

Aus der Klinik für Psychiatrie, Psychotherapie und Psychosomatik  
der Universität Würzburg  
Direktor: Prof. Dr. med. J. Deckert

**Messung der Aktivität des präfrontalen Cortex mit NIRS  
vor und nach iTBS-Intervention**

Inauguraldissertation zur  
Erlangung der Doktorwürde  
der Medizinischen Fakultät der Julius-  
Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von  
Simone Schneider aus  
Würzburg

Würzburg, Oktober 2019

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

**Korreferent:** Prof. Dr. Marcel Romanos

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

Tag der mündlichen Prüfung: 04.11.2020

Die Promovendin ist Ärztin.

# Inhaltsverzeichnis

<b>Gliederung</b>	<b>Seite</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b>	
<b>1. Einleitung</b>	<b>1</b>
1.1 Angst und Angsterkrankungen	1
1.1.1 Spezifische Phobien	3
1.1.2 Agoraphobie	4
1.1.3 Soziale Phobie	5
1.1.4 Generalisierte Angststörung	5
1.1.5 Panikstörung	6
1.2 Neurobiologische Grundlagen	8
1.3 TMS und Angst	10
1.4 Hypothesen	14
<b>2. Methoden</b>	<b>15</b>
2.1 Versuchsablauf	15
2.2 Fragebögen	16
2.3 Emotionaler Stroop Test und Hautleitfähigkeitsreaktion	19
2.4 Verbal Fluency Test	20
2.5 MRT und Neuronavigation	22
2.6 Transkranielle Magnetstimulation	23
2.7 Nah-Infrarot Spektroskopie	25
2.8 Statistische Analyse der NIRS-Daten	28
<b>3. Ergebnisse</b>	<b>29</b>
3.1 Stichprobenbeschreibung	29
3.2 Vergleich der Fragebögen vor und nach TBS	34
3.3 NIRS-Ergebnisse vor TMS	39
3.4 NIRS-Ergebnisse im frontotemporalen Cortex (FTC) nach TBS	45
3.5 NIRS-Ergebnisse im dorsolateralen präfrontalen Cortex (dlPFC) nach TBS	52
<b>4. Diskussion</b>	<b>60</b>

4.1 Zusammenfassung der Hauptergebnisse	60
4.2 Diskussion der Methoden	61
4.3 Diskussion der Ergebnisse	64
4.3.1 Diskussion der Auswertung der Fragebögen prä/post TMS	64
4.3.2 Diskussion der VFT-Ergebnisse	65
4.3.3 Diskussion der TMS-Ergebnisse	69
<b>5. Zusammenfassung</b>	<b>71</b>
<b>6. Literaturverzeichnis</b>	<b>73</b>
<b>Abbildungs- und Tabellenverzeichnis</b>	<b>83</b>
<b>Anhang</b>	<b>85</b>
Genehmigung zur Verwendung und Veröffentlichung urheberrechtlich geschützter Abbildungen	85
Visuelle Analogskala prä und post TMS	88
Danksagung	
Lebenslauf	

## Abkürzungsverzeichnis

ACC	Anteriorer cingulärer Cortex
ANOVA	Analysis of Variance (Varianzanalyse/-n)
Ansp.	Anspannung, innere und körperliche
ASI-3	Angstsensitivitätsindex
BSQ	Body Sensations Questionnaire (Fragebogen zu körperbezogenen Ängsten)
Buchst.	Buchstabe: VFT-Bedingung, Wörter mit vorgegebenem Anfangsbuchstaben zu nennen
CAR	Common average reverence (NIRS-Filter nach Bauernfeind et al. 2013)
CBT	Cognitive Behaviour Therapy (kognitive Verhaltenstherapie)
COMT	Catechol-O-Methyltransferase
cTBS	Kontinuierliche Thetaburst-Stimulation
df	Degrees of freedom (Freiheitsgrade)
DGPPN	Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde
dIPFC	Dorsolateraler präfrontaler Cortex
EEG	Elektroenzephalographie
FOS	Fachoberschule
FTC	Frontotemporaler Cortex
FTD	Frontotemporale Demenz
Hb	Hämoglobin
HHb	Desoxygeniertes Hämoglobin
5-HTT	Serotonin-Transporter
5-HT <sub>1A</sub>	Serotonin-Rezeptor
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Version 10
iTBS	Intermittierende Thetaburst-Stimulation
Kat.	Kategorie: VFT-Bedingung, Unterbegriffe zu vorgegebenem Oberbegriff zu nennen

L	Links (hier: linke Hemisphäre / linker FTC / linker dlPFC)
LH	Linkshänder
M	Mittelwert
MAO-A	Monoaminoxidase-A
MWT-B	Mehrfachwortwahl-Intelligenztest B
MRT	Magnetresonanz-Tomographie
N	Anzahl
NIRS	Nah-Infrarot Spektroskopie
NPSR1	Neuropeptid-S-Rezeptor
NW	Nebenwirkung(en)
O <sub>2</sub> Hb	Oxygeniertes Hämoglobin
p	Überschreitungswahrscheinlichkeit, Signifikanzwert
PANAS	Positive and Negative Affect Schedule
PAS	Panik- und Agoraphobieskala
PFC	Präfrontaler Cortex
PTBS	Posttraumatische Belastungsstörung
R	Rechts (hier: rechte Hemisphäre / rechter FTC / rechter dlPFC)
RH	Rechtshänder
ROI	Region(s) of Interest
rTMS	Repetitive transcranial magnetic stimulation (repetitive transkraniale Magnetstimulation)
SCR	Skin conductance Response (Hautleitfähigkeitsreaktion)
sd	Standard deviation (Standardabweichung)
SNRI	Serotonin-Noradrenalin Reuptake Inhibitor (Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer)
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
SSRI	Selective Serotonin Reuptake Inhibitor (selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer)
STAI-G X1	State-Trait Anxiety Inventory (State-Trait-Angstinventar), Form X1
STAI-G X2	State-Trait Anxiety Inventory (State-Trait-Angstinventar), Form X2
STAXI	State-Trait Anger Expressions Inventory (State-Trait-Ärgerausdrucks-Inventar)
t	T-Wert
TBS	Thetaburst-Stimulation

tDCS	Transcranial Direct Current Stimulation (transkranielle Gleichstromstimulation)
TMS	Transkranielle Magnetstimulation
Vis. Analog.	Visuelle Analogskala
VF	Verbal Fluency (Wortflüssigkeit, phonemische oder semantische)
VFT	Verbal Fluency Test / Verbal Fluency Task (Wortflüssigkeitstest)
$\chi^2$	Chi-Quadrat-Wert
ZNS	Zentrales Nervensystem

Abkürzungen von Maßeinheiten oder allgemein bekannte Abkürzungen im deutschen Sprachgebrauch werden als bekannt vorausgesetzt und sind hier nicht aufgeführt.

# 1. Einleitung

## 1.1 Angst und Angsterkrankungen

Das Gefühl von Angst stellt eine uralte physiologische Reaktion des Körpers auf Gefahr dar, die auf schnelles Handeln vorbereitet. Primär als Gefühl verstanden umfasst die Angst Emotionen, Gedanken, vegetative Reaktionen und typisches Verhalten. Das Gefühl Angst wird als unangenehm und bedrohlich erlebt und geht mit Gedanken an Fluchtmöglichkeiten, Hilfesuchen und dem Abwägen der Chancen auf einen günstig ausgehenden Kampf einher. Bevor man über die Angst nachdenken kann, setzt die vegetative Reaktion ein mit erhöhter Atemfrequenz, Anstieg von Blutdruck und Herzfrequenz sowie einer verstärkten Schweißsekretion (Damasio 2000). Zudem kommt es zu einer gesteigerten Ausschüttung der Stresshormone Cortison und Adrenalin, dadurch ist die Aufmerksamkeit erhöht. Die Sinne fokussieren den Angst-auslösenden Reiz. Der Sympathikus ist aktiv, der Parasympathikus wird gehemmt – so werden beispielsweise die Verdauung und das Gefühl von Müdigkeit unterdrückt, was, falls nicht unterdrückt, in einer potenziellen Gefahrensituation zur Behinderung führen würde. Gehirn, Sinne und Körper werden darauf vorbereitet, optimal auf Gefahr zu reagieren, das kann je nach Situation Kampf oder Flucht sein. Man spricht von der „Fight-or-flight-Reaktion“. Entwicklungsgeschichtlich handelt es sich um eine Reaktion, die primär das Überleben sichern soll. Daher ist Angst in bedrohlichen Situationen sinnvoll und notwendig.

Tritt Angst entweder in einer unbedrohlichen Situation in inadäquat starker, lang andauernder Form oder inadäquat häufig auf, bleibt Angst unabhängig von einer potenziellen Auslösesituation über einen langen Zeitraum bestehen, oder wenn Angst völlig losgelöst von Angst auslösenden Reizen attackenartig unangemessen heftig auftritt, so spricht man laut dem gängigen Klassifikationssystem „International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems“ (kurz: ICD, Krollner et al. 2017) von einer Angsterkrankung. Angsterkrankungen zählen zu den häufigsten psychiatrischen Erkrankungen weltweit mit einer Prävalenz zwischen 14% und 18% (Herrmann et al. 2017). Für Deutschland wird in der Literatur eine 12-Monatsprävalenz von 15,3% für



Angsterkrankungen genannt (Jacobi et al. 2014). Angsterkrankungen werden aufgrund der ausgeprägten vegetativen und somatischen Komponente zu den F4-Diagnosen gezählt, unter denen neurotische-, Belastungs- und somatoforme Störungen beschrieben werden. Da Angst als qualvolles Gefühl erlebt wird, gehen Angsterkrankungen mit einem hohen Leidensdruck der Betroffenen einher und können zu Einschränkungen in sämtlichen Lebensbereichen führen.

Angsterkrankungen werden in situations- und objektbezogene und situations- und objektunabhängige Angsterkrankungen unterteilt. Dabei unterscheiden sich Angsterkrankungen nicht nur in Form und Ausprägung, sondern auch in ihrer Prognose und in den Behandlungsmöglichkeiten. Zu den situations- und objektbezogenen Angsterkrankungen, auch phobische Störungen laut ICD-10, zählen spezifische Phobien, Agoraphobie und soziale Phobie, zu situations- und objektunabhängigen Ängsten gehören Panikstörung und generalisierte Angststörung.

Ätiologisch tragen mehrere Komponenten zum Entstehen einer Angsterkrankung bei. Daneben wird eine genetische Komponente mit hoher Heritabilität von 30-67% beschrieben (Domschke 2014). In den vergangenen Jahren konnten spezielle Risikogene für das Entstehen von Angsterkrankungen identifiziert werden. Dazu zählen das Serotonin-Transporter-Gen (5-HTT), das Serotonin-Rezeptor-Gen 1A (5-HT<sub>1A</sub>), das Gen der Monoaminoxidase-A (MAO-A), das Catechol-O-Methyltransferase-Gen (COMT), das Gen des Neuropeptid-S-Rezeptors (NPSR1) und weitere spezifische Gen-Loci. Bei genetischer Prädisposition können traumatische Kindheitserlebnisse oder belastende Lebenserfahrungen zum Entstehen und Ausbrechen einer Angsterkrankung beitragen. Der Einfluss der genetischen Veranlagung ist nicht bei allen Angsterkrankungen gleich – so ist sie beispielsweise bei spezifischen Phobien (ca. 30% Heritabilität) deutlich niedriger als bei Agoraphobie (67% Heritabilität). Viele Angsterkrankungen bleiben unbehandelt (Wardenaar et al. 2014), wohingegen die hohe Komorbidität (Wardenaar et al. 2014) mit anderen psychiatrischen Krankheitsbildern wie Depression, Alkoholabhängigkeit oder anderen Angsterkrankungen oft eine medikamentöse und psychotherapeutische Behandlung notwendig macht.

### 1.1.1 Spezifische Phobien (F40.2 ICD-10)

Spezifische Phobien sind die bekanntesten und häufigsten Angsterkrankungen. Geläufige Phobien ohne Krankheitswert sind beispielsweise Angst vor Spinnen, Hunden, Blut, vor Höhe, vor geschlossenen Räumen etc. Situationen, in denen der Betroffene mit dem Angst auslösenden Reiz in Kontakt kommen könnte, werden vermieden. Ist der Betroffene im Alltag stark beeinträchtigt oder behindert sein Vermeidungsverhalten andere, so liegt eine behandlungsbedürftige Angsterkrankung vor. Das ICD-10 (Krollner et al. 2017) beschreibt spezifische Phobien wie folgt: „Phobien, die auf eng umschriebene Situationen wie Nähe von bestimmten Tieren, Höhen, Donner, Dunkelheit, Fliegen, geschlossene Räume, Urinieren oder Defäkieren auf öffentlichen Toiletten, Genuss bestimmter Speisen, Zahnarztbesuch oder auf den Anblick von Blut oder Verletzungen beschränkt sind. Obwohl die auslösende Situation streng begrenzt ist, kann sie Panikzustände wie bei Agoraphobie oder sozialer Phobie hervorrufen.“ Die Lebenszeitprävalenz spezifischer Phobien liegt weltweit zwischen 5,5% und 7,4%, bei Frauen (7,7% bis 9,8%) deutlich höher als bei Männern (3,3% bis 4,9%) (Wardenaar et al. 2014). Was die Behandlung angeht, empfehlen die S3-Leitlinien der DGPPN (Bandelow et al. 2014) bei spezifischen Phobien in erster Linie kognitive Verhaltenstherapie (CBT) mit Expositionen. Der Patient wird zunächst über die Erkrankung informiert (Psychoedukation). Es werden Situationsanalysen durchgeführt, der Patient erstellt unter Anleitung des Therapeuten eine Angst-Hierarchie. Dann werden Expositionen durchgeführt (Wolitzky-Taylor et al. 2008). Durch Konfrontation mit dem Angst auslösenden Objekt oder der entsprechenden Situation und deren Wiederholung kommt es zur systematischen Desensibilisierung. Expositionen können in sensu, d.h. imaginativ, computergestützt in einer virtuellen Realität, oder in vivo, d.h. im realen Leben durchgeführt werden (Hamm 2009). Expositionsbehandlungen führen oft bei mehr als der Hälfte der Angstpatienten zu einer signifikanten Besserung (Craske et al. 2014, Gloster et al. 2011). Eine medikamentöse Behandlung wird in den aktuellen Leitlinien bei spezifischer Phobie nicht empfohlen (Bandelow et al. 2014) und sollte nur im Falle einer Komorbidität mit einer anderen psychischen Erkrankung oder bei ausgeprägt depressiver Symptomatik angeboten werden.

### 1.1.2 Agoraphobie (F40.0 ICD-10)

Unter Agoraphobie versteht man die Angst davor, sich in einer Situation zu befinden, die man nicht schnell verlassen kann. Derartige Situationen lösen beim Betroffenen starke Angst aus und werden daher gemieden. Das Klassifikationssystem ICD-10 beschreibt die Angst vor und die Vermeidung von Geschäften, Menschenmengen, öffentlichen Plätzen und das Reisen mit öffentlichen Verkehrsmitteln. In manchen Fällen fällt es Betroffenen schwer, das Haus zu verlassen. Diese Angsterkrankung führt zu einer schweren Beeinträchtigung insbesondere in sozialem Leben und Freizeitgestaltung, gegebenenfalls auch im Beruf. Wenn das Vermeidungsverhalten gelingt, wenn beispielsweise der Betroffene seinen Wohnsitz so wählt, dass der Arbeitsplatz von zuhause fußläufig erreichbar ist, und dass keine Notwendigkeit zur Nutzung öffentlicher Verkehrsmittel besteht, bleibt der Leidensdruck gering. Symptomatisch kann es in den beschriebenen oder vergleichbaren Situationen zu attackenartigen Angstanfällen kommen, die für die Erkrankten als sehr qualvoll beschrieben werden (s. auch Kap. 1.1.5, Absatz Panikstörung). Im ICD-10 wird zwischen Agoraphobie mit und Agoraphobie ohne Panikstörung unterschieden. Die Lebenszeitprävalenz liegt zwischen 0,61% (McCabe 2006) und 4% (Grant 2006). Häufig tritt die Agoraphobie im Zusammenhang mit Panikstörung auf, häufig folgen einer Panikstörung innerhalb weniger Monate agoraphobe Symptome durch Vermeidung bestimmter Situationen. Deshalb werden in den S3-Leitlinien (Bandelow et al. 2014) die Behandlungsempfehlungen beider Erkrankungen zusammengefasst. Agoraphobie- und Panikpatienten sollten mit einer Kombination von CBT und medikamentös-antidepressiver Therapie behandelt werden, wobei der individuelle Wunsch des Patienten und die Ausprägung der Symptomatik berücksichtigt werden sollten. Ähnlich wie bei der sozialen Phobie stehen Psychoedukation und wiederholte Expositionsbehandlungen zur Desensibilisierung im Fokus der Verhaltenstherapie. Zur Senkung des erhöhten Anspannungsniveaus profitieren Panik- und Agoraphobiepatienten auch vom Erlernen von Entspannungsverfahren (Conrad et al. 2004) und von regelmäßiger sportlicher Betätigung (Bandelow et al. 2014). Zur medikamentösen Unterstützung können nach den aktuellen

Leitlinien die SSRI-Antidepressiva Citalopram, Escitalopram, Paroxetin oder Sertralin, das SNRI-Antidepressivum Venlafaxin oder ggf. Clomipramin verordnet werden.

### 1.1.3 Soziale Phobie (F40.1 ICD-10)

Die dritte und letzte der im ICD-10 unterschiedenen phobischen Störungen stellt die soziale Phobie dar. Unter sozialer Phobie versteht man die Furcht, von anderen Menschen beobachtet und bewertet zu werden und sich in Gesellschaft anderer auffallend oder peinlich zu verhalten. Vermieden werden daher Situationen, bei denen man im Zentrum der Aufmerksamkeit steht, wie beispielsweise Vortrags- oder Prüfungssituationen, bei Versammlungen, auf Partys oder beim Essen in der Gegenwart anderer. In diesen Situationen kommt es zu Herzrasen, Erröten, Schwitzen, Schwindelgefühl, häufigem Wasserlassen/Müssen und Übelkeit, die mit der Angst, in Anwesenheit anderer Menschen erbrechen zu müssen, einhergehen kann. Damit führt die soziale Phobie zu einer erheblichen Beeinträchtigung im alltäglichen Leben. Die Lebenszeitprävalenz liegt bei 13% (Leichsenring et al. 2017), das mittlere Erkrankungsalter bei 13 Jahren. Häufig finden sich Komorbiditäten mit Depressionen, Substanzmissbrauch und ängstlich-vermeidender Persönlichkeitsstörung. Die S3-Leitlinien (Bandelow et al. 2014) empfehlen entweder eine psychotherapeutische oder eine medikamentös-antidepressive Behandlung der sozialen Phobie, und falls unzureichend, eine Kombinationstherapie beider Methoden. Wie auch bei den anderen Angststörungen wird in erster Linie kognitive Verhaltenstherapie empfohlen. Falls diese nicht ausreichen sollte, können psychodynamische Therapieverfahren angewandt werden. 50-65% der Patienten profitieren von alleiniger kognitiver Verhaltenstherapie als Behandlungsmethode der Wahl (Leichsenring et al. 2017). Zur medikamentösen Behandlung eignen sich Escitalopram, Sertralin, Paroxetin und Venlafaxin, oder als second-line Therapeutikum Moclobemid (Bandelow et al. 2014).

### 1.1.4 Generalisierte Angststörung (F41.1 ICD-10)

Die Diagnose generalisierte Angststörung umschreibt eine der beiden im ICD-10 unterschiedenen situations- und objektungebundenen Angsterkrankungen.

Symptomatisch leiden die Betroffenen unter einer frei flottierenden Angst, die mit einem erhöhten Muskeltonus, erhöhtem Blutdruck und Pulsfrequenz und innerer Unruhe einhergeht. Die Patienten sind in ständiger Sorge um ein mögliches Unheil, das Angehörigen zustoßen könnte. Anders als bei depressiver Grübelneigung richtet sich hier der Denkinhalt auf die Zukunft statt auf die Vergangenheit oder Gegenwart und auf Angehörige statt auf den Betroffenen selbst. Das mittlere Erkrankungsalter der early-onset Form liegt bei unter 24 Jahren (Rhebergen et al. 2017). Risikofaktoren für die frühere Erkrankungsform sind weibliches Geschlecht, hohe Schulbildung und Neurotizität. Die late-onset Form tritt eher als Komorbidität anderer psychiatrischer Erkrankungen auf und geht mit einer großen Beeinträchtigung im Alltag einher. Auch bei generalisierter Angststörungen empfehlen die S3-Leitlinien Psychotherapie und /oder Pharmakotherapie, wobei auch hier die kognitive Verhaltenstherapie die first-line Therapie darstellt (Bandelow et al. 2014). Zudem sollten die Patienten Entspannungsverfahren erlernen und regelmäßig anwenden. Im informed consent muss jeder Patient über Therapieoptionen, Risiken und Nebenwirkungen der Medikamente aufgeklärt werden und die Entscheidung, welche Therapieoption als die Geeignete erscheint, sollte individuell getroffen werden. Zur medikamentösen Behandlung empfehlen die S3-Leitlinien die Antidepressiva Escitalopram, Paroxetin, Duloxetin, Venlafaxin und den Kalziummodulator Pregabalin. Als second-line-Medikamente können Opipramol oder Buspiron verordnet werden. Bei unzureichender Wirksamkeit sollte eine kombinierte Psychopharmakotherapie erwogen werden oder ein psychodynamisches Therapieverfahren.

#### 1.1.5 Panikstörung (F40.1 ICD-10)

Die zweite der weder situations- noch objektgebundenen Angsterkrankungen ist die Panikstörung, die schon im Abschnitt Agoraphobie erwähnt wurde. Das ICD-10 definiert Panikstörung als wiederkehrende schwere und unvorhersehbare Angstattacken, die mit körperlichen Symptomen wie Schwindel, Zittern, Derealisation oder Depersonalisation, Übelkeit, Herzrasen, Hyperventilation, Atemnot und thorakalem Engegefühl einhergehen. Die Lebenszeitprävalenz beträgt 2 – 5% (Sobanski et al. 2017). Differenzialdiagnostisch ist eine somatische Grunderkrankung (z.B. Herzinfarkt, Asthma,

Hyperthyreose, Hypoglykämie, Exsikkose, Tumorerkrankungen etc.) sicher auszuschließen, bevor die Diagnose Panikstörung gestellt werden darf (Tokumitsu et al. 2017). Eine Erkrankung an Panikstörung kann zu ähnlichem Vermeidungsverhalten führen wie bei Agoraphobie, allerdings nicht primär aus Angst, die Situation nicht rasch verlassen zu können, sondern aus Angst, eine Angstattacke zu erleiden und keine sofortige Hilfe in Anspruch nehmen zu können. Daher tragen Panikpatienten häufig Notfallmedikamente wie beispielsweise Lorazepam bei sich, um die Angst im Ernstfall eindämmen zu können. In schwerwiegenden Fällen verlassen Panikpatienten die eigene Wohnung nicht mehr. Panikattacken können zu jeder Zeit und nicht an eine bestimmte Situation gebunden auftreten. Deshalb leiden Panikpatienten unter der ständigen Angst vor Panikattacken („Angst vor der Angst“). Ein zugrundeliegender Mechanismus bei der Entstehung von Angstattacken liegt in der kognitiven Fehlbewertung somatischer Symptome, wie zum Beispiel eine mögliche Fehlbewertung von Tachykardie: „Ich habe doch nicht etwa einen Herzinfarkt?“. Die Aufmerksamkeit wird nun auf den beängstigenden Reiz fokussiert, wodurch sich im Sinne eines Teufelskreises die körperlichen Symptome (Blutdruckanstieg, Zittern, etc., s.o.) noch verstärken bis zu Schwindel oder Ohnmacht. In einer akuten Panikattacke sind Benzodiazepine wirksam, allerdings nur mit kurzfristiger Wirkung und Abhängigkeitspotenzial bei regelmäßiger Einnahme. Langfristig sehen die Leitlinien die gleichen Behandlungsoptionen wie bei Agoraphobie mit oder ohne Panikstörung vor: Isolierte Psycho- oder Pharmakotherapie oder eine Kombination von beiden (Bandelow et al. 2014). Die kognitive Verhaltenstherapie sieht Panik-Provokationsexpos vor. Dabei werden die Symptome wiederholt durch Koffeinkonsum und körperlicher Aktivität provoziert und der Patient kann die Erfahrung machen, dass die Symptome und deren gedankliche Bewertung keine reale Bedrohung darstellen. Auch sollte der Patient lernen, ohne Sicherheitsverhalten (z.B. Lorazepamtabletten bei sich tragen) das Haus zu verlassen. Als medikamentöse Behandlung – anstelle von oder zusätzlich zur Psychotherapie – werden in den S3-Leitlinien Escitalopram, Citalopram, Sertralin, Venlafaxin und Clomipramin oder als Add-on zur Psychotherapie Imipramin empfohlen.

## 1.2 Neurobiologische Grundlagen

Beim Erleben von Angst spielt die Amygdala eine entscheidende Rolle (Compton et al. 2003, Hariri et al. 1999, 2003). In einem komplexen Netzwerk ist sie unter anderem mit dem Thalamus, mit dem Hirnstamm, dem Hypothalamus, dem frontotemporalen und dem präfrontalen Cortex verschaltet (Gorman et al. 2000, Hortensius et al. 2017). Der anteriore Thalamus empfängt zunächst Informationen der Sinnesorgane und leitet diese an die Amygdala weiter – zunächst zum basolateralen, dann zum zentralen und medialen Kern (Gorman et al. 2000, LeDoux 2003). Der zentrale und mediale Anteil der Amygdala sind mit dem autonomen Nervensystem verschaltet und sind für dessen unmittelbare Aktivierung verantwortlich (Hortensius et al. 2017). Daher führen Angst auslösende Informationen innerhalb von Millisekunden zu einer Sympathikusaktivierung, was die unter Kapitel 1.1.5, Panikstörung, beschriebene vegetative Reaktion zur Folge hat – Tachykardie, Blutdruckanstieg, Hyperventilation etc.. Von der basolateralen Amygdala ausgehend werden Informationen über die sensorischen Eindrücke an den frontotemporalen Cortex weitergeleitet, der diese analysiert, mit früheren Erfahrungen vergleicht und emotional bewertet. Hierbei sind insbesondere der mediale, der frontale und der cinguläre Cortex von Bedeutung. Durch den Vergleich der sensorischen Information mit vorangegangenen Erfahrungen und mit Gelerntem ist der Mensch im Gegensatz zum Tier in der Lage, die Relevanz von Angst situationsadäquat kognitiv abzuwägen und einzuschätzen. Bisherige Studien haben gezeigt (Bishop et al. 2004, Gorman et al. 2000, Hariri et al. 2003,), dass der anteriore cinguläre Cortex (ACC), der orbitale, ventrale und laterale präfrontale Cortex (PFC) für die Top-Down-Regulation der Amygdala verantwortlich sind. Dabei stellt der dorsolaterale präfrontale Cortex eine bedeutende Kontrollinstanz in Konfliktsituationen wie der Fight- or Flight-Reaktion dar. Durch neuronale Rückkopplung zur Amygdala hat der dorsolaterale präfrontale Cortex (dlPFC) einen hemmenden Einfluss auf die Amygdala (Gorman et al., 2000), welche die vegetative Reaktion drosselt. Bei Gesunden gelingt es dadurch, die vegetative Reaktion auf Angst auslösende Reize bei nicht ernsthaft bedrohlichen Stimuli abzumildern.

