren flachere positive Aktivitätsgradienten in Insula und Corpus caudatum beidseits, dem dorsomedialen PFC, dem rechten inferioren Parietallappen und dem rechten dlPFC auffällig. Geringere negative Aktivitätsgradienten zeigten sie hingegen im ventralen Hippocampus beidseits, dem rechten Caput caudatum und der linken Amygdala (Kaczurkin et al., 2017). Einige dieser Areale, wie die Insula, die Amygdala und der Hippocampus, wurden auch vom Stromfluss der tDCS dieser Studie miterfasst. Da die tDCS während der Präsentation beider CS gleichermaßen lief, wurden sämtliche von der Stimulation erfassten Hirnareale während CS+ und CS- auch gleichermaßen zur Aktivität angeregt. Somit ist eine Abflachung der Hirnaktivitätsgradienten zwischen CS+ und CS-, die zu Angstgeneralisierungseffekten und dem Reaktionsanstieg auf CS- führte, denkbar.

Eine weitere Studie zur Modulation der Extinktion durch tDCS konnten durch kathodale Stimulation des rechten dlPFC zwar keine Verbesserung der Extinktion, jedoch eine verbesserte CS+/CS- Diskrimination sowie eine Verringerung des Vermeidungsverhaltens mit einer positiven Reaktionstendenz auf CS- in der *Approach-Avoidance-Task* feststellen (Ganho-Ávila et al., 2019). Die Autoren schlossen daraus, dass tDCS sich kaum auf die Reaktion auf den CS+ auswirke, dahingegen jedoch insbesondere die Reaktion auf den CS- beeinflussen könnte. Vor Hintergrund des Reaktionsanstiegs auf CS-, der sowohl bei Abend et al., 2016 und der vorliegenden Studie aufgetreten war, interpretierten die Autoren weiterhin, dass anodale tDCS Angstgeneralisierungseffekte verstärke, wohingegen kathodale tDCS diese vermindere. Diese Schlussfolgerung ist jedoch kritisch zu werten. Einerseits führt eine Umkehr der Stromflussrichtung – wie auch die Ergebnisse dieser Studie zeigen – nicht einfach zu gegensätzlichen Effekten, andererseits verwendeten Ganho-Ávila et al., 2019 als Stimulationsziel den rechten dlPFC und nicht den vmPFC.

*Steigerung von sustained fear:* Zusätzlich kann auch ein gesteigertes Maß an *sustained fear* zu Beginn der Extinktion die initial erhöhte Reaktion auf den CS- erklären. *Sustained fear* beschreibt ein Angstgefühl, das im Gegensatz zur *phasic fear* nicht auf einen aktuell

dargebotenen Furchtreiz hin ausgelöst wird, sondern in Erwartung eines möglicherweise auftretenden Angstreizes hin über einen längeren Zeitraum hinweg antizipatorisch bestehen bleibt. Verschiedene Studien konnten bereits zeigen, dass *phasic* und *sustained fear* mit Aktivitäten in unterschiedlichen Hirnbereichen einhergehen. Eine Studie belegt eine erhöhte Aktivierung u. a. im rechten *bed nucleus* der Stria terminalis (BNST) und der Insula beider Hemisphären während einer *sustained fear*-Bedingung bei gesunden Probanden in der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT), wohingegen in der *phasic fear*-Bedingung v. a. eine Aktivierung der Amygdala beobachtet wird (M. J. Herrmann, Boehme et al., 2016). Auch Vergleiche der Hirnaktivität zwischen gesunden Probanden und Patienten mit Panikstörung, die typischerweise eine erhöhte Sensitivität gegenüber unvorhergesehenen Furchtreizen zeigen, unterstützen diese Befunde zum Hirnaktivitätsmuster während *sustained fear*-Phasen. So zeigen Panikpatienten erhöhte Aktivitäten des rechten BNST und der Insula beidseits (Brinkmann et al., 2017). Konsistent dazu weisen auch Spinnenphobiker größere Aktivierungen beider Insulae und des BNST als gesunde Probanden während einer durch Spinnenbilder ausgelösten *sustained fear*-Phase auf (Munsterkotter et al., 2015). In unserer Studie befanden sich sowohl der BNST als auch die Insulae in von der tDCS affektierten Hirnbereichen. Eine tDCS-induzierte Aktivitätsveränderung in diesen Arealen könnte somit das Gesamtausmaß an *sustained fear* erhöht haben.

Für Prozesse der Emotionsregulation und damit auch für die Kontrolle von Angstgefühlen in *sustained fear*-Phasen scheint v. a. der rechte laterale PFC verantwortlich zu sein. Die Aktivität des rechten lateralen PFCs korreliert im fMRT mit der erfolgreichen Herunterregulation von Angstgefühlen während einer durch unvorhersehbare aversive Reize produzierten *sustained fear*-Bedingung; parallel zur Aktivitätssteigerung des rechten lateralen PFCs kommt es auch zu einer Aktivitätsreduktion im rechten vmPFC (Klumpers et al., 2010). Die neuronale Kontrolle der Emotionsregulation scheint somit über eine vom rechten lateralen PFC vermittelte Aktivitätsreduktion des rechten vmPFCs, der u. a. an der Prozessierung von negativen Emotionen beteiligt ist (Sullivan & Szechtman, 1995; Tranel, Bechara & Denburg, 2002), zu funktionieren. Dieser Annahme folgend konnte eine Steigerung der Emotionsregulation während experimentell erzeugter *sustained fear* durch tDCS des rechten inferioren frontalen Gyrus erreicht werden (M. J. Herrmann, Beier et al., 2016). Die hierbei angewendete Anodenposition war der Position der Anode in der vorliegenden Studie bei rechts anodaler Stromflussrichtung sehr ähnlich, sodass auch hier der rechte inferiore frontale Gyrus von der Stimulation erfasst wurde. Falls ein erhöhtes Maß an *sustained fear* den CS- Anstieg bedingt hätte, wäre daher in jedem Fall mit seitendifferenten Stimulationseffekten gerechnet worden. Erwartungsgemäß hätte die Wirkung der *sustained fear* bei rechts anodaler Stimulation durch eine Verbesserung der

Emotionsregulation geringer ausfallen und der Anstieg auf den CS- somit weniger ausgeprägt sein müssen. Derartige Ergebnisse konnten zwar nicht für die frühe Extinktion gefunden werden, jedoch war der gemittelte Reaktionsanstieg auf CS+ und CS- zu Beginn des zweiten Extinktionsblocks bei rechts anodaler Stimulation tatsächlich geringer. Dass die Seitendifferenz in dieser Studie nicht stärker zu Tage getreten ist, könnte daran liegen, dass die Lage der Kathode in der Studie von M. J. Herrmann, Beier et al., 2016 (EEG 10-20-Position FP1) nicht mit der Position der Kathode der vorliegenden Studie übereinstimmte. Die genaue Richtung des Stromflusses durch den rechten inferioren frontalen Gyrus, die mitbestimmt welche Kortexanteile von radialen bzw. tangentialen Strömen erreicht werden, war somit nicht identisch. Die Hinweise sind jedoch nicht ausreichend, um *sustained fear*-Prozesse als sicheren Grund für die Reaktionspeaks auf den CS- anzusehen. Zur endgültigen Klärung dieser Frage müssten die Auswirkungen des rechts anodalen Stimulationsprotokolls dieser Studie auf die Emotionsregulation direkt in einem *sustained fear*-Paradigma getestet werden.

Es sollte in jedem Fall weitere Forschung zu den Ursachen für den Reaktionsanstieg auf den CS- betrieben werden, da dieser ein klinisch relevantes Problem bei der Behandlung von Angstpatienten darstellen kann. Auf Basis gesicherter Erkenntnisse könnte eine Anpassung des tDCS-Protokolls diesen Reaktionsanstieg möglicherweise vermindern und so zur Sicherheit der tDCS-Behandlung beitragen.

## 4.6 Diskussion des vmPFC als Zielareal der Stimulation

Der vmPFC wurde nach gründlicher Literaturanalyse als Zielareal der Stimulation für diese Arbeit gewählt. Verschiedene Studien an Ratten, aber auch bildgebende Studien an Menschen stellen den vmPFC als wichtiges Kontrollareal der Extinktion heraus (siehe Kapitel 1.2.2, S. 17 ff.). Zudem stimulierten auch sämtliche in dieser Arbeit erwähnten Vorstudien zur Modulation der Extinktion durch nicht-invasive Hirnstimulationsverfahren den vmPFC (Abend et al., 2016; van't Wout et al., 2017; van't Wout et al., 2016) oder zumindest den mPFC (Guhn et al., 2014). Die Elektrodenpositionen für diese Arbeit saßen sehr tief, um eine rein ventromediale Aktivierung unter Aussparung dorsomedialer Hirnareale zu gewährleisten. Diese Entscheidung wurde getroffen, um die Stimulation von furchtgenerierenden dorsomedial gelegenen Hirnbereichen zu umgehen und dadurch einen Reaktionsanstieg auf CS-, wie er beispielsweise schon bei Abend et al., 2016 aufgetreten war, zu verhindern. Eine in der Zwischenzeit von Fullana et al., 2018 erschienene Metaanalyse, die bildgebende Studien zur Extinktion zusammenfasst, widerspricht

jedoch der zuvor etablierten Meinung zur Wichtigkeit des vmPFC für das Extinktionslernen. Die Aktivität des vmPFC wird von den Autoren eher als Ausdruck der im Laufe der Extinktion zunehmenden Sicherheitsinformation des CS+ angesehen. Dass der vmPFC bisher oftmals als Schlüsselareal der Extinktion postuliert wurde, liege laut diesen v. a. im Design der Studien mit oftmals ungünstiger Kontrastwahl begründet. Viele der bisherigen Erkenntnisse über die neuronalen Hintergründe der Extinktion beruhen zudem auf tierexperimentellen Studien. Fullana et al., 2018 sehen zwar Parallelen zwischen Ratten und Menschen, gehen jedoch insgesamt von einer breiteren neuronalen Basis des Extinktionslernens bei Menschen aus. Neben dem vmPFC rückt in deren Metaanalyse auch die Bedeutung der Amygdala in den Hintergrund. Dahingegen zeigen sich v. a. andere Hirnareale, wie z. B. der rostr dorsale ACC und der supplementär motorische Kortex, der mediale und dorsolaterale PFC sowie die Insula, das periaqueduktale Grau und Teile der Basalganglien, als bedeutend für das Extinktionslernen (Fullana et al., 2018). Da sich der Reaktionsanstieg auf CS- in der vorliegenden Studie durch die Aussparung dorsomedialer Hirnareale von der Stimulation nicht verhindern ließ, sollte diese Maßnahme nicht stringent weiterverfolgt werden. Dies scheint insbesondere vor dem Hintergrund der metaanalytisch belegten Relevanz der eben genannten, u. a. auch dorsal gelegenen Hirnbereiche für die Extinktion sinnvoll zu sein. Die Aktivierung des vmPFC kann jedoch beruhend auf den Ergebnissen von Guhn et al., 2014 und dieser Studie weiterhin als wichtiges Areal für die Verbesserung der frühen Extinktion gesehen werden. Tatsächlich analysieren Fullana et al., 2018 für den Bereich der Extinktionsakquisition insbesondere Studien, die den gesamten bzw. den späten Extinktionsverlauf untersuchten. Da die Autoren keinen expliziten Wert auf die frühe Extinktion legen und die Stimulation des vmPFC bereits zu Erfolgen während der frühen Extinktion geführt hat, kann man ggf. auch gestaffelte Stimulationsprogramme in Erwägung ziehen. Man könnte mit der Stimulation des vmPFC zur Verbesserung der frühen Extinktion beginnen und sich für das späte Extinktionslernen bzw. die Extinktionskonsolidierung dann beispielsweise auf die von Fullana et al., 2018 herausgestellten Hirnareale konzentrieren.

### **4.7 Zusätzlicher Wirkmechanismus der tDCS über *prediction errors***

Zusätzlich zur intendierten Verbesserung des Extinktionslernens stellt auch die Modulation von *prediction errors* einen möglichen Wirkmechanismus der tDCS während der frühen Extinktion dar. Diese Überlegung basiert darauf, dass neben dem zügigen Reak-

tionsabfall auf CS+ zu Beginn der Extinktion auch die initial überhöhte Reaktion auf den CS- sehr schnell wieder abnahm. Eine reine Verbesserung des Extinktionslernens würde jedoch die Reaktion auf den CS- nicht beeinflussen. Die Extinktion stellt den Prozess des Umlernens der CS-US-Assoziation dar, der CS- wurde hingegen weder während der Akquisition noch während der Extinktion mit dem US gekoppelt präsentiert, sodass während des gesamten Experiments keine Assoziationsveränderung zwischen CS- und US stattfand. Somit müssen andere Mechanismen die Reaktionsveränderung auf den CS- hervorgerufen haben.

Das Prinzip der *prediction errors* geht davon aus, dass Lernen durch die Verletzung von Erwartungen gesteuert wird. Wird also ein aversiver US als Folge auf den CS erwartet und bleibt aus, findet ein Lerneffekt statt. Hieraus geht hervor, dass die Lerneffekte v. a. zu Beginn von Extinktion bzw. Konditionierung am größten sind, da insbesondere hier Erwartung und Outcome der US-Präsentation stark differieren (Niv & Schoenbaum, 2008; Rescorla & Wagner, 1972; Schultz & Dickinson, 2000). *Prediction errors* lassen sich in unterschiedliche Kategorien einteilen. Zum einen unterscheidet man je nach Valenz des erwarteten Outcomes zwischen Belohnungs- und Bestrafungs-*prediction errors*. Zum anderen gliedert man in positive und negative *prediction errors*, je nachdem, ob das Outcome größer oder kleiner als erwartet ausfällt. Im Falle einer Furchtextinktion spricht man daher von einem negativen Bestrafungs-*prediction error*, da es sich um das Ausbleiben einer aversiven Folge handelt.

Je nach Art des *prediction errors* resultiert daraus eine unterschiedliche neuronale Aktivierung. Eine Metaanalyse über fMRT-Studien findet für Belohnungs-*prediction errors* weit verbreitete Aktivitäten im ventralen Striatum, Mittelhirn und dem pregenualen und anteromedialen ACC. Dahingegen korrelieren Bestrafungs-*prediction errors* v. a. mit Aktivitäten in Insula und Habenula, zeigen jedoch auch begrenzte Aktivierungsmuster im linken ventralen Striatum und dem anteromedialen ACC (Garrison, Erdeniz & Done, 2013). Somit sind Teile des ventralen Striatums und der anteromediale ACC während *prediction errors* jeglicher Valenz aktiviert, wohingegen andere Hirnareale eine valenzspezifische Aktivierung zeigen. Eine Literaturrecherche zur Untersuchung der neuronalen Grundlagen von *prediction errors* während der Furchtextinktion bei Menschen stieß auf nur eine Studie: Spoor et al., 2011 finden Assoziationen zwischen *prediction errors* während der Furchtextinktion und Aktivierungen im vmPFC, dlPFC, linken lateralen OFC, mittleren temporalen Gyrus, Gyrus angularis und dem visuellen Kortex im fMRT. Einige dieser von Spoor et al., 2011 identifizierten Hirnareale – insbesondere der vmPFC, der OFC und der mittlere temporale Gyrus – wurden auch vom Stromfluss der tDCS der vorliegenden Studie erfasst und hatten daher das Potential die Wirkung von *prediction errors* zu verstärken.

Darüber hinaus spielt auch der Neurotransmitter Dopamin eine wichtige Rolle für die Prozessierung von *prediction errors*. Dies zeigt die Untersuchung des Zusammenhangs von Belohnungs- und Bestrafungs-*prediction errors* und der Aktivität von dopaminergen Neuronen in der Substantia nigra und im ventralen tegmentalen Areal des Mittelhirns bei Mäusen. Hierbei sind die in den medialen PFC projizierenden Neurone mit Bestrafungs-*prediction errors* assoziiert, während Neurone, deren Ziel die mediale Rinde des (zum ventralen Striatums gehörenden) Nucleus accumbens ist, parallel zu Belohnungs-*prediction errors* aktiviert werden (Lammel, Ion, Roeper & Malenka, 2011). Zusätzlich gibt es auch – konsistent zur Metaanalyse von Garrison et al., 2013 – valenzspezifische Neurone im ventralen Striatum, die während beider Formen der *prediction errors* aktiv sind (Lammel et al., 2011). Diese valenzspezifisch reagierenden Neurone projizieren in die laterale Rinde des Nucleus accumbens. Dazu passend weist eine weitere Studie drei verschiedene Populationen von dopaminergen Neuronen im Mittelhirn nach, die inhibitorische Pausen in ihren Aktivierungsmustern zeigen, deren Dauer mit der Aversivität von parallel präsentierten Stimuli korreliert (Mileykovskiy & Morales, 2011). Die Dauer dieser inhibitorischen Pause unterscheidet sich beispielsweise zwischen der Präsentation von CS+ und CS-. Diese Neurone können somit über ihr Aktivierungsmuster die Valenz eines Reizes kodieren und daher unspezifisch zur Verarbeitung jeglicher Form von *prediction errors* beitragen. Die dopaminergen Systeme im Mittelhirn haben jedoch nicht nur eine wichtige Aufgabe bei der Prozessierung von *prediction errors*, sondern spielen gleichzeitig auch eine entscheidende Rolle für das Extinktionslernen (siehe Abschnitt *Die Rolle des Dopamin während der Extinktion*, S. 20). Bereits Rescorla und Wagner, 1972 maßen *prediction errors* eine überaus wichtige Bedeutung für jegliches Konditionierungs- und Extinktionslernen bei. Somit könnte die dopaminerge Übertragung als gemeinsame Komponente beider Prozesse eine Schlüsselrolle bei der mechanistischen Verknüpfung von *prediction errors* und Konditionierungs- bzw. Extinktionsprozessen spielen. Hinweise dafür sind in verschiedenen Studien zu finden. Beispielsweise treten ähnliche neuronale Aktivitäten im fMRT bei Ausbleiben des US während der Extinktion auf und während eines Belohnungs-*prediction errors* auf. Diese Aktivierungsmuster sind jedoch nur bei Probanden mit einem genetisch vermittelt hohen Dopamin-Release sichtbar (Raczka et al., 2011). Darüber hinaus zeigen Ratten mit läsiertem dorsalen Raphekern eine verlangsamte Extinktion, da die Prozessierung von negativen aversiven *prediction errors* durch diese Läsion behindert wird (Berg, Schoenbaum & McDannald, 2014). Insbesondere die Unterbrechung der Verbindungen zwischen Raphekernen, Amygdalae und dem vIPAG, deren Bedeutung bereits für das prädiktive Furchtlernen herausgestellt wurde (G. P. McNally & Cole, 2006; G. P. McNally, Johansen & Blair, 2011), wird hierfür als verantwortlich angesehen (Berg et al., 2014). Die Autoren nehmen an, dass hierbei v. a.

die Unterbrechung der dichten Verknüpfung zwischen dorsalem Raphekern und ventralem tegmentalem Areal die Verarbeitung der *prediction errors* im dopaminergen System des Mittelhirns stört und dadurch die Extinktion verlangsamt (Berg et al., 2014; Vertes, 1991). Wie bereits im Abschnitt *Wirkmechanismus der tDCS*, S. 25 ff. erwähnt, kann auch tDCS die Dopaminsekretion modulieren. Somit ist denkbar, dass die tDCS durch eine Steigerung der Dopaminsekretion das Extintionslernen und die Verarbeitung von *prediction errors* gleichermaßen verbessert haben könnte. Für das genaue Verständnis der Wirkmechanismen der tDCS während der Extinktion sollte auch dieser Aspekt in künftigen Studien genauer untersucht werden.