Bei Angstpatienten ist die Aktivität des präfrontalen Cortex geringer als bei Gesunden. Ohta et al. (2008) haben gezeigt, dass die Aktivität des PFC bei Panikpatienten geringer

ist als bei gesunden Kontrollpersonen. Dadurch versagt die Top-Down-Regulation der Amygdala, was zur Folge hat, dass die vegetativen Symptome nicht abgemildert werden, sondern auch situationsinadäquat ungehindert zum Ausdruck kommen. Dadurch kommt es symptomatisch zu Herzrasen, Hyperventilation, gesteigerte Transpiration und einem Gefühl von starker Angst bis Todesangst (Dresler et al. 2011) auch unabhängig davon, ob eine reale Bedrohung vorliegt. So erlebt der Arachnophobiker die Anwesenheit einer Spinne als bedrohlicher, als sie es tatsächlich ist. Bei Panikattacken sorgt die Fehlbewertung der im Fokus der Aufmerksamkeit stehenden körperlichen Symptome eine Verstärkung derselben und das Auftreten weiterer somatischer Symptome wie Schwindel, Ohnmachtsgefühl, Schmerzen, Übelkeit etc. (vgl. Kapitel 1.1.5, Abschnitt Panikstörung). Panikattacken treten nicht nur bei Panikstörung, sondern auch bei anderen Angsterkrankungen und bei Depressionen auf (Dresler et al. 2011).

Nicht nur die Grundaktivität des präfrontalen Cortex und anderer Hirnareale ist bei Angstpatienten gegenüber Gesunden reduziert. Auch eine veränderte Neurotransmitterzusammensetzung (Gorman et al. 2000), der ätiologisch eine genetische Prädisposition (Hettema et al. 2001) oder andere Ursachen zugrunde liegen können, und verzerrte Informationsverarbeitungsprozesse (Lundh et al. 1999, McNally et al. 1990) spielen eine Rolle bei der Entstehung von Angsterkrankungen.

Der Wirksamkeit von SSRI- und SNRI-Antidepressiva bei Angsterkrankungen liegen neurobiologisch die serotonergen Neurone der Raphekerne zugrunde, die einen hemmenden Effekt auf den nachgeschalteten, noradrenergen Locus ceruleus haben (Gorman et al. 2000, Sobanski et al. 2017). Trizyklische Antidepressiva und Monoaminoxidase-Hemmstoffe scheinen insbesondere einen hemmenden Effekt auf den Hirnstamm zu haben, der, wie der Hypothalamus, den Sympathikus aktiviert und die vegetativen Veränderungen der Angst einleitet. Benzodiazepine und erlernte Entspannungsverfahren wirken im limbischen System (Thalamus, Hypothalamus und Amygdala), während die kognitive Verhaltenstherapie Veränderung am Cortex bewirken kann (Sobanski et al. 2017). Trotz verschiedener medikamentöser und psychotherapeutischer Behandlungsoptionen respondieren ca. 25% der sich in Behandlung befindenden Angstpatienten nicht (Zwanzger et al. 2009). Daher sind weitere



nicht-invasive Behandlungsmethoden bei Angsterkrankungen im Interesse der aktuellen Forschung, z.B. transkranielle Magnetstimulation (TMS) oder transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS).

In dieser Studie soll untersucht werden, ob transkranielle Magnetstimulation einen Effekt auf den präfrontalen Cortex hat und damit die Top-Down-Regulation der Amygdala beeinflussen kann.

### 1.3 TMS und Angst

In den vergangenen Jahren wurden mehrere Studien veröffentlicht, die TMS bei Angsterkrankungen untersuchten. Zwanzger et al. veröffentlichten 2009 ein Review zu den damals vorliegenden Studien. Bis dahin war TMS ausschließlich bei PTBS, Panikstörung und gesunden Probanden untersucht worden. Die Mehrheit der Studien bei PTBS und Panikstörung konnte unter TMS eine Linderung der Symptome zeigen, die Studien mit gesunden Probanden ergaben inkonsistente Ergebnisse. Insgesamt werteten Zwanzger et al. die Studienlage jedoch aufgrund niedriger Patienten-/Probandenzahlen als noch unzureichend. Guhn et al. (2014) untersuchten rTMS bei Angstkonditionierung und Extinktion bei Gesunden. Hier zeigte sich ein positiver TMS-Effekt der Stimulations- gegenüber der Scheinstimulationsgruppe auch in Bezug auf Arousal (Hautleitfähigkeit). Herrmann et al. konnten 2017 einen positiven TMS-Effekt bei Patienten mit Höhenangst als unterstützende Behandlungsmethode einer virtuellen Expositionstherapie nachweisen.

Von den in der Literatur beschriebenen TMS-Protokollen kann man zwischen niedrigfrequenter ( $\leq 1$  Hz) und hochfrequenter TMS ( $> 5$  Hz) unterscheiden, wobei die hochfrequente Form eine lokale Intensivierung und längerfristige Erhöhung, niedrigfrequente TMS eine längerfristige Unterdrückung der vorherigen Gehirnaktivität hat (Post et al. 1997). Niederfrequente TMS hat daher einen vermutlich positiven Effekt auf neuropsychiatrische Erkrankungen, die auf eine Übererregbarkeit bestimmter Gehirnareale zurückzuführen sind, z.B. Zwangsstörung, Tourette-Syndrom oder Epilepsie (Hoffmann et al. 2002). Huang et al. haben 2005 ein drittes TMS-Protokoll

entwickelt, die so genannte Thetaburst-Stimulation. Die intermittierende Form der Thetaburst-Stimulation (iTBS) hat einen fazilitierenden, die kontinuierliche Form (cTBS) einen hemmenden Effekt des stimulierten Gehirnbereichs. Der fazilitierende Effekt der iTBS hat eine stärkere und länger anhaltende Wirkung als hochfrequente TMS (Nyffeler et al. 2006), bis zu 30 min statt 8 min, d.h. eine deutlichere Steigerung der Gehirnaktivität kann erreicht werden, und wird daher in dieser Arbeit angewandt mit dem Ziel, die Aktivität des dlPFC zu steigern.

Tupak et al. untersuchten die Wirkung der cTBS auf den rechten und linken präfrontalen Cortex und verglichen die mit Nahinfrarot-Spektroskopie (NIRS) gemessene Gehirnaktivität mit einer Gruppe von Scheinstimulierten (Badewien 2013, die beschriebene Studie wurde außer als medizinische Dissertation nicht publiziert). Hier zeigte sich eine bessere TMS-Wirkung bei Stimulation des linken dlPFC, weshalb in der hier vorliegenden Arbeit ausschließlich der linke dlPFC stimuliert wurde und mit Scheinstimulation verglichen wird. Die vorliegende Arbeit weist drei entscheidende methodische Unterschiede zu Tupaks Studie auf: Zum einen wandten Tupak und Badewien cTBS, d.h. ein hemmend wirkendes TBS-Protokoll, zur zum Herbeiführen einer künstlichen, kurzfristigen Läsion des dlPFC an. In der vorliegenden Studie soll mit iTBS ein fazilitierender Effekt erreicht werden, d.h. eine kurzfristig stärkere Aktivität des dlPFC. Als zweiter entscheidender Unterschied wurde die Scheinstimulation nicht mit um 90 Grad abgewinkelter Spule, sondern mit einer speziellen Scheinspule durchgeführt (siehe Kapitel 2.6). Des Weiteren legte Tupaks Arbeitsgruppe die Spulenposition während Stimulation bzw. Scheinstimulation an den Punkten F3 / F4 nach dem internationalen 10-20-System der Elektrodenpositionierung (Jasper 1958) fest, die Position wurde mit einem Stift markiert. In der vorliegenden Studie erfolgte die Bestimmung der Spulenposition wesentlich genauer: Nachdem von allen Probanden ein MRT-Scan angefertigt wurde, wurde die Spulenposition neuroanatomisch individuell über dem dlPFC festgelegt. Die Stimulation/Scheinstimulation erfolgte neuronavigiert, wodurch die exakte Spulenposition in Echtzeit kontrolliert und bei Bedarf, z.B. bei Kopfbewegungen des Probanden, nachjustiert werden konnte. Durch die aufwändigere Methodik ist der TMS-Effekt weniger fehleranfällig hinsichtlich möglicher Abweichungen von der gewünschten Spulenposition.

Die vorliegende Arbeit soll den Effekt der fazilitierenden TMS auf den dlPFC bei Gesunden überprüfen, um bei positiver Wirkung, d.h. bei einer stärkeren Aktivität des dlPFC nach erfolgter Stimulation, als mögliche therapeutische Intervention bei Angstpatienten (z.B. Panikpatienten) in weiterführenden Studien getestet zu werden. Hierbei stellt vor allem die individuelle neuroanatomische Bestimmung der Spulenposition und die neuronavigierte Stimulation einen Fortschritt im Studiendesign im Vergleich zu früheren Untersuchungen dar.

Im Folgenden soll der Versuchsablauf zunächst grob beschrieben werden, wobei hier, anders als im ausführlicheren Methodenteil, erklärt wird, warum bestimmte Untersuchungsergebnisse der eigentlich umfangreicheren Untersuchung in dieser Arbeit nicht berücksichtigt werden. Auch die im folgenden Kapitel dargestellten Hypothesen werden hier kurz erläutert.

Ursprünglich sollten 20 gesunde Kontrollprobanden mit TMS stimuliert, 20 weitere scheinstimuliert werden. Mit Nahinfrarot-Spektroskopie (NIRS) wurde die Aktivität des PFC vor und nach TMS-Intervention gemessen, wobei die Probanden einen Emotionalen Stroop Test sowie einen Wortflüssigkeitstest (Verbal Fluency Task, VFT) bearbeiten, wobei hier nur der VFT und, anders als bei Badewien und Tupak, nicht der Emotional Stroop Test ausgewertet wird. Mit der frontalen Messhaube kann mit NIRS der Gehalt an oxygeniertem und desoxigeniertem Hämoglobin des frontotemporalen Cortex (FTC) erfasst werden, was Rückschlüsse auf die Aktivität des entsprechenden Gehirnareals ziehen lässt. Zudem wurden Veränderungen der Hautleitfähigkeit erfasst, um die Schweißsekretion als neurovegetative Komponente der Angst berücksichtigen zu können. Auch die Messung der Hautleitfähigkeit bleibt in der Auswertung der vorliegenden Arbeit unberücksichtigt, da wir davon ausgehen, dass die vegetative Erregung und Schweißsekretion in erster Linie mit den panikassozierten Stimuli des Emotional Stroop Test korreliert und in Zusammenhang mit diesem Untersuchungsbestandteil ausgewertet werden soll (genauer im Methodenteil, Kap. 2.3).

Beim Verbal Fluency Task wird der Proband angewiesen, verschiedene Aufgaben verbal zu bearbeiten. Entweder sollen zu einem vom Untersucher vorgegebenen Buchstaben Begriffe genannt werden, die mit eben diesem Buchstaben beginnen, oder es sollen zu einem vorgegebenen Oberbegriff Unterbegriffe genannt werden. Als einfache und standardisierte Bedingung sollen die Wochentage der Reihe nach aufgezählt werden. Pro Messzeitpunkt werden je dreimal die eben beschriebenen Aufgaben bearbeitet, während die NIRS-Messung läuft (genauer im Methodenteil, Kap. 2.7).

Shao et al. haben 2014 beschrieben, dass die Gehirnaktivität während der beiden Bedingungen des VFT, Buchstaben und Kategorie, in verschiedenen Gehirnarealen ansteigt und nach Beendigung der Aufgabe wieder nachlässt. Während mit der Bedingung „Kategorie“ Inhalte des semantischen Gedächtnisses abgerufen werden, ist der anteroventrale

Teil des linken inferioren frontalen Gyrus aktiv. Mit der Bedingung „Buchstabe“ kann die exekutive Funktion des phonemischen Gedächtnisses geprüft werden. Die phonemische Aufgabe des VFT spiegelt die Funktion des Broca-Sprachareals des frontalen Cortex wider, welches sich bei den meisten Menschen links befindet. Dabei ist eher der posteriodorsale Anteil des linken inferioren frontalen Gyrus und der dorsolaterale präfrontale Cortex (dlPFC) aktiv. Da letzterer, wie in 1.2 beschrieben, die Aktivität der Amygdala herunterregulieren kann, gehen wir unmittelbar nach iTBS-Intervention nicht nur von einer mit NIRS messbaren höheren Aktivität des dlPCF, sondern auch von einer weniger starken vegetativen Erregbarkeit aus, was auch mittels Messung der Hautleitfähigkeit während VFT und NIRS nachgewiesen werden könnte.

Die erste NIRS-Messung läuft vor der Schein- oder echten TBS. Mit NIRS wird sichtbar gemacht, bei welcher Aufgabenstellung welche Bereiche des frontotemporalen (FTC) und präfrontalen Cortex (PFC) vermehrt durchblutet werden, d.h. aktiver sind (Compton et al. 2003, van den Heuvel et al. 2005). Nach der ersten NIRS-Messung erfolgt die fazilitierende TMS (iTBS), die die Aktivität des dlPFC für ca. 30min steigern soll (Huan et al. 2005). Anschließend erfolgt die zweite NIRS-Messung mit Wiederholung der Tests. Drei Wochen später erfolgt eine Nachmessung mit NIRS, um zu belegen, dass eine

einmalige TBS-Intervention keinen langanhaltenden Effekt hat. Die Nachmessung wird in der vorliegenden Arbeit nicht berücksichtigt.

## 1.4 Hypothesen

Wir erwarten, nach Auswertung der Daten folgende Hypothesen bestätigen zu können:

Nach fazilitierender TMS-Intervention erwarten wir beim Verbal Fluency Test

- eine höhere Aktivität des dIPFC als vor TMS.

Die stärkere Top-Down-Regulation der Amygdala durch dIPFC-Aktivierung würde zu einer Verringerung von Angsterleben und vegetativer, angstassoziierter Symptomatik führen. Daraus ließen sich therapeutische Anwendungen der TMS bei Angstpatienten mit der hier vorgestellten Methodik ableiten.

Zudem erwarten wir analog zu früheren VFT-Studien, dass sich beim Verbal Fluency Test gesunder Probanden

- mit NIRS links eine höhere Aktivierung des FTC und dIPFC nachweisen lässt als rechts,
- und dass die mit NIRS gemessene Grundaktivität des FTC und dIPFC bei der semantischen Aufgabe (Kategorie) höher ist als bei der phonemischen (Buchstaben).

## 2. Methoden

### 2.1 Versuchsablauf

Die Einteilung der Probanden in TBS- und Placebogruppe (sham) erfolgte per Losverfahren, sodass von den ursprünglich 40 Teilnehmern zunächst 20 schein- und 20 tatsächlich stimuliert werden sollten. Die Studie war von der Ethikkommission der Universitätsklinik Würzburg genehmigt worden (Schreiben vom 24.01.2008, Bestätigung 09/2008, Thema:

„Die Funktion des präfrontalen Cortex bei Patienten mit Panikstörung, fNIRS und fMRTMessungen während emotionaler Stroop- und Attentional Blink-Paradigmen mit und ohne TMS-Intervention.“). Design und Durchführung erfolgten nach der aktuellen Version der Deklaration von Helsinki (2008).

Die Untersuchung beginnt damit, dass der Proband über den Versuchsablauf, über Funktionsweise und mögliche Nebenwirkungen von NIRS und TMS aufgeklärt wird. Der Proband unterzeichnet die Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Studie und erhält einen Fragebogen, der Ausschlusskriterien abfragt (neurologische oder psychiatrische Erkrankungen, schwere internistische Erkrankungen). Mit den standardisierten Fragebögen PANAS, STAI-X1 und -X2, STAXI, ASI, BSQ, PAS und MWT können die momentane und allgemeine Stimmung des Probanden, die Neigung zu Emotionalität oder Panikstörung und der IQ des Patienten eingeschätzt werden. Dann wird der Proband in den Ablauf des Emotionalen Stroop Tests eingewiesen. Mit dem ihm zugeteilten Farbschema wird ein Probedurchlauf durchgeführt, wobei anstelle der Begriffe farbige X-Reihen erscheinen. Der Proband wird danach gebeten, die Hände (ohne Seife) zu waschen, bevor ihm die SCR-Elektroden an die Finger geklebt werden. Die NIRS-Haube wird aufgesetzt (Orientierung an Fpz, internationales 10-20-System für EEG-Elektroden, Jasper 1958), dann werden Blutdruck und Puls des Probanden gemessen. Jetzt folgt der erste Emotionale Stroop Test unter NIRS- und SCR-Messung, die Dauer beträgt etwa 20 Minuten. Direkt im Anschluss wird der erste VFT durchgeführt (Dauer ca. 10 Minuten). Nach der zweiten Blutdruck- und Pulskontrolle wird der Proband in den Nebenraum geführt, wo neuronavigiert die TMS oder Scheinstimulation erfolgt. Nach Bestimmung der Motorschwelle wird am digitalen 3D-Gehirnmodell (aus dem

zuvor erfolgten MRT-Scan) des Probanden die optimale Spulenposition ermittelt. Anhand einer visuellen Analogskala wird die augenblickliche Stimmung und Anspannung des Patienten erfragt. Unter ständiger Kontrolle der Spulenposition erfolgt die echte oder die Placebo TMS, die etwa dreieinhalb Minuten dauert. Danach wird der Proband gebeten, erneut sein Befinden und seine Anspannung auf der visuellen Analogskala zu dokumentieren. Möglichst rasch nach TMS kehrt der Proband in den NIRS-Raum zurück, um die maximal 30minütige TMS-Wirkung während der folgenden Tests erfassen zu können. Mit einer neuen Farbzurordnung wird der zweite Emotionale Stroop Test und anschließend der zweite VFT durchgeführt, während die Gehirnaktivität mit NIRS und die Hautleitfähigkeit gemessen werden. Abschließend füllt der Proband drei Fragebögen bezüglich seiner aktuellen emotionalen Lage aus (PANAS, STAI-X1, STAXI Teil 1). Genau drei Wochen später erfolgt eine Nachmessung mit NIRS und SCR (Emotionaler Stroop Test und VFT unter Kontrolle von Blutdruck und Puls). Es wird erwartet, dass die Aktivität des PFC der der Messung vor TMS-Intervention ähnelt, da von einmaliger TBS keine Langzeitwirkungen zu erwarten sind. Nach der Nachmessung erhält jeder Proband einen Fragebogen, bei dem er begründet angeben soll, ob er glaubt, in der Placebo- oder in der Stimulationsgruppe gewesen zu sein.

## 2.2 Fragebögen

In dieser Studie kommen folgende standardisierte Fragebögen zum Einsatz:

- Der „Positive and Negative Affect Schedule“ (PANAS, Crawford et al. 2004): Die deutsche Version des PANAS umfasst 20 Adjektive, die sich in positive und negative Affekte einteilen lassen, z.B. positive Affekte (PA) wie aktiv, interessiert, stolz, und negative Affekte (NA) wie bekümmert, verärgert, schuldig. Der Proband wird gebeten, anhand des Fragebogens anzugeben, wie er sich „im Allgemeinen“ fühlt, und hat die Auswahl zwischen 5 Antwortmöglichkeiten von 1 – gar nicht bis 5 – äußerst. Die zufällige Reihenfolge an angenehmen und unangenehmen Affekten verhindert z.B. unkonzentriertes Ankreuzen immer derselben Ziffer.
- Das State-Trait-Angstinventar (STAI-G, Form X1, Laux et al., Beltz Test GmbH 1981) ist ebenfalls ein Befindlichkeitsfragebogen, bei dem 20

mögliche Selbstbeschreibungen vorschlagen werden. Auch hier kommen angenehme und unangenehme Affekte vor wie beispielsweise: „Ich bin ruhig.“, „Ich fühle mich geborgen.“, „Ich bin bekümmert.“, „Ich bin besorgt, dass etwas schiefgehen könnte.“ Der Proband soll angeben, inwieweit diese Aussagen im Augenblick des Fragebogen-Ausfüllens auf ihn zutreffen anhand der Antwortmöglichkeiten 1 – überhaupt nicht, 2 – ein wenig, 3 – ziemlich, 4 – sehr.

- Die zweite Version des State-Trait-Angstinventars (STAI-G, Form X2, Laux et al., Beltz Test GmbH 1981) beinhaltet dieselben Selbstbeschreibungen und Antwortskala wie Form X1. Allerdings wird der Proband hier gebeten, anzugeben, wie er sich „im Allgemeinen“ fühlt.
- Das State-Trait-Ärgerausdrucks Inventar (STAXI, Rohrman et al., Hans-Huber-Verlag 2000) beinhaltet in den Teilen 1, 2 und 3 eine Reihe von möglichen Selbstbeschreibungen, die Wut und Ärger betreffen. Die Beschreibungen in Teil 1 betreffen den Augenblick des Ausfüllens. Die Antwortskala beinhaltet mögliche Antworten von 1-4: 1 – überhaupt nicht, 2 – ein wenig, 3 – ziemlich und 4 – sehr. Beispielhafte Aussagen sind „Ich bin ungehalten“, „Ich bin enttäuscht“, „Ich könnte vor Wut in die Luft gehen“ Die Teile 2 und 3 betreffen die Häufigkeit des Auftretens und den Umgang mit Wut und Ärger im Allgemeinen. Beispiele sind hier „Ich werde schnell ärgerlich“, „Es macht mich zornig, wenn ich vor anderen kritisiert werde“, „Ich bin weit mehr erzürnt als andere es wahrnehmen“ und „Ich versuche, tolerant und verständnisvoll zu reagieren“. Antwortmöglichkeiten sind 1 – fast nie, 2 – manchmal, 3 – oft und 4 – fast immer.
- Der Angstsensitivitätsindex (ASI-3, Kemper 2008) beschreibt Bedenken über reale und theoretische Konsequenzen von Angst. Die Antworten können anhand einer 5-Punkte-Skala (0-4, kaum, wenig, etwas, ziemlich, sehr) angegeben werden. Beispiele sind: „Es ist für mich wichtig, nicht nervös zu erscheinen.“, „Es macht mit Angst, wenn ich mich zittrig fühle.“ oder „Wenn ich bemerke, dass mein Herz rast, befürchte ich, dass ich vielleicht einen Herzanfall habe.“



- Im Fragebogen zu körperbezogenen Ängsten („Body Sensations Questionnaire“, BSQ, Ehlers et al., Beltz Test 1993) sind 17 körperliche Symptome beschrieben, bei denen der Proband bewerten soll, wie viel Angst ihm das jeweilige Symptom machen würde. Eine Freizeile ist zusätzlich angefügt, wo man ggf. weitere Symptome nennen kann. Die Antwortskala von 1-5 gibt Auskunft darüber, als wie bedrohlich der Proband das beschriebene Symptom erlebt (von 1 – gar nicht bis 5 – extrem). Beispiele hierfür sind „Herzklopfen“, „Kribbeln in den Fingerspitzen“, „einen Kloß im Hals haben“ oder „weiche Knie“.
- Die Panik- und Agoraphobieskala (PAS, Bandelow, Hogrefe-Verlag 1997) wurde für Menschen konzipiert, die unter Panikstörung oder Agoraphobie leiden. In unserer Studie wird mit diesem Bogen nachgewiesen, dass unsere Probanden gerade hinsichtlich dieser beiden Erkrankungen psychisch gesund sind. Ursprünglich sollte der Probandenpool von 40 gesunden Personen eine nach Alter und Geschlecht gematchte Kontrollgruppe zu 40 Panikpatienten darstellen. Die PAS ermöglicht bei Patienten eine Einschätzung, wie stark ausgeprägt die Angsterkrankung ist und wie beeinträchtigt der Patient im Alltag dadurch ist. Im Bogen wird gefragt nach körperlichen Angstsymptomen, nach Anzahl und Schweregrad der in der vergangenen Woche aufgetretenen Panikattacken, nach Situationen, die vermieden werden und nach Erwartungsangst. Hier ein Beispiel für eine zweiteilige PAS-Frage mit den dazu gehörigen Antwortmöglichkeiten: „Litten Sie in der letzten Woche unter der Angst, eine Panikattacke zu bekommen (Erwartungsangst oder ‚Angst vor der Angst‘)? – 0 keine Erwartungsangst, 1 selten Angst, eine Panikattacke zu bekommen, 2 manchmal Angst, eine Panikattacke zu bekommen, 3 häufig Angst, eine Panikattacke zu bekommen, 4 in ständiger Angst, eine Panikattacke zu bekommen. – Wie stark war diese ‚Angst vor der Angst‘? – 0 keine Erwartungsangst, 1 gering, 2 mäßig, 3 stark, 4 sehr stark.“  
In unserer Studie wird nur der Patientenfragebogen ausgefüllt. Der zur PAS gehörige Fremdbeobachtungsbogen wird nicht genutzt.

- Zuletzt kommt der Mehrfachwortwahl-Intelligenztest B (MWT-B, Lehrl, Spitta Verlag 2005) zum Einsatz, mit dem das allgemeine Intelligenzniveau bei Erwachsenen zwischen 20 und 65 Jahren geprüft werden kann. Einerseits fließt dieser Fragebogen in die vorliegende Studie ein, um mögliche Ausreißer bei Ergebnissen des VFT anhand von Schulabschluss und MWT-B erklären zu können. Andererseits dient der MWT-B auch dazu, um für den Fall des ursprünglich geplanten Matchens mit Panikpatienten in weiterführenden Studien auch auf ein vergleichbares Intelligenzniveau achten zu können. Beim MWT-B wird der Proband angewiesen, von jeweils fünf verschiedenen Antwortmöglichkeiten das real existierende Wort zu unterstreichen. Hierbei werden insgesamt 37 Begriffe aus verschiedensten Bereichen der Allgemeinbildung abgefragt. Die vier falschen Antwortmöglichkeiten wurden so erstellt, dass sie der deutschen Wortbildung entsprechend als passend eingeordnet werden könnten, falls der richtige Begriff dem Probanden unbekannt ist. Hier zwei Beispiele: Redor – Radium – Terion – Dramin – Orakium, Gindelat – Tingerat – Indigenat – Nitgesaar – Ringelaar.
- Anhand einer von unserem Team selbst erstellten visuellen Analogskala (nicht standardisiert, im Anhang angeführt) sollen unmittelbar vor und nach der TMS oder Scheinstimulation augenblickliche Stimmung und Anspannung angegeben werden. So lässt sich hoffentlich belegen, dass die TMS im Vergleich zur Scheinstimulation nicht als unangenehmer empfunden wird, d.h. Stimmung und Anspannungsniveau sind in der TBS-Gruppe nach der Stimulation nicht schlechter bzw. höher als vorher. Die von unserem Team erstellte visuelle Analogskala ist im Anhang zu sehen.