## 4.8 Effekte der Stromflussrichtung

Neben der Wirkung der Stimulation an sich sollte auch die Wirkung der Stromflussrichtung erforscht werden. Wegen der mittigen Lage des Zielareals, einer möglichen Lateralität der neuronalen Extinktionsprozessierung und den komplexen Wirkmechanismen der tDCS konnten deren Effekte nicht sicher a priori abgeschätzt werden. Daher wurde erwartet, dass die Stromflussrichtung die Effektivität und das genaue Wirkprofil der tDCS während der frühen Extinktion beeinflussen würde, ohne spezifischere Annahmen zu machen. In den Ergebnissen dieser Studie zeigte die Stromflussrichtung entgegen dieser Erwartungen weder in den subjektiven noch in den objektiven Maßen einen Effekt auf die frühen Extinktionsprozesse, jedoch gab es Hinweise auf Seitendifferenzen während der späten bzw. gesamten Extinktion. Da sich die Hypothese zur Wirkung der Stromflussrichtung explizit auf die frühe Extinktion bezog, reichten diese Befunde nicht aus, um sie anzunehmen. Dennoch soll den Ergebnissen aus der explorativen Analyse der späten Extinktion und der Auswertung der Fragebögen Beachtung geschenkt und diese im Folgenden diskutiert werden, da es bisher noch keinerlei andere Daten zur Richtung des Stromflusses der tDCS während der Extinktion gibt und sie zum genaueren Verständnis der Wirkung der tDCS in dieser Studie beitragen.

Zu Beginn des zweiten Extinktionsblocks war der erneute initiale Anstieg der SCR auf CS+ und CS- bei rechts anodaler *real*-Stimulation für beide Reize geringer als bei links anodaler *real*-Stimulation ausgeprägt, was somit für einen Vorteil der rechts anodalen Stimulationsanordnung sprach. Der einzige weitere Hinweis auf eine Seitendifferenz konnte in den Fragebögen für die State-Angst gefunden werden. Diese sank in der rechts anodal *real*-stimulierten Gruppe über die gesamte Extinktion hinweg in signifikant geringerem, in der links anodal *real*-stimulierten Gruppe hingegen in trendsignifikant höherem Aus-

maß als in den jeweiligen *sham*-Stimulationsgruppen. Der Endwert des STAI-G Form X1 nach der Extinktion war bei den rechts anodal *real*- und *sham*-stimulierten Probanden zudem signifikant höher als bei den links anodal *real*- und *sham*-stimulierten Probanden, obwohl sich die State-Angst vor der Extinktion in allen Gruppen auf einem ähnlichen Level befand. Die Reduktion der selbstberichteten State-Angst während des Extinktionslernens wurde daher durch rechts anodale tDCS vermindert. Dieser zweite Befund würde somit für die Bevorzugung der links anodalen Stimulation sprechen. Mögliche Gründe für diese indifferenten Ergebnisse könnten u. a. in der unterschiedlichen Spezialisierung der beiden Hemisphären, aber auch den mechanistischen Eigenheiten der tDCS liegen.

Für Extinktionsprozesse gibt es unseres Wissens nach bisher noch keine Studien, die sich speziell mit dem Thema der Kortexasymmetrien befassen. Dennoch gibt es einige Belege zu einer asymmetrischen Funktion des Stimulationsziels dieser Studie, des vmPFCs. Beispielweise erhöht eine Depletion von Dopamin im rechten vmPFC die Anfälligkeit für gastrische Ulcera bei Ratten stärker als eine linksseitige bzw. bilaterale Dopamindepletion. Damit scheint ein niedriger Dopaminsatz im rechten vmPFC mit einem erhöhten Stresslevel bzw. schlechterer Stressverarbeitung assoziiert zu sein (Sullivan & Szechtman, 1995). Konsistent dazu war ein geringeres Angstlevel bei Ratten mit einem höheren Dopamin-Turnover im rechten vmPFC assoziiert (Thiel & Schwarting, 2001). Die Verarbeitung von Dopamin im rechten vmPFC scheint somit eine zentrale Bedeutung für die Reduktion von Stress und Angst zu haben. Läsionsstudien zeigen hingegen, dass auch die Zerstörung des rechten vmPFC zu einer Reduktion von Angst und Stress bei Ratten, gemessen an einer verlängerten Aufenthaltszeit auf den offenen Armen einer *elevated plus maze*, führt (Sullivan & Gratton, 2002). Da aktivitätsreduzierende Läsionen des rechten vmPFC nun auch den gleichen Effekt wie eine Steigerung der dopaminergen Verarbeitung im rechten vmPFC aufweisen, liegt die Vermutung nahe, dass Dopamin eine inhibierende Wirkung auf die für Angst und Stress relevanten Neurone des rechten vmPFC hat. Untersuchungen der Unterschiede zwischen rechts- und linksseitigen Läsionen des vmPFC auf das Sozialverhalten, die emotionale Verarbeitung, die Persönlichkeit und die Entscheidungsfindung während der *Iowa gambling task* bei Menschen zeigen, dass gesunde Kontrollprobanden insgesamt vorteilhaftere Entscheidungen treffen und eine höhere antizipatorische Hautleitfähigkeitsreaktion bei riskanten Handlungen haben. Ebenso, nur in etwas abgeschwächter Form, verhält sich auch die Hautleitfähigkeitsreaktion und Entscheidungsfindung der linksseitig läsierten Patienten. Dahingegen zeigen Patienten mit rechtsseitiger vmPFC-Läsion überhaupt keine antizipatorischen Hautleitfähigkeitsreaktionen und treffen meist riskante, nachteilige Entscheidungen, vermutlich da die drohenden Verluste weniger negative Gefühle bei diesen Patienten hervorrufen können. Auch das Sozialverhalten und die emotionale Verarbeitung der rechtsseitig läsierten

Patienten ist stark beeinträchtigt, dahingegen weisen Patienten mit linksseitiger Läsion des vmPFC kaum Einschränkungen oder Abnormalitäten in diesen Bereichen auf (Tranel et al., 2002).

Daraus abgeleitet müsste eine Aktivitätssteigerung des rechten vmPFC nun zu einer einer verstärkten Befürchtung negativer Konsequenzen führen und damit in einer Verschlechterung der Extinktion resultieren. Dahingegen sollte die Aktivitätssteigerung der links-hemisphärischen Anteile des vmPFCs mittels links anodaler Stimulation positivere Effekte auf die Extinktion haben. Konsistent dazu konnte auch eine linksfrontale Unteraktivierung des Gehirns bei Patienten mit Angsterkrankungen metaanalytisch belegt werden (Thibodeau et al., 2006). Somit steht die Lateralisierung des vmPFC vermutlich auch in Zusammenhang mit dem geringeren Abfall der State-Angst, die sich bei rechts anodaler Stimulation gezeigt hatte. Es ist denkbar, dass die stärkere linksfrontale Aktivierung zu einer Suppression der negativen Emotionsverarbeitung des rechten vmPFC geführt hatte und dadurch ein angstreduzierender Effekt eingetreten war. Eine stärkere Verbesserung der Extinktion unter links im Vergleich zu rechts anodaler tDCS konnte in dieser Studie jedoch weder in Valenz- und Arousalbewertungen, noch in der Hautleitfähigkeitsreaktion gefunden werden. Die Vorzüge der links anodalen Stromflussrichtung schienen sich damit auf das im STAI-G Form X1 gemessene subjektive Angsterleben zu beschränken. Dennoch sollte man dieses Ergebnis insbesondere bei der Anwendung dieses tDCS Protokolls bei Angstpatienten beachten, da sich der angstreduzierende Effekt der links anodalen Stromflussrichtung unter der Annahme einer links frontalen Unteraktivierung bei Angstpatienten (vgl. Thibodeau et al., 2006) potenzieren könnte.

Jedoch darf man auch nicht aus den Augen verlieren, dass in dieser Studie nicht nur der vmPFC stimuliert wurde, sondern auch die lateralen Anteile des ventralen PFCs von der Stimulation miterfasst wurden. Wegen der engeren räumlichen Beziehung der lateralen Hirnbereiche zu den Elektroden, weisen diese darüber hinaus vermutlich auch größere Differenzen für die beiden Stromflussrichtungen auf. Bezogen auf den lateralen PFC scheint v. a. die rechte Hemisphäre eine wichtige Rolle für Prozesse der Emotionsregulation zu spielen und dadurch auch der Kontrolle von Angstgefühlen in *sustained fear*-Phasen zu dienen. Dies wurde bereits ausführlich im Abschnitt *Steigerung von sustained fear* beschrieben. Die Wichtigkeit des rechten lateralen PFC bei der Emotionsregulation und Kontrolle von Angstgefühlen spricht nun wiederum dafür, dass eine rechts anodale Stimulationsanordnung vorteilhafter wäre. Eine gesteigerte Angstkontrolle unter *sustained fear* würde zudem gut zum geringeren Anstieg auf CS+ und CS- zu Beginn des zweiten Extinktionsblocks bei rechts anodaler Stimulation passen. Inwiefern nun die positiven Eigenschaften der rechts anodalen Stimulation diejenigen der links anodalen Stimulation überwiegen, muss je nach Therapieziel für den Einzelfall entschieden werden. Dass

die Reduktion der State-Angst während der Extinktion unter rechts anodaler tDCS geringer ausfiel, hat jedoch auch klinische Relevanz, da sich dies negativ auf Patienten mit Angsterkrankung auswirken könnte. Die Erprobung von rechts anodaler Stimulation an Angstpatienten sollte daher mit erhöhter Vorsicht durchgeführt werden.

Da die Wirkung der tDCS zusätzlich auch nicht nur auf die unter den Elektroden liegenden Hirnbereiche beschränkt ist, sondern sogar der Großteil der Ströme in tangentialer Richtung fließt und damit je nach Ausrichtung der neuronalen Achsen v. a. kortikokortikale Verbindungen moduliert, kann als Resultat einer links bzw. rechts anodalen tDCS auch nicht per se eine links- bzw. rechtshemisphärische Aktivierung und gegenseitige Deaktivierung angenommen werden (Rahman et al., 2013). Darüber hinaus ist als weiterer möglicher Wirkmechanismus der tDCS auch eine Veränderung der dopaminergen Neurotransmission bekannt (siehe Abschnitt *Wirkmechanismus der tDCS*, S. 25 ff.). Diese spielt eine wichtige Rolle für die Extinktion, ist aber auch, wie eben erwähnt, an der Aktivitätsmodulation des rechten vmPFC beteiligt. Es ist daher nicht unwahrscheinlich, dass die Wirkung der tDCS in dieser Studie zumindest zum Teil über die Modulation des dopaminergen Systems stattgefunden hat. Der Anstoß der Dopaminsekretion kann jedoch nicht auf die Stimulation einer bestimmten Hemisphäre beschränkt werden, somit verschwimmt die Annahme der rein anodalen Aktivierung eines Hirnbereichs zunehmend. Dennoch zeigten sich die oben dargelegten Effekte der Stromflussrichtung in den Daten dieser Studie. Wegen der distinkten Vor- und Nachteile kann jedoch keine generelle Empfehlung für die Anwendung einer der beiden Stromflussrichtungen gegeben werden. Die Vorzüge der beiden Stromflussrichtungen müssen je Einzelfall abgewogen werden. Die Entscheidung sollte sich auch an den gewünschten Stimulationseffekten und den Eigenschaften der stimulierten Probanden orientieren.

## 4.9 Nebenwirkungen und Verblindung der tDCS

Insgesamt berichteten 40.15 % der Probanden, dass Nebenwirkungen während der Stimulation aufgetreten waren. Mit 30.13 % wurde als häufigste Nebenwirkung ein Kribbeln unter den Elektroden genannt. In anderen Studien berichteten ca. 70 % der Probanden über derartige Kribbelgefühle (Gandiga et al., 2006; Poreisz et al., 2007), sodass die Stimulation in dieser Studie vergleichsweise besser vertragen wurde. Weitere häufige Nebenwirkungen waren Müdigkeit, Brennen bzw. Stechen, Wärme, leichte Kopfschmerzen und Schwindel beim Abschalten, doch auch diese traten seltener als in anderen Studien auf (z. B. Poreisz et al., 2007).

Sämtliche Nebenwirkungen kamen in dieser Studie – ähnlich wie in anderen tDCS-Studien – bei *real*- und *sham*-Stimulation, ebenso wie bei rechts und links anodaler Stimulation gleich häufig vor (Gandiga et al., 2006). Dies könnte damit zusammenhängen, dass meist nicht die Stimulation selbst, sondern v. a. das Hochfahren des Stroms zu Beginn der Stimulation wahrgenommen wird (Nitsche, Liebetanz et al., 2003; Poreisz et al., 2007). Zur Verbesserung der Verblindung wurde auch in dieser Studie der Strom in den *sham*-Stimulationsgruppen initial kurz hochgefahren und im Anschluss wieder abgeschaltet. Dennoch schätzten 70.24 % der Probanden ihre Gruppenzugehörigkeit korrekt ein. Diese Rate lag damit weitaus höher als in anderen Studien (16.7 % bei Poreisz et al., 2007, 0.0 % bei Gandiga et al., 2006). Die Elektroden in der vorliegenden Studie wurden über einem sehr sensitiven Hautareal im Gesicht nahe der Augen appliziert. In den Studien von Poreisz et al., 2007 und Gandiga et al., 2006 lagen die Anoden, an denen typischerweise das stärkste Kribbelgefühl auftritt, hingegen auf der behaarten Kopfhaut. Das Ausmaß der Hautsensitivität im Bereich des Stimulationsareals scheint somit den Verblindungserfolg der tDCS deutlich zu beeinflussen.

Daraus lässt sich jedoch auch ableiten, dass der Grund für die geringe Angabe von Nebenwirkungen in der vorliegenden Studie vermutlich nicht deren selteneres Auftreten, sondern eher deren Erfassung durch offene Fragetechniken anstelle einer Multiple-Choice-Auswahl war. Dennoch ist es erfreulich, dass die tDCS auch auf sensitiven Hautstellen keine schweren Nebenwirkungen zeigte.

### 4.10 Limitationen

*Stichprobengröße.* Die finale Stichprobengröße scheint mit 84 Probanden insgesamt zwar ausreichend groß zu sein, durch die Aufteilung der Probanden auf die vier experimentellen Bedingungen war die Größe der einzelnen Gruppen im Endeffekt dennoch eher gering. Darüber hinaus mussten 30 % der eingangs untersuchten Probanden wegen insuffizienter Konditionierung von der Analyse ausgeschlossen werden. Die Ausschlussraten in anderen Studien, die ähnliche Kriterien für die Definition von erfolgreichem Konditionierungslernen verwendeten, variieren. Eine Literaturrecherche ergab Ausschlussraten von 14 % (Asthana et al., 2013) bis 20 % (Phelps, Delgado, Nearing & LeDoux, 2004; van't Wout et al., 2017). Lonsdorf et al., 2017 berichtete in ihrem Review, dass performancebasierte Ausschlusskriterien in Konditionierungsstudien leicht zu Ausschlussraten über 50 % führen können. Der Anteil der exkludierten Probanden unserer Studie bewegt sich verglichen mit diesen Angaben noch in einem angemessenen Rahmen.

*Zeitliche Abfolge des Experiments.* Die Stimulation in dieser Studie fand direkt im Anschluss an die Akquisition statt, sodass sie erfolgte, bevor die Konsolidierung der Akquisition abgeschlossen war. Daher wäre es möglich, dass die tDCS auch Prozesse der Furchtkonsolidierung störte und es dadurch zu einer geringeren Furchtexpression während der frühen Extinktion kam. Eine Studie konnte bereits eine Verschlechterung der Furchtkonsolidierung durch kathodale tDCS des linken dlPFC belegen (Asthana et al., 2013). Dieses Hirnareal wurde im Rahmen der vorliegenden Studie jedoch nicht vom Stromfluss der Stimulation tangiert. Dennoch spielen auch andere Hirnareale, wie die Amygdala, die Insula und der parahippocampale Kortex, ebenso wie auch die Veränderung der funktionellen Verbindung zwischen Amygdala und vmPFC eine wichtige Rolle für die Furchtkonsolidierung (Feng, Feng, Chen & Lei, 2014). Die Affektion dieser Area- le könnte daher die Furchtkonsolidierung in dieser Studie moduliert haben.

Ein weiterer Kritikpunkt an der zeitlichen Nähe zwischen Akquisition, Stimulation und Extinktion sind relativ neue Erkenntnisse darüber, dass sich die der Extinktion zugrundeliegenden Mechanismen je nach Zeitpunkt der Extinktion unterscheiden können. Es gibt Evidenzen dafür, dass bei Extinktionsprozessen, die noch vor der Konsolidierung der Akquisition stattfinden, auch die Löschung der konditionierten Reaktion eine Rolle spielt. Bei späteren Extinktionsvorgängen steht hingegen eher die Neuausbildung neuronaler Verknüpfungen zur Inhibition der konditionierten Reaktion im Vordergrund (Myers, Ressler & Davis, 2006). Die Studienlage hierzu ist allerdings noch sehr inkonsistent und die Erkenntnisse konnten nicht komplett repliziert werden (Herry et al., 2010; Lueken U., 2012).