### 2.3 Emotionaler Stroop Test und Hautleitfähigkeitsreaktion

Beim Emotionalen Stroop Test handelt es sich um einen Reaktionstest, bei dem den Probanden neutrale und panikassozierte Stimuli präsentiert werden. Auf einem schwarzen Bildschirm erscheinen in unregelmäßigen Abständen 15 neutrale (Papier, Unterschrift, Formel, Laterne, Dampfer, Kaugummi, Monitor, Knopf, Bleistift, Kreis, Gesetz, Hafer, Schema, Fenster, Parkplatz) und 15 panikrelevante Begriffe (Katastrophe,

Atemnot, Anfall, Sorge, Opfer, Tod, Angst, Schwindel, Kollaps, Panik, Furcht, Notfall, Gefahr, Schweiß, Herzinfarkt) in rot, gelb, grün und in blau. Der Proband wird aufgefordert, nur auf die Schriftfarbe und nicht auf die Wortbedeutung zu achten und so schnell wie möglich die entsprechende Farbtaste zu drücken.

Bisherige Studien (Compton et al. 2003, van den Heuvel et al. 2005) haben gezeigt, dass bei gesunden Probanden bei emotionalen Stimuli die Aktivität des präfrontalen Cortex (PFC) höher ist als bei neutralen, die Aktivität der Amygdala wird dadurch herunter reguliert. Bei Panikpatienten lassen sich verlängerte Reaktionszeiten bei panikrelevanten Stimuli im Vergleich zu neutralen erkennen (Lim et al. 2005, Lundh 1999), was durch die gestörte affektive Regulation erklärt werden kann.

Bei der Durchführung des Emotionalen Stroop Tests wurden in diesem Experiment die Aktivität des PFC mit NIRS, die Reaktionszeit und die Hautleitfähigkeit gemessen. Emotionale Stimuli, hier panikassoziierte Begriffe, führen beim Menschen unter anderem zu Schweißsekretion (Damasio 2000, Hortensius et al. 2017). Da Schweiß elektrische Ladung besser leitet als trockene Haut, können, bei Detektoren an den Fingern, geringe Veränderungen der Hautleitfähigkeit im Millivoltbereich detektiert werden. Die Leitfähigkeit korreliert mit der Stärke des Stimulus: Stark emotionale Stimuli führen zu einer starken Erhöhung der Hautleitfähigkeit, während schwach emotionale Stimuli die Hautleitfähigkeit nur schwach beeinflussen (Michael et al. 1990).

Die Auswertung von Emotionalem Stroop Test und SCR ist für eine weitere medizinische Doktorarbeit unserer Projektgruppe vorgesehen und wird daher hier nicht berücksichtigt.

## 2.4 Verbal Fluency Test

Der Verbal Fluency Test (Wortflüssigkeitstest, auch Verbal Fluency Task, VFT) ist ein standardisierter Test, der phonemische und semantische Prozesse abprüft und hier im Block-Design ausgewertet wird. Vor und nach TBS-Intervention wird die Wortflüssigkeit des Probanden auf drei verschiedene Weisen getestet (Metzger et al. 2016): Die phonologische Wortflüssigkeit wird überprüft, indem dem Probanden ein Buchstabe genannt wird. Daraufhin soll er für 30 Sekunden Begriffe mit diesem Anfangsbuchstaben nennen

(z.B. A, F, S, G, P, E). Dann wird der Proband gebeten, zu einem genannten Oberbegriff passende Unterbegriffe zu finden (Testung der semantischen Wortflüssigkeit, z.B. Tiere, Früchte, Blumen, Kleidung, Sportarten, Berufe). Zuletzt soll der Proband langsam die Wochentage aufzählen – hier handelt es sich um routiniertes Aussprechen einer gut verinnerlichten Wortfolge als Kontrollaufgabe. Jeder Aufgabenteil wird dem Probanden abwechselnd dreimal gestellt, während die NIRS-Messung läuft. Der Proband hat 30 Sekunden Zeit, um Begriffe zu nennen, ausgeschlossen sind Eigennamen. Anschließend sind jeweils 30 Sekunden Pause (Ehlis et al. 2016). Die Anzahl der korrekt genannten Begriffe wird vom Untersucher vermerkt.

Hier ein Beispiel, wie die Aufgabenstellung im Versuch lauten könnte: „Nennen Sie Worte, die mit A beginnen.“ – 30 Sekunden Zeit – „Stopp.“ – 30 Sekunden Pause – „Zählen Sie bitte langsam die Wochentage hintereinander auf.“ – 30 Sekunden Zeit – „Stopp.“ – 30 Sekunden Pause – „Nennen Sie alle Tiere, die Ihnen einfallen.“ – 30 Sekunden Zeit – dann wieder Buchstaben, Wochentage, Kategorie, usw.

Der VFT ist ein häufig angewandtes Testverfahren, dessen Ergebnisse mögliche strukturelle Defizite der angesprochenen Gehirnareale widerspiegeln können, beispielsweise bei Demenzerkrankungen (Metzger et al. 2016). Auch ist die Kombination von VFT mit zugleich laufender NIRS-Messung inzwischen eine gängige Kombination von Untersuchungsmethoden (z.B. Kono et al. 2007, Ehlis et al. 2016, Tupak et al. 2012, Herrmann et al. 2017). Dabei wird die Differenz zwischen den beiden zu untersuchenden Bedingungen und der Grundaktivierung (Wochentage) gebildet und ausgewertet.

Itakura et al. beschrieben 2017 die Ergebnisse einer Studie, bei der schizophrene Patienten während einer NIRS-Messung einen VFT absolvierten, und stellten eine geringere frontale und fronto-temporale Aktivierung während beider VFT-Bedingungen bei Patienten im Gegensatz zu gesunden Kontrollpersonen fest.

Metzger et al. untersuchten die exekutiven und semantischen Prozesse bei Alzheimerpatienten, bei Patienten mit frontotemporaler Demenz (FTD) und bei Gesunden, und stellten bei Gesunden die höchste, bei Alzheimerpatienten eine geringere und bei FTD-Patienten kaum Aktivität des dlPFC fest, dafür bei letzteren eine erhöhte Aktivität des frontopolen und Broca-Areals (Metzger et al. 2016).

Ehlis et al. (2016) untersuchten die Wirkung von transkranieller Gleichstromstimulation

(tDCS) über dem linken inferioren frontalen Gyrus (auf dessen pars triangularis das Broca-Sprachzentrum liegt) auf die frontale, präfrontale und frontotemporale Gehirnaktivität während Durchführung eines VFT, und stellten Unterschiede in der Aktivität der Gehirnareale je nach Stromrichtung fest.

Die kürzlich veröffentlichte Studie von Herrmann et al. (2017) ergab eine höhere Aktivierung des frontotemporalen Cortex nach Stimulation des dlPFC mit tDCS während der Durchführung der phonemischen VFT-Aufgabe.

Tupak et al. (2012) haben im Rahmen ihrer VFT- und NIRS-Studie festgestellt, dass die phonemische Aufgabenstellung zu einem insgesamt weiteren Aktivierungsmuster des frontalen und frontotemporalen Cortex führt als die semantische. Die phonemische Aufgabe aktiviert den gesamten frontalen Cortex. Die semantische VFT-Aufgabe führt zu einer punktuelleren, aber stärkeren Aktivierung des frontotemporalen Cortex sowie zu einer stärkeren Aktivierung der linken Hemisphäre bei beiden VFT-Bedingungen. In unserer Studie soll wie bei Tupak et al. die Wirkung von TMS auf den präfrontalen und dorsolateralen Cortex während Durchführung des Verbal Fluency Tests untersucht werden (Shajahan et al. 2002).

## 2.5 MRT und Neuronavigation

Eine exakte Bestimmung des Stimulationspunktes setzt die Kenntnis der individuellen Neuroanatomie der Probanden voraus. Dazu wird mit Magnetresonanztomographie ein virtuelles und dreidimensionales Abbild des Gehirns jedes Probanden erstellt. Für diese Studie wurde der 1.5 T Siemens Magnetom Avanto TIM-System MRI-Scanner, Siemens, Erlangen, Deutschland eingesetzt. Auf dem virtuellen 3D-Modell der Gehirnoberfläche wird das Zentrum des linken dorsolateralen präfrontalen Cortex, der mittlere Abschnitt des medianen, präfrontalen Gyrus (Brodmann 9/46), lokalisiert (Pelemann 2009), dort wird ein virtueller Marker gesetzt.

Danach wird die Magnetspule (oder Placebospule) mit einem Infrarot-reflektierenden Sender versehen und an der Stirn des Probanden ein reflektierender Kopftracker fixiert. Die Infrarot-Kamera dient dazu, die Lage von Sender und Kopftracker im Raum zu erkennen. Mit einem speziellen reflektierenden Zeigestab wird die Lage der Augenwinkel und des Nasions im Raum vom System erfasst und die reale Kopfoberfläche

wird auf die virtuelle zurück gerechnet. Mit dieser Methode kann es gelingen, die Position der Spule bei Kopfbewegungen des Probanden während der Magnetstimulation in Echtzeit (Herwig et al. 2007) zu korrigieren und das Zentrum der Spule, mit größtmöglichem Effekt, im optimalen Winkel von 90° zum Gyrus konsequent über den Stimulationspunkt zu halten (wie auch in Kapitel 1.3, S. 11, beschrieben).

## 2.6 Transkranielle Magnetstimulation

Mit transkranieller Magnetstimulation kann Einfluss auf die Gehirnaktivität genommen werden (Ruohonen 2003). Die magnetischen Impulse erzeugen ein elektrisches Feld, das die Neuronen anregt und damit zu einer veränderten kortikalen Erregbarkeit führt (Hallett 2000). In bisherigen Studien konnten bereits positive Effekte der TMS bei Depression, Epilepsie, chronischem Schmerzsyndrom und posttraumatischer Belastungsstörung nachgewiesen werden (Hoffmann et al. 2002, Rossini et al. 2007, Zwanzger et al. 2009). In dieser Studie wird das TMS-Gerät MagPro Stimulator (Medtronic, Düsseldorf, Deutschland) verwendet. Zur Stimulation wird eine Magnetspule (hier: MC-B70 als Stimulationsspule und MC-P-B70 als Placebospule) an die Kopfoberfläche des Probanden gehalten. Dabei wird die Spule so positioniert, dass die Stelle der höchsten Feldstärke auf das Zentum des linken dorsolateralen präfrontalen Cortex (dlPFC) gerichtet ist.

Es wird eine unterschiedliche Wirkung von Einzelimpulsen und repetitiver TMS beschrieben (Hallett 2000). Außerdem besteht die Möglichkeit, die repetitive TMS mit entweder fazilitierendem oder inhibierendem Effekt zu nutzen (Huang et al. 2005). Wie in Abschnitt 1.3 (S. 10) beschrieben, existieren verschiedene TMS-Protokolle mit unterschiedlicher Wirkung: Niederfrequente TMS ( $\leq 1$  Hz) führt zu einer Verringerung, hochfrequente TMS ( $> 5$  Hz) zu einer Erhöhung der lokalen Gehirnaktivität (Post et al. 1997). Effektiver und länger wirksam als die hochfrequente TMS ist die 2005 von Huang beschriebene intermittierende Thetaburst-Stimulation, eine spezielle Art der repetitiven TMS, mit der die Aktivität des stimulierten Gehirnbereichs nachweislich für 20-30 min erhöht werden kann. Die kontinuierliche TBS (cTBS) dagegen hat einen lokal hemmenden Effekt (Huang et al. 2005). Nyffeler et al. verglichen 2006 hochfrequente

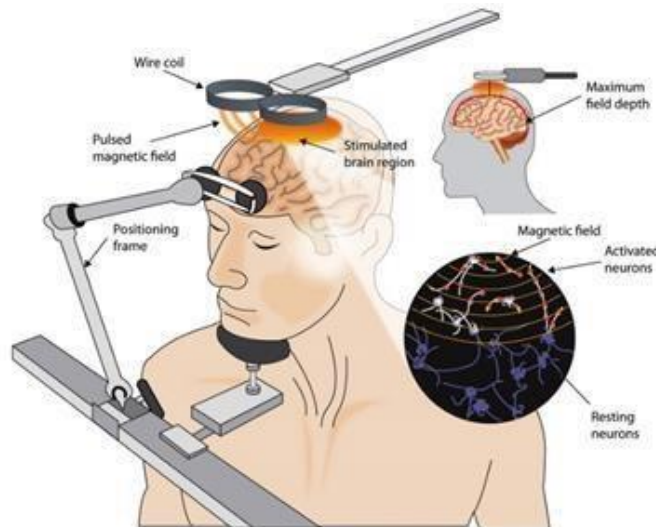
TMS und intermittierende TBS und fanden heraus, dass der Effekt der iTBS signifikant höher ist als der von hochfrequenter TMS.

Um in dieser Studie die Aktivität des PFC kurzfristig zu steigern, wird iTBS angewandt. Bei der intermittierenden Thetaburststimulation (iTBS) wird eine Abfolge von drei Magnetimpulsen bei 50 Hz alle 200 ms wiederholt (Huang et al. 2005). Die gesamte Stimulationsdauer beträgt ca. dreieinhalb Minuten, bis insgesamt 600 Magnetimpulse erzeugt wurden. Die Stärke der Magnetimpulse beträgt 80% der transcraniell ermittelbaren Motorschwelle. Um die individuelle Motorschwelle zu bestimmen, wird die Magnetspule über den nicht-dominanten Motorcortex gehalten. Dann werden Einzelimpulse dazu genutzt, um beim Probanden der Gehirnbereich zu finden, der den nicht-dominanten Daumen abbildet und durch den Magnetimpuls zum Zucken gebracht werden kann. Die Motorschwelle beschreibt die Intensität der Magnetspule, bei der jeder zweite gegebene Impuls zu einer motorischen Antwort des Daumens führt.

Nach Bestimmung der Motorschwelle wird für die Probanden in der Placebo-Gruppe die Stimulationsspule durch eine Placebospule ersetzt, die zwar die Geräusche der Stimulation ertönen lässt (bei jedem Magnetimpuls ertönt ein Klickgeräusch), aber kein Magnetfeld erzeugt. Für die Stimulationsgruppe wird die TMS-Spule verwendet, mit der die Motorschwelle bestimmt wurde.

Der genaue Stimulationsort wird am 3D MRT-Bild des Gehirns jedes einzelnen Probanden individuell auf dem linken dlPFC festgelegt. Mithilfe von Neuronavigation kann die Spulenposition in Echtzeit positioniert und bei Kopfbewegungen des Probanden ggf. nachjustiert werden. Die Spule wird im 90°-Winkel zum Verlauf des Gyrus ausgerichtet.

Abbildung 1: TMS



[http://tmssandiego.com/wp-content/themes/tmssandiego/\\_images/tms-explained-large.jpg](http://tmssandiego.com/wp-content/themes/tmssandiego/_images/tms-explained-large.jpg)

## 2.7 Nah-Infrarot Spektroskopie

Änderungen der Gehirnaktivität gehen mit einer Änderung der lokalen Durchblutung einher und können mit Nah-Infrarot Spektroskopie (NIRS) oberflächlich gemessen werden (Obrig et al. 2003). Während mit MRT eine gute lokale aber keine zeitliche Auflösung möglich ist und das EEG eine gute zeitliche aber eine nur sehr grobe räumliche Auflösung ermöglicht, bietet die funktionelle NIRS in oberflächlichen Gehirnregionen sowohl eine gute räumliche als auch sehr gute zeitliche Auflösung. Auch wenn die vaskuläre Antwort der chemisch-elektrischen Gehirnaktivität etwas verzögert folgt, liegt diese Verzögerung unter 0,01 Sekunde (Kono et al. 2007, Ohta et al. 2008). Die NIRS misst den Gehalt von oxygeniertem ( $O_2Hb$ ) und desoxygeniertem Hämoglobin (HHb) (Hoshi 2003). Infolge einer Aktivierung des entsprechenden Gehirnareals nimmt die dortige Durchblutung zu. Dabei steigt der Gehalt an oxygeniertem Hämoglobin an, der Gehalt an desoxygeniertem Hämoglobin sinkt ab, d.h. das Verhältnis von  $O_2Hb$  zu HHb ändert sich (Obrig et al. 2003, Villringer et al. 1997).

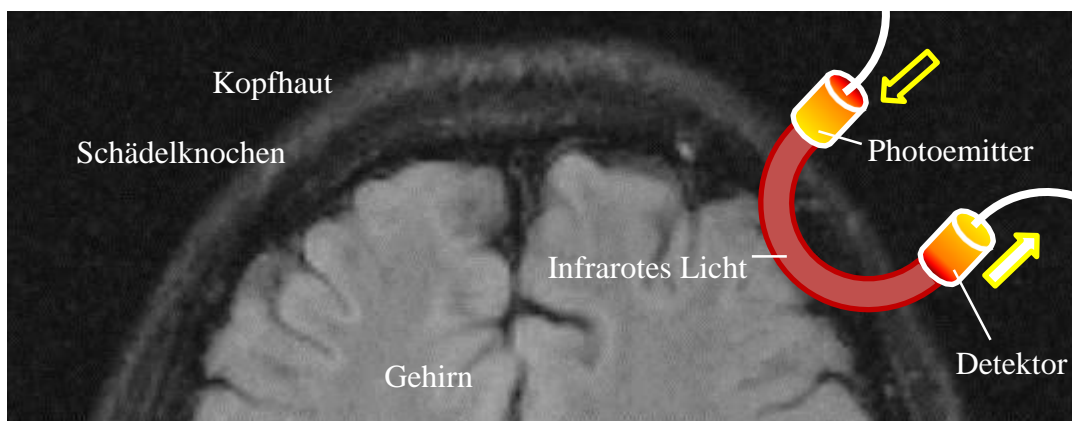
Ein NIRS-Gerät besteht unter anderem aus Emittlern und Detektoren, die im Abstand von jeweils einigen Zentimetern Licht aussenden und das reflektierte Licht messen können. Bei Wellenlängen zwischen 700 und 1300nm (hier:  $695\pm 20\text{nm}$  und  $830\pm 20\text{nm}$ ) senden die NIRS-Photoemitter bananenförmiges Licht aus (Abbildung 2), das in unterschiedlichen Spektren fast ausschließlich von  $O_2Hb$  und HHb teilweise absorbiert



und reflektiert wird. Haut, Knochen, Neuronen und die meisten weiteren Gewebearten werden von nahinfrarotem Licht durchdrungen (Kono et al. 2007). Die reflektierten Anteile werden von den Detektoren erfasst und über Glasfaserkabel an den Rechner geleitet. Dieser misst, wie viele Signale molekularen oxygenierten und desoxygenierten Hämoglobins auf der Detektor-Fläche auftreffen.

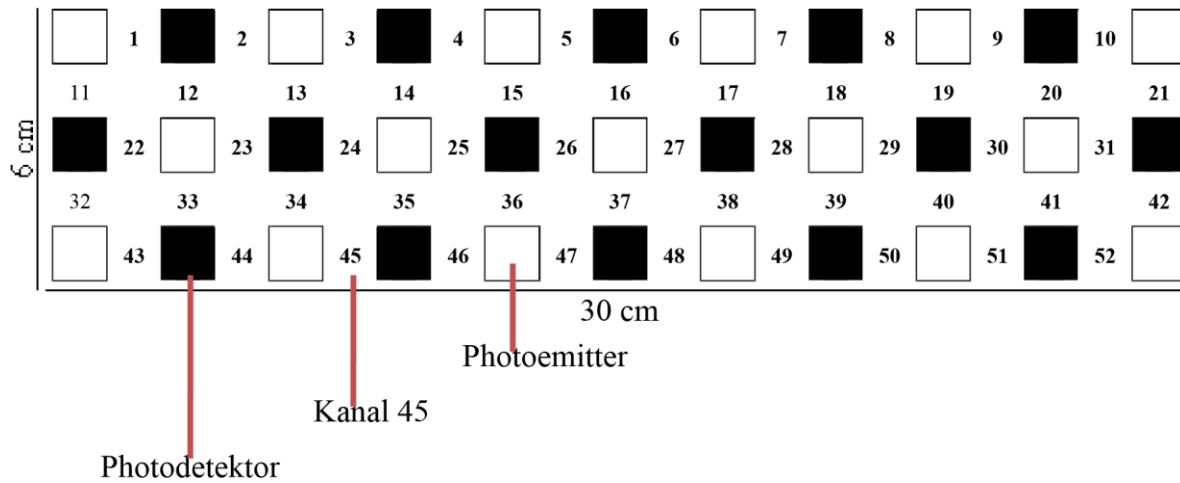
Das emittierte infrarote Licht kann bei einem Optodenabstand von 3 cm 0,9 cm, bei einem Optodenabstand von 4 cm maximal 1,5 cm ins Gehirn eindringen (Villringer et al. 1997). Bei unserer Haube beträgt der Optodenabstand knapp 3 cm, d.h. die Eindringtiefe des infraroten Lichts beträgt 0,9 cm.

Abbildung 2: NIRS



In dieser Studie wird ein ETG-4000 Optical Topography System (Hitachi Medical Company, Japan) verwendet. Die frontale Haube, deren Messbereich sowohl den frontalen als auch den für die Messung relevanten präfrontalen Cortex einschließt, wird nach dem international anerkannten 10-20 System für EEG-Elektroden an Fpz justiert (Jasper 1958). An der frontalen Haube sind 17 Emitter und 16 Detektoren befestigt, die gemeinsam 52 Messkanäle bilden (Abbildung 3).

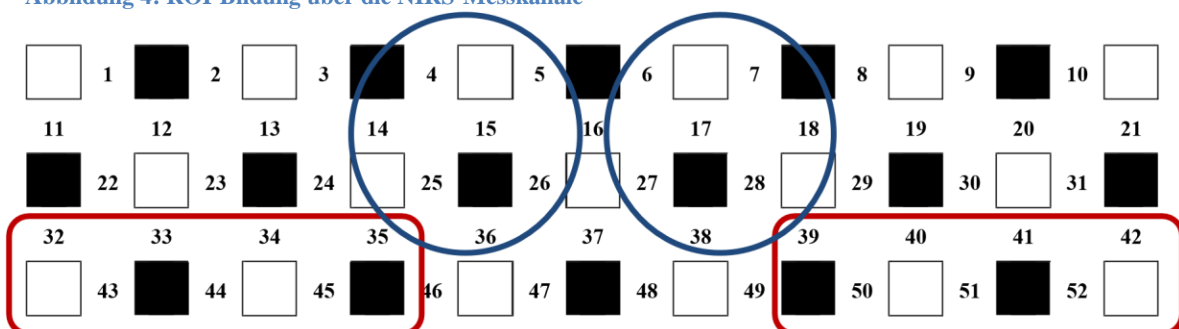
Abbildung 3: Anordnung der Emittoren und Detektoren der Messhaube



Zur Auswertung wurden, wie bei Tupak et al. (2012), folgende Messkanäle zur Bildung der Regions of Interest (ROIs) gewählt:

- Linker frontotemporaler Cortex (li FTC): Kanäle 39, 40, 41, 42, 50, 51, 52
- Rechter frontotemporaler Cortex (re FTC): Kanäle 32, 33, 34, 35, 43, 44, 45
- Linker dorsolateraler präfrontaler Cortex (li dlPFC): Kanäle 6, 7, 17, 18, 27, 28, 38
- Rechter dorsolateraler präfrontaler Cortex (re dlPFC): Kanäle 4, 5, 14, 15, 25, 26, 36.

Abbildung 4: ROI-Bildung über die NIRS-Messkanäle



ROI = Region of Interest, NIRS = Nah-Infrarot Spektroskopie.

## 2.8 Statistische Analyse der NIRS-Daten

Wie bei Tupak (2012) und Dresler (2011) wurden die NIRS-Rohdaten zunächst mit MATLAB Version 7.0 (MathWorks, Natick, MA) analysiert. Um Bewegungsartefakte zu minimieren, wurden ein Kosinusfilter zur Slow-Drift-Korrektur und ein Moving Average Filter mit einem Zeitfenster von 5 s angewandt, wodurch der Hochfrequenz-Anteil der Daten herausgefiltert wurde. Um Artefakte zu reduzieren, die auf generelle intra- und extracraniale Durchblutung und Pulswellen zurück zu führen sind, wurde das der NIRS-Aktivierung während des VFT zugrundeliegende globale Signal über alle Kanäle gemittelt und von den einzelnen Kanälen subtrahiert (Common average reference, CAR, nach Bauernfeind et al. 2013), wie auch bei Herrmann (2017).

O<sub>2</sub>Hb- und HHb-Signale wurden getrennt voneinander analysiert. Ist ein bestimmtes Gehirnareal stärker aktiviert, steigen die O<sub>2</sub>Hb-Signale in diesem Bereich an, während die HHb-Signale sinken (Obrig 2003). Anders als bei Tupak (2012), deren Arbeitsgruppe die Filtermethode nach Cui et al. (2010) anwandte, bietet sich die Anwendung der CAR in der vorliegenden Arbeit an, da Cui nur die O<sub>2</sub>Hb-Signale auswertete, Bauernfeind dagegen O<sub>2</sub>Hb und HHb. Um die frontotemporale Aktivierung zu illustrieren, wurden aus den nach CAR verbleibenden Signaldifferenzen der einzelnen Kanäle t-maps errechnet, deren Alphafehler ( $\alpha = 0,05$ ) mittels Bonferroni-Korrektur korrigiert wurden. Die NIRS-Daten wurden zu Mittelwerten eines jeden VFT-Blocks (Buchstaben, Kategorie, Wochentage) zusammengefasst und in Zusammenhang mit dem entsprechenden Block analysiert. In die Auswertung fließen Daten ein, die von 3 s nach Anweisung durch den Untersucher bis zum Ende des jeweiligen Blocks aufgezeichnet wurden. Um die Aktivität von dlPFC und FTC während der phonemischen und semantischen VFT-Bedingung von der Baseline-Aufgabe (Wochentage) abgrenzen zu können und um sprachassoziierte Artefakte noch weiter zu reduzieren, wurde jeweils die Differenz zwischen Buchstabe und Wochentage und zwischen Kategorie und Wochentage gebildet.

Die Analyse der Aktivierung der einzelnen Kanäle erfolgte als Ein-Stichproben-T-Tests gegen Null sowie in gepaarten T-Tests. Für weitere, detailliertere Analysen wurden ANOVA (Varianzanalysen) für beide ROI (FTC und dlPFC, siehe Abbildung 4, S. 27) durchgeführt.

### **3. Ergebnisse**

#### **3.1 Stichprobenbeschreibung**

Die Basis für diese Studie bildet eine Stichprobe von 42 freiwilligen, gesunden Probanden im Alter zwischen 18 und 59 Jahren, die weder an psychiatrischen, neurologischen noch an schwerwiegenden internistischen Erkrankungen leiden. Auch Personen, deren Muttersprache eine andere als deutsch ist, wurden zur eindeutigeren Auswertung der Fragebögen, von Emotional Stroop Test und VFT ausgeschlossen. Von den 42 Probanden konnten zehn in die Auswertung nicht einberechnet werden: Ein Proband brach die Untersuchung vorzeitig ab, bei einer Probandin konnte wegen dichten schwarzen Haares die NIRS-Messung nicht durchgeführt werden. Bei zwei Probanden versagte der reibungslose Ablauf des Stroop-Tests aus technischen Gründen und eine Probandin musste ausgeschlossen werden, da ihr TMS als Methode bekannt war, sie daher zwischen Sham und echter Stimulation unterscheiden konnte und somit keine Verblindung möglich war. Weitere fünf Probanden wurden wegen depressiven Episoden (in zwei Fällen mit psychotherapeutischer Behandlung), Zwangserkrankungen oder Panikattacken in der Vorgeschichte ausgeschlossen, die im Vorab-Screening nicht erwähnt worden waren, später aber in Screening-Fragebögen angegeben wurden. Leichte spezifische Phobien ohne Beeinträchtigung im Alltag, d.h. ohne Krankheitswert (s. auch Kapitel 1.1), fließen in die Wertung mit ein (leichte Höhenangst, Angst vor Blut oder vor Blutentnahmen, Flugangst, Prüfungsangst, Angst vor Dickwerden im Kindesalter, Platzangst, Angst vor Spinnen).

Die folgenden Berechnungen wurden mit der Statistik-Software „Statistical Package for the Social Sciences“ (SPSS), Version 24, durchgeführt. Für die Stichprobenbeschreibung wurden folgende statistische Methoden angewandt: Unterschiede in der Verteilung der Händigkeit erfolgten mittels stochastischer Abhängigkeitsberechnung (Tabelle 2), Unterschiede im Alter mit univariante Varianzanalysen (Tabelle 1). Unterschiede zwischen der Stimulations- und der Scheinstimulationsgruppe in Auswertung der

Fragebögen und Verbal Fluency Task wurden mit T-Tests untersucht (Tabellen 4 und 5).  
Für alle Tests wurden die Signifikanzniveaus wie folgt festgelegt:

- > 0,10 nicht signifikant
- < 0,10 marginal signifikant (\*)
- ≤ 0,05 signifikant \*
- ≤ 0,01 hoch signifikant \*\*.

Von den 32 einbezogenen Versuchspersonen sind 16 weiblich und 16 männlich. In die Gruppe der Scheinstimulierten wurden 15 Probanden (neun Männer und sechs Frauen) gelöst. Tatsächlich stimuliert wurden 17 Personen (sieben Männer und zehn Frauen).

Das Durchschnittsalter der 32 in die Auswertung einbezogenen Probanden liegt bei 29,69 Jahren, das der Frauen bei 29,25 Jahren und das der Männer bei 30,13 Jahren. Das Durchschnittsalter der Scheinstimulierten lag ca. sechs Jahre über dem der TBS-Gruppe, der

Unterschied ist marginal signifikant (s. Tabelle 1).

**Tabelle 1: Links: Durchschnittliches Alter in Jahren  
Rechts: Altersunterschiede zwischen Stimulationsgruppen und Geschlechtern**

	Sham (N=15)		TBS (N=17)		Statistik			
	M	sd	M	sd	df <sup>1)</sup>	F-Wert	p	
männlich (N=16)	32,33	15,71	25,29	3,09	Geschlecht	0,31	0,58	
weiblich (N=16)	33,83	9,89	27,90	6,62				
Gesamt (N=32)	32,93	13,29	26,82	5,48	Stimulationsart	1	3,11	<b><u>0,09</u></b> (*)
					Geschlecht x Stimulationsart		0,02	0,88

Sham = Scheinstimulation, TBS = Thetaburst-Stimulation, N = Anzahl, M = Mittelwert, sd = Standardabweichung, df = Freiheitsgrad, p = Signifikanzwert. P-Werte ≤ 0,05 werden als signifikant angegeben.

1) Fehler df = 28.

Unter den Probanden waren zwei Linkshänder (6,25%). Die Aufteilung auf die Sham- und TBS-Gruppen erfolgte zufällig und weist keinen signifikanten Unterschied auf, obwohl sich beide Linkshänder in der Sham-Gruppe befanden (s. Tabelle 2).

**Tabelle 2: Häufigkeiten der Rechts- (RH) und Linkshänder (LH) in Sham- und TBS-Gruppe**

Sham		TBS		Statistik	
RH	LH	RH	LH	$\chi^2$	p
13	2	17	0	2,42	0,12

Sham = Scheinstimulation, TBS = Thetaburst-Stimulation, RH = Rechtshänder, LH = Linkshänder,  $\chi^2$  ⇒ Chi-Quadrat-Wert, p = Signifikanzwert. P-Werte  $\leq 0,05$  werden als signifikant angegeben.

Um auf einen möglichst vergleichbaren Wortschatz und auf ein vergleichbares Intelligenzniveau schließen zu können, wurden die Probanden neben der Bearbeitung des Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztests B (MWT-B, s. Tabelle 4) gebeten, den höchsten Schulabschluss und die Anzahl der Schuljahre anzugeben. 27 Probanden (84,4%) gaben an, Abitur gemacht zu haben, je zwei (je 6,25%) schlossen die FOS und die Realschule ab, ein Proband (3,13%) habe den qualifizierenden Hauptschulabschluss gemacht, wobei hier die Verteilung unter den TBS- und Scheinstimulierten vergleichbar ist (s. Tabelle 3).

**Tabelle 3: Schulabschluss und Schuljahre (Häufigkeiten und Prozent)**

Schulabschluss	Sham	TBS	Schuljahre	Sham	TBS
Abitur	13 (86,7%)	14 (82,4)	$\geq 12$	14 (93,3%)	15 (88,2%)
FOS	0	2 (11,8%)	11	0	0
Realschule	1 (6,7%)	1 (5,9%)	10,0	0	2 (11,8%)
Hauptschule	1 (6,7%)	0	9,0	1 (6,7%)	0
Gesamt	15 (100%)	17 (100,0%)	Gesamt	15 (100%)	17 (100%)

Sham = Scheinstimulation, TBS = Thetaburst-Stimulation, FOS = Fachoberschule.

Ferner wurden die Probanden nach Medikamenteneinnahme, Drogen-, Alkohol-, Nikotin- und Koffeinkonsum befragt. An Medikamenten wurden bei den in die Auswertung einbezogenen Probanden hormonelle Kontrazeptiva, Schilddrüsenpräparate,

BedarfsSchmerzmedikation, Antihypertensiva, Statine, Antirheumatika und Antihistaminika genannt. Die Angaben lassen darauf schließen, dass keiner der in die Berechnungen einbezogenen Probanden an einer (medikamentös-) behandlungsbedürftigen psychiatrischen oder neurologischen Erkrankung leidet. Alkohol- und Drogenabhängigkeit können anhand der Selbstauskunft der Probanden ausgeschlossen werden. Die Auskünfte auf Fragen nach Nikotin- und Koffeinkonsum ergaben eine weitgehend gleichmäßige Verteilung von Probanden mit regelmäßigem Konsum dieser beiden ZNS-gängigen Substanzen auf Schein- und TBS-Stimulationsgruppe.

Die Auswertung der vor TMS ausgefüllten Fragebögen ergab einen signifikanten Unterschied bei positiven Affekten der PANAS-Skala, die den Augenblick vor NIRS-Messung und TBS beschreibt. Die in die Sham-Gruppe gelosten Probanden beschrieben ihre Stimmung zu Beginn der Studienteilnahme signifikant positiver als die Probanden der TBS-Gruppe (s. Tabelle 4).

**Tabelle 4: Fragebögen vor TMS**

	Sham (N=15)		TBS (N=17)		Statistik		
	M	sd	M	sd	t-Wert	Fehler df	p
PANAS positiv	30,53	4,93	25,81	7,55	2,05	29	<b>0,05*</b>
PANAS negativ	11,60	1,68	12,31	2,60	-0,90	29	0,38
STAI X1	33,77	5,76	37,41	5,29	-1,87	30	0,07(*)
STAI X2	33,87	6,53	32,41	7,16	0,60	30	0,55
STAXI Teil 1	10,73	1,58	10,47	0,72	0,62	30	0,54
BSQ	1,81	0,65	1,88	0,56	-0,34	30	0,74
PAS	0,51	0,86	0,10	0,26	1,88	30	0,07(*)
MWT-B	32,53	3,78	31,24	3,98	0,94	30	0,35

Sham = Scheinstimulation, TBS = Thetaburst-Stimulation, N = Anzahl, M = Mittelwert, sd = Standardabweichung, df = Freiheitsgrad, p = Signifikanzwert, PANAS = Positive and Negative Affect Scedule, STAI = Staitrait-Angstinventar (Form X1 und X2), STAXI = Stait-Trait-Ärgerausdrucks Inventar, BSQ = Body Sensations Questionnaire, PAS = Panik und Agoraphobieskala, MWT-B = Mehrfachwortwahl-Intelligenztest B.

P-Werte  $\leq 0,05$  werden als signifikant angegeben.

Der vor Stimulation durchgeführte Wortflüssigkeitstest (Verbal fluency task, VFT) ergab hinsichtlich der Anzahl der genannten Worte keine signifikanten Unterschiede zwischen der Sham- und der TBS-Gruppe in den Bereichen Buchstaben, Kategorien und Wochentage (s. Tabelle 5).

**Tabelle 5: Verhaltensleistung im VFT vor TMS**

	Sham		TBS		Statistik	
	(N=15)		(N=17)		t-Wert <sup>1)</sup>	p
	M	sd	M	sd		
VFT						
Buchst. 1	9,87	2,00	9,47	3,06	0,43	0,67
Buchst. 2	9,60	3,20	9,06	3,05	0,49	0,63
Buchst. 3	11,53	3,48	10,24	3,09	1,12	0,27
Buchst. gesamt	31,00	6,76	28,18	7,63	1,10	0,28
Kat. 1	16,20	3,08	18,06	4,41	-1,36	0,18
Kat. 2	13,60	2,69	15,41	2,81	-1,86	0,07(*)
Kat. 3	12,33	2,87	12,06	3,98	0,22	0,83
Kat. gesamt	42,20	7,65	45,65	8,17	-1,23	0,23
Wochentage 1	11,40	4,07	13,53	3,68	-1,56	0,13
Wochentage 2	11,93	3,63	14,47	5,36	-1,54	0,13
Wochentage 3	12,40	3,94	14,24	5,06	-1,13	0,27
Wochentage gesamt	35,73	11,26	42,24	13,68	-1,46	0,16

Sham = Scheinstimulation, TBS = Thetaburst-Stimulation, N = Anzahl, M = Mittelwert, sd = Standardabweichung, df = Freiheitsgrad, p = Signifikanzwert, Buchst. = Buchstabe, Kat. = Kategorie. P-Werte  $\leq 0,05$  werden als signifikant angegeben.

1) Freiheitsgrade für alle oben genannten Effekte: Fehler df = 30.



### 3.2 Vergleich der Fragebögen vor und nach TBS

In Tabelle 6 sind die Durchschnittswerte der Fragebögen von vor mit nach TBS bzw. Scheinstimulation aufgeführt und werden miteinander verglichen. Es wurden nur die Fragebögen wiederholt, die den augenblicklichen, nicht den generellen Zustand der Probanden beschreiben. Es zeigt sich eine signifikante Verringerung sowohl der positiven als auch der negativen Emotionen, die im PANAS angegeben wurden. Die Antworten auf die Fragen des STAI X1 und des STAXI Teil1 unterscheiden sich von vor zu nach TBS nicht. Die Abbildung 5 zeigt die Ergebnisse der Fragebögen prä und post graphisch. Hier sind die Mittelwerte der Fragebogenergebnisse im direkten Vergleich von prä und post nebeneinander aufgeführt. Signifikante Unterschiede sind mit \* gekennzeichnet.

**Tabelle 6: Auswertung der Fragebögen, Vergleich prä und post TBS / Scheinstimulation**

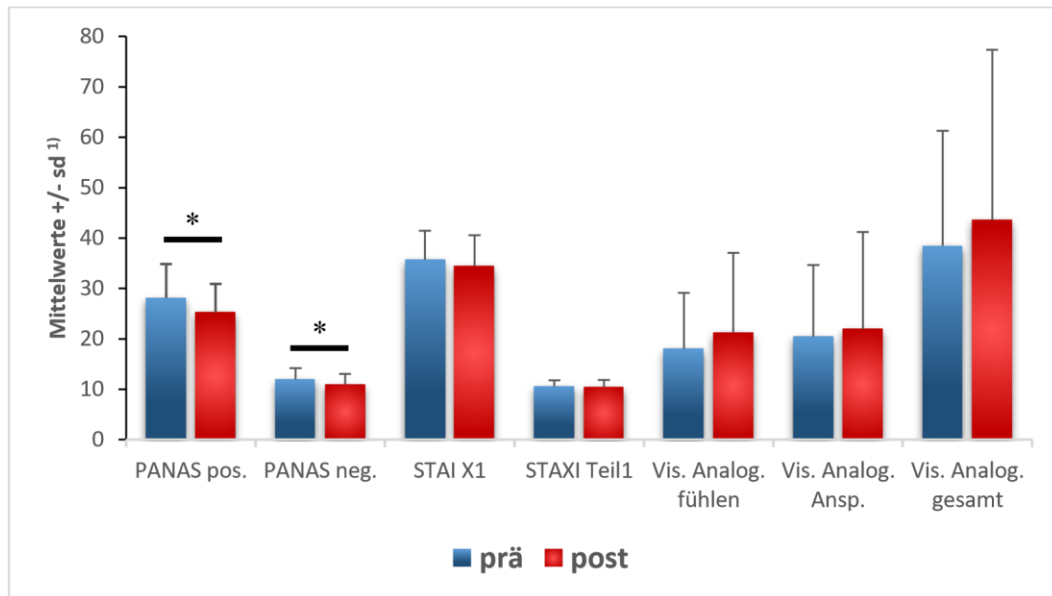
Stimulationsart		PANAS	PANAS	STAI X1	STAXI
		pos.	neg.	M±sd	
<u>prä TMS</u>	sham	30,53±4,93	11,60±1,68	33,77±5,76	10,73±1,58
	tbs	25,81±7,55	12,31±2,60	37,41±5,29	10,47±0,72
	gesamt	28,10±6,75	11,97±2,20	35,70±5,73	10,59±1,19
<u>post TMS</u>	sham	27,07±5,61	10,40±0,63	31,67±4,89	10,07±0,26
	tbs	23,56±5,30	11,44±2,78	36,88±6,22	10,76±1,82
	gesamt	25,26±5,65	10,94±2,08	34,44±6,15	10,44±1,37
Statistik	Effekt	F-Wert, p			
	Zeitpunkt	5,63 <b>p=0,02*</b>	5,30 <b>p=0,03*</b>	2,20 p=0,15	0,50 p=0,49
	Zeitpunkt *	0,26	0,13	0,78	3,30
	Stimulationsart	p=0,62	p=0,72	p=0,38	p=0,08(*)
			Fehler df = 29	Fehler df = 30	

Sham = Scheinstimulation, TMS = transkranielle Magnetstimulation, tbs = Thetaburst-Stimulation, PANAS = Positive and Negative Affect Scedule, pos. = angenehme Affekte, neg. = unangenehme Affekte, STAI = Staitrait-Angstinventar (Form X1 und X2), STAXI = Stait-Trait-Ärgerausdrucks Inventar, M = Mittelwert, sd = Standardabweichung, df = Freiheitsgrad, p = Signifikanzwert. P-Werte ≤ 0,05 werden als signifikant angegeben.

		Vis. Analog. fühlen	Vis. Analog. Ansp.	Vis. Analog. gesamt
Stimulationsart		M±sd		
<u>prä TMS</u>	sham	11,27±6,43	15,83±11,76	27,10±16,10
	tbs	24,80±10,75	25,07±15,31	49,87±23,29
	Gesamt	18,03±11,10	20,45±14,21	38,48±22,83
<u>post TMS</u>	sham	11,77±8,97	9,47±8,39	22,03±15,45
	tbs	30,73±15,70	34,40±19,07	65,13±33,64
	Gesamt	21,25±15,84	21,93±19,25	43,58±33,79
Statistik	Effekt	F-Wert, p		
	Zeitpunkt	3,01 p=0,09 <sup>(*)</sup>	0,19 p=0,67	1,10 p=0,31
	Zeitpunkt *	2,15	5,31	4,34
	Stimulationsart	p=0,15	<b>p=0.03*</b>	<b>p=0.05*</b>
Fehler df = 28				

Sham = Scheinstimulation, tbs = Thetaburst-Stimulation, TMS = transkranielle Magnetstimulation, vis. Analog. = visuelle Analogskala, Ansp. = Anspannung, M = Mittelwert, sd = Standardabweichung, df = Freiheitsgrad, p = Signifikanzwert. P-Werte ≤ 0,05 werden als signifikant angegeben.

**Abbildung 5: Vergleich der Fragebögen prä und post TBS/Scheinstimulation**  
**Signifikante Unterschiede sind mit \* gekennzeichnet.**



1) Bei PANAS, STAI, STAXI ist jeweils die absolute Anzahl +/- sd, bei visuellen Analogskalen sind die Werte in mm +/- sd angegeben.

PANAS = Positive and Negative Affect Schedule, STAI = Stait-trait-Angstinventar (Form X1 und X2), STAXI = Stait-Trait-Ärgerausdrucks Inventar, vis. Analog. = visuelle Analogskala, Ansp. = Anspannung, ges. = gesamt, sd = Standardabweichung. \* = signifikantes Ergebnis. P-Werte  $\leq 0,05$  werden als signifikant angegeben.

Die Mittelwerte der Auswertung der visuellen Analogskala (s. Anhang) sind in Millimeter angegeben.

**Tabelle 7: T-Tests der visuellen Analogskalen, nach Stimulationsgruppe differenziert**

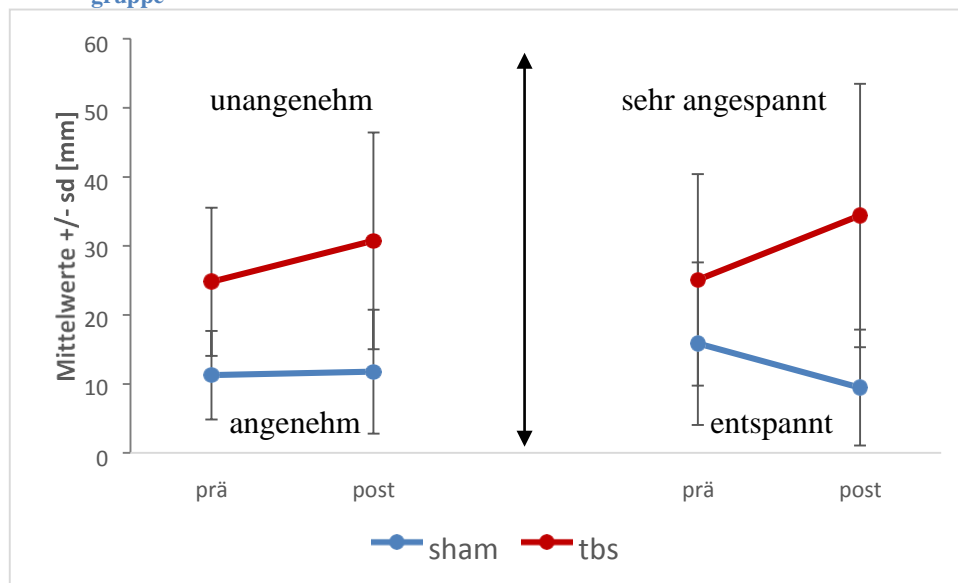
Visuelle Rating Skala		prä	post	Zeit	Statistik: F	
Gruppe	M±sd	M±sd	Gruppe		Interaktion	
Fühlen	Sham	11,27±6,43	11,77±8,97	3.0	20.8***	2.2
	Tbs	24,80±10,75	30,73±15,70			
Ange	Sham	15,83±11,76	9,47±8,39	0.2	19.1***	5.3*
	Tbs	25,07±15,31	34,40±19,07			
gesamt	Sham	27,10±16,10	22,03±15,45	1.1	22.3***	4.3*
	Tbs	49,87±23,29	65,13±33,64			

Df=1,28: Sham = Scheinstimulation, Tbs = Thetaburst-Stimulation, N = Anzahl, Vis.Analog = visuelle Analogskala, Ansp. = Anspannung, ges. = gesamt, M = Mittelwert, sd = Standardabweichung, df = Freiheitsgrad, p = Signifikanzwert. P-Werte  $\leq 0,05$  werden als signifikant angegeben: \*  $p < 0.05$ ; \*\*  $p < 0.01$ ; \*\*\*  $p < 0.001$

Tabelle 7 zeigt einen signifikanten Haupteffekt Gruppe in der Skala „Fühlen“ mit höheren Werten in der TBS Gruppe im Vergleich zur Sham Gruppe. In der Skala „Ange“ zeigt sich neben dem signifikanten Haupteffekt Gruppe noch eine signifikante Interaktion mit Zeitpunkt. Der Post hoc test für die Differenzen Post-prä ergibt einen signifikant unterschiedliche Veränderung ( $t [28]=-2.3$ ;  $p < 0.05$ ), mit einer Abnahme in der sham Gruppe ( $M = -6.4$ ;  $sd= 9.6$ ) und einer Zunahme in der tbs Gruppe ( $M = 9.3$ ;  $sd= 24.6$ ). Der gleiche Effekt ist auch in der Gesamt Skala zu sehen ( $t [28]=-2.1$ ;  $p < 0.05$ ), mit einer Abnahme in der sham Gruppe ( $M = -5.1$ ;  $sd= 13.2$ ) und einer Zunahme in der tbs Gruppe ( $M = 15.3$ ;  $sd= 35.4$ ).

Abbildung 6 zeigt, wie das Wohlbefinden in der TBS-Gruppe scheinbar nach Stimulation abnahm. Sowohl unangenehmes Grundgefühl als auch Anspannungsniveau steigen der Abbildung entsprechend während der Stimulation minimal, jedoch nicht signifikant, an. Die Probanden der Sham-Gruppe scheinen sich nach Stimulation bei gleichbleibender Grundstimmung (ebenfalls nicht signifikant) entspannter als vorher zu fühlen. Sowohl die Mittelwerte der Grundstimmung als auch Anspannungsgrad scheinen vor Stimulation bzw. Scheinstimulation in der TBS-Gruppe geringfügig (nicht signifikant) höher als in der Sham-Gruppe (Tabelle 7). Insgesamt bleiben die Mittelwerte von sowohl Grundstimmung als auch Anspannung im eher angenehmen Bereich, da sie 35mm auf einer Skala von insgesamt 75mm (maximal unangenehm) nicht übersteigen.

Abbildung 6: Emotionales Befinden und Anspannungsniveau prä und post TBS in sham- und Stimulationsgruppe



Sham = Scheinstimulation, tbs = Thetaburst-Stimulation, sd = Standardabweichung.

Die Auswertung der Fragebögen, bei denen die Probanden begründet einschätzen sollten, ob sie glauben, in der TBS- oder in der Placebogruppe gewesen zu sein, ergibt, dass 53,3% der Probanden in der Sham- und 58,8% in der TBS-Gruppe mit ihrer Vermutung richtig lagen (Tabelle 8). Lässt man die Probanden außer Acht, die keine Antwort gaben, so beträgt der Anteil an richtig eingeschätzten Scheinstimulationen in der sham-Gruppe 61,5%, in der TBS-Gruppe gaben 71,4% zutreffend die Antwort, in der Stimulationsgruppe gewesen zu sein. Sechs TBS-Probanden machten ihre zutreffende Einschätzung daran fest, Nebenwirkungen bemerkt zu haben (Zucken der Stirn, Schmerzen, unangenehmes Gefühl). Auch drei Probanden der Placebo-Gruppe gaben an, Nebenwirkungen gespürt zu haben, wobei einer davon bei der Begründung die Bestimmung der Motorschwelle beschrieb, bei der ihm das Zucken des Daumens aufgefallen sei. Zwei Probanden – je einer in sham- und TBS-Gruppe – gaben im Nachhinein an, dass ihnen TMS bekannt sei, weshalb sie Placebo von TBS unterscheiden konnten. In jeder Gruppe gaben zwei Probanden an, keine Veränderung der Befindlichkeit zwischen vor und nach Stimulation bemerkt zu haben, und hielten sich deshalb für Placebo-stimuliert.

**Tabelle 8: Auswertung der Placebofragebögen**

	sham (N=15)	Begründung	tbs (N=17)	Begründung
Richtig (N=18)	8 (53,3%)	„Keine Ahnung“ (1) „Keine NW bemerkt“ (1) „Keine Veränderung bemerkt“ (2) „TMS bekannt“ (1)	10 (58,8%)	„NW gespürt“ (6) „Geraten“ (1) „TMS bekannt“ (1) Sonstiges (2)
Falsch (N=9)	5 (33,3%)	„NW gespürt“ (3) „Geraten“ (2)	4 (23,5%)	„Keine NW bemerkt“ (2) „Keine Veränderung bemerkt“ (2)
keine Antwort (N=5)	2 (13,3%)		3 (17,6%)	

Sham = Scheinstimulation, tbs = Thetaburst-Stimulation, N = Anzahl, NW = Nebenwirkung, TMS = transkranielle Magnetstimulation.

### 3.3 NIRS-Ergebnisse vor TBS

Die Ergebnisse der NIRS-Messung vor TBS bzw. Scheinstimulation sind in Tabelle 9 dargestellt. Die Mittelwerte der im Folgenden dargestellten Tabellen geben das mittlere Hämoglobinsignal der NIRS-Messung an, stehen somit für die Hb-Konzentration und lassen Rückschlüsse auf Durchblutung und damit indirekt auf die Gehirnaktivität ziehen. Die in 3.1 angegebenen Signifikanzniveaus gelten für sämtliche folgenden Berechnungen.

**Tabelle 9: Grundaktivierung vor TBS/Scheinstimulation (Hb-Signale [mmol x mm])**

	L (M±sd)	R (M±sd)	Statistik (t-Wert <sup>1</sup> ) / p
<u>FTC O<sub>2</sub>Hb:</u>			
Buchstabe (M±sd)	18,36±11,91	14,07±12,10	1,88 / <b>0,07*</b>
Kategorie (M±sd)	20,94±19,29	13,13±11,54	2,96 / <b>0,01**</b>

Statistik (t-Wert <sup>1)</sup> / p)	-0,71 / 0,48	0,49 / 0,63	
<u>FTC HHb:</u>			
Buchstabe (M±sd)	-7,60±9,19	-5,51±9,58	-0,91 / 0,37
Kategorie (M±sd)	-15,67±17,09	-10,63±15,73	-2,04 / <b>0,05*</b>
Statistik (t-Wert <sup>1)</sup> / p)	2,83 / <b>0,01**</b>	2,2 / <b>0,04*</b>	
<u>dIPFC O<sub>2</sub>Hb:</u>			
Buchstabe (M±sd)	-1,14±16,13	-2,24±11,24	0,48 / 0,63
Kategorie (M±sd)	-8,52±21,55	-8,31±22,58	-0,1 / 0,92
Statistik (t-Wert <sup>1)</sup> / p)	2,2 / <b>0,04*</b>	1,56 / 0,13	
<u>dIPFC HHb:</u>			
Buchstabe (M±sd)	-2,49±17,52	1,63±10,15	-2,2 / <b>0,04*</b>
Kategorie (M±sd)	8,70±19,61	11,95±21,85	-1,43 / 0,16
Statistik (t-Wert <sup>1)</sup> / p)	-3,04 / <b>0,01**</b>	-2,47 / <b>0,02*</b>	

TBS = Thetaburst-Stimulation, L = linke Hemisphäre, R = rechte Hemisphäre, M = Mittelwert, sd = Standardabweichung, FTC = frontotemporaler Cortex, dIPFC = dorsolateraler Cortex, O<sub>2</sub>Hb = oxygeniertes Hämoglobin, HHb = desoxygeniertes Hämoglobin, df = Freiheitsgrad, p = Signifikanzwert. P-Werte ≤ 0,05 werden als signifikant angegeben.