Um in jedem Falle die Wirkung der Stimulation auf die Furchtkonsolidierung auszuschließen und sicherzustellen, dass es sich bei der Extinktion nicht um Löschungsvorgänge handelte, wäre es nötig, die Stimulationsanordnung dieser Studie in einem mehrtägigen Paradigma mit Habituation und Akquisition an einem Tag und Stimulation und Extinktion an einem zweiten Tag zu testen, wie es z. B. bei Abend et al., 2016 der Fall war.

*Verbessertes Extinktionslernen oder Suppression von Furchtreaktionen?* Das Hauptstimulationsziel dieser Studie, der vmPFC, spielt eine wichtige Rolle für Extinktionslernen, -konsolidierung und -recall (siehe Kapitel 1.2, S. 16 ff.), ist jedoch zugleich in die Suppression von Furchtreaktionen involviert. Verschiedene Studien zeigen, dass die Stimulation des vmPFC bei Ratten zu einer Verringerung von konditionierten Furchtreaktionen während der Extinktion führt (Milad & Quirk, 2002; Vidal-Gonzalez et al., 2006). Bei den Mechanismen, die zur Reduktion der Furchtreaktionen in diesen Studien geführt hatten, könnte es sich nun einerseits um eine simple Furchtsuppression handeln, andererseits jedoch auch um extinktionsfördernde Lernprozesse. Ebenso kann auch nicht sicher festgestellt werden, ob im Hintergrund der tDCS-Effekte dieser Studie nun Prozesse der Furcht-

suppression oder der Extinktion standen. Zur besseren Differenzierung dieser beiden Mechanismen hätte beispielsweise ein Extinktionsrecall-Test beitragen können. Der Extinktionsrecall wäre hierbei nur beeinflusst worden, wenn die tDCS über eine Verbesserung des Extinktionslernens und nicht über die Suppression von Furchtreaktionen gewirkt hätte. Somit wäre dies ein weiterer Grund, das in dieser Studie verwendete tDCS-Protokoll in einem mehrtägigen Paradigma mit implementiertem Extinktionsrecall zu replizieren.

*Extinktionsrecall.* Im Rahmen dieser Studie wurde auf die Untersuchung des Extinktionsrecalls verzichtet. Daher kann anhand der Ergebnisse keine Aussage darüber gemacht werden, ob die tDCS-Effekte eine längerfristige positive Wirkung auf die Extinktion haben. Die Anwendung der tDCS zur Modulation von Expositionstherapien wäre jedoch nur sinnvoll, wenn deren Effekt zwischen den einzelnen Therapiesitzungen aufrechterhalten würde. Daher sind die Implikationen, die aus den Ergebnissen dieser Studie zur Bedeutung der tDCS für deren klinische Anwendung im Bereich der Expositionstherapie gezogen werden können, limitiert. Für fundiertere Aussagen müsste das tDCS-Protokoll in einem mehrtägigen Paradigma mit Extinktionsrecall-Test an einem separaten Tag getestet werden (vgl. Abend et al., 2016; van't Wout et al., 2017; van't Wout et al., 2016).

### 4.11 Fazit und Ausblick

Insgesamt konnte diese Studie belegen, dass das frühe Extinktionslernen durch tDCS des vmPFC unter Aussparung der Stimulation dorsomedialer Hirnareale mittels tiefsitzender bitemporaler Elektrodenanordnung verbessert werden kann. Der Effekt spiegelte sich in den Maßen der elektrodermalen Aktivität in einem stärkeren Abfall der CS+/CS- Diskrimination und einem beschleunigten Reaktionsverlust auf CS+ unter tDCS wider. Die subjektiven Bewertungen zeigten sich hingegen unbeeinflusst von der tDCS.

Zusätzlich trat als wichtiger, unerwarteter Nebeneffekt ein kurzer initialer Reaktionsanstieg auf den CS- zu Beginn des ersten und zweiten Extinktionsblocks auf. Die Erhöhung der Reaktion auf den CS- war einerseits mitverantwortlich für den stärkeren Verlust der CS+/CS- Diskrimination unter tDCS, kann sich andererseits jedoch auch negativ auf die stimulierten Personen – insbesondere in Kombination mit Angsterkrankungen – auswirken. Dieser Nebeneffekt stellt daher eine wichtige Limitation des Hauptergebnisses dar und sollte in künftigen Studien genauer evaluiert werden. Als mögliche Ursachen für den Reaktionsanstieg auf den CS- wurden in dieser Arbeit eine Störung des Sicherheitslernens, Angstgeneralisierungseffekte und ein erhöhtes Maß an *sustained fear* diskutiert. Die stringente Aussparung dorsomedialer furchtgenerierender Hirnareale von der Stimula-

tion konnte diesen bereits in vorherigen Studien aufgetretenen Nebeneffekt (vgl. Abend et al., 2016) nicht verhindern und sollte daher nicht unbedingt weiter verfolgt werden. Dies ist insbesondere auch im Hinblick auf in der Zwischenzeit veröffentlichte metaanalytische Ergebnisse zur Relevanz weiter dorsal gelegener Hirnareale für zumindest die späte Phase des Extinktionslernens sinnvoll (Fullana et al., 2018). Weitergehende Forschung zum Hintergrund des Reaktionsanstiegs auf CS- könnte Implikationen für die Modulation der Stimulationsanordnung liefern und damit die Sicherheit des tDCS-Protokolls auch für Angstpatienten erhöhen.

Die Stromflussrichtung zeigte während der frühen Extinktion keine Effekte, hatte jedoch distinkte Vor- und Nachteile während der späten bzw. gesamten Extinktion. Vorteilhaft an der rechts anodalen im Vergleich zur links anodalen Stimulation war ein geringerer gemittelter Reaktionsanstieg auf CS+ und CS- zu Beginn des zweiten Extinktionsblocks. Dieser Effekt könnte u. a. auf einer Verbesserung der Emotionsregulation durch Stimulation des rechten dlPFC beruhen (M. J. Herrmann, Beier et al., 2016; Klumpers et al., 2010). Als nachteilig an der rechts anodalen Stimulation erwies sich jedoch, dass die Reduktion der State-Angst während der Extinktion unter rechts anodaler tDCS geringer ausfiel. Bei Angstpatienten gibt es Hinweise auf eine Unteraktivierung des linken Frontalkortex (Thibodeau et al., 2006), sodass sich die angstreduzierenden Effekte der links anodalen tDCS bei Angstpatienten potenzieren könnten. Um genaue Aussagen über die Wirkung der Stromflussrichtung machen zu können, ist jedoch noch weitere Forschung nötig. Aus den Ergebnissen dieser Studie kann nur geschlossen werden, dass die Entscheidung für eine Stromflussrichtung je nach gewünschten Effekten und Angstaussmaß der stimulierten Probanden im Einzelfall abgewogen werden sollte.

Unerwarteterweise verbesserte die tDCS nur die ersten beiden Trials der Extinktion, was funktionell gesehen jedoch der gesamten ersten Hälfte der Extinktion entsprach. Die Effekte waren dennoch kürzer als erwartet. Als langfristiger Nutzen dieser Studie war angedacht die extinktionsfördernde Wirkung der Stimulation zur Verbesserung von Expositionstherapien bei Angstpatienten zu verwenden. Konditionierte Furchtreaktionen bei Angstpatienten sind jedoch resistenter gegen Extinktion als diejenigen gesunder Probanden, sodass sich Extinktionsprozesse bei Angstpatienten auch im Labor als schwieriger und langwieriger darstellen (Rabinak, Mori, Lyons, Milad & Phan, 2017). Aus diesem Grund und da die meisten Angsterkrankungen mit einem typischen Vermeidungsverhalten gegenüber der gefürchteten Stimuli einhergehen, welches zur Aufrechterhaltung und Stabilisierung der Angst führt (Mowrer, 1960), sind zur erfolgreichen Therapie von Angsterkrankungen längere und auch mehrere Expositionssitzungen nötig. Um zu testen, ob sich der Effekt der tDCS bei prolongierten Extinktionsprozessen nun proportional zur Länge der Extinktion auch auf die gesamte erste Extinktionshälfte auswirkt oder nur die

ersten beiden Stimuluspräsentationen umfassen würde, wäre es sinnvoll das in dieser Studie getestete tDCS-Protokoll auch bei Angstpatienten – entweder im Laborsetting oder auch parallel zu Expositionssitzungen – zu testen. Falls die Effekte nicht ausreichend lang anhalten, könnten auch gestaffelte Stimulationsprogramme als mögliche Lösung in Erwägung gezogen werden, die mit der Stimulation des vmPFC für die frühe Extinktion beginnen und sich im Anschluss auf andere, für spätere Extinktionsprozesse wichtigere Areale konzentrieren. Darüber hinaus muss zur Abschätzung der langfristigen Effekte der tDCS in jedem Fall auch die Beeinflussung des Extinktionsrecalls – bezogen auf die Exposition also eines länger anhaltenden Effekts über mehrere Expositionssitzungen hinweg – untersucht werden.

Falls das tDCS-Protokoll auf Basis der Erkenntnisse weiterer Studien verfeinert werden kann und künftige Testungen an Angstpatienten zu Erfolgen führen würden, könnte die tDCS des vmPFC als günstiges und leicht anwendbares Add-On zu Expositionstherapien bei Patienten mit bisher therapieresistenten oder rezidivierenden Angsterkrankungen eingesetzt werden.

## Literatur

- Abend, R., Jalon, I., Gurevitch, G., Sar-El, R., Shechner, T., Pine, D. S., ... Bar-Haim, Y. (2016). Modulation of fear extinction processes using transcranial electrical stimulation. *Transl Psychiatry*, 6(10), e913.
- Abraham, A. D., Neve, K. A. & Lattal, K. M. (2016). Activation of D1/5 Dopamine Receptors: A Common Mechanism for Enhancing Extinction of Fear and Reward-Seeking Behaviors. *Neuropsychopharmacology*, 41(8), 2072–81.
- Agarwal, S. M., Bose, A., Shivakumar, V., Narayanaswamy, J. C., Chhabra, H., Kalmady, S. V., ... Gangadhar, B. N. (2016). Impact of antipsychotic medication on transcranial direct current stimulation (tDCS) effects in schizophrenia patients. *Psychiatry Res*, 235, 97–103.
- Alam, M., Truong, D. Q., Khadka, N. & Bikson, M. (2016). Spatial and polarity precision of concentric high-definition transcranial direct current stimulation (HD-tDCS). *Phys Med Biol*, 61(12), 4506–21.
- Alonso, J., Lepine, J. P. & Committee, E. S. S. (2007). Overview of key data from the European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMeD). *J Clin Psychiatry*, 68 Suppl 2, 3–9.
- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 5th. Washington, DC.
- Anand, S. & Hotson, J. (2002). Transcranial magnetic stimulation: neurophysiological applications and safety. *Brain Cogn*, 50(3), 366–86.
- Asthana, M., Nueckel, K., Muhlberger, A., Neueder, D., Polak, T., Domschke, K., ... Herrmann, M. J. (2013). Effects of transcranial direct current stimulation on consolidation of fear memory. *Front Psychiatry*, 4, 107.
- Atlas, L. Y., Doll, B. B., Li, J., Daw, N. D. & Phelps, E. A. (2016). Instructed knowledge shapes feedback-driven aversive learning in striatum and orbitofrontal cortex, but not the amygdala. *Elife*, 5.
- Bach, D. R. (2014). A head-to-head comparison of SCRalyze and Ledalab, two model-based methods for skin conductance analysis. *Biol Psychol*, 103, 63–8.
- Bach, D. R., Daunizeau, J., Friston, K. J. & Dolan, R. J. (2010). Dynamic causal modeling of anticipatory skin conductance responses. *Biol Psychol*, 85(1), 163–70.
- Bach, D. R., Flandin, G., Friston, K. J. & Dolan, R. J. (2009). Time-series analysis for rapid event-related skin conductance responses. *J Neurosci Methods*, 184(2), 224–34.
- Bach, D. R., Friston, K. J. & Dolan, R. J. (2013). An improved algorithm for model-based analysis of evoked skin conductance responses. *Biol Psychol*, 94(3), 490–7.

- Baeyens, F., Eelen, P. & Bergh, O. v. d. (1990). Contingency awareness in evaluative conditioning: A case for unaware affective-evaluative learning. *Cognition and Emotion*, 4(1), 3–18.
- Bajbouj, M. & Padberg, F. (2014). A perfect match: noninvasive brain stimulation and psychotherapy. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 264 Suppl 1, S27–33.
- Ballinger, G. A. (2004). Using generalized estimating equations for longitudinal data analysis. *Organizational Research Methods*, 7(2), 127–150.
- Bandelow, B., Wiltink, J., Alpers, G., Benecke, C., Deckert, J., Eckhardt-Henn, A., ... Beutel, M. (2014). *Deutsche S3-Leitlinie Behandlung von Angststörungen*. APK u. a.
- Bandura, A., Ross, D. & Ross, S. A. (1961). Transmission of aggression through imitation of aggressive models. *J Abnorm Soc Psychol*, 63, 575–82.
- Barlow, D. H. (1988). *Anxiety and its Disorders - The Nature and Treatment of Anxiety Disorders*. New York: The Guilford Press.
- Beaugard, M. (2014). Functional neuroimaging studies of the effects of psychotherapy. *Dialogues Clin Neurosci*, 16(1), 75–81.
- Beck, J. G., Ohtake, P. J. & Shipherd, J. C. (1999). Exaggerated anxiety is not unique to CO<sub>2</sub> in panic disorder: a comparison of hypercapnic and hypoxic challenges. *J Abnorm Psychol*, 108(3), 473–82.
- Ben-Shakhar, G. (1985). Standardization within individuals: a simple method to neutralize individual differences in skin conductance. *Psychophysiology*, 22(3), 292–9.
- Benedek, M. & Kaernbach, C. (2010). A continuous measure of phasic electrodermal activity. *J Neurosci Methods*, 190(1), 80–91.
- Benitez, C. I., Shea, M. T., Raffa, S., Rende, R., Dyck, I. R., Ramsawh, H. J., ... Keller, M. B. (2009). Anxiety sensitivity as a predictor of the clinical course of panic disorder: a 1-year follow-up study. *Depress Anxiety*, 26(4), 335–42.
- Berg, B. A., Schoenbaum, G. & McDannald, M. A. (2014). The dorsal raphe nucleus is integral to negative prediction errors in Pavlovian fear. *Eur J Neurosci*, 40(7), 3096–101.
- Berlim, M. T. & Van Den Eynde, F. (2014). Repetitive transcranial magnetic stimulation over the dorsolateral prefrontal cortex for treating posttraumatic stress disorder: an exploratory meta-analysis of randomized, double-blind and sham-controlled trials. *Can J Psychiatry*, 59(9), 487–96.
- Bestmann, S., de Berker, A. O. & Bonaiuto, J. (2015). Understanding the behavioural consequences of noninvasive brain stimulation. *Trends Cogn Sci*, 19(1), 13–20.

- Bikson, M., Inoue, M., Akiyama, H., Deans, J. K., Fox, J. E., Miyakawa, H. & Jefferys, J. G. (2004). Effects of uniform extracellular DC electric fields on excitability in rat hippocampal slices in vitro. *J Physiol*, 557(Pt 1), 175–90.
- Bikson, M., Name, A. & Rahman, A. (2013). Origins of specificity during tDCS: anatomical, activity-selective, and input-bias mechanisms. *Front Hum Neurosci*, 7, 688.
- BioSemi B.V. (2016). BioSemi. Zugriff 16. Juni 2017 unter <https://www.biosemi.com/download.htm>
- Birbaumer, N. & Schmitd, R. F. (2006). Emotionen. In *Biologische Psychologie* (S. 689–726)
- Boucsein, W., Fowles, D. C., Grimnes, S., Ben-Shakhar, G., roth, W. T., Dawson, M. E., ... Society for Psychophysiological Research Ad Hoc Committee on Electrodermal, M. (2012). Publication recommendations for electrodermal measurements. *Psychophysiology*, 49(8), 1017–34.
- Bouton, M. E. (2002). Context, ambiguity, and unlearning: sources of relapse after behavioral extinction. *Biol Psychiatry*, 52(10), 976–86.
- Bradley, M. M. & Lang, P. J. (1999). International affective digitized sounds (IADS): Stimuli, instruction manual and affective ratings (Tech. Rep. No. B-2) Gainesville, FL: The Center for Research in Psychophysiology, University of Florida.
- Breyer, B. & Bluemke, M. (2016). *Deutsche Version der Positive and Negative Affect Schedule PANAS (GESIS Panel)*.
- Brinkmann, L., Buff, C., Feldker, K., Tupak, S. V., Becker, M. P. I., Herrmann, M. J. & Straube, T. (2017). Distinct phasic and sustained brain responses and connectivity of amygdala and bed nucleus of the stria terminalis during threat anticipation in panic disorder. *Psychol Med*, 1–14.
- Broeder, S., Nackaerts, E., Heremans, E., Vervoort, G., Meesen, R., Verheyden, G. & Nieuwboer, A. (2015). Transcranial direct current stimulation in Parkinson's disease: Neurophysiological mechanisms and behavioral effects. *Neurosci Biobehav Rev*, 57, 105–17.
- Bruce, S. E., Yonkers, K. A., Otto, M. W., Eisen, J. L., Weisberg, R. B., Pagano, M., ... Keller, M. B. (2005). Influence of psychiatric comorbidity on recovery and recurrence in generalized anxiety disorder, social phobia, and panic disorder: a 12-year prospective study. *Am J Psychiatry*, 162(6), 1179–87.
- Burgos-Robles, A., Vidal-Gonzalez, I., Santini, E. & Quirk, G. J. (2007). Consolidation of fear extinction requires NMDA receptor-dependent bursting in the ventromedial prefrontal cortex. *Neuron*, 53(6), 871–80.
- Carlson, N. R. (2010). *Physiology of behaviour*. Pearson International Edition. Boston: Allyn & Bacon.

- Chhatwal, J. P., Myers, K. M., Ressler, K. J. & Davis, M. (2005). Regulation of gephyrin and GABAA receptor binding within the amygdala after fear acquisition and extinction. *J Neurosci*, 25(2), 502–6.
- Clark, D. M. (1986). A cognitive approach to panic. *Behav Res Ther*, 24(4), 461–70.
- Cohen, J. (1988). The Effect Size:  $r$ . In *Statistical power analysis for the behavioral sciences* (S. 77–83). Hillsdale: Lawrence Erlbaum Associates.
- Corcoran, K. A., Desmond, T. J., Frey, K. A. & Maren, S. (2005). Hippocampal inactivation disrupts the acquisition and contextual encoding of fear extinction. *J Neurosci*, 25(39), 8978–87.
- Corcoran, K. A. & Maren, S. (2001). Hippocampal inactivation disrupts contextual retrieval of fear memory after extinction. *J Neurosci*, 21(5), 1720–6.
- DaSilva, A. F., Truong, D. Q., DosSantos, M. F., Toback, R. L., Datta, A. & Bikson, M. (2015). State-of-art neuroanatomical target analysis of high-definition and conventional tDCS montages used for migraine and pain control. *Front Neuroanat*, 9, 89.
- Datta, A., Bansal, V., Diaz, J., Patel, J., Reato, D. & Bikson, M. (2009). Gyri-precise head model of transcranial direct current stimulation: improved spatial focality using a ring electrode versus conventional rectangular pad. *Brain Stimul*, 2(4), 201–7, 207 e1.
- DGPPN, BÄK, KBV, AWMF, AkdÄ, BPTK, ... für die Leitliniengruppe Unipolare Depression (Hrsg.), D. (2015). *S3-Leitlinie/Nationale VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression - Langfassung, 2. Auflage, Version 1*.
- Duits, P., Cath, D. C., Lissek, S., Hox, J. J., Hamm, A. O., Engelhard, I. M., ... Baas, J. M. (2015). Updated meta-analysis of classical fear conditioning in the anxiety disorders. *Depress Anxiety*, 32(4), 239–53.
- Edwards, D., Cortes, M., Datta, A., Minhas, P., Wassermann, E. M. & Bikson, M. (2013). Physiological and modeling evidence for focal transcranial electrical brain stimulation in humans: a basis for high-definition tDCS. *Neuroimage*, 74, 266–75.
- Eldith. (2008). *DC-STIMULATOR (PLUS-Version) Bedienungsanleitung, Version 1.5.2*. neuroCare Group GmbH.
- Faul, F., Erdfelder, E., Lang, A. G. & Buchner, A. (2007). G\*Power 3: A flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. *Behavior Research Methods*, 39(2), 175–191.
- Feng, P., Feng, T., Chen, Z. & Lei, X. (2014). Memory consolidation of fear conditioning: bi-stable amygdala connectivity with dorsal anterior cingulate and medial prefrontal cortex. *Soc Cogn Affect Neurosci*, 9(11), 1730–7.

- Field, A. (2009). Theory of analysing categorical data. In *Discovering Statistics Using SPSS (and sex drugs and rock'n'roll)* (S. 687–691). London: SAGE Publications Ltd.
- Fullana, M. A., Albajes-Eizagirre, A., Soriano-Mas, C., Vervliet, B., Cardoner, N., Benet, O., ... Harrison, B. J. (2018). Fear extinction in the human brain: A meta-analysis of fMRI studies in healthy participants. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 88, 16–25
- Furini, C. R. G., Behling, J. A. K., Zinn, C. G., Zanini, M. L., Assis Brasil, E., Pereira, L. D., ... de Carvalho Myskiw, J. (2017). Extinction memory is facilitated by methylphenidate and regulated by dopamine and noradrenaline receptors. *Behav Brain Res*, 326, 303–306.
- Gandiga, P. C., Hummel, F. C. & Cohen, L. G. (2006). Transcranial DC stimulation (tDCS): a tool for double-blind sham-controlled clinical studies in brain stimulation. *Clin Neurophysiol*, 117(4), 845–50.
- Ganho-Ávila, A., Gonçalves, Ó. F., Guiomar, R., Boggio, P. S., Asthana, M. K., Kryptos, A. & Almeida, J. (2019). The effect of cathodal tDCS on fear extinction: A cross-measures study. *PLOS ONE*, 14(9), 1–22
- Garrison, J., Erdeniz, B. & Done, J. (2013). Prediction error in reinforcement learning: a meta-analysis of neuroimaging studies. *Neurosci Biobehav Rev*, 37(7), 1297–310.
- Gerull, F. C. & Rapee, R. M. (2002). Mother knows best: effects of maternal modelling on the acquisition of fear and avoidance behaviour in toddlers. *Behav Res Ther*, 40(3), 279–87.
- GESIS. (2018). Deutsche Version des Positive and Negative Affect Schedule (GESIS-Panel). Zugriff 31. März 2018 unter [https://zis.gesis.org/skala/Breyer-Bluemke-Deutsche-Version-der-Positive-and-Negative-Affect-Schedule-PANAS-\(GESIS-Panel\)](https://zis.gesis.org/skala/Breyer-Bluemke-Deutsche-Version-der-Positive-and-Negative-Affect-Schedule-PANAS-(GESIS-Panel))
- Giustino, T. F., Fitzgerald, P. J. & Maren, S. (2016). Fear Expression Suppresses Medial Prefrontal Cortical Firing in Rats. *PLoS One*, 11(10), e0165256.
- Gorman, J. M., Kent, J. M., Sullivan, G. M. & Coplan, J. D. (2000). Neuroanatomical hypothesis of panic disorder, revised. *Am J Psychiatry*, 157(4), 493–505.
- Gottfried, J. A. & Dolan, R. J. (2004). Human orbitofrontal cortex mediates extinction learning while accessing conditioned representations of value. *Nat Neurosci*, 7(10), 1144–52.
- Gould, R. A., Buckminster, S., Pollack, M. H., Otto, M. W. & Yap, L. (1997). Cognitive-behavioral and pharmacological treatment for social phobia: A meta-analysis. *Clinical Psychology-Science and Practice*, 4(4), 291–306.

- Graham, B. M., Ash, C. & Den, M. L. (2017). High endogenous estradiol is associated with enhanced cognitive emotion regulation of physiological conditioned fear responses in women. *Psychoneuroendocrinology*, *80*, 7–14.
- Graubner, B. (2013). *ICD-10-GM 2014 Systematisches Verzeichnis*. Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme 11. Revision - German Modification Version 2014. Deutscher Ärzteverlag.
- Grillon, C., Ameli, R., Merikangas, K., Woods, S. W. & Davis, M. (1993). Measuring the Time-Course of Anticipatory Anxiety Using the Fear-Potentiated Startle Reflex. *Psychophysiology*, *30*(4), 340–346.
- Guastella, A. J., Lovibond, P. F., Dadds, M. R., Mitchell, P. & 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), 663–72.
- Guhn, A., Dresler, T., Andreatta, M., Muller, L. D., Hahn, T., Tupak, S. V., ... Herrmann, M. J. (2014). Medial prefrontal cortex stimulation modulates the processing of conditioned fear. *Front Behav Neurosci*, *8*, 44.
- Guhn, A., Dresler, T., Hahn, T., Muhlberger, A., Strohle, A., Deckert, J. & Herrmann, M. J. (2012). Medial prefrontal cortex activity during the extinction of conditioned fear: an investigation using functional near-infrared spectroscopy. *Neuropsychobiology*, *65*(4), 173–82.
- Gustavsson, A., Svensson, M., Jacobi, F., Allgulander, C., Alonso, J., Beghi, E., ... Group, C. D. (2011). Cost of disorders of the brain in Europe 2010. *Eur Neuropsychopharmacol*, *21*(10), 718–79.
- Hamm, A. O. (2006). *Spezifische Phobien*. Göttingen: Hogrefe.
- Hautzinger, M. & Bailer, M. (1993). *Allgemeine Depressions Skala*.
- Heldt, S. A. & Ressler, K. J. (2007). Training-induced changes in the expression of GABAA-associated genes in the amygdala after the acquisition and extinction of Pavlovian fear. *Eur J Neurosci*, *26*(12), 3631–44.
- Herrmann, M. J., Beier, J. S., Simons, B. & Polak, T. (2016). Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) of the Right Inferior Frontal Gyrus Attenuates Skin Conductance Responses to Unpredictable Threat Conditions. *Front Hum Neurosci*, *10*, 352.
- Herrmann, M. J., Boehme, S., Becker, M. P., Tupak, S. V., Guhn, A., Schmidt, B., ... Straube, T. (2016). Phasic and sustained brain responses in the amygdala and the bed nucleus of the stria terminalis during threat anticipation. *Hum Brain Mapp*, *37*(3), 1091–102.
- Herrmann, M. J., Cybinski, L. M., Unterecker, S., Deckert, J. & Polak, T. (2019). Nichtinvasive Hirnstimulation in Kombination mit Psychotherapie bei Angsterkrankungen. *Psychotherapeut*, *64*(3), 220–224

- Herrmann, M. J., Katzorke, A., Busch, Y., Gromer, D., Polak, T., Pauli, P. & Deckert, J. (2017). Medial prefrontal cortex stimulation accelerates therapy response of exposure therapy in acrophobia. *Brain Stimul*, *10*(2), 291–297.
- Herrmann, M., Mühlberger, A., Ehrlis, A., Deckert, J. & Polak, T. (2019). Nicht invasive Hirnstimulation und Furchtextinktion: Ein systematisches Review. *Nervenheilkunde*, *38*, 537–541.
- Herry, C., Ciocchi, S., Senn, V., Demmou, L., Müller, C. & Luthi, A. (2008). Switching on and off fear by distinct neuronal circuits. *Nature*, *454*(7204), 600–6.
- Herry, C., Ferraguti, F., Singewald, N., Letzkus, J. J., Ehrlich, I. & Luthi, A. (2010). Neuronal circuits of fear extinction. *European Journal of Neuroscience*, *31*(4), 599–612.
- Herry, C., Trifilieff, P., Micheau, J., Luthi, A. & Mons, N. (2006). Extinction of auditory fear conditioning requires MAPK/ERK activation in the basolateral amygdala. *European Journal of Neuroscience*, *24*(1), 261–269.
- Hettema, J. M., Neale, M. C. & Kendler, K. S. (2001). A review and meta-analysis of the genetic epidemiology of anxiety disorders. *Am J Psychiatry*, *158*(10), 1568–78.
- Hikind, N. & Maroun, M. (2008). Microinfusion of the D1 receptor antagonist, SCH23390 into the IL but not the BLA impairs consolidation of extinction of auditory fear conditioning. *Neurobiol Learn Mem*, *90*(1), 217–22.
- Hilton, A. (1969). Partial Reinforcement of a Conditioned Emotional Response in Rats. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, *69*(2), 253–&.
- Hugdahl, K. & Ohman, A. (1977). Effects of instruction on acquisition and extinction of electrodermal responses to fear-relevant stimuli. *J Exp Psychol Hum Learn*, *3*(5), 608–18.
- Hwang, M. J., Zsido, R. G., Song, H., Pace-Schott, E. F., Miller, K. K., Lebron-Milad, K., ... Milad, M. R. (2015). Contribution of estradiol levels and hormonal contraceptives to sex differences within the fear network during fear conditioning and extinction. *BMC Psychiatry*, *15*, 295.
- Iannone, A., Cruz, A. P., Brasil-Neto, J. P. & Boechat-Barros, R. (2016). Transcranial magnetic stimulation and transcranial direct current stimulation appear to be safe neuromodulatory techniques useful in the treatment of anxiety disorders and other neuropsychiatric disorders. *Arq Neuropsiquiatr*, *74*(10), 829–835.
- Inc., T. M. (2015). Matlab Version R2015b. Natick, Massachusetts.
- Jacobi, F., Hofler, M., Siegert, J., Mack, S., Gerschler, A., Scholl, L., ... Wittchen, H. U. (2014). Twelve-month prevalence, comorbidity and correlates of mental disorders in Germany: the Mental Health Module of the German Health Interview and Ex-

- amination Survey for Adults (DEGS1-MH). *Int J Methods Psychiatr Res*, 23(3), 304–19.
- Jovanovic, T., Norrholm, S. D., Blanding, N. Q., Davis, M., Duncan, E., Bradley, B. & Ressler, K. J. (2010). Impaired fear inhibition is a biomarker of PTSD but not depression. *Depress Anxiety*, 27(3), 244–51.
- Kaczurkin, A. N., Burton, P. C., Chazin, S. M., Manbeck, A. B., Espensen-Sturges, T., Cooper, S. E., ... Lissek, S. (2017). Neural Substrates of Overgeneralized Conditioned Fear in PTSD. *Am J Psychiatry*, 174(2), 125–134.
- Kar, S. K. & Sarkar, S. (2016). Neuro-stimulation Techniques for the Management of Anxiety Disorders: An Update. *Clin Psychopharmacol Neurosci*, 14(4), 330–337.
- Kempe, R., Huang, Y. & Parra, L. C. (2014). Simulating pad-electrodes with high-definition arrays in transcranial electric stimulation. *J Neural Eng*, 11(2), 026003.
- Kemper, C. J., Ziegler, M. & Taylor, S. (2009). Überprüfung der psychometrischen Qualität der deutschen Version des Angstsensitivitätsindex-3. *Diagnostica*, 55(4), 223–233.
- Kessler, R. C., Angermeyer, M., Anthony, J. C., R, D. E. G., Demyttenaere, K., Gasquet, I., ... Ustun, T. B. (2007). Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of mental disorders in the World Health Organization's World Mental Health Survey Initiative. *World Psychiatry*, 6(3), 168–76.
- Klumpers, F., Raemaekers, M. A., Ruigrok, A. N., Hermans, E. J., Kenemans, J. L. & Baas, J. M. (2010). Prefrontal mechanisms of fear reduction after threat offset. *Biol Psychiatry*, 68(11), 1031–8.
- Knight, D. C., Smith, C. N., Cheng, D. T., Stein, E. A. & Helmstetter, F. J. (2004). Amygdala and hippocampal activity during acquisition and extinction of human fear conditioning. *Cogn Affect Behav Neurosci*, 4(3), 317–25.
- Lammel, S., Ion, D. I., Roeper, J. & Malenka, R. C. (2011). Projection-specific modulation of dopamine neuron synapses by aversive and rewarding stimuli. *Neuron*, 70(5), 855–62.
- Lang, T., Helbig-Lang, S., Westphal, D., Gloster, A. T. & Wittchen, H. U. (2012). *Expositionsbasierte Therapie der Panikstörung mit Agoraphobie - Ein Behandlungsmニュアル*. Göttingen: Hogrefe.
- Lau, J. Y., Lissek, S., Nelson, E. E., Lee, Y., Roberson-Nay, R., Poeth, K., ... Pine, D. S. (2008). Fear conditioning in adolescents with anxiety disorders: results from a novel experimental paradigm. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 47(1), 94–102.

- Laux, L., Glanzmann, P., Schaffner, P. & Spielberger, C. (1981). *Das State-Trait-Angstinventar (Testmappe mit Handanweisung, Fragebogen STAI-G Form X 1 und Fragebogen STAI-G Form X2)*.
- Lenhard, W. & Lenhard, A. (2016). Calculation of Effect Sizes.
- Li, H., Wang, J., Li, C. & Xiao, Z. (2014). Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for panic disorder in adults. *Cochrane Database Syst Rev*, CD009083.
- Liang, K. Y. & Zeger, S. L. (1986). Longitudinal Data-Analysis Using Generalized Linear-Models. *Biometrika*, 73(1), 13–22.
- Lissek, S. (2012). Toward an account of clinical anxiety predicated on basic, neurally mapped mechanisms of Pavlovian fear-learning: the case for conditioned overgeneralization. *Depress Anxiety*, 29(4), 257–63.
- Lissek, S., Biggs, A. L., Rabin, S. J., Cornwell, B. R., Alvarez, R. P., Pine, D. S. & Grillon, C. (2008). Generalization of conditioned fear-potentiated startle in humans: experimental validation and clinical relevance. *Behav Res Ther*, 46(5), 678–87.
- Lonsdorf, T. B., Menz, M. M., Andreatta, M., Fullana, M. A., Golkar, A., Haaker, J., ... Merz, C. J. (2017). Don't fear 'fear conditioning': Methodological considerations for the design and analysis of studies on human fear acquisition, extinction, and return of fear. *Neurosci Biobehav Rev*.
- Lueken U., M. N. U. (2012). *"The Neural Substrates of Fear Extinction"*. In: Neudeck, P., Wittchen, H.-U. (Editors) *Exposure Therapy: Rethinking the Model - Refining the Method*. (1. Aufl.). Springer-Verlag New York.
- Machii, K., Cohen, D., Ramos-Estebanez, C. & Pascual-Leone, A. (2006). Safety of rTMS to non-motor cortical areas in healthy participants and patients. *Clin Neurophysiol*, 117(2), 455–71.
- Marin, M. F., Camprodon, J. A., Dougherty, D. D. & Milad, M. R. (2014). Device-based brain stimulation to augment fear extinction: implications for PTSD treatment and beyond. *Depress Anxiety*, 31(4), 269–78.
- Mataix-Cols, D., Fernandez de la Cruz, L., Monzani, B., Rosenfield, D., Andersson, E., Perez-Vigil, A., ... Thuras, P. (2017). D-Cycloserine Augmentation of Exposure-Based Cognitive Behavior Therapy for Anxiety, Obsessive-Compulsive, and Post-traumatic Stress Disorders: A Systematic Review and Meta-analysis of Individual Participant Data. *JAMA Psychiatry*, 74(5), 501–510.
- Mcmeekan, E. R. L. & Lishman, W. A. (1975). Retest Reliabilities and Interrelationship of Annett Hand Preference Questionnaire and Edinburgh Handedness Inventory. *British Journal of Psychology*, 66(Feb), 53–59.