1) Freiheitsgrade für alle oben genannten Effekte: Fehler df = 31.

Bei der Messung der Grundaktivierung des FTC zeigt sich ein hoch signifikanter Unterschied zwischen der mittleren O<sub>2</sub>Hb-Konzentration links und rechts während der VFTAufgabe Kategorie. Die Aktivierung ist linksseitig höher als rechts.

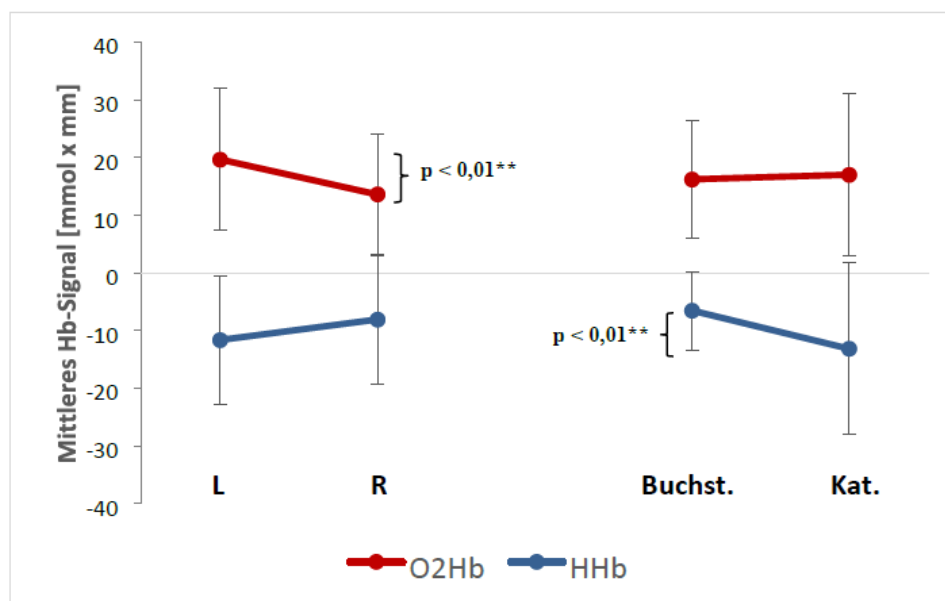
Die Konzentration an HHb des FTC ist linksseits bei der Aufgabe Kategorie hoch signifikant niedriger als bei der Aufgabe Buchstaben, d.h. die Aktivität ist, ebenso wie bei O<sub>2</sub>Hb, höher. Die Aktivität der rechten Hemisphäre ist bei der VFT-Aufgabe Kategorie signifikant höher als bei Buchstaben (die mittlere Konzentration an HHb ist signifikant niedriger).

Konzentriert man sich auf die O<sub>2</sub>Hb-Konzentration des dIPFC, so ist die Aktivierung links bei der Aufgabe Buchstaben signifikant höher als bei der Aufgabe Kategorie.

Auch die HHb-Konzentration des linken dlPFC ist bei der Aufgabe Buchstaben höher als bei Kategorie, d.h. die mittleren HHb-Werte sind hoch signifikant negativer. Der rechte dlPFC unterscheidet sich ebenfalls signifikant zwischen den Aufgaben Buchstaben und Kategorie, wobei auch hier die HHb-Konzentration bei Buchstaben negativer ist. Bei der VFT-Aufgabe Buchstabe ist die Aktivierung des linken dlPFC höher als rechts – die HHb-Konzentration ist links signifikant negativer als rechts.

Abbildung 7 zeigt die Aktivierung des FTC im Seitenvergleich und bei Buchstaben vs. Kategorie. Für den Seitenvergleich wurden die Werte beider VFT-Aufgaben gemittelt, für den Vergleich beider Aufgaben wurden beide Hemisphären einberechnet (Tabelle 10).

Abbildung 7: Aktivierung des FTC vor TMS



FTC = frontotemporaler Cortex, TMS = transkranielle Magnetstimulation, L = linke Hemisphäre, R = rechte Hemisphäre, Buchst. = Buchstabe, Kat. = Kategorie, O<sub>2</sub>Hb = oxygeniertes Hämoglobin, HHb = desoxygeniertes Hämoglobin, p = Signifikanzwert. P-Werte  $\leq 0,05$  werden als signifikant angegeben.



Tabelle 10: Aktivierung des FTC vor TMS, gemittelte Hb-Signale [mmol x mm]

	M±sd			
	L	R	Buchst.	Kat.
O <sub>2</sub> Hb	19,65±12,35	13,60±10,53	16,21±10,12	17,03±14,03
T-Tests <sup>1)</sup> :	T = 3,03, <b>p &lt; 0,01**</b>		T = 0,33, p = 0,75	
HHb	-11,63±11,10	-8,07±11,22	-6,55±6,81	-13,15±14,87
T-Tests <sup>1)</sup> :	T = -1,69, p = 0,1 <sup>(*)</sup>		T = -2,80, <b>p &lt; 0,01**</b>	

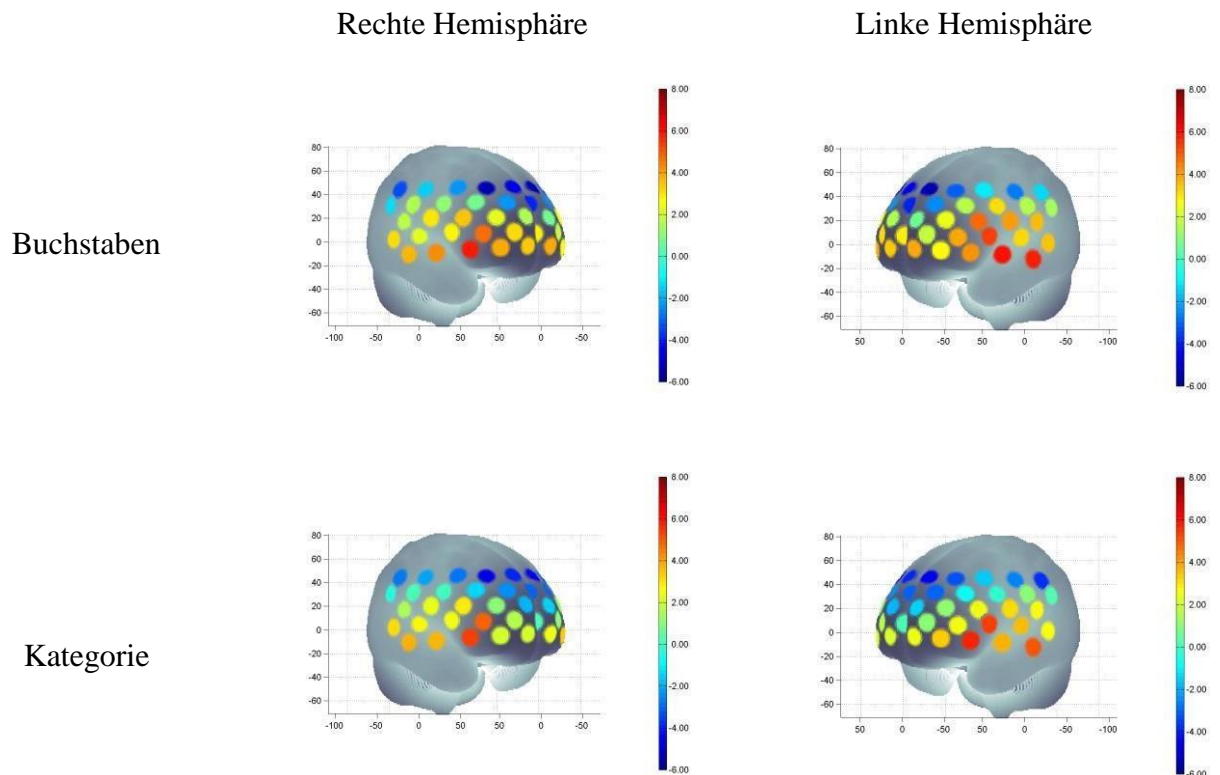
FTC = frontotemporaler Cortex, TMS = transkranielle Magnetstimulation, Hb = Hämoglobin, M = Mittelwert, sd = Standardabweichung, L = linke Hemisphäre, R = rechte Hemisphäre, Buchst. = Buchstabe, Kat. = Kategorie, O<sub>2</sub>Hb = oxygeniertes Hämoglobin, HHb = desoxygeniertes Hämoglobin, T = T-Wert, df = Freiheitsgrad, p = Signifikanzwert. P-Werte ≤ 0,05 werden als signifikant angegeben.

1) Freiheitsgrade für alle oben genannten Effekte: Fehler df = 31.

Abbildung 8 zeigt die mit NIRS gemessenen Grundaktivierungen des FTC zum vor TBS. Die Farben stehen für die T-Scores der mittleren O<sub>2</sub>Hb-Konzentration und lassen damit Rückschlüsse auf die Aktivität ziehen.

Die Durchblutung und damit Aktivierung des linken FTC ist bei der VFT-Aufgabe Kategorie hoch signifikant höher als rechts (s. auch Tabelle 9).

Abbildung 8: Aktivierung des FTC vor TMS, O<sub>2</sub>Hb



FTC = frontotemporaler Cortex, TMS = transkranielle Magnetstimulation, O<sub>2</sub>Hb = oxygeniertes Hämoglobin.

Tabelle 11 zeigt die der Abbildung zugrundeliegenden Werte und die Statistik der Abweichung der Mittelwerte von Null. Die Werte des dlPFC sind nur unzureichend aussagekräftig und damit nicht auswertbar, da sich die Mittelwerte von O<sub>2</sub>Hb und HHb linksseitig und bei der Aufgabe Buchstaben nicht von Null unterscheiden. Demnach sind auch die in Tabelle 9 dargestellten Berechnungen für den dlPFC nicht interpretierbar. Die Abbildungen 7 und 8 wurden daher nur für den FTC erstellt.

Tabelle 11: Grundaktivierung vor TBS/Scheinstimulation, gemittelte Werte

	M±sd (t-Wert <sup>1)</sup> / p)			
	L	R	Buchst.	Kat.
<u>FTC:</u>				
O <sub>2</sub> Hb	19,65±12,35 (T = 9,00 / <b><u>p &lt; 0,01**</u></b> )	13,60±10,53 (T = 7,30 / <b><u>p &lt; 0,01**</u></b> )	16,21±10,12 (T = -5,45 / <b><u>p &lt; 0,01**</u></b> )	17,03±14,03 (T = -5,00 / <b><u>p &lt; 0,01**</u></b> )
HHb	-11,63±11,10 (T = -5,93 / <b><u>p &lt; 0,01**</u></b> )	-8,07±11,22 (T = -4,07 / <b><u>p &lt; 0,01**</u></b> )	-6,55±6,81 (T = 9,07 / <b><u>p &lt; 0,01**</u></b> )	-13,15±14,87 (T = 6,87 / <b><u>p &lt; 0,01**</u></b> )
<u>dIPFC:</u>				
O <sub>2</sub> Hb	-4,83±16,49 (T = -1,66 / p = 0,11)	-5,28±14,04 (T = -2,13 / <b><u>p = 0,04*</u></b> )	-1,69±12,30 (T = -0,78 / p = 0,44)	-8,42±21,25 (T = 2,24 / <b><u>p = 0,03*</u></b> )
HHb	3,10±15,40 (T = 1,14 / p = 0,26)	6,79±12,29 (T = 3,12 / <b><u>p &lt; 0,01**</u></b> )	-0,43±13,31 (T = -0,18 / p = 0,86)	10,32±19,74 (T = 2,96 / <b><u>p &lt; 0,01**</u></b> )

TBS = Thetaburst-Stimulation, L = linke Hemisphäre, R = rechte Hemisphäre, M = Mittelwert, sd = Standardabweichung, FTC = frontotemporaler Cortex, dIPFC = dorsolateraler präfrontaler Cortex, O<sub>2</sub>Hb = oxygeniertes Hämoglobin, HHb = desoxygeniertes Hämoglobin, T = T-Wert, df = Freiheitsgrad, p = Signifikanzwert. P-Werte ≤ 0,05 werden als signifikant angegeben.

1) Freiheitsgrade für alle oben aufgeführten Berechnungen Fehler df = 31.

Insgesamt lässt sich die Hypothese, dass die Aktivität des linken FTC während beider Aufgaben (schon vor TMS) höher ist als rechts, anhand der O<sub>2</sub>-Hb- und HHb-Konzentration bestätigen. Die Hypothese, dass die Aktivierung während der semantischen VFTAufgabe (Kategorie) höher ist als bei der phonemischen (Buchstaben), lässt sich für die HHb-Signale des FTC bestätigen. Der dIPFC zeigt über der gesamten linken Hemisphäre und während der phonemischen VFT-Bedingung keine Aktivität. Da die O<sub>2</sub>Hb-Werte, die sich von Null unterscheiden, negativ und die auswertbaren HHb-

Werte positiv sind, kann man im Vergleich zum FTC von einer deutlich geringeren Aktivierung ausgehen.

### 3.4 NIRS-Ergebnisse im frontotemporalen Cortex (FTC) nach TBS

Im Folgenden soll die TBS-Wirkung auf den frontotemporalen Cortex (FTC) dargestellt werden.

Zunächst werden die Unterschiede zwischen den beiden NIRS-Messungen im oxygenierten Hämoglobin beschrieben (Tabellen 12 und 13). Zeitpunkt A beschreibt die Messung vor, Zeitpunkt B den Zeitpunkt nach der Stimulation bzw. Scheinstimulation. Die VFTBedingung „Buchstaben“ stellt die Unterschiede der cerebralen Aktivierung zwischen der Aufgabe, Begriffe zum angegebenen Oberbegriff zu nennen, und der Aktivierung während der Baseline-Aufgabe Wochentage-Aufzählen dar. Die Bedingung „Kategorie“ bezeichnet die unterschiedliche Aktivierung zwischen der Aufgabe Unterbegriffe zu einer gegebenen Kategorie zu nennen und der Aufgabe Wochentage aufzählen. Schließlich wurde überprüft, ob sich ein Unterschied in der Aktivierung des rechten und linken FTC zeigt. Auch das Geschlecht wurde in der Berechnung berücksichtigt (Tabelle 13).

**Tabelle 12: Lineares Modell der untersuchten Faktoren**

Zeitpunkt	Bedingung	Seite
A (prä TMS)	Buchst/WT	L
		R
	Kat/WT	L
		R
B (post TMS)	Buchst/WT	L
		R
	Kat/WT	L
		R

TMS = transkranielle Magnetstimulation, Buchst = Buchstabe, WT = Wochentage, Kat = Kategorie, L = linke Hemisphäre, R = rechte Hemisphäre.

Tabelle 13 zeigt einen hoch signifikanten Effekt zwischen Bedingung und Seite und einen signifikanten Haupteffekt Seite. Stimulationsart und Zeitpunkt führen, anders als in den Hypothesen vermutet, zu keiner signifikanten Änderung der Konzentration von oxygeniertem Hämoglobin im FTC, d.h. es zeigt sich kein TBS-Effekt.

**Tabelle 13: Varianzanalyse FTC, O<sub>2</sub>Hb**

	F-Wert	p
Zeitpunkt	0	0,99
Zeitpunkt * Geschlecht	0,39	0,54
Zeitpunkt * Stimulationsart	0,75	0,39
Zeitpunkt * Geschlecht * Stimulationsart	0,88	0,36
Bedingung	0,19	0,67
Bedingung * Geschlecht	3,99	0,06(*)
Bedingung * Stimulationsart	0,02	0,89
Bedingung * Geschlecht * Stimulationsart	0,03	0,86
Seite	5,81	<b>0,02*</b>
Seite * Geschlecht	3,00	0,09
Seite * Stimulationsart	0,66	0,43
Seite * Geschlecht * Stimulationsart	0,83	0,37
Zeitpunkt * Bedingung	0,01	0,94
Zeitpunkt * Bedingung * Geschlecht	0,66	0,43
Zeitpunkt * Bedingung * Stimulationsart	2,30	0,14
Zeitpunkt * Bedingung * Geschlecht * Stimulationsart	0,29	0,60
Zeitpunkt * Seite	0,75	0,39
Zeitpunkt * Seite * Geschlecht	0,95	0,34
Zeitpunkt * Seite * Stimulationsart	0,02	0,89
Zeitpunkt * Seite * Geschlecht * Stimulationsart	0,00	0,97
Bedingung * Seite	9,31	<b>0,01**</b>
Bedingung * Seite * Geschlecht	2,48	0,13
Bedingung * Seite * Stimulationsart	0,14	0,72

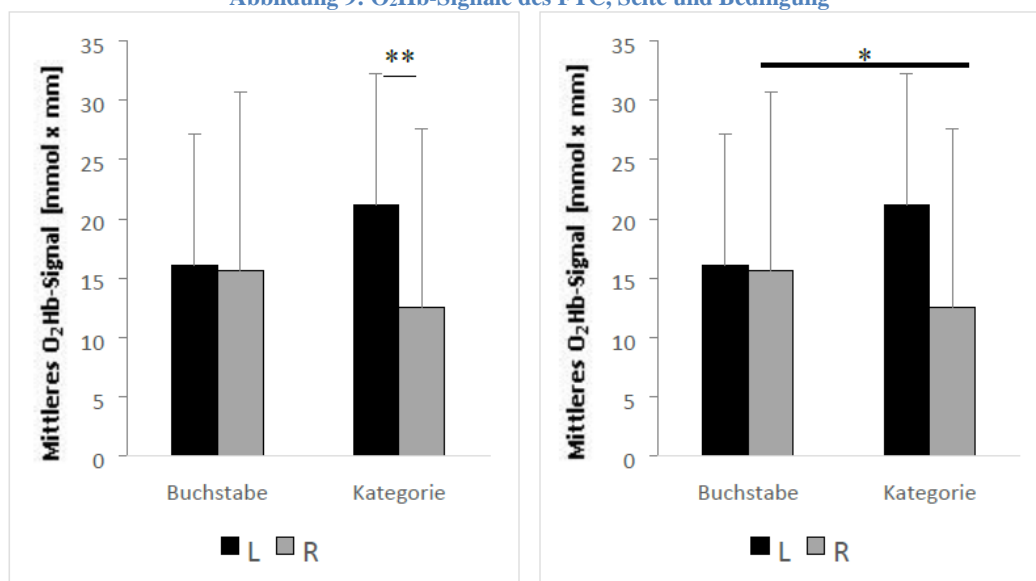
Bedingung * Seite * Geschlecht * Stimulationsart	0,97	0,33
Zeitpunkt * Bedingung * Seite	3,66	0,07(*)
Zeitpunkt * Bedingung * Seite * Geschlecht	0,03	0,87
Zeitpunkt * Bedingung * Seite * Stimulationsart	1,25	0,27
Zeitpunkt * Bedingung * Seite * Geschlecht * Stimulationsart	0,51	0,48

FTC = frontotemporaler Cortex, O<sub>2</sub>Hb = oxygeniertes Hämoglobin, p = Signifikanzwert. P-Werte ≤ 0,05 werden als signifikant angegeben.

Freiheitsgrade für alle oben genannten Effekte Hypothese df / Fehler df = 1 / 28.

Abbildung 9 und Tabelle 14 zeigen die Unterschiede zwischen linker und rechter Seite während der beiden VFT-Aufgaben und zwischen beiden VFT-Bedingungen. Da sich kein TBS-Effekt zeigt, wurden die Werte von nach TBS/Scheinstimulation mit in die Auswertung der Lateralität und der Aktivität während der VFT-Bedingungen in die Berechnungen einbezogen und mit den Werten von vor TBS gemittelt. Wie erwartet ist die Aktivität des linken FTC bei beiden Bedingungen höher als rechts (Mittelwerte: linker FTC:  $M \pm sd = 19,37 \pm 2,22$  mmol x mm, rechter FTC:  $M \pm sd = 14,32 \pm 1,80$  mmol x mm). Während der Kategorie-Aufgabe ist der Unterschied zwischen der Aktivierung des linken und rechten FTC hoch signifikant. Wie erwartet bleibt die Aktivität über dem linken FTC bei der Kategorieaufgabe signifikant höher als bei der Buchstabenaufgabe. Dies entspricht auch den in 3.3 beschriebenen Beobachtungen der Analyse der NIRS-Ergebnisse vor TBS.

Abbildung 9: O<sub>2</sub>Hb-Signale des FTC, Seite und Bedingung



O<sub>2</sub>Hb = oxygeniertes Hämoglobin, FTC = frontotemporaler Cortex, L = linke Hemisphäre, R = rechte Hemisphäre.  
P-Werte ≤ 0,05 werden als signifikant angegeben.

**Tabelle 14: Effekte zwischen Bedingung und Seite, O<sub>2</sub>Hb-Signale [mmol x mm]**

<u>FTC O<sub>2</sub>Hb:</u>	L	R	Statistik
	(M±sd)	(M±sd)	(t-Wert <sup>1)</sup> / p)
Buchstabe (M±sd)	16,14±10,09	15,65±11,14	0,27 / 0,79
Kategorie (M±sd)	21,23±20,42	12,55±10,97	2,86 / <b>0.01**</b>
Statistik (t-Wert <sup>1)</sup> / p)	-1,63 / 0,11	1,79 / <b>0.08*</b>	

FTC = frontotemporaler Cortex, O<sub>2</sub>Hb = oxygeniertes Hämoglobin, L = linke Hemisphäre, R = rechte Hemisphäre, M = Mittelwert, sd = Standardabweichung, p = Signifikanzwert. P-Werte ≤ 0,05 werden als signifikant angegeben.

1) Freiheitsgrade für alle oben genannten Effekte: Fehler df = 31.

Konzentriert man sich auf die NIRS-Signale des desoxygenierten Hämoglobins und berechnet die Zwischensubjekteffekte, gilt ebenso wie für oxygeniertes Hämoglobin das in Tabelle 12 dargestellte Modell. Die Berechnungen in Tabelle 15 zeigen einen hoch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Bedingungen und einen hoch signifikanten Haupteffekt Seiten. Die Konzentration an desoxygeniertem Hämoglobin ist linksseitig hoch signifikant niedriger (M±sd = -10,85±11,60 mmol x mm) als rechts (M±sd = -7,27±12,34 mmol x mm), d.h. die Aktivität ist linksseitig höher. Bei der VFT-Bedingung Kategorie (M±sd = -12,10±13,06 mmol x mm) ist die Konzentration an desoxygeniertem Hämoglobin hoch signifikant negativer als bei der Bedingung Buchstaben (M±sd = -6,02±10,87 mmol x mm), d.h. auch hier ist die Aktivität höher.

**Tabelle 15: Varianzanalyse FTC, HHb**

Effekt	F-Wert	p
Zeitpunkt	2,21	0,15
Zeitpunkt * Geschlecht	0,26	0,62
Zeitpunkt * Stimulationsart	1,26	0,27
Zeitpunkt * Geschlecht * Stimulationsart	0,35	0,56
Bedingung	12,33	<b>≤ 0.01**</b>
Bedingung * Geschlecht	1,60	0,22

Bedingung * Stimulationsart	0,85	0,37
Bedingung * Geschlecht * Stimulationsart	0,94	0,34
Seite	7,65	<b>0.01**</b>
Seite * Geschlecht	1,39	0,25
Seite * Stimulationsart	2,79	0,11
Seite * Geschlecht * Stimulationsart	1,49	0,23
Zeitpunkt * Bedingung	0,30	0,59
Zeitpunkt * Bedingung * Geschlecht	0,07	0,80
Zeitpunkt * Bedingung * Stimulationsart	0,02	0,90
Zeitpunkt * Bedingung * Geschlecht * Stimulationsart	0,32	0,58
Zeitpunkt * Seite	0,34	0,56
Zeitpunkt * Seite * Geschlecht	0,01	0,91
Zeitpunkt * Seite * Stimulationsart	0,84	0,37
Zeitpunkt * Seite * Geschlecht * Stimulationsart	1,33	0,26
Bedingung * Seite	1,10	0,30
Bedingung * Seite * Geschlecht	0,00	0,96
Bedingung * Seite * Stimulationsart	0,76	0,39
Bedingung * Seite * Geschlecht * Stimulationsart	0,03	0,86
Zeitpunkt * Bedingung * Seite	0,59	0,45
Zeitpunkt * Bedingung * Seite * Geschlecht	1,69	0,21
Zeitpunkt * Bedingung * Seite * Stimulationsart	0,03	0,87
Zeitpunkt * Bedingung * Seite * Geschlecht * Stimulationsart	0,56	0,46

---

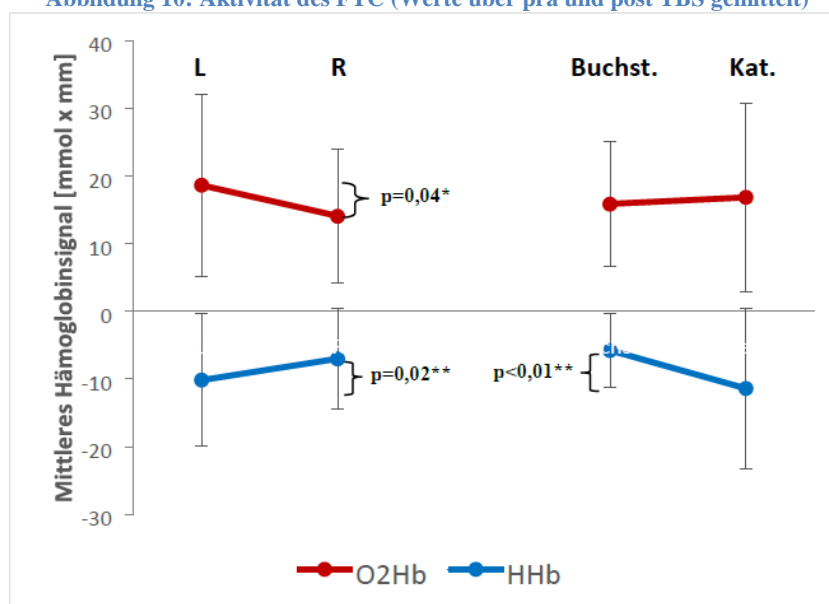
FTC = frontotemporaler Cortex, HHb = desoxygeniertes Hämoglobin, p = Signifikanzwert, df = Freiheitsgrad. P-Werte  $\leq 0,05$  werden als signifikant angegeben.

Freiheitsgrade für alle oben genannten Effekte Hypothese df / Fehler df = 1 / 28.

Abbildung 10 zeigt zusammenfassend die Aktivität des FTC beidseits (prä und post TBS gemittelt) und bei beiden VFT-Bedingungen anhand der durchschnittlichen O<sub>2</sub>Hb- und HHb-Signale. Die zugrundeliegenden Mittelwerte zeigt Tabelle 16. Wie erwartet ist die Aktivität der linken Hemisphäre signifikant höher als rechts, und während der VFT-Bedingung Kategorie ist die Aktivität höher als während der Bedingung Buchstaben.



Abbildung 10: Aktivität des FTC (Werte über prä und post TBS gemittelt)



FTC = frontotemporaler Cortex, TBS = Thetaburst-Stimulation, L = linke Hemisphäre, R = rechte Hemisphäre, O<sub>2</sub>Hb = oxygeniertes Hämoglobin, HHb = desoxygeniertes Hämoglobin, p = Signifikanzwert. P-Werte ≤ 0,05 werden als signifikant angegeben.

Tabelle 16: O<sub>2</sub>Hb- und HHb-Signale des FTC über prä und post TBS gemittelt [mmol x mm]

	M±sd			
	L	R	Buchst.	Kat.
O <sub>2</sub> Hb	18,68±13,47	14,09±9,91	15,90±9,27	16,89±13,94
T-Tests <sup>1)</sup>	T-Wert = 2,20, <b>p=0,04*</b>		T-Wert = 0,47, p = 0,6*	
HHb	-10,13±9,77	-6,99±7,51	-5,73±5,47	-11,39±11,86
T-Tests <sup>1)</sup>	T-Wert = -2,41, <b>p = 0,02*</b>		T-Wert=-3,35, <b>p &lt; 0,01**</b>	

O<sub>2</sub>Hb = oxygeniertes Hämoglobin, HHb = desoxygeniertes Hämoglobin, FTC = frontotemporaler Cortex, TBS = Thetaburst-Stimulation, M = Mittelwert, sd = Standardabweichung, L = linke Hemisphäre, R = rechte Hemisphäre, Buchst. = Buchstabe, Kat. = Kategorie, p = Signifikanzwert, df = Freiheitsgrad. P-Werte ≤ 0,05 werden als signifikant angegeben.

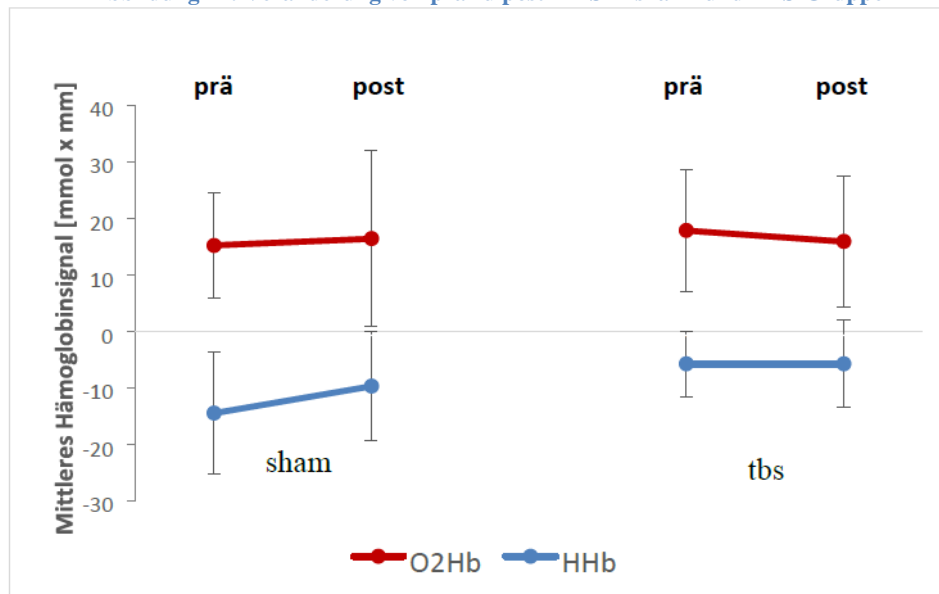
1) Freiheitsgrade für alle oben genannten Effekte: Fehler df = 31.

Abbildung 11 und Tabelle 17 zeigen graphisch die Veränderungen der mittleren Hämoglobinkonzentration von prä zu post in Sham- und TBS-Gruppe. Es scheint, als ob

sich die mittlere Konzentration des desoxygenierten Hämoglobins schon vor Stimulation bzw.

Scheinstimulation zwischen sham- und TBS-Gruppe unterscheidet. Dieser Unterschied ist jedoch nicht signifikant. Es zeigt sich kein TMS-Effekt auf den FTC.

Abbildung 11: Veränderung von prä zu post TMS in sham- und TBS-Gruppe



TMS = Transkranielle Magnetstimulation, sham = Scheinstimulation, TBS = Thetaburst-Stimulation, O<sub>2</sub>Hb = oxygeniertes Hämoglobin, HHb = desoxygeniertes Hämoglobin.

Tabelle 17: Veränderung von prä zu post TMS in sham- und TBS-Gruppe (Mittelwerte und Statistik)

		prä	post	Statistik		
		M±sd	M±sd	t-Wert	Fehler df	p
sham (N=15)	O <sub>2</sub> Hb	15,21±9,26	16,42±15,58	-0,36	14	0,72
	HHb	-14,49±10,79	-9,71±9,63			
tbs (N=17)	O <sub>2</sub> Hb	17,87±10,71	15,93±11,54	0,77	16	0,45
	HHb	-5,76±5,74	-5,76±7,72			

TMS = transkranielle Magnetstimulation, sham = Scheinstimulation, TBS = Thetaburst-Stimulation, N = Anzahl, M = Mittelwert, sd = Standardabweichung, O<sub>2</sub>Hb = oxygeniertes Hämoglobin, HHb = desoxygeniertes Hämoglobin, p = Signifikanzwert, df = Freiheitsgrad. P-Werte ≤ 0,05 werden als signifikant angegeben.

### 3.5 NIRS-Ergebnisse im dorsolateralen präfrontalen Cortex (dlPFC) nach TBS

Nun sollen die Ergebnisse der NIRS-Messung im dorsolateralen präfrontalen Cortex (dlPFC) dargestellt werden.

Die folgende Tabelle 18 zeigt die Varianzanalyse der NIRS-Werte des oxygenierten Hämoglobins. Die Zwischensubjekteffekte wurden wie in Abschnitt 3.3 entsprechend dem in Tabelle 12 dargestellten Flussdiagramm berechnet. Es zeigt sich ein hoch signifikanter Effekt zwischen Bedingung und Stimulationsart.

**Tabelle 18: Varianzanalyse dlPFC, O<sub>2</sub>Hb**

Effekt	F-Wert	p
Zeitpunkt	0,04	0,84
Zeitpunkt * Geschlecht	0,04	0,84
Zeitpunkt * Stimulationsart	0,01	0,91
Zeitpunkt * Geschlecht * Stimulationsart	0,00	0,96
Bedingung	3,07	0,09(*)
Bedingung * Geschlecht	2,02	0,17
Bedingung * Stimulationsart	7,10	<b><u>0,01**</u></b>
Bedingung * Geschlecht * Stimulationsart	0,82	0,37
Seite	0,12	0,73
Seite * Geschlecht	0,32	0,58
Seite * Stimulationsart	2,87	0,10(*)
Seite * Geschlecht * Stimulationsart	0,73	0,40
Zeitpunkt * Bedingung	1,61	0,22
Zeitpunkt * Bedingung * Geschlecht	0,84	0,37
Zeitpunkt * Bedingung * Stimulationsart	1,50	0,23
Zeitpunkt * Bedingung * Geschlecht * Stimulationsart	0,63	0,44
Zeitpunkt * Seite	0,11	0,74
Zeitpunkt * Seite * Geschlecht	3,38	0,08
Zeitpunkt * Seite * Stimulationsart	0,15	0,71

Zeitpunkt * Seite * Geschlecht * Stimulationsart	0,25	0,62
Bedingung * Seite	0,67	0,42
Bedingung * Seite * Geschlecht	0,40	0,53
Bedingung * Seite * Stimulationsart	0,25	0,62
Bedingung * Seite * Geschlecht * Stimulationsart	2,22	0,15
Zeitpunkt * Bedingung * Seite	0,14	0,72
Zeitpunkt * Bedingung * Seite * Geschlecht	0,03	0,86
Zeitpunkt * Bedingung * Seite * Stimulationsart	0,09	0,77
Zeitpunkt * Bedingung * Seite * Geschlecht * Stimulationsart	0,29	0,60

DIPFC = dorsolateraler präfrontaler Cortex, O<sub>2</sub>Hb = oxygeniertes Hämoglobin, p = Signifikanzwert, df = Freiheitsgrad.

P-Werte ≤ 0,05 werden als signifikant angegeben.

Freiheitsgrade für alle oben genannten Effekte Hypothese df / Fehler df = 1 / 28.

Tabelle 19a zeigt den T-Test des hoch signifikanten Effekts zwischen Bedingung und Stimulationsart. Die Berechnung zeigt keinen Unterschied zwischen der sham- und der TBS-Gruppe bezüglich der VFT-Bedingungen.

Betrachtet man den linken und rechten dIPFC getrennt voneinander (Tabelle 19b), so zeigt sich eine signifikante Änderung der Durchblutung des rechten dIPFC (bezogen auf O<sub>2</sub>Hb) bei der VFT-Bedingung Buchstaben von vor zu nach TBS in der Stimulationsgruppe.

**Tabelle 19a: dIPFC, O<sub>2</sub>Hb-Signale [mmol x mm], differenziert nach Bedingung und Stimulationsart**

		M±sd	t-Wert	Fehler df	p
sham	Bed.1 (Buchstaben)	0,86±3,49	0,25	14	0,81
	Bed.2 (Kategorie)	0,80±2,37	0,34		0,74
tbs	Bed.1 (Buchstaben)	4,27±2,69	1,59	16	0,13
	Bed.2 (Kategorie)	-3,98±5,24	-0,76		0,46

DIPFC = dorsolateraler präfrontaler Cortex, O<sub>2</sub>Hb = oxygeniertes Hämoglobin, sham = Scheinstimulation, tbs = Thetaburst-Stimulation, Bed. = Bedingung, M = Mittelwert, sd = Standardabweichung, p = Signifikanzwert, df = Freiheitsgrad. P-Werte ≤ 0,05 werden als signifikant angegeben.

Freiheitsgrade für alle oben genannten Effekte Hypothese df / Fehler df = 1 / 28.

**Tabelle 19b: dlPFC, O<sub>2</sub>Hb-Signale [mmol x mm], differenziert nach Seite, Bedingung und Stimulationsart**

	sham			tbs		
	M±sd	t-Wert <sup>1)</sup>	p	M±sd	t-Wert <sup>1)</sup>	p
L Bed.1 (Buchstaben)	-0,37±2,93	-0,13	0,90	4,47±4,39	1,02	0,32
Bed.2 (Kategorie)	-0,53±3,03	-0,17	0,87	-2,99±6,28	-0,48	0,64
R Bed.1 (Buchstaben)	2,09±4,65	0,45	0,66	4,08±1,79	2,28	<b>0,04*</b>
Bed.2 (Kategorie)	2,13±2,97	0,72	0,48	-4,97±5,23	-0,95	0,36

dlPFC = dorsolateraler präfrontaler Cortex, O<sub>2</sub>Hb = oxygeniertes Hämoglobin, sham = Scheinstimulation, tbs = Thetaburst-Stimulation, L = linke Hemisphäre, R = rechte Hemisphäre, Bed. = Bedingung, M = Mittelwert, sd = Standardabweichung, p = Signifikanzwert, df = Freiheitsgrad. P-Werte ≤ 0,05 werden als signifikant angegeben.

1) Freiheitsgrade für oben genannte Effekte: df (sham) = 14, df (tbs) = 16.

Tabelle 20 zeigt die Varianzanalyse des desoxygenierten Hämoglobins der dlPFC-ROI. Es zeigt sich ein signifikanter Bedingungseffekt, außerdem signifikante Interaktionseffekte zwischen Seite, Geschlecht und Stimulationsart, zwischen Zeitpunkt, Bedingung und Stimulationsart, zwischen Zeitpunkt, Bedingung, Geschlecht und Stimulationsart und schließlich zwischen Zeitpunkt, Seite und Geschlecht.

**Tabelle 20: Varianzanalyse dlPCF, HHb**

Effekt	F-Wert	p
Zeitpunkt	0,66	0,42
Zeitpunkt * Geschlecht	0,16	0,69
Zeitpunkt * Stimulationsart	0,02	0,88
Zeitpunkt * Geschlecht * Stimulationsart	0,03	0,87
Bedingung	6,78	<b>0,02*</b>
Bedingung * Geschlecht	2,31	0,14
Beding * Stimulationsart	1,01	0,32
Beding * Geschlecht * Stimulationsart	0,19	0,67
Seite	1,79	0,19
Seite * Geschlecht	0,04	0,84

Seite * Stimulationsart	1,20	0,28
Seite * Geschlecht * Stimulationsart	5,33	<b><u>0,03*</u></b>
Zeitpunkt * Bedingung	2,92	0,10 <sup>(*)</sup>
Zeitpunkt * Bedingung * Geschlecht	0,15	0,70
Zeitpunkt * Bedingung * Stimulationsart	4,16	<b><u>0,05*</u></b>
Zeitpunkt * Bedingung * Geschlecht * Stimulationsart	4,67	<b><u>0,04*</u></b>
Zeitpunkt * Seite	1,01	0,32
Zeitpunkt * Seite * Geschlecht	5,68	<b><u>0,02*</u></b>
Zeitpunkt * Seite * Stimulationsart	0,24	0,63
Zeitpunkt * Seite * Geschlecht * Stimulationsart	0,04	0,84
Beding * Seite	0,00	0,98
Beding * Seite * Geschlecht	0,44	0,51
Beding * Seite * Stimulationsart	0,02	0,90
Beding * Seite * Geschlecht * Stimulationsart	0,18	0,68
Zeitpunkt * Bedingung * Seite	0,59	0,45
Zeitpunkt * Bedingung * Seite * Geschlecht	0,51	0,48
Zeitpunkt * Bedingung * Seite * Stimulationsart	1,73	0,20
Zeitpunkt * Bedingung * Seite * Geschlecht * Stimulationsart	0,00	0,96

---

DIPFC = dorsolateraler präfrontaler Cortex, HHb = desoxygeniertes Hämoglobin, p = Signifikanzwert, df = Freiheitsgrad. P-Werte  $\leq 0,05$  werden als signifikant angegeben.

Freiheitsgrade für alle oben genannten Effekte Hypothese df / Fehler df = 1 / 28.

In Tabelle 21 wurden die Zwischensubjekteffekte nach Geschlecht getrennt berechnet. Hier fallen nur bei den Frauen signifikante Ergebnisse auf. Hoch signifikant sind die Effekte zwischen Seite und Stimulationsart und zwischen Zeitpunkt, Bedingung und Stimulationsart. Auch zeigt sich ein signifikanter Bedingungseffekt.

Tabelle 21: Varianzanalyse dIPFC, HHb, nach Geschlecht differenziert

Effekt	männlich		weiblich	
	F-Wert	p	F-Wert	p
Zeitpunkt	0,07	0,79	0,90	0,36
Zeitpunkt * Stimulationsart	0,04	0,84	0,00	0,99
Bedingung	1,03	0,33	5,87	<b>0,03*</b>
Bedingung * Stimulationsart	1,81	0,20	0,11	0,74
Seite	0,89	0,36	1,00	0,34
Seite * Stimulationsart	0,55	0,47	8,92	<b>0,01**</b>
Zeitpunkt * Bedingung	0,93	0,35	2,05	0,17
Zeitpunkt * Bedingung * Stimulationsart	0,01	0,93	8,26	<b>0,01**</b>
Zeitpunkt * Seite	1,39	0,26	4,31	0,06(*)
Zeitpunkt * Seite * Stimulationsart	0,06	0,82	0,18	0,68
Bedingung * Seite	0,24	0,63	0,21	0,66
Bedingung * Seite * Stimulationsart	0,05	0,83	0,13	0,72
Zeitpunkt * Bedingung * Seite	0,00	0,97	1,17	0,30
Zeitpunkt * Bedingung * Seite * Stimulationsart	0,75	0,40	1,01	0,33

dIPFC = dorsolateraler präfrontaler Cortex, HHb = desoxygeniertes Hämoglobin, p = Signifikanzwert, df = Freiheitsgrad. P-Werte  $\leq 0,05$  werden als signifikant angegeben.

Freiheitsgrade für alle oben genannten Effekte Hypothese df / Fehler df = 1 / 14.

Die in Tabelle 22 dargestellte Varianzanalyse zeigt die Unterschiede zwischen den beiden Bedingungen bei Frauen. Signifikant ist bei der VFT-Bedingung Buchstaben der Effekt zwischen Zeitpunkt und Stimulationsart und zwischen Zeitpunkt und Seite. Bei der VFTBedingung Kategorie ist der Effekt zwischen Seite und Stimulationsart signifikant.

Tabelle 22: T-Test dIPFC, HHb, Frauen, nach Bedingung differenziert

Effekt	Buchstaben		Kategorie	
	F-Wert <sup>1)</sup>	p	F-Wert <sup>1)</sup>	p
Zeitpunkt	0,05	1	2,13	0,17

Zeitpunkt * Stimulationsart	4,56	<b>0,05*</b>	2,67	0,13
Seite	0,08	1	0,91	0
Seite * Stimulationsart	2,73	0	4,4	<b>0,05*</b>
Zeitpunkt * Seite	4,42	<b>0,05*</b>	2,61	0,13
Zeitpunkt * Seite * Stimulationsart	0,54	0,48	0	0,96

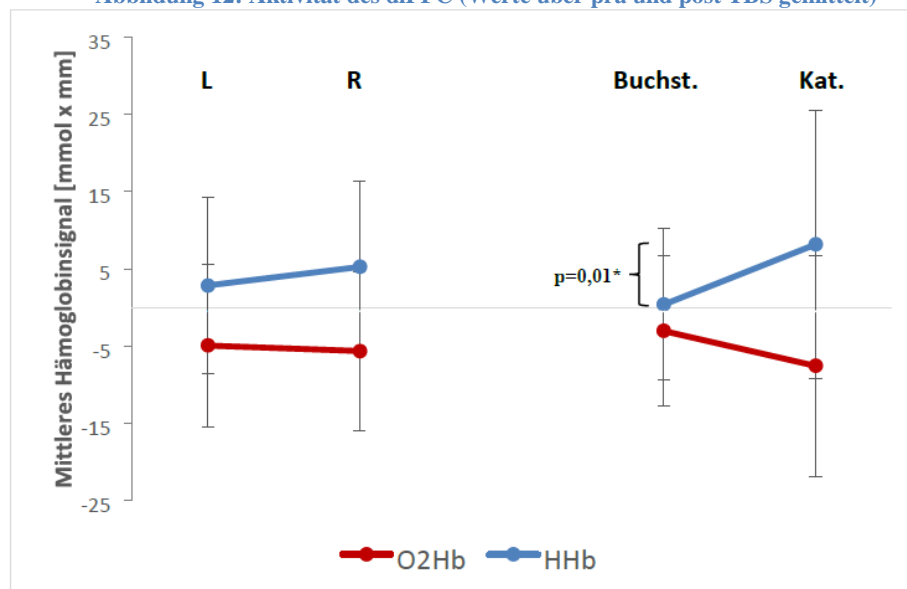
DIPFC = dorsolateraler präfrontaler Cortex, HHb = desoxygeniertes Hämoglobin, p = Signifikanzwert, df = Freiheitsgrad. P-Werte  $\leq 0,05$  werden als signifikant angegeben.

Freiheitsgrade für alle oben genannten Effekte Hypothese df / Fehler df = 1 / 14.

Abbildung 12 zeigt einerseits die Aktivität des dIPFC beidseits, andererseits den Unterschied zwischen den VFT-Bedingungen anhand der durchschnittlichen Konzentration an

O<sub>2</sub>Hb und HHb. Zur Berechnung wurden Mittelwerte aller Hb-Signale des linken dIPFC von prä und post TBS gebildet und sind in Tabelle 23 dargestellt. Die Aktivierung des rechten und linken dIPFC unterscheidet sich nicht. Der Unterschied zwischen den VFT-Bedingungen Buchstabe und Kategorie bei desoxygeniertem Hämoglobin ist hoch signifikant (**p = 0,01\***, s. Tabelle 23).

Abbildung 12: Aktivität des dIPFC (Werte über prä und post TBS gemittelt)



DIPFC = dorsolateraler präfrontaler Cortex, TBS = Thetaburst-Stimulation, L = linke Hemisphäre, R = rechte Hemisphäre, O<sub>2</sub>Hb = oxygeniertes Hämoglobin, HHb = desoxygeniertes Hämoglobin, Buchst. = Buchstabe, Kat. = Kategorie, p = Signifikanzwert. P-Werte  $\leq 0,05$  werden als signifikant angegeben.



Tabelle 23: Mittlere O<sub>2</sub>Hb- und HHb-Signale des dlPFC, über prä und post TBS gemittelt [mmol x mm]

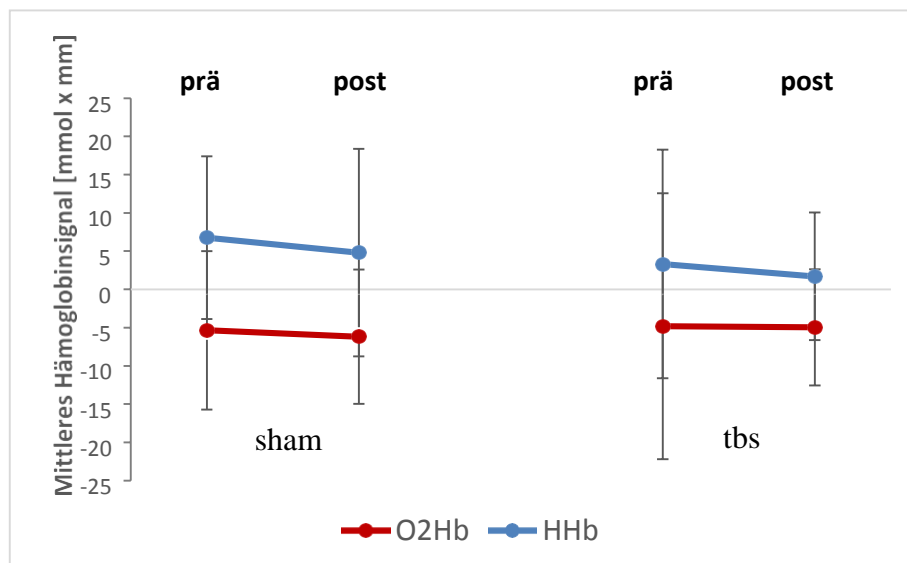
	M±sd			
	L	R	Buchst.	Kat.
O <sub>2</sub> Hb	-4,92±10,54	-5,65±10,32	-3,03±9,68	-7,54±14,31
T-Tests <sup>1)</sup>	T-Wert = 0,62, p = 0,54		T-Wert = -1,89, p = 0,07 <sup>(*)</sup>	
HHb	2,85±11,45	5,26±11,18	0,40±9,78	8,17±17,33
T-Tests <sup>1)</sup>	T-Wert = -1,78, p = 0,09 <sup>(*)</sup>		T-Wert = 2,62, <b>p = 0.01**</b>	

O<sub>2</sub>Hb = oxygeniertes Hämoglobin, HHb = desoxygeniertes Hämoglobin, dlPFC = dorsolateraler präfrontaler Cortex, TBS = Thetaburst-Stimulation, M = Mittelwert, sd = Standardabweichung, L = linke Hemisphäre, R = rechte Hemisphäre, Buchst. = Buchstabe, Kat. = Kategorie, p = Signifikanzwert, df = Freiheitsgrad. P-Werte ≤ 0,05 werden als signifikant angegeben.

1) Freiheitsgrade für alle oben genannten Effekte: Fehler df = 31.

Abbildung 13 zeigt die Veränderung des Gehalts an oxygeniertem und desoxygeniertem Hämoglobin im Bereich des dlPFC vor und nach TMS in sham- und TBS-Gruppe. Die der Abbildung zugrundeliegenden Mittelwerte sind in Tabelle 24 aufgeführt. Es finden sich keine signifikanten TBS-Effekte auf den dorsolateralen präfrontalen Cortex.

Abbildung 13: Veränderung von prä zu post TMS in sham- und TBS-Gruppe



TMS = transkranielle Magnetstimulation, sham = Scheinstimulation, TBS = Thetaburst-Stimulation, O<sub>2</sub>Hb = oxygeniertes Hämoglobin, HHb = desoxygeniertes Hämoglobin.

**Tabelle 24: prä und post TMS in sham- und TBS-Gruppe – Hb-Signale [mmol x mm] und Statistik**

		prä	post	Statistik		
		M±sd	M±sd	t-Wert	Fehler df	p
sham	O <sub>2</sub> Hb	-5,34±10,37	-6,17±8,77	0,35	14	0,73
	(N=15)	HHb	6,79±10,63			
tbs	O <sub>2</sub> Hb	-4,80±17,38	-4,95±7,60	0,04	16	0,97
	(N=17)	HHb	3,32±14,93			

TMS = transkranielle Magnetstimulation, sham = Scheinstimulation, TBS = Thetaburst-Stimulation, N = Anzahl, Hb = Hämoglobin, O<sub>2</sub>Hb = oxygeniertes Hämoglobin, HHb = desoxygeniertes Hämoglobin, M = Mittelwert, sd = Standardabweichung, df = Freiheitsgrad, p = Signifikanzwert. P-Werte ≤ 0,05 werden als signifikant angegeben.

Bei der Berechnung der NIRS-Ergebnisse vor TMS in Abschnitt 3.3 war deutlich geworden, dass sich nicht alle Hb-Werte des dlPFC zur Auswertung eignen (s. Tabelle 11). In Tabelle 25 wurden die Hb-Signale nach TBS gegen Null getestet.

Es fällt auf, dass sich sämtliche Werte des desoxygenierten Hämoglobins nicht von Null unterscheiden. Wird der Mittelwert der Messungen vor und nach TBS gebildet, so ergeben sich für oxygeniertes und für desoxygeniertes Hämoglobin signifikante Werte.

**Tabelle 25: Hb-Signale des dlPFC nach TBS/Scheinstimulation, gemittelte Werte [mmol x mm]**

		M±sd		(t-Wert <sup>1)</sup> / p)		
	L	R	Buchst.	Kat.	prä + post	
O <sub>2</sub> Hb	-5,01±8,97	-6,03±9,38	-4,36±10,53	-6,68±8,90	-5,29±9,88	
	(T = -3,16 / <b>p &lt; 0.01**</b> )	(T = -3,64 / <b>p &lt; 0.01**</b> )	(T = -2,34 / <b>p &lt; 0.03*</b> )	(T = -4,25 / <b>p &lt; 0.01**</b> )	(T = -3,03 / <b>p = 0.01**</b> )	
HHb	2,60±10,17	3,73±14,01	1,24±10,44	5,09±15,74	4,05±10,65	
	(T = 1,44 / p = 0,16)	(T=1,51 / p = 0,14)	(T=0,67 / p = 0,51)	(T=1,83 / p = 0,08 <sup>(*)</sup> )	(T=2,15 / <b>p = 0.04*</b> )	

Hb = Hämoglobin, dlPFC = dorsolateraler präfrontaler Cortex, TBS = Thetaburst-Stimulation, O<sub>2</sub>Hb = oxygeniertes Hämoglobin, HHb = desoxygeniertes Hämoglobin, M = Mittelwert, sd = Standardabweichung, L = linke Hemisphäre, R = rechte Hemisphäre, Buchst. = Buchstabe, Kat. = Kategorie, p = Signifikanzwert, df = Freiheitsgrad. P-Werte ≤ 0,05 werden als signifikant angegeben.