- McNally, G. P. & Cole, S. (2006). Opioid receptors in the midbrain periaqueductal gray regulate prediction errors during pavlovian fear conditioning. *Behav Neurosci*, *120*(2), 313–23.
- McNally, G. P., Johansen, J. P. & Blair, H. T. (2011). Placing prediction into the fear circuit. *Trends Neurosci*, *34*(6), 283–92.
- McNally, G. P., Pigg, M. & Weidemann, G. (2004). Opioid receptors in the midbrain periaqueductal gray regulate extinction of pavlovian fear conditioning. *J Neurosci*, *24*(31), 6912–9.
- McNally, R. J. (2007). Mechanisms of exposure therapy: how neuroscience can improve psychological treatments for anxiety disorders. *Clin Psychol Rev*, *27*(6), 750–9.
- Meron, D., Hedger, N., Garner, M. & Baldwin, D. S. (2015). Transcranial direct current stimulation (tDCS) in the treatment of depression: Systematic review and meta-analysis of efficacy and tolerability. *Neurosci Biobehav Rev*, *57*, 46–62.
- Milad, M. R. & Quirk, G. J. (2002). Neurons in medial prefrontal cortex signal memory for fear extinction. *Nature*, *420*(6911), 70–4.
- Milad, M. R., Quirk, G. J., Pitman, R. K., Orr, S. P., Fischl, B. & Rauch, S. L. (2007). A role for the human dorsal anterior cingulate cortex in fear expression. *Biol Psychiatry*, *62*(10), 1191–4.
- Milad, M. R., Rauch, S. L., Pitman, R. K. & Quirk, G. J. (2006). Fear extinction in rats: implications for human brain imaging and anxiety disorders. *Biol Psychol*, *73*(1), 61–71.
- Milad, M. R., Vidal-Gonzalez, I. & Quirk, G. J. (2004). Electrical Stimulation of Medial Prefrontal Cortex Reduces Conditioned Fear in a Temporally Specific Manner. *Behavioral Neuroscience*, *118*(2), 389–394.
- Mileykovskiy, B. & Morales, M. (2011). Duration of inhibition of ventral tegmental area dopamine neurons encodes a level of conditioned fear. *J Neurosci*, *31*(20), 7471–6.
- Mineka, S. & Ohman, A. (2002). Phobias and preparedness: the selective, automatic, and encapsulated nature of fear. *Biol Psychiatry*, *52*(10), 927–37.
- Morgan, M. A., Schulkin, J. & LeDoux, J. E. (2003). Ventral medial prefrontal cortex and emotional perseveration: the memory for prior extinction training. *Behav Brain Res*, *146*(1-2), 121–30.
- Morschitzky, H. (2004). *Angststörungen: Diagnostik, Konzepte, Therapie, Selbsthilfe*. 3., überarb. und erw. Aufl. Wien: SpringerWienNewYork.
- Mowrer, O. H. (1960). *Learning theory and behavior / O. Hobart Mowrer*. New York: Wiley.

- Munsterkotter, A. L., Notzon, S., Redlich, R., Grotegerd, D., Dohm, K., Arolt, V., ... Dannlowski, U. (2015). Spider or No Spider? Neural Correlates of Sustained and Phasic Fear in Spider Phobia. *Depress Anxiety*, 32(9), 656–63.
- Myers, K. M. & Davis, M. (2002). Behavioral and neural analysis of extinction. *Neuron*, 36(4), 567–84.
- Myers, K. M., Ressler, K. J. & Davis, M. (2006). Different mechanisms of fear extinction dependent on length of time since fear acquisition. *Learn Mem*, 13(2), 216–23.
- Neuling, T., Wagner, S., Wolters, C. H., Zaehle, T. & Herrmann, C. S. (2012). Finite-Element Model Predicts Current Density Distribution for Clinical Applications of tDCS and tACS. *Front Psychiatry*, 3, 83.
- Nitsche, M. A., Fricke, K., Henschke, U., Schlitterlau, A., Liebetanz, D., Lang, N., ... Paulus, W. (2003). Pharmacological modulation of cortical excitability shifts induced by transcranial direct current stimulation in humans. *J Physiol*, 553(Pt 1), 293–301.
- Nitsche, M. A., Liebetanz, D., Lang, N., Antal, A., Tergau, F. & Paulus, W. (2003). Safety criteria for transcranial direct current stimulation (tDCS) in humans. *Clin Neurophysiol*, 114(11), 2220–2, 2220–2.
- Nitsche, M. A. & Paulus, W. (2000). Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. *J Physiol*, 527 Pt 3, 633–9.
- Niv, Y. & Schoenbaum, G. (2008). Dialogues on prediction errors. *Trends in Cognitive Sciences*, 12(7), 265–272.
- Norberg, M. M., Krystal, J. H. & Tolin, D. F. (2008). A meta-analysis of D-cycloserine and the facilitation of fear extinction and exposure therapy. *Biol Psychiatry*, 63(12), 1118–26.
- Norrholm, S. D., Jovanovic, T., Olin, I. W., Sands, L. A., Karapanou, I., Bradley, B. & Ressler, K. J. (2011). Fear extinction in traumatized civilians with posttraumatic stress disorder: relation to symptom severity. *Biol Psychiatry*, 69(6), 556–63.
- Oldfield, R. C. (1971). The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh Inventory. *Neuropsychologia*, 9(1), 97–113.
- Pavlov, I. P. & Anrep, G. V. (1927). *Conditioned reflexes; an investigation of the physiological activity of the cerebral cortex*. London: Oxford University Press: Humphrey Milford.
- Phelps, E. A., Delgado, M. R., Nearing, K. I. & LeDoux, J. E. (2004). Extinction learning in humans: role of the amygdala and vmPFC. *Neuron*, 43(6), 897–905.
- Pollak, D. D., Monje, F. J., Zuckerman, L., Denny, C. A., Drew, M. R. & Kandel, E. R. (2008). An animal model of a behavioral intervention for depression. *Neuron*, 60(1), 149–61.

- Pollak, D. D., Rogan, M. T., Egner, T., Perez, D. L., Yanagihara, T. K. & Hirsch, J. (2010). A translational bridge between mouse and human models of learned safety. *Ann Med*, 42(2), 115–22.
- Poreisz, C., Boros, K., Antal, A. & Paulus, W. (2007). Safety aspects of transcranial direct current stimulation concerning healthy subjects and patients. *Brain Research Bulletin*, 72(4-6), 208–214.
- Quirk, G. J., Likhtik, E., Pelletier, J. G. & Pare, D. (2003). Stimulation of medial prefrontal cortex decreases the responsiveness of central amygdala output neurons. *J Neurosci*, 23(25), 8800–7.
- Quirk, G. J. & Mueller, D. (2008). Neural mechanisms of extinction learning and retrieval. *Neuropsychopharmacology*, 33(1), 56–72.
- Quirk, G. J., Russo, G. K., Barron, J. L. & Lebron, K. (2000). The role of ventromedial prefrontal cortex in the recovery of extinguished fear. *J Neurosci*, 20(16), 6225–31.
- Rabinak, C. A., Mori, S., Lyons, M., Milad, M. R. & Phan, K. L. (2017). Acquisition of CS-US contingencies during Pavlovian fear conditioning and extinction in social anxiety disorder and posttraumatic stress disorder. *J Affect Disord*, 207, 76–85.
- Raczka, K. A., Mechias, M. L., Gartmann, N., Reif, A., Deckert, J., Pessiglione, M. & Kalisch, R. (2011). Empirical support for an involvement of the mesostriatal dopamine system in human fear extinction. *Transl Psychiatry*, 1, e12.
- Rahman, A., Reato, D., Arlotti, M., Gasca, F., Datta, A., Parra, L. C. & Bikson, M. (2013). Cellular effects of acute direct current stimulation: somatic and synaptic terminal effects. *J Physiol*, 591(10), 2563–78.
- Raij, T., Nummenmaa, A., Marin, M. F., Porter, D., Furtak, S., Setsompop, K. & Milad, M. R. (2017). Prefrontal Cortex Stimulation Enhances Fear Extinction Memory in Humans. *Biol Psychiatry*.
- Rauch, S. A., Eftekhari, A. & Ruzek, J. I. (2012). Review of exposure therapy: a gold standard for PTSD treatment. *J Rehabil Res Dev*, 49(5), 679–87.
- Reato, D., Rahman, A., Bikson, M. & Parra, L. C. (2010). Low-intensity electrical stimulation affects network dynamics by modulating population rate and spike timing. *J Neurosci*, 30(45), 15067–79.
- Rescorla, R. A. (1969). Conditioned inhibition of fear resulting from negative CS-US contingencies. *J Comp Physiol Psychol*, 67(4), 504–9.
- Rescorla, R. A. & Wagner, A. R. (1972). *A Theory of Pavlovian Conditioning: Variations in the Effectiveness of Reinforcement and Nonreinforcement*. Classical Conditioning II: Current Research and Theory. New York: Appleton-Century-Crofts.

- Rodrigues, H., Figueira, I., Lopes, A., Goncalves, R., Mendlowicz, M. V., Coutinho, E. S. & Ventura, P. (2014). Does D-cycloserine enhance exposure therapy for anxiety disorders in humans? A meta-analysis. *PLoS One*, 9(7), e93519.
- Ruhmland, M. & Margraf, J. (2001). Efficacy of psychological treatments for specific phobia and obsessive compulsive disorder. *Verhaltenstherapie*, 11(1), 14–26.
- Salvador, R., Mekonnen, A., Ruffini, G. & Miranda, P. C. (2010). Modeling the electric field induced in a high resolution realistic head model during transcranial current stimulation. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc, 2010*, 2073–6.
- Sanchez-Meca, J., Rosa-Alcazar, A. I., Marin-Martinez, F. & Gomez-Conesa, A. (2010). Psychological treatment of panic disorder with or without agoraphobia: a meta-analysis. *Clin Psychol Rev*, 30(1), 37–50.
- Schiller, D., Levy, I., Niv, Y., LeDoux, J. E. & Phelps, E. A. (2008). From fear to safety and back: reversal of fear in the human brain. *J Neurosci*, 28(45), 11517–25.
- Schmidt, N. B. & Zvolensky, M. J. (2007). Anxiety sensitivity and CO2 challenge reactivity as unique and interactive prospective predictors of anxiety pathology. *Depress Anxiety*, 24(8), 527–36.
- Schmidt, N. B., Zvolensky, M. J. & Maner, J. K. (2006). Anxiety sensitivity: prospective prediction of panic attacks and Axis I pathology. *J Psychiatr Res*, 40(8), 691–9.
- Schneider, J., S.; Margraf. (1998). *Agoraphobie und Panikstörung*. Göttingen: Hogrefe, Verlag für Psychologie.
- Scholten, W. D., Batelaan, N. M., van Balkom, A. J., Wjh Penninx, B., Smit, J. H. & van Oppen, P. (2013). Recurrence of anxiety disorders and its predictors. *J Affect Disord*, 147(1-3), 180–5.
- Schultz, W. & Dickinson, A. (2000). Neuronal coding of prediction errors. *Annual Review of Neuroscience*, 23, 473–500.
- Schurr, B. C. & Runquist, W. N. (1973). Acquisition and Extinction of Human Eyelid Conditioned-Response as a Function of Schedule of Reinforcement and Unconditioned Stimulus Intensity under 2 Masked Conditioning Procedures. *Journal of Experimental Psychology*, 101(2), 398–401.
- Seligman, M. E. (2016). Phobias and Preparedness - Republished Article. *Behav Ther*, 47(5), 577–584.
- Shiozawa, P., Fregni, F., Bensenor, I. M., Lotufo, P. A., Berlim, M. T., Daskalakis, J. Z., ... Brunoni, A. R. (2014). Transcranial direct current stimulation for major depression: an updated systematic review and meta-analysis. *Int J Neuropsychopharmacol*, 17(9), 1443–52.
- Siegmund, A., Golfels, F., Finck, C., Halisch, A., Rath, D., Plag, J. & Strohle, A. (2011). D-cycloserine does not improve but might slightly speed up the outcome of in-

- vivo exposure therapy in patients with severe agoraphobia and panic disorder in a randomized double blind clinical trial. *J Psychiatr Res*, 45(8), 1042–7.
- Sierra-Mercado, J., D., Corcoran, K. A., Lebron-Milad, K. & Quirk, G. J. (2006). Inactivation of the ventromedial prefrontal cortex reduces expression of conditioned fear and impairs subsequent recall of extinction. *Eur J Neurosci*, 24(6), 1751–8.
- Skinner, B. F. (1930). On the Conditions of Elicitation of Certain Eating Reflexes. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 16(6), 433–8.
- Sotres-Bayon, F., Bush, D. E. & LeDoux, J. E. (2007). Acquisition of fear extinction requires activation of NR2B-containing NMDA receptors in the lateral amygdala. *Neuropsychopharmacology*, 32(9), 1929–40.
- Spielberger, C. D., Gorsuch, R. L. & Lushene, R. E. (1970). *Manual for the state-trait anxiety inventory*. Palo Alto, Calif: Consulting Psychologists Press.
- Spoormaker, V. I., Andrade, K. C., Schroter, M. S., Sturm, A., Goya-Maldonado, R., Samann, P. G. & Czisch, M. (2011). The neural correlates of negative prediction error signaling in human fear conditioning. *Neuroimage*, 54(3), 2250–6.
- Staib, M., Castegnetti, G. & Bach, D. R. (2015). Optimising a model-based approach to inferring fear learning from skin conductance responses. *J Neurosci Methods*, 255, 131–8.
- Stein, J. & Luppá, M. (2012). Allgemeine Depressionsskala (ADS). *Psychiatrische Praxis*, 39(06), 302–304.
- Sullivan, R. M. & Gratton, A. (2002). Behavioral effects of excitotoxic lesions of ventral medial prefrontal cortex in the rat are hemisphere-dependent. *Brain Res*, 927(1), 69–79.
- Sullivan, R. M. & Szechtman, H. (1995). Asymmetrical influence of mesocortical dopamine depletion on stress ulcer development and subcortical dopamine systems in rats: implications for psychopathology. *Neuroscience*, 65(3), 757–66.
- Tanaka, T., Takano, Y., Tanaka, S., Hironaka, N., Kobayashi, K., Hanakawa, T., ... Honda, M. (2013). Transcranial direct-current stimulation increases extracellular dopamine levels in the rat striatum. *Front Syst Neurosci*, 7, 6.
- Taylor, S., Zvolensky, M. J., Cox, B. J., Deacon, B., Heimberg, R. G., Ledley, D. R., ... Cardenas, S. J. (2007). Robust dimensions of anxiety sensitivity: development and initial validation of the Anxiety Sensitivity Index-3. *Psychol Assess*, 19(2), 176–88.
- Thibodeau, R., Jorgensen, R. S. & Kim, S. (2006). Depression, anxiety, and resting frontal EEG asymmetry: a meta-analytic review. *J Abnorm Psychol*, 115(4), 715–29.
- Thiel, C. M. & Schwarting, R. K. (2001). Dopaminergic lateralisation in the forebrain: relations to behavioural asymmetries and anxiety in male Wistar rats. *Neuropsychobiology*, 43(3), 192–9.

- Thorndike, E. L. (1998). Animal Intelligence - An experimental study of the associate processes in animals. *Psychologist*, *53*(10), 1125–1127.
- Tottenham, N., Tanaka, J. W., Leon, A. C., McCarry, T., Nurse, M., Hare, T. A., ... Nelson, C. (2009). The NimStim set of facial expressions: judgments from untrained research participants. *Psychiatry Res*, *168*(3), 242–9.
- Tranel, D., Bechara, A. & Denburg, N. L. (2002). Asymmetric functional roles of right and left ventromedial prefrontal cortices in social conduct, decision-making, and emotional processing. *Cortex*, *38*(4), 589–612.
- van 't Wout-Frank, M., Shea, M. T., Larson, V. C., Greenberg, B. D. & Philip, N. S. (2019). Combined transcranial direct current stimulation with virtual reality exposure for posttraumatic stress disorder: Feasibility and pilot results. *Brain Stimulation*, *12*(1), 41–43
- van't Wout, M., Longo, S. M., Reddy, M. K., Philip, N. S., Bowker, M. T. & Greenberg, B. D. (2017). Transcranial direct current stimulation may modulate extinction memory in posttraumatic stress disorder. *Brain Behav*, *7*(5), e00681.
- van't Wout, M., Mariano, T. Y., Garnaat, S. L., Reddy, M. K., Rasmussen, S. A. & Greenberg, B. D. (2016). Can Transcranial Direct Current Stimulation Augment Extinction of Conditioned Fear? *Brain Stimul*, *9*(4), 529–36.
- Vertes, R. P. (1991). A PHA-L analysis of ascending projections of the dorsal raphe nucleus in the rat. *J Comp Neurol*, *313*(4), 643–68.
- Vidal-Gonzalez, I., Vidal-Gonzalez, B., Rauch, S. L. & Quirk, G. J. (2006). Microstimulation reveals opposing influences of prelimbic and infralimbic cortex on the expression of conditioned fear. *Learn Mem*, *13*(6), 728–33.
- Wassermann, E. M. & Zimmermann, T. (2012). Transcranial magnetic brain stimulation: therapeutic promises and scientific gaps. *Pharmacol Ther*, *133*(1), 98–107.
- Watson, D., Clark, L. A. & Tellegen, A. (1988). Development and validation of brief measures of positive and negative affect: the PANAS scales. *J Pers Soc Psychol*, *54*(6), 1063–70.
- Wittchen, H. U., Jacobi, F., Rehm, J., Gustavsson, A., Svensson, M., Jonsson, B., ... Steinhausen, H. C. (2011). The size and burden of mental disorders and other disorders of the brain in Europe 2010. *Eur Neuropsychopharmacol*, *21*(9), 655–79.
- Wolitzky-Taylor, K. B., Horowitz, J. D., Powers, M. B. & Telch, M. J. (2008). Psychological approaches in the treatment of specific phobias: a meta-analysis. *Clin Psychol Rev*, *28*(6), 1021–37.

## Danksagung

Besonders bedanken möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. Martin Herrmann, dem Leiter der Arbeitsgruppe für Psychophysiologie und funktionelle Bildgebung der Universitätsklinik Würzburg. Ohne Ihre Unterstützung bei der Planung, Durchführung, Auswertung und Veröffentlichung meiner Arbeit wäre meine Dissertation in jedem Falle nicht zu dem geworden, was sie nun ist. Ihre interessanten Ideen und Denkanstöße ebenso wie Ihre zügigen Rückmeldungen halfen mir dabei, meine Arbeit schnell und ordentlich voranzubringen. Darüber hinaus haben Sie mich dazu ermutigt meine Dissertation im Rahmen des strukturierten Promotionsprogramms der *Graduate School of Life Sciences* zu erstellen, hierdurch habe ich viele wichtige Erfahrungen machen können und hatte die Möglichkeit meine Ergebnisse auf verschiedenen Veranstaltungen vorzustellen und letztendlich auch zu veröffentlichen.

Neben Martin Herrmann haben sich auch Herr Prof. Dr. Johannes Hewig und Herr Dr. Thomas Polak als Zweit- und Drittbetreuer mit hilfreichen Vorschlägen bei der Planung meiner Arbeit eingebracht. Bei der Durchführung und Auswertung habe ich darüber hinaus tatkräftige moralische und fachliche Unterstützung von Sandrina Hüttner erhalten. Sie erstellte ihre psychologische Masterarbeit über ein verwandtes Thema und half mir u. a. bei der Erhebung meiner Kontrollprobanden.

Zusätzlich geht mein Dank auch an Frau Inge Gröbner, die technische Assistentin der Arbeitsgruppe für Psychophysiologie und funktionelle Bildgebung, die mit ihrer administrativen Arbeit und herzlichen Art stets für ein nettes Arbeitsklima und reibungslose Abläufe im Labor sorgte.

Zu guter Letzt möchte ich noch ein ganz herzliches Dankeschön an meine Familie und Freunde aussprechen, ohne deren emotionale Unterstützung mir meine Arbeit um einiges schwerer gefallen wäre. Ein ganz besonderer Dank geht hierbei an Anneke Hamann, Constantin Kleinbeck, Julia Rachor und Tabea Stork für ihre Hilfe beim Korrekturlesen und Meinungen zu meinen Fragen. Und natürlich auch an meinen Partner Stefan Dicken für seine unendliche Geduld und vielen lieben Worte, er hat mich immer wieder aufgerichtet und meine ausschweifenden und für ihn wahrscheinlich uninteressanten Erzählungen über mein Dissertationsthema stets mit Fassung ertragen. Darüber hinaus möchte ich auch meiner Mutter einen besonderen Dank aussprechen. Sie hat mich während meines Studiums und meiner Promotion nicht nur finanziell unterstützt, sondern mir auch stets mit Rat und Tat zur Seite gestanden und dafür gesorgt, dass ich jederzeit eine Auszeit in einem herzlichen Zuhause nehmen konnte. Vielen Dank an euch alle für diesen Rückhalt!

# Anhang

A	Tabellen . . . . .	124
B	Positionsberechnung der Elektroden . . . . .	141
C	Maßtabelle für die Elektrodenpositionen . . . . .	144
D	Lebenslauf . . . . .	145
E	Eidesstattliche Erklärung . . . . .	147

## A Tabellen

*Tabelle A1. Gruppenweise Darstellung von M und SD der z-standardisierten SCR aller relevanten Regressoren*

		<i>Sham</i>		<i>Real</i>	
		rechts anodal	links anodal	rechts anodal	links anodal
		<i>N</i> = 17	<i>N</i> = 17	<i>N</i> = 26	<i>N</i> = 24
		<i>M</i> ± <i>SD</i>	<i>M</i> ± <i>SD</i>	<i>M</i> ± <i>SD</i>	<i>M</i> ± <i>SD</i>
H3+4	CS+	-0.02 ± 0.76	-0.20 ± 0.67	-0.01 ± 0.78	-0.02 ± 0.71
	CS-	-0.04 ± 0.67	-0.14 ± 0.48	-0.11 ± 0.60	0.17 ± 0.86
	CS+/CS- Differenz	0.03 ± 0.80	-0.05 ± 0.86	0.10 ± 0.97	-0.19 ± 1.15
A5+6	CS+	0.37 ± 0.56	0.27 ± 0.98	0.16 ± 0.75	0.46 ± 0.75
	CS-	-0.09 ± 0.57	-0.21 ± 0.30	-0.25 ± 0.62	0.03 ± 0.63
	CS+/CS- Differenz	0.46 ± 0.60	0.48 ± 1.11	0.41 ± 0.69	0.44 ± 1.03
A11+12	CS+	0.56 ± 0.93	0.51 ± 0.78	0.62 ± 0.98	0.64 ± 0.77
	CS-	-0.07 ± 0.50	-0.42 ± 0.66	-0.36 ± 0.36	-0.38 ± 0.50
	CS+/CS- Differenz	0.62 ± 0.70	0.93 ± 0.76	0.98 ± 1.02	1.02 ± 1.01
E1+2	CS+	0.25 ± 1.07	0.52 ± 0.88	0.18 ± 1.02	0.15 ± 0.81
	CS-	-0.15 ± 0.72	0.13 ± 1.02	0.32 ± 0.89	0.41 ± 1.58
	CS+/CS- Differenz	0.40 ± 1.05	0.39 ± 1.15	-0.15 ± 1.30	-0.25 ± 1.77
E3+4	CS+	0.14 ± 0.61	0.01 ± 0.68	0.03 ± 0.49	-0.11 ± 0.64
	CS-	-0.21 ± 0.48	-0.01 ± 0.58	-0.22 ± 0.59	-0.18 ± 0.57
	CS+/CS- Differenz	0.35 ± 0.94	0.02 ± 0.80	0.25 ± 0.77	0.07 ± 0.95
E5+6	CS+	-0.07 ± 0.76	0.10 ± 0.68	0.08 ± 0.57	-0.04 ± 0.42
	CS-	0.01 ± 0.76	0.19 ± 0.61	-0.22 ± 0.78	-0.19 ± 0.43
	CS+/CS- Differenz	-0.08 ± 0.76	-0.09 ± 0.87	0.29 ± 1.01	0.15 ± 0.61
E7+8	CS+	0.01 ± 1.24	-0.14 ± 0.60	-0.27 ± 0.80	0.14 ± 0.69

Tabelle A1. Gruppenweise Darstellung von *M* und *SD* der *z*-standardisierten SCR aller relevanten Regressoren (Fortsetzung)

	<i>Sham</i>		<i>Real</i>	
	rechts anodal	links anodal	rechts anodal	links anodal
	<i>M</i> ± <i>SD</i>	<i>M</i> ± <i>SD</i>	<i>M</i> ± <i>SD</i>	<i>M</i> ± <i>SD</i>
CS-	-0.07 ± 0.96	0.06 ± 0.66	0.10 ± 0.51	0.60 ± 1.53
CS+/CS- Differenz	0.07 ± 1.39	-0.20 ± 0.90	-0.38 ± 0.70	-0.47 ± 1.69
E9+10 CS+	-0.42 ± 0.44	-0.05 ± 0.52	0.18 ± 1.02	0.16 ± 0.69
CS-	-0.17 ± 1.19	-0.19 ± 0.55	-0.12 ± 0.64	-0.05 ± 0.61
CS+/CS- Differenz	-0.26 ± 1.25	0.14 ± 0.85	0.30 ± 1.21	0.21 ± 0.75

H = Habituation; A = Akquisition; E = Extinktion; die Zahlen kodieren die Nummer der jeweiligen Trials der entsprechenden experimentellen Phase.

Tabelle A2. Wald- $\chi^2$  und *p*-Werte aller Faktoren und Interaktionen des GEEs für die SCR während der Konditionierung

	Wald- $\chi^2$	<i>df</i>	<i>p</i>
(Konstanter Term)	3.43	1	.064
Stimulationsgruppe	0.34	1	.562
Stromflussrichtung	0.00	1	.0949
Stimulus	57.75	1	< .001***
Trials	5.10	2	.078
Stimulationsgruppe x Stromflussrichtung	4.77	1	.029*
Stimulationsgruppe x Stimulus	0.17	1	.676
Stimulationsgruppe x Trials	0.58	2	.748
Stromflussrichtung x Stimulus	0.00	1	.983
Stromflussrichtung x Trials	1.47	2	.480
Stimulus x Trials	43.64	2	< .001***
Stimulationsgruppe x Stromflussrichtung x Stimulus	0.49	1	.485
Stimulationsgruppe x Stromflussrichtung x Trials	0.41	2	.816

Tabelle A2. Wald- $\chi^2$  und  $p$ -Werte aller Faktoren und Interaktionen des GEEs für die SCR während der Konditionierung (Fortsetzung)

	Wald- $\chi^2$	df	$p$
Stimulationsgruppe x Stimulus x Trials	1.23	2	.540
Stromflussrichtung x Stimulus x Trials	1.66	2	.435
Stimulationsgruppe x Stromflussrichtung x Stimulus x Trials	0.28	2	.867

In die Berechnung eingegangen sind der letzte Regressor der Habituation (Habituationstrials 3 und 4) sowie der letzte Regressor des ersten (Akquisitionstrials 5 und 6) und zweiten Akquisitionsblocks (Akquisitionstrials 11 und 12).  $N = 504$ . Signifikante Ergebnisse sind wie folgt mit Sternen gekennzeichnet:  $p < .05^*$ ,  $p < .01^{**}$  und  $p < .001^{***}$ .

Tabelle A3. Gruppenweise Darstellung von  $M$  und  $SD$  der Ergebnisse aller Valenzratings

		Sham		Real	
		rechts anodal	links anodal	rechts anodal	links anodal
		$N = 17$	$N = 17$	$N = 26$	$N = 24$
		$M \pm SD$	$M \pm SD$	$M \pm SD$	$M \pm SD$
H	CS+	4.88 $\pm$ 1.32	5.65 $\pm$ 1.54	5.31 $\pm$ 1.46	5.42 $\pm$ 1.47
	CS-	5.06 $\pm$ 1.48	5.24 $\pm$ 1.39	5.00 $\pm$ 1.39	5.46 $\pm$ 1.25
	CS+/CS- Differenz	-0.18 $\pm$ 1.59	0.41 $\pm$ 1.23	0.31 $\pm$ 1.35	-0.04 $\pm$ 1.57
A1	CS+	3.29 $\pm$ 1.61	3.88 $\pm$ 0.86	3.69 $\pm$ 1.54	3.38 $\pm$ 1.84
	CS-	5.65 $\pm$ 1.66	6.06 $\pm$ 1.52	5.77 $\pm$ 2.01	6.29 $\pm$ 1.33
	CS+/CS- Differenz	-2.35 $\pm$ 2.42	-2.18 $\pm$ 1.88	-2.08 $\pm$ 2.65	-2.92 $\pm$ 2.72
A2	CS+	3.59 $\pm$ 1.28	3.65 $\pm$ 1.22	3.58 $\pm$ 1.63	3.67 $\pm$ 1.97
	CS-	6.24 $\pm$ 1.30	6.18 $\pm$ 1.38	6.00 $\pm$ 1.70	6.58 $\pm$ 1.72
	CS+/CS- Differenz	-2.65 $\pm$ 2.00	-2.53 $\pm$ 2.07	-2.42 $\pm$ 2.12	-2.92 $\pm$ 3.26
E1	CS+	4.65 $\pm$ 1.41	4.53 $\pm$ 1.13	4.69 $\pm$ 1.46	4.71 $\pm$ 1.52
	CS-	6.18 $\pm$ 1.13	6.00 $\pm$ 1.17	5.65 $\pm$ 1.57	6.33 $\pm$ 1.27
	CS+/CS- Differenz	-1.53 $\pm$ 1.81	-1.47 $\pm$ 1.33	-0.96 $\pm$ 1.48	-1.63 $\pm$ 1.88
E2	CS+	5.24 $\pm$ 1.56	4.88 $\pm$ 1.11	4.88 $\pm$ 1.28	5.13 $\pm$ 1.39

Tabelle A3. Gruppenweise Darstellung von *M* und *SD* der Ergebnisse aller Valenzratings (Fortsetzung)

	<i>Sham</i>		<i>Real</i>	
	rechts anodal	links anodal	rechts anodal	links anodal
	<i>M</i> ± <i>SD</i>	<i>M</i> ± <i>SD</i>	<i>M</i> ± <i>SD</i>	<i>M</i> ± <i>SD</i>
CS-	6.35 ± 1.54	6.29 ± 1.49	5.92 ± 1.62	6.33 ± 1.37
CS+/CS- Differenz	-1.12 ± 2.06	-1.41 ± 1.66	-1.04 ± 1.31	-1.21 ± 1.64

H = nach der Habituation; A1 = nach dem ersten Akquisitionsblock; A2 = nach dem zweiten Akquisitionsblock; E1 = nach dem ersten Extinktionsblock; E2 = nach dem zweiten Extinktionsblock.

Tabelle A4. Gruppenweise Darstellung von *M* und *SD* der Ergebnisse aller Arousalratings

		<i>Sham</i>		<i>Real</i>	
		rechts anodal	links anodal	rechts anodal	links anodal
		<i>N</i>	<i>N</i>	<i>N</i>	<i>N</i>
		<i>M</i> ± <i>SD</i>	<i>M</i> ± <i>SD</i>	<i>M</i> ± <i>SD</i>	<i>M</i> ± <i>SD</i>
H	CS+	3.82 ± 1.85	3.24 ± 1.86	3.62 ± 1.72	3.25 ± 1.68
	CS-	4.24 ± 1.82	3.18 ± 2.19	3.50 ± 2.05	3.29 ± 1.57
	CS+/CS- Differenz	-0.41 ± 1.73	0.06 ± 1.95	0.12 ± 1.75	-0.04 ± 1.76
A1	CS+	6.76 ± 1.44	5.88 ± 1.80	6.08 ± 2.08	6.46 ± 2.15
	CS-	3.35 ± 1.32	2.29 ± 1.11	3.19 ± 1.92	2.50 ± 1.35
	CS+/CS- Differenz	3.41 ± 1.73	3.59 ± 1.84	2.88 ± 2.23	3.96 ± 2.35
A2	CS+	5.94 ± 1.44	5.76 ± 1.82	5.85 ± 1.74	5.38 ± 2.30
	CS-	2.94 ± 1.52	2.18 ± 1.29	3.04 ± 1.82	2.42 ± 1.74
	CS+/CS- Differenz	3.00 ± 2.42	3.59 ± 2.29	2.81 ± 1.92	2.96 ± 2.91
E1	CS+	5.06 ± 1.75	5.12 ± 1.87	4.62 ± 1.88	4.67 ± 1.66
	CS-	3.12 ± 1.36	2.53 ± 1.66	3.08 ± 1.67	2.25 ± 1.42
	CS+/CS- Differenz	1.94 ± 2.33	2.59 ± 1.84	1.54 ± 1.68	2.42 ± 1.77
E2	CS+	4.18 ± 1.88	4.59 ± 1.87	3.96 ± 1.95	4.17 ± 1.71

Tabelle A4. Gruppenweise Darstellung von *M* und *SD* der Ergebnisse aller Arousalratings (Fortsetzung)

	<i>Sham</i>		<i>Real</i>	
	rechts anodal	links anodal	rechts anodal	links anodal
	<i>M</i> ± <i>SD</i>	<i>M</i> ± <i>SD</i>	<i>M</i> ± <i>SD</i>	<i>M</i> ± <i>SD</i>
CS-	2.65 ± 1.80	2.47 ± 1.51	2.88 ± 1.66	2.38 ± 1.50
CS+/CS- Differenz	1.53 ± 2.37	2.12 ± 2.03	1.08 ± 1.38	1.79 ± 1.74

H = nach der Habituation; A1 = nach dem ersten Akquisitionsblock; A2 = nach dem zweiten Akquisitionsblock; E1 = nach dem ersten Extinktionsblock; E2 = nach dem zweiten Extinktionsblock.

Tabelle A5. Gruppenweise Darstellung von *M* und *SD* der Ergebnisse aller Kontinzenzratings

	<i>Sham</i>		<i>Real</i>	
	rechts anodal	links anodal	rechts anodal	links anodal
	<i>N</i> = 17	<i>N</i> = 17	<i>N</i> = 26	<i>N</i> = 24
	<i>M</i> ± <i>SD</i>	<i>M</i> ± <i>SD</i>	<i>M</i> ± <i>SD</i>	<i>M</i> ± <i>SD</i>
H CS+	38.24 ± 25.55	38.24 ± 23.25	39.62 ± 23.75	39.58 ± 23.31
CS-	36.47 ± 23.44	38.82 ± 29.56	38.46 ± 23.61	38.75 ± 24.73
CS+/CS Differenz	1.76 ± 26.75	-0.59 ± 17.84	1.15 ± 21.23	0.83 ± 28.58
A1 CS+	75.29 ± 15.86	77.65 ± 20.47	73.85 ± 19.81	72.50 ± 21.52
CS-	24.71 ± 23.48	19.41 ± 25.85	24.62 ± 21.95	33.75 ± 28.26
CS+/CS Differenz	50.59 ± 36.65	58.24 ± 42.61	49.23 ± 30.71	38.75 ± 45.71
A2 CS+	74.71 ± 17.36	80.59 ± 10.88	78.85 ± 20.07	80.00 ± 17.19
CS-	19.41 ± 24.61	8.82 ± 16.54	17.69 ± 19.04	24.58 ± 26.70
CS+/CS Differenz	55.29 ± 37.10	71.76 ± 22.15	61.15 ± 30.37	55.42 ± 35.87
E2 CS+	55.30 ± 23.75	50.60 ± 29.26	63.80 ± 23.34	71.70 ± 18.80
CS-	34.10 ± 27.17	18.80 ± 16.16	34.60 ± 25.02	37.90 ± 28.13
CS+-CS-	21.18 ± 29.56	31.77 ± 30.26	29.23 ± 26.07	33.75 ± 33.08

Angaben in Prozent. H = nach der Habituation; A1 = nach dem ersten Akquisitionsblock; A2 = nach dem zweiten Akquisitionsblock; E2 = nach dem zweiten Extinktionsblock.

Tabelle A6. Wald- $\chi^2$ , *df* und *p*-Werte aller Faktoren und Interaktionen des GEEs für die Valenzratings während der Konditionierung

	Wald- $\chi^2$	<i>df</i>	<i>p</i>
(Konstanter Term)	2611.36	1	< .001***
Stimulationsgruppe	0.11	1	.737
Stromflussrichtung	2.10	1	.148
Stimulus	85.01	1	< .001***
Trials	25.36	2	< .001***
Stimulationsgruppe x Stromflussrichtung	0.05	1	.832
Stimulationsgruppe x Stimulus	0.08	1	.778
Stimulationsgruppe x Trials	0.04	2	.983
Stromflussrichtung x Stimulus	0.14	1	.706
Stromflussrichtung x Trials	0.89	2	.641
Stimulus x Trials	113.48	2	< .001***
Stimulationsgruppe x Stromflussrichtung x Stimulus	1.47	1	.226
Stimulationsgruppe x Stromflussrichtung x Trials	4.73	2	.094
Stimulationsgruppe x Stimulus x Trials	0.29	2	.865
Stromflussrichtung x Stimulus x Trials	0.80	2	.670
Stimulationsgruppe x Stromflussrichtung x Stimulus x Trials	0.23	2	.892

In die Berechnung eingegangen sind die Valenzratings nach der Habituation und beiden Akquisitionen. *N* = 504. Signifikante Ergebnisse sind wie folgt mit Sternen gekennzeichnet: *p* < .05\*, *p* < .01\*\* und *p* < .001\*\*\*.