Freiheitsgrade für alle oben genannten Berechnungen Fehler df = 31.

## 4. Diskussion

### 4.1 Zusammenfassung der Hauptergebnisse

In der vorliegenden Studie wurde die Wirkung von transkranieller Magnetstimulation (TMS) auf den frontotemporalen (FTC) und den dorsolateralen präfrontalen Cortex (dlPFC) an 42 gesunden Probanden getestet. Dabei wurde die Hälfte der Probanden tatsächlich mittels aktivierender iTBS über dem linken dlPFC, die andere Hälfte scheinstimuliert. FTC und dlPFC stellen eine bedeutende Kontrollinstanz bei der Regulation von Angst dar, und sind bei Angstpatienten weniger aktiv als bei Gesunden. Ziel war es, mit intermittierender Thetaburststimulation (iTBS), einer speziellen, modernen Methode der fazilitierenden und aktivierenden TMS, die Aktivität der o.g. Gehirnareale kurzfristig zu erhöhen, um langfristig möglicherweise als Therapieoption für Angstpatienten eingesetzt zu werden. Mittels Nah-Infrarotspektroskopie (NIRS) wurde vor und nach Stimulation bzw. Placebostimulation des dlPFC während der Durchführung eines Verbal Fluency

Tasks (VFT) die Gehirnaktivität gemessen. Im Bereich des dlPFC zeigt sich (analog zu Herrmann et al., 2017) anders als in den Hypothesen vermutet (und anders als bei Tupak et al. 2012) sowohl vor als auch nach TBS keine mit NIRS messbare Gehirnaktivität. Jedoch ließen sich die Aktivierungen im FTC beidseitig mittels NIRS sehr gut aufzeigen. Auffallend war eine höhere Aktivität des linken FTC im Gegensatz zum rechten während des VFT, sowie eine höhere Aktivität während der semantischen Aufgabe des VFT (Kategorie) im Gegensatz zur phonemischen (Buchstaben). Die linkseitige iTBS über dem dlPFC führt wahrscheinlich aufgrund eines für den VFT unbedeutenden Stimulationsorts zu keiner Veränderung in den Verhaltensdaten oder den aufgabenbezogenen Hirnaktivierungsmustern, es zeigt sich aber im homologen Areal des rechten dlPFC eine signifikante Aktivierungssteigerung nach iTBS, die in der sham-Gruppe nicht zu finden ist.

## 4.2 Diskussion der Methoden

In dieser Studie nahmen 42 gesunde, freiwillige Probanden zwischen 18 und 59 Jahren teil, von denen eine Hälfte in die TBS-, die andere in die Scheinstimulationsgruppe gelost wurde. Mit Screeningfragebögen wurden neurologische und psychiatrische Erkrankungen ausgeschlossen. Emotionales Befinden, angstrelevantes und impulsives Verhalten wurden anhand von Fragebögen zur Selbstbeurteilung geprüft – einerseits um das Befinden vor und nach TBS zu vergleichen, andererseits auch, um unbewusste oder unterschlagene psychische Erkrankungen zu erkennen und aus der Studie ausschließen zu können. Letzteres war in dieser Studie bei 5 Probanden der Fall (s. Kap. 3.1). Von allen Probanden wurde ein cranieller MRT-Scan angefertigt, um die exakte Lage des linken dlPFC bestimmen zu können. Mit TMS- und Placebospule erfolgte die Stimulation neuronavigiert, d. h. die Spulenposition konnte während Stimulation oder Scheinstimulation in Echtzeit bei Bewegungen korrigiert und konsequent über dem dlPFC gehalten werden. Vor und nach der Stimulation führten die Probanden einen VFT durch, während mit NIRS die Aktivität von FTC und dlPFC gemessen wurde. Eine NIRS-Messung während eines VFT durchzuführen ist eine geeignete und inzwischen gängige Kombination von Testverfahren (z.B. Schecklmann et al., 2008). Das Befinden unmittelbar vor und nach Stimulation wurde anhand einer visuellen Analogskala abgefragt.

Aufbauend auf Meike Badewiens Dissertation (2013), bei der eine bessere Wirkung bei der (in Badewiens Fall inhibierenden, nicht fazilitierenden) Stimulation des linken als des rechten dlPFC festgestellt worden war, wurde hier ausschließlich der linke dlPFC stimuliert. Die Spulenposition wurde bei Badewiens Untersuchung anhand prägranter Schädel- und Kopfpunkte (Nasion, Inion, linkes und rechtes Ohr) extracraniell ausgemessen und mit einem Stift markiert. Diese Technik der Lokalisationsbestimmung ist zwar weniger aufwändig und weit weniger kostspielig als MRT-Scan und neuronavigierte Kontrolle der Spulenposition, jedoch ist die Fehleranfälligkeit höher und ein Abkommen vom zu stimulierenden Gyrus um Milli- bis Zentimeter während der ca. dreiminütigen Stimulation ist sehr wahrscheinlich. Zusätzlich erlaubt die vorangegangene MRT-Untersuchung die Detektion möglicher intrakranieller Auffälligkeiten, die ein

Ausschlusskriterium für TMS oder Teilnahme in unserer Untersuchung darstellen könnten.

Die Auswertung der Placebofragebögen ergab in 61,5 – 71,4% der gültigen Antworten eine zutreffende Einschätzung. 60% der richtig erratenen TBS-Stimulierten machten ihre Aussage an unangenehmen Nebenwirkungen wie Zucken oder Schmerzen fest. Beides trat bei Nutzung der deutlich dickeren Placebo-Spule, die zwar die Geräusche der TMS imitiert, jedoch keine Magnetimpulse weiterleitet, nicht auf. Bislang besteht keine Möglichkeit, die TMS-Nebenwirkungen ohne tatsächliche TMS-Wirkung herbeizuführen. Das Team von S. Deppermann (2014), das eine Studie mit vergleichbarem Setting an Panik- und Agoraphobiepatienten durchgeführt hat, erhielt ähnliche Antworten auf die Auswertung der Placebofragebögen.

Badewien und Tupak (2013) verwendeten anstelle der deutlich dickeren und schwereren Placebospule die eigentliche TMS-Spule, allerdings wurde die Spule im 45-Grad-Winkel von der Kopfoberfläche abgewinkelt und berührte die Kopfhaut nur mit der Kante, um das aktive Spulenzentrum außerhalb der Kopfoberfläche zu lokalisieren. Da Tupaks Team nach den Messungen weder visuelle Analogskala zum Befinden noch Placebofragebögen ausfüllen ließ, lässt sich hier keine Aussage dazu treffen, ob die Scheinstimulation mit abgewinkelter Spule für die Probanden der tatsächlichen Stimulation näherkam. Um das Studiendesign hinsichtlich der TMS-Nebenwirkungen zu optimieren, wäre es denkbar, als Placebo-Bedingung ein Gehirn-Areal zu stimulieren, das in Erleben und Verarbeiten von Angst eine unbedeutende Rolle spielt und trotzdem zu als unangenehm empfundenen Symptomen wie Zucken führt. Eine Möglichkeit wäre hierzu, die TMSpule während der TBS-Stimulationssequenz über dem Bereich des Motorcortex zu positionieren. Eine hierzu geeignete Spulenposition am Kopf wurde zur Bestimmung der Motorschwelle bereits lokalisiert. Da die Magnetstärke zur TBS 20% niedriger liegt als die individuelle Motorschwelle, kann man davon ausgehen, dass eine TMS-Stimulation auf Höhe des Motorcortex zwar zu Zuckungen von Stirn- und Schläfenmuskulatur, nicht aber zu distalen motorischen Reaktionen führen würde.

Da sich in der hier vorgestellten Studie die Gehirnaktivität von vor und nach TBS nicht ausreichend für eine therapeutische Anwendung voneinander unterscheidet, wäre zu überlegen, ob man das hier angewandte TBS-Protokoll in folgenden Studien als PlaceboSetting nutzen könnte. Dagegen sprechen allerdings frühere Veröffentlichungen

zu Angst- und TMS mit nachgewiesenen TMS-Effekten (z.B. Deppermann et al., 2014, Herrmann et al., 2016, Vennwald et al., 2013).

Ein weiterer Nachteil unseres Versuches ist, dass eine doppelte Verblindung mit TMS bislang nicht möglich ist, weder mit Placebo-, noch mit abgewinkelter Spule. Die wenigen in der Literatur als doppelt verblindet beschriebenen TMS-Studien bei Angsterkrankungen wurden ebenfalls mit abgewinkelter oder Placebo-Spule durchgeführt (z.B. Cohen et al. 2004, Prasko et al. 2007). Auch bei einer Scheinstimulation an einer anderen corticalen Stelle, wie oben beschrieben, wäre keine Verblindung für den Versuchsleiter möglich. Anhand der hohen Quote anzutreffenden Gruppeneinschätzungen könnte sich auch Anspannung und Befinden des Untersuchers, der sich der Stimulationsart bewusst ist, nonverbal auf den Probanden auswirken. Trotz der bislang fehlenden Möglichkeit, eine TMS-Studie in doppelter Verblindung durchzuführen, belegen die oben aufgeführten früheren TMS-Studien mit nachgewiesenen TMS-Effekten in der Stimulations-, nicht aber in der Placebo-Gruppe, dass eine doppelte Verblindung zum Erfolg einer TMS-Studie nicht zwingend erforderlich ist.

Insgesamt ist das dargestellte TMS-Setting aufwändig, zeit- und kostenintensiv, darüber hinaus dem Probanden nicht unbedingt angenehm. Verglichen mit den gängigen und evidenzbasierten Behandlungsmethoden von Angsterkrankungen kann man sich vorstellen, dass alleine schon die Durchführung eines MRTs ein Hinderungsgrund für einen Agoraphobie- oder Panikpatienten sein könnte, sich mit TMS nach dem hier vorgestellten Setting behandeln zu lassen. Viele Angstpatienten lehnen eine cMRT ab, auch wenn diese aus medizinischen Gründen eine durchaus sinnvolle Untersuchungsmethode bei der Abklärung von Angsterkrankungen und Panikattacken ist. Den für Angst typischen neurovegetativen Symptomen kann eine Vielzahl somatischer, teils schwerwiegender Erkrankungen zugrunde liegen, weshalb bei allen Angstpatienten einmal im Krankheitsverlauf eine cranielle Bildgebung erfolgen sollte (Schneider 2017). In der Praxis kommen zu diesem Zweck Benzodiazepine oder alternative leichte Sedativa zur Anwendung. Aus verhaltenstherapeutischer Sicht könnte für einen Angstpatienten im späteren Behandlungsverlauf eine cranielle MRT ohne Sedierung (oder ein vergleichbar

aufwändiges Behandlungssetting mit MRT, TMS und Neuronavigation) als Expositionsübung durchgeführt werden.

### 4.3 Diskussion der Ergebnisse

#### 4.3.1 Diskussion der Auswertung der Fragebögen prä/post TMS

Die Auswertung und der Vergleich der Fragebögen von vor und nach TMS zeigen signifikante Unterschiede im PANAS, sowohl positive als auch negative Items betreffend. Die angegebenen Werte, die die Ausprägung der genannten Emotion ausdrücken sollen, sind sowohl in TMS- als auch in Sham-Gruppe gleichermaßen signifikant zurückgegangen, weshalb die TMS- und Sham-Gruppen gemittelt wurden und die Berechnungen nur den Unterschied zwischen prä und post darstellen. Der ebenfalls die aktuelle emotionale Verfassung des Probanden abfragende Bogen STAI X1 zeigte keine Unterschiede zwischen prä und post TMS, ebenso wenig unterscheiden sich die Ergebnisse des ärger-spezifischen Bogens STAXI Teil 1.

Die Diskrepanz zwischen signifikanten Unterschieden im PANAS, nicht aber in STAI X1 und STAXI Teil 2, könnte darauf zurück zu führen sein, dass die Probanden nach dreieinhalbstündiger Studienteilnahme weniger stark emotional aktiviert sein könnten als vor Beginn der Untersuchungen, Messungen und Stimulation. Im PANAS werden einzeln aufgelistete Emotionen genannt und sollen vom Probanden hinsichtlich ihrer Intensität geratet werden. STAI X1 und STAXI Teil 2 bilden ebenfalls Emotionen ab, die allerdings in Form von ganzen Sätzen aufgeführt sind. Möglicherweise trägt die Art der Formulierung dazu bei, dass die Probanden auf ganze Sätze wie „Ich fühle mich geborgen.“ emotional aktiver und introspektionsfähiger reagieren als auf einzelne Begriffe wie „interessiert“. Auch ist davon auszugehen, dass die Konzentration im Vergleich zu zu Beginn der Untersuchung nachgelassen haben kann. Auch das Interesse an den von vor der Untersuchung schon bekannten Fragebögen wird nachher aufgrund der Wiederholung geringer sein, und damit zu einem niedrigeren emotionalen Arousal beim Probanden geführt haben.

Anhand der visuellen Analogskala von vor und nach Stimulation und anhand der Placebofragebögen lässt sich sagen, dass die Unterschiede zwischen TBS und Scheinstimulation so groß waren, dass jeweils mehr als die Hälfte der Gruppenmitglieder ihre Gruppe richtig zuordnen konnten. Da die Angaben auf der visuellen Analogskala schon vor TBS/Scheinstimulation in der TBS-Gruppe scheinbar – nicht signifikant! – im angespannteren und unangenehmeren Bereich lagen als in der Sham-Gruppe, ist davon auszugehen, dass die Verblindung nicht gut gelungen ist.

#### 4.3.2 Diskussion der VFT-Ergebnisse

Entsprechend unserer Hypothesen zeigt sich in der NIRS-Messung während des VFT eine signifikante Lateralisation der Aktivität des FTC im Seitenvergleich nach links. Dies entspricht früheren VFT- und NIRS-Studien (Herrmann et al. 2006, Tupak et al. 2012, Deppermann et al. 2014). Wie in den Hypothesen postuliert und in der Literatur beschrieben, zeigt sich eine signifikant stärkere Aktivierung während der semantischen (Kategorie) als während der phonemischen VFT-Aufgabe (Buchstaben), wobei sich der signifikante Unterschied bei uns auf HHb des FTC bezieht (vgl. Abb. 10 und Tabelle 16, S. 48). Tupak et al. stellten bei der VFT-Bedingung Buchstaben eine signifikant höhere Aktivierung des dlPFC fest, während die Aktivierung des FTC bei beiden VFT-Bedingung annähernd gleichbleibt (s. Abbildung 14). Der signifikante Unterschied zwischen phonemischer und semantischer VFT-Aufgabe, den Tupak et al. in der Aktivität des dlPFC festgestellt haben, konnte hier nicht bestätigt werden. Die NIRS-Daten, die im Bereich der dlPFC-ROI gewonnen wurden, zeigen in unserer Studie entweder keine oder sehr geringe Aktivierungsmuster.

In der Zusammenschau der Ergebnisse des dlPFC fällt einerseits auf, dass die mittleren Hb-Signalwerte niedriger sind als die des FTC (einstellig vs. zweistellig, vgl. Tabellen 16 und 23). Andererseits weisen die O<sub>2</sub>Hb-Werte des dlPFC negative Werte auf, während die HHb-Werte positiv sind (Tabellen 23 und 24), was in Zusammenschau mit früheren NIRS-Studien (z.B. Kono et al. 2006, Ehlis et al. 2016, Tupak et al. 2012, Herrmann et al. 2017) gegen eine Aktivierung des dlPFC in der hier beschriebenen Untersuchung spricht.



Tupak wertete für die Veröffentlichung 2012 ausschließlich die O<sub>2</sub>Hb-Signale der NIRS aus, die einem anderen Filtersystem unterzogen wurden (nach Cui et al., 2010). Bezieht man Veränderungen der HHb-Signale zur Auswertung und Interpretation mit ein, wie in der hier vorliegenden Arbeit, sind genauere und spezifischere Aussagen zur Hämodynamik der untersuchten Großhirnrindengebiete möglich.

Um beide Arbeiten miteinander vergleichen zu können, wurde die folgende Grafik für O<sub>2</sub>Hb aus Kapitel 3.4 herangezogen. Analog zu Tupaks Arbeit (Abb. 14, Tupak et al., 2012) zeigt Abbildung 9 (aus Kapitel 3.4, S. 45) die mittlere O<sub>2</sub>Hb-Konzentration des FTC, über vor und nach TBS gemittelt, nach Seite und VFT-Bedingung aufgeteilt. Ebenso wie bei Tupak ist die Aktivität des FTC während der semantischen Aufgabe linksseitig hoch signifikant höher als rechts. Darüber hinaus konnte in der vorliegenden Arbeit auch ein signifikanter Unterschied der Aktivität der rechten Hemisphäre zwischen beiden VFT-Bedingungen festgestellt werden.

Abbildung 14: Lateralizations and task-specific activations (aus Tupak et al., 2012)

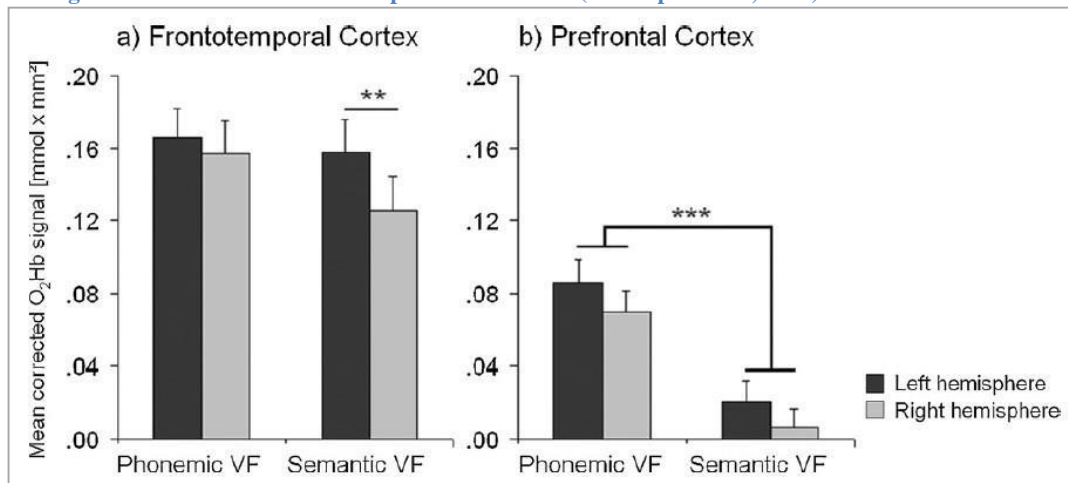
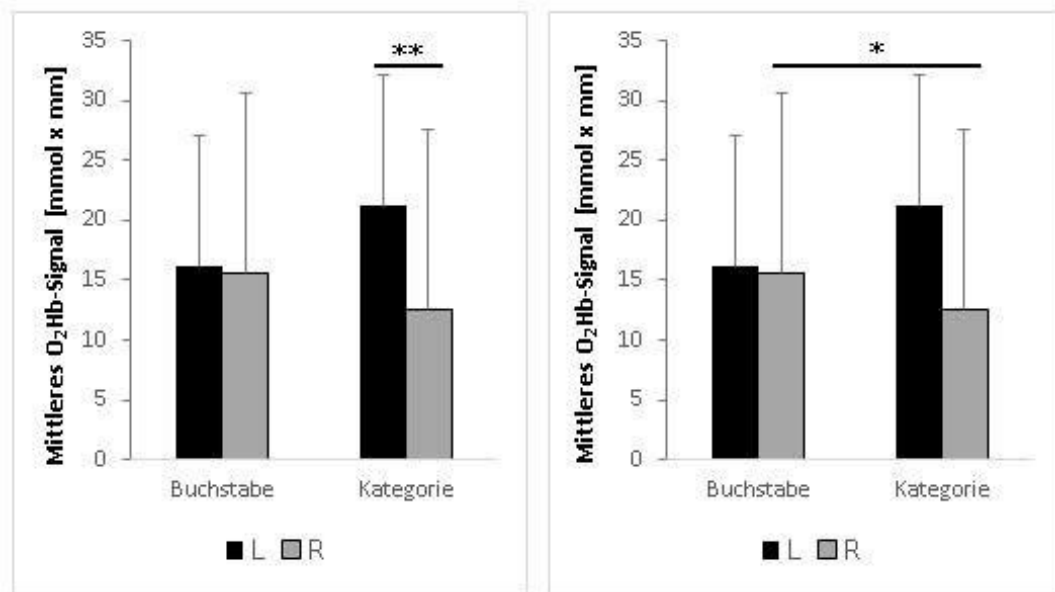


Abbildung 9: O<sub>2</sub>Hb-Signale des FTC, Seite und Bedingung (aus Kap. 3.4, S. 45)

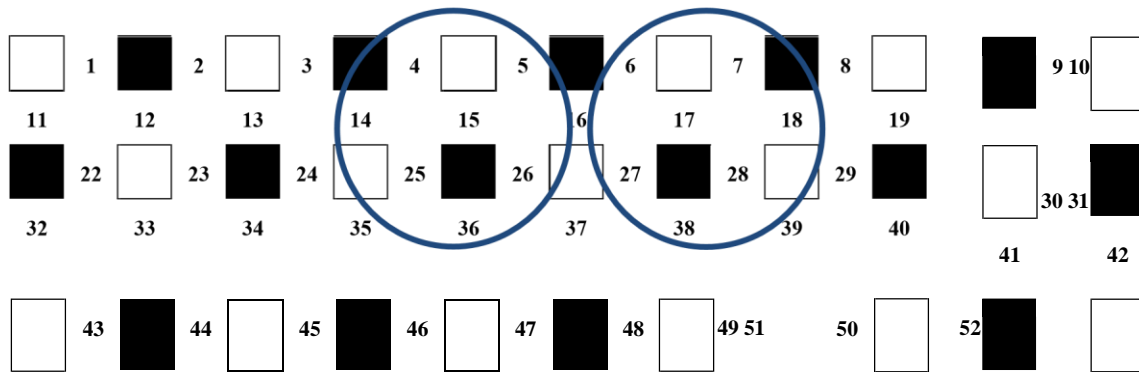


O<sub>2</sub>-Hb = oxygeniertes Hämoglobin, FTC = frontotemporaler Cortex, L = linke Hemisphäre, R = rechte Hemisphäre. P-Werte  $\leq 0,05$  werden als signifikant angegeben.

Es stellt sich die Frage, weshalb Tupak eine Aktivität des dIPFC nachweisen und sogar einen Unterschied in der Aktivität des dIPFC während semantischer und phonemischer VFT-Aufgabe feststellen konnte. Zwar konnten wir im rechten dIPFC eine signifikante Aktivitätssteigerung nach linksseitiger iTBS nachweisen, jedoch sind die Signale entweder gleich Null oder zu niedrig, um zu einem aussagekräftigen Ergebnis zu führen. Hierzu wurden mehrere mögliche Ursachen in Betracht gezogen, unter anderem die möglicherweise unglückliche Auswahl der Region of Interest (ROI) für den dIPFC.

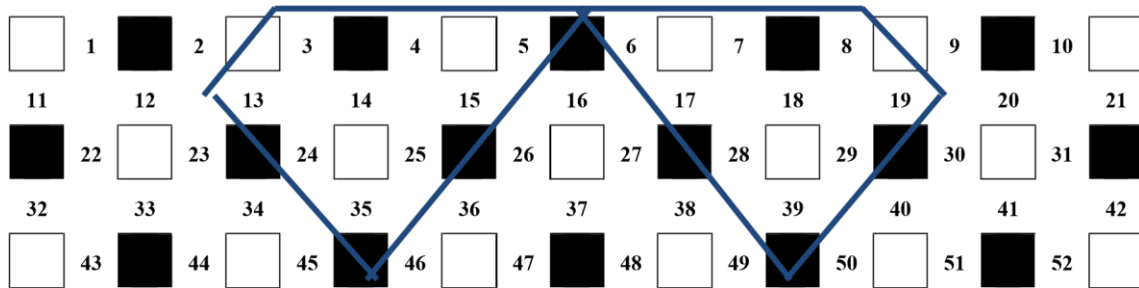
Bei der Festlegung unserer ROI, die den FTC und den dIPFC definieren, übernahmen wir die Zuordnung der NIRS-Kanäle von Badewiens Pilotstudie (Tupak et al. 2012). Deppermann et al. (2014) wählten geringfügig andere Kanäle, um die Aktivität von linkem und rechtem dIPFC zu messen – siehe Abbildungen 15 und 16. Tupaks ROI liegt frontaler, Deppermanns ROI für den dIPFC liegt weiter parietal. Berechnungen haben ergeben, dass auch eine Verschiebung der ROI unserer Studie von frontal nach parietal weder signifikantere noch besser auswertbare Ergebnisse ergibt als in Abschnitt 3.5 dargestellt.

Abbildung 15: dIPFC – ROI-Bildung nach Tupak et al, 2012



dIPFC = dorsolateraler präfrontaler Cortex, ROI = Region of Interest.

Abbildung 16: dIPFC – alternative ROI-Bildung (modif. nach Deppermann et al., 2014)



dIPFC = dorsolateraler präfrontaler Cortex, ROI = Region of Interest.

Die hier vorgelegten Ergebnisse sprechen, anders als bei Tupak, dafür, dass der dIPFC bei der Durchführung des VFT im Gegensatz zum FTC eine eher unbedeutende Rolle spielt, bzw. dass der dIPFC als Stimulationsort für den VFT keine wesentliche Rolle spielt. Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen auch Herrmann et al. (2017).

Ein weiterer kritischer Punkt der vorliegenden Studie ist die Tatsache, dass zur Auswertung der NIRS-Ergebnisse die Differenzen zwischen der Aktivität während der untersuchten VFT-Bedingungen Buchstabe und Kategorie und der standardisierten Kontrollaufgabe „Wochentage aufzählen“ gebildet wurden. Sollte die Aktivität des dIPFC nach TMS während der Kontrollaufgabe ebenso hoch (und höher als vor TMS) gewesen sein wie während der untersuchten VFT-Bedingungen, entspräche das Ergebnis dem unseren und eine unverändert hohe Aktivität während des gesamten VFT bliebe

unerkannt. Auf diese Weise könnte auch ein möglicher TMS-Effekt als nicht vorhanden verkannt werden.

### 4.3.3 Diskussion der TMS-Ergebnisse

Die bei Angst aktiven Gehirnareale, darunter dlPFC und FTC, sind über ein komplexes Netzwerk miteinander verschaltet. Weder vor noch nach TMS ließen sich eindeutig interpretierbare und damit verwertbare Messergebnisse im Bereich des dlPFC erzielen. Am ehesten hätte man als unmittelbare Wirkung der TBS eine Veränderung der Aktivität des linken, stimulierten dlPFC erwartet, doch diese blieb aus. Aufgrund der engen Verschaltung hätte man eine erhöhte Aktivierung des FTC nach TBS auch bei Ausbleiben einer messbaren Aktivierung des dlPFC als TMS-Effekt erklären können, doch auch diese blieb aus. Zwar stieg die O<sub>2</sub>-Hb-Konzentration des rechten dlPFC nach TMS bei Buchstaben signifikant an, dennoch ist die Aktivierung recht gering. Im hier angewandten Studiensetting hatte sie intermittierende TBS keinen mit NIRS messbaren Effekt, anders als bei Badewiens Studie (2013).