Tabelle A7. Wald- $\chi^2$ , *df* und *p*-Werte aller Faktoren und Interaktionen des GEEs für die Arousalratings während der Konditionierung

	Wald- $\chi^2$	<i>df</i>	<i>p</i>
(Konstanter Term)	1066.59	1	< .001***
Stimulationsgruppe	0.12	1	.732

Tabelle A7. Wald- $\chi^2$ , *df* und *p*-Werte aller Faktoren und Interaktionen des GEEs für die Arousalratings während der Konditionierung (Fortsetzung)

	Wald- $\chi^2$	<i>df</i>	<i>p</i>
<i>Stromflussrichtung</i>	4.69	1	.030*
<i>Stimulus</i>	183.98	1	< .001***
<i>Trials</i>	68.57	2	< .001***
<i>Stimulationsgruppe x Stromflussrichtung</i>	0.72	1	.396
<i>Stimulationsgruppe x Stimulus</i>	0.08	1	.772
<i>Stimulationsgruppe x Trials</i>	0.44	2	.803
<i>Stromflussrichtung x Stimulus</i>	1.45	1	.228
<i>Stromflussrichtung x Trials</i>	0.07	2	.964
<i>Stimulus x Trials</i>	190.79	2	< .001***
<i>Stimulationsgruppe x Stromflussrichtung x Stimulus</i>	0.01	1	.930
<i>Stimulationsgruppe x Stromflussrichtung x Trials</i>	5.09	2	.079
<i>Stimulationsgruppe x Stimulus x Trials</i>	0.92	2	.630
<i>Stromflussrichtung x Stimulus x Trials</i>	0.97	2	.615
<i>Stimulationsgruppe x Stromflussrichtung x Stimulus x Trials</i>	3.45	2	.178

In die Berechnung eingegangen sind die Arousalratings nach der Habituation und beiden Akquisitionsblöcken. *N* = 504. Signifikante Ergebnisse sind wie folgt mit Sternen gekennzeichnet: *p* < .05\*, *p* < .01\*\* und *p* < .001\*\*\*.

Tabelle A8. Wald- $\chi^2$ , *df* und *p*-Werte aller Faktoren und Interaktionen des GEEs für die Kontingenzratings während der Konditionierung

	Wald- $\chi^2$	<i>df</i>	<i>p</i>
(Konstanter Term)	2035.50	1	< .001***
<i>Stimulationsgruppe</i>	1.02	1	.312
<i>Stromflussrichtung</i>	0.13	1	.715
<i>Stimulus</i>	189.51	1	< .001***
<i>Trials</i>	28.04	2	< .001***

Tabelle A8. Wald- $\chi^2$ , *df* und *p*-Werte aller Faktoren und Interaktionen des GEEs für die Kontingenzzratings während der Konditionierung (Fortsetzung)

	Wald- $\chi^2$	<i>df</i>	<i>p</i>
<i>Stimulationsgruppe</i> x <i>Stromflussrichtung</i>	0.52	1	.470
<i>Stimulationsgruppe</i> x <i>Stimulus</i>	0.90	1	.344
<i>Stimulationsgruppe</i> x <i>Trials</i>	2.23	2	.327
<i>Stromflussrichtung</i> x <i>Stimulus</i>	0.03	1	.871
<i>Stromflussrichtung</i> x <i>Trials</i>	0.05	2	.974
<i>Stimulus</i> x <i>Trials</i>	207.88	2	< .001***
<i>Stimulationsgruppe</i> x <i>Stromflussrichtung</i> x <i>Stimulus</i>	1.41	1	.235
<i>Stimulationsgruppe</i> x <i>Stromflussrichtung</i> x <i>Trials</i>	0.68	2	.712
<i>Stimulationsgruppe</i> x <i>Stimulus</i> x <i>Trials</i>	1.67	2	.434
<i>Stromflussrichtung</i> x <i>Stimulus</i> x <i>Trials</i>	1.80	2	.407
<i>Stimulationsgruppe</i> x <i>Stromflussrichtung</i> x <i>Stimulus</i> x <i>Trials</i>	2.10	2	.350

In die Berechnung eingegangen sind die Kontingenzzratings nach der Habituation und beiden Akquisitionsböcken. *N* = 504. Signifikante Ergebnisse sind wie folgt mit Sternen gekennzeichnet: *p* < .05\*, *p* < .01\*\* und *p* < .001\*\*\*.

Tabelle A9. Wald- $\chi^2$ , *df* und *p*-Werte aller Faktoren und Interaktionen des GEEs für die SCR während der frühen Extinktion

	Wald- $\chi^2$	<i>df</i>	<i>p</i>
(Konstanter Term)	6.95	1	.008**
<i>Stimulationsgruppe</i>	0.80	1	.372
<i>Stromflussrichtung</i>	0.27	1	.607
<i>Stimulus</i>	24.45	1	< .001***
<i>Trials</i>	14.68	3	.002**
<i>Stimulationsgruppe</i> x <i>Stromflussrichtung</i>	0.72	1	.398
<i>Stimulationsgruppe</i> x <i>Stimulus</i>	0.04	1	.853
<i>Stimulationsgruppe</i> x <i>Trials</i>	1.54	3	.673

Tabelle A9. Wald- $\chi^2$ , *df* und *p*-Werte aller Faktoren und Interaktionen des GEEs für die SCR während der frühen Extinktion (Fortsetzung)

	Wald- $\chi^2$	<i>df</i>	<i>p</i>
<i>Stromflussrichtung</i> x <i>Stimulus</i>	0.20	1	.652
<i>Stromflussrichtung</i> x <i>Trials</i>	1.62	3	.654
<i>Stimulus</i> x <i>Trials</i>	50.70	3	< .001***
<i>Stimulationsgruppe</i> x <i>Stromflussrichtung</i> x <i>Stimulus</i>	0.13	1	.720
<i>Stimulationsgruppe</i> x <i>Stromflussrichtung</i> x <i>Trials</i>	1.76	3	.623
<i>Stimulationsgruppe</i> x <i>Stimulus</i> x <i>Trials</i>	8.12	3	.044*
<i>Stromflussrichtung</i> x <i>Stimulus</i> x <i>Trials</i>	2.79	3	.426
<i>Stimulationsgruppe</i> x <i>Stromflussrichtung</i> x <i>Stimulus</i> x <i>Trials</i>	0.70	3	.872

In die Berechnung eingegangen sind der letzte Regressor der Akquisition (Akquisitionstrials 11 und 12) sowie alle Regressoren des ersten Extinktionsblocks (Extinktionstrials 1 und 2, 3 und 4, 5 und 6).  $N = 672$ . Signifikante Ergebnisse sind wie folgt mit Sternen gekennzeichnet:  $p < .05^*$ ,  $p < .01^{**}$  und  $p < .001^{***}$ .

Tabelle A10. Wald- $\chi^2$  und *p*-Werte aller Faktoren und Interaktionen des GEEs für die SCR während A11+12 und E1+2

	Wald- $\chi^2$	<i>p</i>
(Konstanter Term)	15.39	< .001***
<i>Stimulationsgruppe</i>	0.14	.708
<i>Stromflussrichtung</i>	0.08	0.783
<i>Stimulus</i>	30.96	< .001***
<i>Trials</i>	0.57	.449
<i>Stimulationsgruppe</i> x <i>Stromflussrichtung</i>	0.02	.895
<i>Stimulationsgruppe</i> x <i>Stimulus</i>	1.11	.292
<i>Stimulationsgruppe</i> x <i>Trials</i>	0.16	.691
<i>Stromflussrichtung</i> x <i>Stimulus</i>	0.10	.753
<i>Stromflussrichtung</i> x <i>Trials</i>	1.22	.270
<i>Stimulus</i> x <i>Trials</i>	23.80	< .001***

Tabelle A10. Wald- $\chi^2$  und  $p$ -Werte aller Faktoren und Interaktionen des GEEs für die SCR während A11+12 und E1+2 (Fortsetzung)

	Wald- $\chi^2$	$p$
<i>Stimulationsgruppe x Stromflussrichtung x Stimulus</i>	0.27	.604
<i>Stimulationsgruppe x Stromflussrichtung x Trials</i>	0.94	0.333
<i>Stimulationsgruppe x Stimulus x Trials</i>	6.40	.011*
<i>Stromflussrichtung x Stimulus x Trials</i>	0.49	.484
<i>Stimulationsgruppe x Stromflussrichtung x Stimulus x Trials</i>	0.07	.791

In die Berechnung eingegangen ist der letzte Akquisitionsregressor (A11+12) und erste Extinktionsregressor (E1+2).  $N = 336$   $df = 1$ . Signifikante Ergebnisse sind wie folgt mit Sternen gekennzeichnet:  $p < .05^*$ ,  $p < .01^{**}$  und  $p < .001^{***}$ .

Tabelle A11. Wald- $\chi^2$  und  $p$ -Werte aller Faktoren und Interaktionen des GEEs für die SCR während A11+12 und E3+4

	Wald- $\chi^2$	$p$
<i>(Konstanter Term)</i>	0.77	.381
<i>Stimulationsgruppe</i>	0.56	.453
<i>Stromflussrichtung</i>	0.49	.484
<i>Stimulus</i>	62.11	< .001***
<i>Trials</i>	8.00	.005**
<i>Stimulationsgruppe x Stromflussrichtung</i>	0.13	.719
<i>Stimulationsgruppe x Stimulus</i>	0.53	.466
<i>Stimulationsgruppe x Trials</i>	0.40	.527
<i>Stromflussrichtung x Stimulus</i>	0.10	.748
<i>Stromflussrichtung x Trials</i>	0.42	.518
<i>Stimulus x Trials</i>	29.92	< .001***
<i>Stimulationsgruppe x Stromflussrichtung x Stimulus</i>	0.06	.811
<i>Stimulationsgruppe x Stromflussrichtung x Trials</i>	0.94	.332
<i>Stimulationsgruppe x Stimulus x Trials</i>	0.91	.340

Tabelle A11. Wald- $\chi^2$  und  $p$ -Werte aller Faktoren und Interaktionen des GEEs für die SCR während A11+12 und E3+4 (Fortsetzung)

	Wald- $\chi^2$	$p$
<i>Stromflussrichtung x Stimulus x Trials</i>	2.64	.104
<i>Stimulationsgruppe x Stromflussrichtung x Stimulus x Trials</i>	0.61	.433

In die Berechnung eingegangen ist der letzte Akquisitionsregressor (A11+12) und zweite Extinktionsregressor (E3+4).  $N = 336$   $df = 1$ . Signifikante Ergebnisse sind wie folgt mit Sternen gekennzeichnet:  $p < .05^*$ ,  $p < .01^{**}$  und  $p < .001^{***}$ .

Tabelle A12. Wald- $\chi^2$  und  $p$ -Werte aller Faktoren und Interaktionen des GEEs für die Valenzbewertung während der frühen Extinktion

	Wald- $\chi^2$	$p$
<i>(Konstanter Term)</i>	2868.32	< .001***
<i>Stimulationsgruppe</i>	0.02	.889
<i>Stromflussrichtung</i>	0.49	.484
<i>Stimulus</i>	110.11	< .001***
<i>Trials</i>	18.90	< .001***
<i>Stimulationsgruppe x Stromflussrichtung</i>	1.17	.279
<i>Stimulationsgruppe x Stimulus</i>	0.03	.870
<i>Stimulationsgruppe x Trials</i>	0.04	.847
<i>Stromflussrichtung x Stimulus</i>	0.41	.523
<i>Stromflussrichtung x Trials</i>	0.13	.718
<i>Stimulus x Trials</i>	32.78	< .001***
<i>Stimulationsgruppe x Stromflussrichtung x Stimulus</i>	0.76	.385
<i>Stimulationsgruppe x Stromflussrichtung x Trials</i>	0.18	.674
<i>Stimulationsgruppe x Stimulus x Trials</i>	0.45	.503
<i>Stromflussrichtung x Stimulus x Trials</i>	0.07	.791
<i>Stimulationsgruppe x Stromflussrichtung x Stimulus x Trials</i>	0.02	.897

In die Berechnung eingegangen sind die Ratings nach der Akquisition und dem ersten Extinktionsblock.  $N = 336$ ,  $df = 1$ . Signifikante Ergebnisse sind wie folgt mit Sternen gekennzeichnet:  $p < .05^*$ ,  $p < .01^{**}$  und  $p < .001^{***}$ .)

Tabelle A13. Wald- $\chi^2$  und  $p$ -Werte aller Faktoren und Interaktionen des GEEs für die Arousalbewertung während der frühen Extinktion

	Wald- $\chi^2$	$p$
(Konstanter Term)	1077.08	< .001***
Stimulationsgruppe	0.49	.485
Stromflussrichtung	2.94	.087
Stimulus	195.87	< .001***
Trials	8.59	.003**
Stimulationsgruppe x Stromflussrichtung	0.04	.838
Stimulationsgruppe x Stimulus	0.88	.348
Stimulationsgruppe x Trials	1.04	.308
Stromflussrichtung x Stimulus	2.31	.128
Stromflussrichtung x Trials	0.49	.486
Stimulus x Trials	10.71	.001**
Stimulationsgruppe x Stromflussrichtung x Stimulus	0.02	.890
Stimulationsgruppe x Stromflussrichtung x Trials	0.01	.928
Stimulationsgruppe x Stimulus x Trials	0.04	.834
Stromflussrichtung x Stimulus x Trials	0.44	.506
Stimulationsgruppe x Stromflussrichtung x Stimulus x Trials	0.32	.572

In die Berechnung eingegangen sind die Ratings nach der Akquisition und dem ersten Extinktionsblock.  $N = 336$ ,  $df = 1$ . Signifikante Ergebnisse sind wie folgt mit Sternen gekennzeichnet:  $p < .05^*$ ,  $p < .01^{**}$  und  $p < .001^{***}$ .

Tabelle A14. Wald- $\chi^2$ ,  $df$  und  $p$ -Werte aller Faktoren und Interaktionen des GEEs für die SCR während der späten Extinktion

	Wald- $\chi^2$	$df$	$p$
(Konstanter Term)	3.24	1	.072
Stimulationsgruppe	0.87	1	.350

Tabelle A14. Wald- $\chi^2$ , df und p-Werte aller Faktoren und Interaktionen des GEEs für die SCR während der späten Extinktion (Fortsetzung)

	Wald- $\chi^2$	df	p
<i>Stromflussrichtung</i>	1.96	1	.162
<i>Stimulus</i>	0.02	1	.876
<i>Trials</i>	9.99	3	.019*
<i>Stimulationsgruppe x Stromflussrichtung</i>	0.01	1	.927
<i>Stimulationsgruppe x Stimulus</i>	0.07	1	.798
<i>Stimulationsgruppe x Trials</i>	9.15	3	.027*
<i>Stromflussrichtung x Stimulus</i>	0.02	1	.897
<i>Stromflussrichtung x Trials</i>	2.37	3	.500
<i>Stimulus x Trials</i>	5.34	3	.148
<i>Stimulationsgruppe x Stromflussrichtung x Stimulus</i>	0.19	1	.665
<i>Stimulationsgruppe x Stromflussrichtung x Trials</i>	4.27	3	.233
<i>Stimulationsgruppe x Stimulus x Trials</i>	8.58	3	.035*
<i>Stromflussrichtung x Stimulus x Trials</i>	1.19	3	.756
<i>Stimulationsgruppe x Stromflussrichtung x Stimulus x Trials</i>	1.39	3	.709

In die Berechnung eingegangen sind der letzte Regressor des ersten Extinktionsblocks (Extinktionstrials 5 und 6) sowie alle Regressoren des zweiten Extinktionsblocks (Extinktionstrials 7 und 8, 9 und 10, 11 und 12).  $N = 672$ . Signifikante Ergebnisse sind wie folgt mit Sternen gekennzeichnet:  $p < .05^*$ ,  $p < .01^{**}$  und  $p < .001^{***}$ .

Tabelle A15. Wald- $\chi^2$  und p-Werte aller Faktoren und Interaktionen des GEEs für die SCR während E5+6 und E7+8

	Wald- $\chi^2$	p
<i>(Konstanter Term)</i>	0.14	.713
<i>Stimulationsgruppe</i>	0.02	.899
<i>Stromflussrichtung</i>	1.96	.162
<i>Stimulus</i>	1.03	.311
<i>Trials</i>	0.72	.396

Tabelle A15. Wald- $\chi^2$  und  $p$ -Werte aller Faktoren und Interaktionen des GEEs für die SCR während E5+6 und E7+8 (Fortsetzung)

	Wald- $\chi^2$	$p$
<i>Stimulationsgruppe x Stromflussrichtung</i>	0.38	.540
<i>Stimulationsgruppe x Stimulus</i>	0.02	.883
<i>Stimulationsgruppe x Trials</i>	3.86	.050
<i>Stromflussrichtung x Stimulus</i>	0.59	.443
<i>Stromflussrichtung x Trials</i>	0.90	.343
<i>Stimulus x Trials</i>	4.36	.037*
<i>Stimulationsgruppe x Stromflussrichtung x Stimulus</i>	0.01	.938
<i>Stimulationsgruppe x Stromflussrichtung x Trials</i>	4.16	.041*
<i>Stimulationsgruppe x Stimulus x Trials</i>	5.03	.025*
<i>Stromflussrichtung x Stimulus x Trials</i>	0.12	.726
<i>Stimulationsgruppe x Stromflussrichtung x Stimulus x Trials</i>	0.28	.599

In die Berechnung eingegangen sind die Extinktionstrials 5 und 6 (E5+6) sowie 7 und 8 (E7+8).  $N = 336$ ,  $df = 1$ . Signifikante Ergebnisse sind wie folgt mit Sternen gekennzeichnet:  $p < .05^*$ ,  $p < .01^{**}$  und  $p < .001^{***}$ .

Tabelle A16. Wald- $\chi^2$  und  $p$ -Werte aller Faktoren und Interaktionen des GEEs für die Valenzbewertung während der späten Extinktion

	Wald- $\chi^2$	$p$
<i>(Konstanter Term)</i>	2371.53	$< .001^{***}$
<i>Stimulationsgruppe</i>	0.07	.797
<i>Stromflussrichtung</i>	0.13	.722
<i>Stimulus</i>	56.34	$< .001^{***}$
<i>Trials</i>	16.26	$< .001^{***}$
<i>Stimulationsgruppe x Stromflussrichtung</i>	1.30	.255
<i>Stimulationsgruppe x Stimulus</i>	0.25	.614
<i>Stimulationsgruppe x Trials</i>	0.88	.347

Tabelle A16. Wald- $\chi^2$  und  $p$ -Werte aller Faktoren und Interaktionen des GEEs für die Valenzbewertung während der späten Extinktion (Fortsetzung)

	Wald- $\chi^2$	$p$
<i>Stromflussrichtung x Stimulus</i>	0.60	.439
<i>Stromflussrichtung x Trials</i>	0.08	.775
<i>Stimulus x Trials</i>	3.08	.079
<i>Stimulationsgruppe x Stromflussrichtung x Stimulus</i>	0.19	.665
<i>Stimulationsgruppe x Stromflussrichtung x Trials</i>	0.02	.898
<i>Stimulationsgruppe x Stimulus x Trials</i>	0.08	.777
<i>Stromflussrichtung x Stimulus x Trials</i>	0.09	.761
<i>Stimulationsgruppe x Stromflussrichtung x Stimulus x Trials</i>	3.36	.067

In die Berechnung eingegangen sind die Ratings nach dem ersten und zweiten Extinktionsblock.  $N = 336$ ,  $df = 1$ . Signifikante Ergebnisse sind wie folgt mit Sternen gekennzeichnet:  $p < .05^*$ ,  $p < .01^{**}$  und  $p < .001^{***}$ .

Tabelle A17. Wald- $\chi^2$  und  $p$ -Werte aller Faktoren und Interaktionen des GEEs für die Arousalbewertung während der späten Extinktion

	Wald- $\chi^2$	$p$
<i>(Konstanter Term)</i>	633.44	< .001***
<i>Stimulationsgruppe</i>	0.56	.456
<i>Stromflussrichtung</i>	0.36	.549
<i>Stimulus</i>	93.48	< .001***
<i>Trials</i>	16.99	< .001***
<i>Stimulationsgruppe x Stromflussrichtung</i>	0.12	.732
<i>Stimulationsgruppe x Stimulus</i>	0.76	.383
<i>Stimulationsgruppe x Trials</i>	0.88	.348
<i>Stromflussrichtung x Stimulus</i>	3.32	.068
<i>Stromflussrichtung x Trials</i>	2.59	.107
<i>Stimulus x Trials</i>	7.89	0.005

Tabelle A17. Wald- $\chi^2$  und  $p$ -Werte aller Faktoren und Interaktionen des GEEs für die Arousalbewertung während der späten Extinktion (Fortsetzung)

	Wald- $\chi^2$	$p$
<i>Stimulationsgruppe x Stromflussrichtung x Stimulus</i>	0.05	.818
<i>Stimulationsgruppe x Stromflussrichtung x Trials</i>	0.15	.702
<i>Stimulationsgruppe x Stimulus x Trials</i>	0.09	.771
<i>Stromflussrichtung x Stimulus x Trials</i>	0.10	.751
<i>Stimulationsgruppe x Stromflussrichtung x Stimulus x Trials</i>	0.02	.881

In die Berechnung eingegangen sind die Ratings nach dem ersten und zweiten Extinktionsblock.  $N = 336, df = 1$ . Signifikante Ergebnisse sind wie folgt mit Sternen gekennzeichnet:  $p < .05^*$ ,  $p < .01^{**}$  und  $p < .001^{***}$ .

Tabelle A18. Wald- $\chi^2$  und  $p$ -Werte aller Faktoren und Interaktionen des GEEs für die Kontingenzbewertung während der gesamten Extinktion

	Wald- $\chi^2$	$p$
<i>(Konstanter Term)</i>	1240.01	< .001***
<i>Stimulationsgruppe</i>	8.01	.005**
<i>Stromflussrichtung</i>	0.06	.815
<i>Stimulus</i>	296.78	< .001***
<i>Trials</i>	52.34	< .001***
<i>Stimulationsgruppe x Stromflussrichtung</i>	3.45	.063
<i>Stimulationsgruppe x Stimulus</i>	0.00	.983
<i>Stimulationsgruppe x Trials</i>	5.48	.019*
<i>Stromflussrichtung x Stimulus</i>	1.53	.216
<i>Stromflussrichtung x Trials</i>	0.82	.366
<i>Stimulus x Trials</i>	58.70	< .001***
<i>Stimulationsgruppe x Stromflussrichtung x Stimulus</i>	1.84	.175
<i>Stimulationsgruppe x Stromflussrichtung x Trials</i>	1.85	.174
<i>Stimulationsgruppe x Stimulus x Trials</i>	1.52	.218

*Tabelle A18. Wald- $\chi^2$  und p-Werte aller Faktoren und Interaktionen des GEEs für die Kontingenzbewertung während der gesamten Extinktion (Fortsetzung)*

	Wald- $\chi^2$	p
<i>Stromflussrichtung x Stimulus x Trials</i>	0.07	.793
<i>Stimulationsgruppe x Stromflussrichtung x Stimulus x Trials</i>	0.94	.333

In die Berechnung eingegangen sind die Ratings nach dem zweiten Akquisitions- und ersten Extinktionsblock.  $N = 336$ ,  $df = 1$ . Signifikante Ergebnisse sind wie folgt mit Sternen gekennzeichnet:  $p < .05^*$ ,  $p < .01^{**}$  und  $p < .001^{***}$ .

## B Positionsberechnung der Elektroden

### B.1 Ausmessungen in vertikaler Ebene

Zur einfacheren Ausmessung der den einzelnen Winkeln zugehörigen Strecken am Kopf der Versuchspersonen wurden Parallelen zwischen dem BioSemi 256+2er Modell und dem EEG 10-20-System gezogen. Dies war dadurch möglich, dass BioSemi für einige seiner Elektrodenpositionen die entsprechenden Pendants des EEG 10-20-Systems angibt.

Die Positionen der Elektroden in der mittleren Sagittalebene des Kopfes werden im Rahmen des EEG-10-20-Systems durch Messung des Abstandes zwischen Nasion (tiefster Punkt zwischen Stirn und Nase) und Inion (Knochenvorsprung auf der unteren Hälfte des Hinterkopfes) bestimmt. Dieser Abstand wird anschließend in Anteile zu je 10 % bzw. 20 % zerlegt. Vom Nasion ausgehend befindet sich nach 10 % der Strecke der erste Punkt, Fpz. Von dort aus liegen in je 20 %igen Abständen die Punkte Fz, Cz, Pz und Oz. 10 % unterhalb von Oz ist schließlich das Inion verortet (siehe Abbildung y). Der Punkt Cz befindet sich damit zentral auf der Mittellinie des Kopfes. Die Pendants zu den Punkten Cz und Fpz des 10-20-Systems stellen die Elektrodenpositionen A1 und E12 des BioSemi 256+2er Modells dar, die in einem Winkel von  $92^\circ$  zueinander liegen. Da die Strecke zwischen Cz und Fpz laut dem EEG-10-20-Modell 40 % des Nasion-Inion-Abstands beträgt, konnte darauf geschlossen werden, dass  $2.3^\circ$  des BioSemi-Modells in der vertikalen Ebene einem Prozent der Nasion-Inion-Strecke entsprechen ( $92^\circ / 40 \% = 2.3^\circ$ ; siehe Abbildung B1).

Die zu bedeckenden Elektroden unseres tDCS-Pads erstreckten sich vom 13. Bis zum 15. konzentrischen Ring von Cz ausgehend. Wie bereits erwähnt liegen zwischen den einzelnen Ringen je  $9.2^\circ$ , das Pad sollte somit von Cz abwärts gemessen bei  $119.6^\circ$  ( $13 * 9.2^\circ$ ) beginnen und bis  $138^\circ$  ( $15 * 9.2^\circ$ ) reichen. Da Cz als Startpunkt für unsere Ausmessung eher ungünstig erschien, wurde der Winkel zwischen Cz und Nasion berechnet, um das Nasion als geeigneteren Startpunkt verwenden zu können. Zwischen Cz und Nasion liegen laut 10-20-System 50 % der Nasion-Inion-Strecke, im BioSemi-Modell entspricht das also  $115^\circ$  ( $2.3^\circ * 50 \% = 115^\circ$ ). Bei Verwendung des Nasions als Startpunkt lag die Oberkante des Pads somit  $4.6^\circ$  ( $119.6^\circ - 115^\circ$ ) und die Unterkante  $23^\circ$  ( $138^\circ - 115^\circ$ ) unterhalb des Nasions (siehe Abbildung B1). Um von diesen Gradangaben nun auf den Abstand zu schließen, der vom Nasion aus nach unten abgemessen werden musste, wurde der Kopf der Probanden einer elliptischen Form angenähert, deren Kreisbogen in der sagittalen Ebene die Verbindungslinie zwischen Nasion und Inion darstellte.

Diese Strecke entspricht im 10-20-System 100 % und damit im BioSemi-Modell  $230^\circ$  ( $2.3\frac{\circ}{\%} * 100 \% = 230^\circ$ ). Durch Dreisatz wurden diejenigen Strecken berechnet, die den vom Nasion aus auszumessenden  $4.6^\circ$  zur Padoberkante bzw.  $23^\circ$  zur Padunterkante entsprachen ( $[\text{Strecke Nasion-Inion}/230^\circ] * 4.6^\circ$  bzw.  $[\text{Strecke Nasion-Inion}/230^\circ] * 23^\circ$ ). Somit konnte man neben den Positionen des Pads in der vertikalen Ebene auch auf die für jeden Nasion-Inion-Abstand geforderte Padhöhe schließen (Position der Padunterkante - Position der Padoberkante). Die vom Nasion bis zur Padunterkante auszumessende Strecke entsprach somit jeweils der Länge des Kreisbogens eines  $23^\circ$ -messenden Kreissektors am Kopf der Probanden.

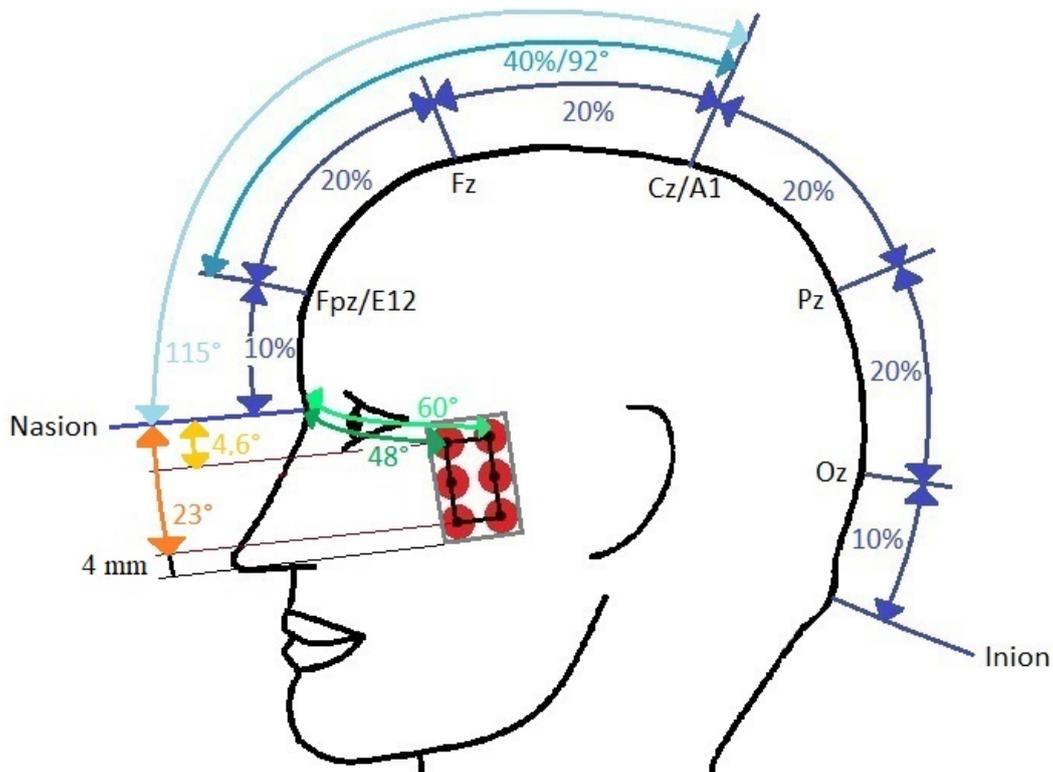
## B.2 Ausmessung in horizontaler Ebene

Auf den konzentrischen Kreisen 13 bis 15 des 332+4er-Elektrodenmodells von Soterix Medical sind jeweils 30 Elektroden verortet. Somit muss der Winkelabstand zwischen diesen Elektroden je  $12^\circ$  betragen ( $360^\circ/30 = 12^\circ$ ). Von der Mittellinie des Kopfes bis zur ersten unter unserem Pad liegenden Elektrode – und somit der Padvorderkante – lagen in unserer Anordnung 3 Elektroden, also  $48^\circ$  ( $3 * 12^\circ$ ). Da das Pad in der Breite nur zwei Elektroden umfasste, lag die Padhinterkante genau  $12^\circ$  weiter hinten und damit  $60^\circ$  von der Mittellinie nach lateral gemessen entfernt (siehe Abbildung B1). Wie bei der Berechnung der vertikal auszumessenden Strecken, wurde nun auch hier der Kopf der Probanden einer elliptischen Form angenähert, deren größter horizontaler Durchmesser den Kopfumfang darstellte. Durch Messung des Kopfumfanges und Dreisatzrechnung konnte auf diejenigen Strecken geschlossen werden, die von der Mittellinie des Kopfes nach lateral bis zur Vorder- bzw. Hinterkante des Elektrodenpads gemessen werden mussten ( $[\text{Kopfumfang}/360^\circ] * 48^\circ$  bzw.  $[\text{Kopfumfang}/360^\circ] * 60^\circ$ ). Ebenso wurde damit die je Kopfumfang nötige Padbreite berechnet (Position der Padhinterkante - Position der Padvorderkante). Die vom Nasion bis zur Padvorderkante auszumessende Strecke entsprach somit jeweils der Länge des Kreisbogens eines  $48^\circ$ -messenden Kreissektors am Kopf der Probanden.

## B.3 Korrektur der Messwerte für die Elektrodengröße

Die oben erklärte Berechnung der Padposition bezog sich jeweils auf die Mittelpunkte der Elektroden des erweiterten BioSemi-Modells. Da jede dieser Elektroden allerdings einen

Radius von 4 mm besitzt, musste die Ausmessung aller Padkanten jeweils um diesen Wert nach außen verschoben werden, um sicherzustellen, dass das Pad alle ausgewählten Elektroden komplett bedeckte. Auch bei der Berechnung der Padgröße musste man somit je 8 mm auf Höhe und Breite aufaddieren.



*Abbildung B1. Berechnung und Ausmessung der Elektrodenpositionen*

Die Abbildung zeigt die Zusammenhänge zwischen Winkelangaben des BioSemi-Modells und Positionen des EEG-10-20 Systems. Diese wurden genutzt um Abstände des Elektrodenpads von anatomischen Landmarken wie dem Nasion zu berechnen und dadurch die Ausmessung und Anbringung des Elektrodenpads zu vereinfachen. Eine genauere Erklärung der Hintergründe findet sich im Text.

# C Maßtabelle für die Elektrodenpositionen

## Elektrodenpositionen

### 1. Elektrodenposition: Anodal rechts, Kathodal links

#### Setting D (1200s, 1500 $\mu$ A, Setting D), Elektrode 4,2 x 4,3cm

- Den **Kopfumfang** auf Höhe von Nasion, Inion und präaurikulären Punkten ausmessen und die Verbindungslinie zwischen Nasion und präaurikulären Punkten lateral des Auges leicht markieren.
- Den **Abstand zwischen Nasion und Inion** ausmessen und in der Tabelle ablesen um wie viel Zentimeter die Elektrode von der Verbindungslinie zwischen Nasion und präaurikulären Punkten nach unten verschoben werden muss. Den Abstand ausmessen und als obere Grenze der Elektrode einzeichnen.
- Den Abstand, den die Elektrode vom Nasion aus nach lateral verschoben werden je nach Kopfumfang aus der Tabelle ablesen, ausmessen und die Vorderkante der Elektrode hier einzeichnen.
- Die tDCS-Elektrode an die eingezeichnete Vorder- und Oberkante anlegen und mit rotem Stift umranden

### 2. Elektrodenposition: Anodal links, Kathodal rechts

- Siehe 1. Elektrodenposition, nur Anode links und Kathode rechts anschließen!

#### Messtabelle für Elektrodenpositionen:

Kopfumfang (cm)	auszumessender Abstand vom Nasion nach lateral (cm)	Nasion-Inion-Abstand (cm)	auszumessender Abstand von der Verbindungslinie Nasion-präaurikuläre Punkte nach unten (cm)
49	6,1	28,5	0,2
49,5	6,2	29	0,3
50	6,2	29,5	0,3
50,5	6,3	30	0,4
51	6,3	30,5	0,5
51,5	6,4	31	0,5
52	6,5	31,5	0,6
52,5	6,6	32	0,7
53	6,7	32,5	0,8
53,5	6,7	33	0,8
54	6,8	33,5	0,9
54,5	6,9	34	1,0
55	6,9	34,5	1,0
55,5	7,0	35	1,1
56	7,1	35,5	1,2
56,5	7,1	36	1,2
57	7,2	36,5	1,3
57,5	7,3	37	1,4
58	7,3	37,5	1,5
58,5	7,4	38	1,5
59	7,5	38,5	1,6
59,5	7,5	39	1,7
60	7,6	39,5	1,7
60,5	7,7	40	1,8
61	7,7	40,5	1,9
61,5	7,8	41	1,9
62	7,9	41,5	2,0

## **D Curriculum vitae**



## **E Eidesstattliche Erklärung**

### **Affidavit**

I hereby confirm that my thesis entitled „Modulation of Fear Extinction by Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS)“ is the result of my own work. I did not receive any help or support from commercial consultants. All sources and / or materials applied are listed and specified in the thesis.

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

Place, Date

Signature

### **Eidesstattliche Erklärung**

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

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

Ort, Datum

Unterschrift