In Badewiens Dissertation, deren Projektarbeit als Pilotstudie zu der vorliegenden diente und deren VFT- und NIRS-Daten (nicht jedoch TBS-Daten!) Tupak 2012 veröffentlichte, konnte ein Effekt von hemmender cTBS auf den linken dlPFC nachgewiesen werden. Hierbei handelte es sich um eine künstliche Läsion der betroffenen Stelle für kurze Dauer, d.h. die Aktivität des dlPFC wurde herabgesetzt. Im Gegensatz dazu wurde in unserer Studie wurde iTBS zur direkten Stimulation und Erhöhung der Aktivität des dlPFC genutzt, wobei jedoch durch iTBS keine erhöhte Aktivität des dlPFC und FTC erreicht werden konnte.

Von 42 durchgeführten Messungen konnten 32 in die Auswertung einfließen. Im Vergleich zu anderen Studien ist diese Probandenzahl eher niedrig. Anhand der Placebofragebögen stellte sich zudem nach vollständig durchgeführter Messung erst heraus, dass zwei weiteren Probanden TMS insoweit bekannt war, dass sie zwischen TBS und Scheinstimulation unterscheiden konnten. Um die TMS-Effekte besser von Placebo unterscheiden zu können, hätte man diese beiden Probanden aus der Auswertung

ausschließen müssen. Von dann 30 in die Auswertung einbezogenen Probanden wären 16 scheinstimuliert und 14 tatsächlich mit TBS behandelt worden. Da die TBS nicht zum gewünschten Effekt geführt hat, macht es keinen Unterschied, ob diese beiden Probanden mit einberechnet werden oder nicht. Ob dem Probanden TMS bekannt ist oder nicht hat auf die Aktivierung des FTC während des VFT keinen Einfluss.

Guhn et al. haben 2014 einen Artikel zum Effekt der fazilitierenden TMS auf Extinktionsbehandlung bei konditionierten Angst-Stimuli bei Gesunden, Herrmann et al. 2017 zu TMS während der Extinktionsbehandlung von Höhenangstpatienten veröffentlicht, jeweils mit positivem Effekt im Vergleich zur jeweiligen Placebo-Gruppe. Anders als in der hier vorliegenden Studie wurde die TMS in den beiden genannten Untersuchungen ergänzend während der psychotherapeutischen Extinktion einer konditionierten Angst durchgeführt, und erzielte in beiden Studien bessere Extinktionsergebnisse als Placebostimulation. In unserer Untersuchung wurde der dlPFC als bei Angst relevanter corticaler Bereich unabhängig von einem Angst-bezogenen psychotherapeutischen Prozess stimuliert. Möglicherweise ist die Wirkung von TMS stärker, wenn sie unterstützend im Zuge einer leitliniengerechten Verhaltenstherapie von Angsterkrankungen eingesetzt wird.

Möglicherweise trägt auch der Versuchsablauf dazu bei, dass kein TMS-Effekt nachgewiesen werden konnte. Dem VFT, der hier betrachtet wird, geht sowohl vor als auch nach Stimulation der Emotionale Stroop Test voran. Dieser Test hat eine Dauer von ca. 20 Minuten, während der VFT ca. 10 Minuten dauert. Da die erwartete Wirkung von iTBS 20-30 Minuten lang anhält (Nyffeler et al. 2006), könnte sein, dass die TMS-Wirkung während des VFT nachlässt oder bereits vor Beginn des VFT nachgelassen hat.

Insgesamt scheint die hier vorliegende Studie einen Gegenpol zur früheren und folgenden Studien der TMS-Forschung bei Angsterkrankungen mit positiven Ergebnissen darzustellen, da die TBS die mit NIRS gemessenen hämodynamischen Vorgänge von dlPFC und FTC nicht beeinflussen konnte. Diese Studie sollte trotz eher niedriger Probandenzahl, verglichen mit großen randomisierten, kontrollierten Studien in der

medizinischen Forschung oder im Vergleich zu Metaanalysen, in Zusammenschau mit anderen, ähnlichen Untersuchungen gewertet werden (z. B. Zwanzger 2009).

Bedenkt man den unter 4.3.2 (Diskussion der VFT-Ergebnisse) geschilderten Aspekt, dass die Bildung der Differenz der Hb-Signale von VFT-Bedingungen und VFT-Kontrollaufgabe zum Nichterkennen von Aktivierungen führen könnte, wäre es durchaus möglich, dass eine höhere Aktivität von dlPFC und FTC nach TBS durch Differenzbildung herausgerechnet und im Vergleich mit dem Messzeitpunkt vor TMS als unverändert bewertet wurde. Dieser Aspekt wird in der Studie von Herrmann et al. (2017) berücksichtigt, obgleich sich auch hier zwar durch Stimulation (tDCS) eine Aktivierung des FTC, nicht jedoch des dlPFC nachweisen ließ. Um eine nachhaltigere Aussage über die TBSWirkung auf dlPFC und FTC in der vorliegenden Studie machen zu können, plant unsere Arbeitsgruppe eine erneute Analyse der erhobenen Daten. Dabei sollen die Hb-Signale während der VFT-Bedingungen von vor mit nach TBS verglichen werden, ohne dass zuvor die Differenz zu den Hb-Signalen während der Kontrollaufgabe gebildet wurde.

## **5. Zusammenfassung**

Angsterkrankungen stellen einen großen Anteil an psychischen Erkrankungen dar und gehen zum Teil mit großem Leidensdruck einher. Die leitliniengerechte Behandlung empfiehlt kognitive Verhaltenstherapie und medikamentös-antidepressive Therapie, wobei hohe Rückfallraten und der Anteil an Nonrespondern dazu führen, dass Betroffene teilweise jahrelang nach einer für sie passenden Behandlungsmethode suchen. In den letzten 20 Jahren hat sich die transkranielle Magnetstimulation als neue Behandlungsmethode entwickelt und findet zunehmend Anwendung bei neurologischen und psychiatrischen Erkrankungen.

In der vorliegenden randomisierten, kontrollierten Studie wurde die Wirkung der TMS auf den frontotemporalen (FTC) und dorsolateralen präfrontalen Cortex (dlPFC) untersucht – beide Gehirnbereiche spielen in der Regulation von Angst eine bedeutende

Rolle. Dazu wurden 42 gesunde Probanden zwischen 18 und 59 Jahren zur Hälfte TMS-stimuliert, die andere Hälfte wurde scheinstimuliert. Vor und nach Stimulation bzw. Placebostimulation wurde die Aktivität von FTC und dlPFC mit Nah-Infrarotspektroskopie während der Durchführung des Verbal Fluency Tasks gemessen. In dieser Studie konnte keine Veränderung der hämodynamischen Gehirnaktivität durch TMS nachgewiesen werden, jedoch äußerten die Probanden der Stimulationsgruppe im Gegensatz zu den Probanden der Placebogruppe, Nebenwirkungen wie Schmerzen oder Muskelzucken verspürt zu haben. Die Analyse der Fragebögen von vor und nach Stimulation bzw. Scheinstimulation ergab eine signifikant geringere emotionale Beteiligung der Probanden im PANAS, die in STAI X1 und STAXI abgebildeten Angaben bezüglich des emotionalen Empfindens blieben unverändert. Die emotionale Aktivierung betreffend zeigten sich keine Unterschiede zwischen TMS- und Sham-Gruppe.

Die während des VFT laufende NIRS zeigte eine signifikant höhere Durchblutung und damit Aktivierung des linken FTC im Seitenvergleich und eine signifikant höhere Aktivierung während der semantischen als bei der phonemischen VFT-Bedingung, analog zu früheren, vergleichbaren Untersuchungen.

Nach linksseitiger Stimulation des dlPFC stieg die Aktivität des rechten dlPFC leicht an. Die Frage, ob sich TMS als mögliche Behandlungsmethode bei Angsterkrankungen eignet, lässt sich anhand der hier vorliegenden Studie nicht abschließend beantworten. Zunächst steht die erneute Berechnung und Auswertung der vorliegenden NIRS-Daten unter anderem aufgrund der in 4.3.2 und 4.3.3 beschriebenen Gesichtspunkte an. Wenn sich auch dann kein signifikanter TMS-Effekt nachweisen lässt, müsste man frühere Studien, die frontotemporale TMS-Effekte unter ähnlichen Studienbedingungen nachgewiesen haben, kritischer betrachten.

## 6. Literaturverzeichnis

Badewien M.: Induktion präfrontaler Dysfunktion bei gesunden Probanden durch inhibitorische TMS: Eine NIRS-Messung. Inaugural-Dissertation der Medizinischen Fakultät der Universität Würzburg (2013).

Bandelow B., Hogrefe-Verlag GmbH & Co. KG, Göttingen: Panik- und AgoraphobieSkala Patientenfragebogen (1997). Bestell-Nr. 0121903.

Bandelow B., Wiltink J., Alpers G. W., Benecke C., Deckert J., Eckhardt-Henn A., Ehrig C., Engel E., Falkai P., Geiser F., Gerlach A. L., Harfst T., Hau S., Joraschky P., Kellner M., Köllner V., Kopp I., Langs G., Lichte T., Liebeck H., Matzat J., Reitt M., Rüdell H. P., Rudolf S., Schick G., Schweiger U., Simon R., Springer A., Staats H., Ströhle A., Ströhm W., Waldherr B., Watzke B., Wedekind D., Zottl C., Zwanzger P., Beutel M. E.: S3-Leitlinie Behandlung von Angsterkrankungen. [www.awmf.org/leitlinien.html](http://www.awmf.org/leitlinien.html) (2014), 134-137.

Bauernfeind G., Böck C., Wriessnegger S. C., Müller-Putz G. R.: Physiological noise removal from fNIRS signals. *Biomedizinische Technik* 58 (2013).

Bishop S., Duncan J., Brett M., Lawrence A. D.: Prefrontal cortical function and anxiety: controlling attention to threat-related stimuli. *Nature neuroscience* 7 (2004), 184-188.

Compton R. J., Banich M. T., Mohanty A., Milham M. P., Herrington J., Miller G. A., Scalf P. E., Webb A., Heller W.: Paying attention to emotion: an fMRI investigation of cognitive and emotional stroop tasks. *Cognitive, affective and behavioral neuroscience* 3 (2003), 81-96.

Cohen H., Kaplan Z., Kotler M., Kouperman I., Moisa R., Grisaru N.: Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation of the Right Dorsolateral Prefrontal Cortex in Posttraumatic Stress Disorder: A Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *American Journal of Psychiatry* 161 (2004), 515-524.



Conrad A., Roth W. T.: Muscle relaxation therapy for anxiety disorders: it works but how? *Journal of anxiety disorders* 21 (2007), 243-264.

Crawford J. R., Henry J. D.: The Positive and Negative Affect Schedule (PANAS): Construct validity, measurement properties and normative data in a large non-clinical sample.

*British Journal of Clinical Psychology* 43 (2004), 245-265.

Cui X., Bray S., Reiss A. L.: Functional Near Infrared Spectroscopy (NIRS) signal improvement based on negative correlation between oxygenated and deoxygenated hemoglobin dynamics. *Neuroimage* 49 (2010).

Damasio, A. R.: A second chance for emotion. *Cognitive Neuroscience of Emotion* (2000), 12–23.

Deppermann S., Vennewald N., Diemer J., Sickinger S., Haeussinger F. B., Notzon S., Laeger I., Arolt V., Ehlig A.-C., Zwanzger P., Fallgatter A. J.: Does rTMS Alter Neurocognitive Functioning in Patients with Panic Disorder/Agoraphobia? An fNIRS-Based Investigation of Prefrontal Activation during a Cognitive Task and Its Modulation via Sham-Controlled rTMS. *BioMed Research International* (2014).

Domschke K.: Praktische Bedeutung der Genetik bei Angststörungen. *Journal für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie* (2014), 90-95.

Dresler T., Hahn T., Plichta M. M., Ernst L. H., Tupak S. V., Ehlig A.-C., Warrings B., Deckert J., Fallgatter A. J.: Neural correlates of spontaneous panic attacks. *Journal of Neural Transmission* 118 (2011), S. 263 – 269.

Dresler T., Schecklmann M., Ernst L. H., Pohla C., Warrings B., Fischer M., Polak T., Fallgatter A. J.: Recovery of cortical functioning in abstinent alcohol-dependent patients: prefrontal brain oxygenation during verbal fluency at different phases during withdrawal. *The world journal of biological psychiatry* 13 (2012), 135 – 145.

Ehlis A. C., Haeussinger F. B., Gastel A., Fallgatter A. J., Plewnia C.: Task-dependent and polarity-specific effects of prefrontal transcranial direct current stimulation on cortical activation during word fluency. *NeuroImage* 140 (2016), 134-140.

Ehlers, A., Margraf, J., Chambless, D.L.: Fragebogen zu körperbezogenen Ängsten, Kognitionen und Vermeidung, AKV. Beltz Test, Weinheim (1993).

Furukawa T. A., Watanabe N., Churchill R.: Combined psychotherapy plus antidepressants for panic disorder with or without agoraphobia. *Cochrane database of systematic reviews* 24 (2007).

Gloster A. T., Wittchen H. U., Einsle F., Lang T., Helbig-Lang S., Fydrich T., Fehm L., Hamm A. O., Richter J., Alpers G. W., Gerlach A. L., Ströhle A., Kircher T., Deckert J., Zwanzger P., Höfler M., Arolt V.: Psychological treatment for panic disorder with agoraphobia: a randomized controlled trial to examine the role of therapist-guided exposure in situ in CBT. *Journal of consulting and clinical psychology* 79 (2011), 406-420.

Gorman J.M., Kent J.M., Sullivan G.M., Coplan J.D.: Neuroanatomical Hypothesis of Panic Disorder, Revised. *The American Journal of Psychiatry* 157 (2000), 493-505.

Grant B. F., Hasin D. S., Stinson F. S., Dawson D. A., Goldstein R. B., Smith S., Huang B., Saha T. D.: The epidemiology of DSM-IV panic disorder and agoraphobia in the United States: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *Journal of clinical psychiatry* 67 (2006), 363-374.

Guhn A., Dresler T., Andreatta M., Müller L. D., Hahn T., Tupak S. V., Polak T., Deckert J., Herrmann M. J.: Medial prefrontal cortex stimulation modulates the processing of conditioned fear. *Frontiers in Behavioral Neuroscience* 8 (2014).

Hallett M.: Transcranial magnetic stimulation and the human brain. *Nature* 406 (2000), 147-150.

Hamm A. O., Specific Phobias. *The Psychiatric clinics of North America* (2009), 577591.

Hariri A. R., Susan Y., Bookheimer, Mazziota J. C.: Modulating emotional responses: effects of a neocortical network on the limbic system. *Neuroreport* 2 (1999), 43-48.

Hariri A. R., Mattay V. S., Tessitore A., Fera F., Weinberger D. R.: Neurocortical modulation of the Amygdala Response to Fearful Stimuli. *Biological Psychiatry* 53 (2003), 494-501.

Hettema J. M., Neale M. C., Kendler K. S.: A Review and Meta-Analysis of the Genetic Epidemiology of Anxiety Disorders. *The American Journal of Psychiatry* 158 (2001), 1568-1578.

Herrmann M. J., Horst A. K., Löble S., Möll M. T., Katzorke A., Polak T.: Relevance of Dorsolateral and Frontotemporal Cortex on the Phonemic Verbal Fluency – A fNIRSS Study. *Neuroscience* 367 (2017), 169-177.

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

Herrmann M. J., Walter A., Ehlis A. C., Fallgatter A. J.: Cerebral oxygenation changes in the prefrontal cortex: effects of age and gender. *Neurobiology of aging* (2006), 888894.

Herwig U., Schönfeldt-Lecuona C.: Neuronavigation der transkraniellen Magnetstimulation. *Das TMS-Buch; Handbuch der transkraniellen Magnetstimulation* (2007), 317-322.

Hoffman R. E., Cavus I.: Slow transcranial magnetic stimulation, long-term depotentiation, and brain hyperexcitability disorders. *Nature* 220 (2002), 382-383.

Hortensius R., Terburg D., Morgan B., Stein D. J., Jack van Honk J., de Gelder, B.: The Basolateral Amygdalae and Frontotemporal Network Functions for Threat Perception.

ENeuro (2017), 314-316.

Hoshi Y.: Functional near-infrared optical imaging: Utility and limitations in human brain mapping. *Psychophysiology* 40 (2003), 511-520.

Huang Y., Edwards M. J., Rounis E., Bhatia K. P., Rothwell J. C.: Theta Burst Stimulation of the Human Motor Cortex. *Neuron* 45 (2005), 201-206.

Itakura M., Pu S., Ohdachi H., Matsumura H., Yokoyama K., Nagata I., Iwata M., Kaneko K.: Association between social functioning and prefrontal cortex function during a verbal fluency task in schizophrenia: A near-infrared spectroscopic study. *Psychiatry and Clinical Neurosciences* (2017).

Jacobi F, Hofler M, Strehle J, Mack S, Gerschler A, Scholl L, Busch M. A., Maske U., Hapke U., Gaebel W., Maier W., Wagner M., Zielasek J., Wittchen H.-U.: Psychische Störungen in der Allgemeinbevölkerung. Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland und ihr Zusatzmodul Psychische Gesundheit (DEGS1-MH). *Der Nervenarzt* 85(1) (2014), 77-87.

Jasper, H.H.. The ten-twenty electrode system of the International Federation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 10 (1958), 371–375.

Kemper C., Leibniz-Zentrum für Psychologische Information und Dokumentation: Angstsensitivitätsindex-3 (ASI-3), Trier (2008). [https://www.zpid.de/pub/tests/PT\\_9006208\\_ASI-3\\_Fragebogen.pdf](https://www.zpid.de/pub/tests/PT_9006208_ASI-3_Fragebogen.pdf)

Kono T., Matsuo K., Tsunashima K., Kasai K., Takizawa R., Rogers M. A., Yamasue H., Yano T., Taketani Y., Kato N.: Multiple-time replicability of near-infrared spectroscopy recording during prefrontal activation task in healthy men. *Neuroscience Research* 57 (2007), 504-512.

Krollner D. M., Krollner B., Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (Hrg.) im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit unter Beteiligung der Arbeitsgruppe ICD des Kuratoriums für Fragen der Klassifikation im Gesundheitswesen: ICD-10-GM. Systematisches Verzeichnis Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision (2017).

<http://www.icd-code.de/>

Laux, L., Glanzmann, P., Schaffner, P. & Spielberger, C.D.: „Das State-Trait-Angstinventar, Fragebogen STAI-G Form X 1 und Fragebogen STAI-G Form X 2“; Beltz Test GmbH, Göttingen / Weinheim (1981), Bestell-Nr. 0405303 (X1) und 0405304 (X2).

LeDoux J.: The emotional brain, fear, and the amygdala. *Cellular and Molecular Neurobiology* 23 (2003), 727-738.

Lehrl S.: Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest, MWT-B. Spitta Verlag Balingen (2005), ISBN 3-932753-90-9.

Leichsenring F., Leweke F.: Social Anxiety Disorder. *New England journal of medicine* (2017), 2255-2264.

Lim S. L., Kim J. H.: Cognitive processing of emotional information in depression, panic, and somatoform disorder. *Journal of Abnormal Psychology* 1 (2005), 50-61.

Lundh L., Wikström J., Westerlund J., Öst L.: Preattentive Bias for Emotional Information in Panic Disorder with Agoraphobia. *Journal of Abnormal Psychology* 108 (1999), 222-232.

McCabe L., Cairney J., Veldhuizen S., Herrmann N., Streiner D. L.: Prevalence and correlates of agoraphobia in older adults. *American Journal of Geriatric Psychiatry* 14 (2006), S. 515–522.

McNally J. R., Riemann B. C., Kim E.: Selective Processing of threat cues in panic disorder. *Behaviour Research and Therapy* 28 (1990), 407-412.

Metzger F. G., Schopp B., Haeussinger F. B., Dehnen K., Synofzik M., Fallgatter A. J., Ehlis A. C.: Brain activation in frontotemporal and Alzheimer's dementia: a functional nearinfrared spectroscopy study. *Alzheimer's Research & Therapy* (2016).

Michael E., Dawson A. M., L. Filion S., Filion D. L.: The electrodermal system. *Principles of Psychophysiology: Physical, social and inferential elements* (1990), 295-324.

Miller B. P., TMS Therapeutics in San Diego: [http://tmssandiego.com/wp-content/themes/tmssandiego/\\_images/tms-explained-large.jpg](http://tmssandiego.com/wp-content/themes/tmssandiego/_images/tms-explained-large.jpg) (2017).

Nyffeler T., Wurtz P., Lüscher H.-R., Hess C. W., Senn W., Pflugshaupt T., Von Wartburg R., Lüthi M., Müri R. M.: Repetitive TMS over the human oculomotor cortex: Comparison of 1-Hz and theta burst stimulation. *Neuroscience Letters* 409 (2006), 57-60.

Obrig H., Villringer A.: Beyond the Visible – imaging the Human Brain With Light. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism* 23 (2003), 1-18.

Ohta H., Yamagata B., Tomioka H., Takahashi T., Yano M., Nakagome K., Mimura M.: Hypofrontality in Panic Disorder and Major Depressive Disorder Assessed by MultiChannel Near-Infrared Spectroscopy. *Depression and Anxiety* 0 (2008), 1-7.

Peleman K., Van Schuerbeek P., Luypaert R., Stadnik T., De Raedt R., De Mey J., Bossuyt A., Baeken C.: Using 3D-MRI to localize the dorsolateral prefrontal cortex in TMS Research. *World Journal of Biological Psychiatry* (2009), 1-6.

Phan K. L., Fitzgerald D. A., Nathan P. J., Moore G. J., Uhde T. W., Tancer M. E.: Neural Substrates for Voluntary Suppression of Negative Affect: A functional Magnetic Resonance Imaging Study. *Biological Psychiatry* 57 (2005), 210-219.

Plichta M. M., Heinzl S., Ehlis A.-C., Pauli P., Fallgatter A. J.: Model-based analysis of rapid event-related functional near-infrared spectroscopy (fNIRS) data: A parametric validation study. *Neuroimage* 35 (2007), 625 – 634.

Post R. M., Kimbrell T. A., McCann U., Dunn R. T., George M. S., Weiss S. R.: Are Convulsions Necessary for the Antidepressive Effect of Electroconvulsive Therapy: Outcome of Repeated Transcranial Magnetic Stimulation. *Encephale* 23 (1997), 27-35.

Prasko J., Záleský R., Bares M., Horáček J., Kopeček M., Novák T., Pasková B.: The effect of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) add on serotonin reuptake inhibitors in patients with panic disorder: a randomized, double blind sham controlled study. *Neuro endocrinology letters* (2007), 33-38.

Reiss, S. , Peterson, R. A. , Gursky, D. M. , McNally, R. J. (1986). Anxiety sensitivity, anxiety frequency and the prediction of fearfulness. *Behaviour Research and Therapy*, 24 (1), 1–8.

Rhebergen D., Aderka I. M., van der Steenstraten I. M., van Balkom A. J. L. M., van Oppen P., Comijs H. C., Batelaan N. M.: Admixture analysis of age of onset in generalized anxiety disorder. *Journal of anxiety disorders* 50 (2017), 47-51.

Rohrmann S., Hodapp V., Schnell K., Tibubos A., Schwenkmezger P., Spielberger C. D.: State-Trait Änger-Expressionsinventar. Hans-Huber-Verlag, Bern (2000), ISBN 3-45682117-4, Bestell-Nr. 0305703.

Rossini P. M., Rossi S.: Transcranial magnetic stimulation. Diagnostic, therapeutic and research potential. *Neurology* 68 (2007), 484-488.

Ruohonen J.: Background physics for magnetic stimulation. *Supplements to Clinical Neurophysiology* 56 (2003), 3-12.

Sack A. T., Kadosh R. C., Schuhmann T., Moerel M., Walsh V., Goebel R.: Optimizing Functional Accuracy of TMS in Cognitive Studies: A Comparison of Methods. *Journal of Cognitive Neuroscience* 10 (2009), 1-15.

Schecklmann M., Ehlis A. C., Plichta M. M., Fallgatter A. J.: Functional near-infrared spectroscopy: a long-term reliable tool for measuring brain activity during verbal fluency. *Neuroimage* (2008), 147-155.

Schneider F. (Hrsg.): *Facharztwissen Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie*. Springer-Verlag, 2. Auflage (2017).

Shajahan P. M., Glabus M. F., Steele J. D., Doris A. B., Anderson K., Jenkins A. J., Gooding P. A., Ebmeier K. P.: Left dorso-lateral repetitive transcranial magnetic stimulation affects cortical excitability and functional connectivity, but does not impair cognition in major depression. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 26 (2002), 945-954.

Shao Z., Janse E., Visser K., Meyer A. S.: What do verbal fluency tasks measure? Predictors of verbal fluency performance in older adults. *Frontiers in Psychology* 5 (2014), 772.

Sobanski T., Wagner G.: Functional neuroanatomy in panic disorder: Status quo of the research. *World Journal of Psychiatry* (2017), 12 – 33.

Tokumitsu K., Demachi J., Yamanoi Y., Oyama S., Takeuchi J., Yachimori K., YasuiFurukori N.: Cardiac sarcoidosis resembling panic disorder: a case report. *BMC psychiatry* (2017).

Tupak S. V., Badewien M., Dresler T., Hahn T., Ernst L. H., Herrmann M. J., Fallgatter A. J., Ehlis A. C.: Differential prefrontal and frontotemporal oxygenation patterns during phonemic and semantic verbal fluency. *Neuropsychologia* (2012), 1565-1569.



Van den Heuvel O. A., Veltman D. J., Groenewegen H. J., Witter M. P., Merkelbach J., Cath D. C., van Balkom A. J., van Oppen P., van Dyck R.: Disorder-specific neuroanatomical correlates of attentional bias in obsessive-compulsive disorder, panic disorder, and hypochondriasis. *Archives of General Psychiatry* 62 (2005), 922-933.

Villringer A., Chance B.: Non-invasive optical spectroscopy and imaging of human brain function. *Trends in Neurosciences* (1997), 435-442.

Wardenaar, K. J., Lim C. C. W., Al-Hamzawi A. O., Alonso J., Andrade L. H., Benjet C., Bunting B., de Girolamo G., Demyttenaere K., Florescu S. E., Gureje O., Hisateru T., Hu C., Huang Y., Karam E., Kiejna A., Lepine J. P., Navarro-Mateu F., Oakley Browne M., Piazza M., Posada-Villa J., Ten Have M. L., Torres Y., Xavier M., Zarkov Z., Kessler R. C., Scott K. M., de Jonge P.: The cross-national epidemiology of specific phobia in the World Mental Health Surveys. *Psychological medicine* (2014), 1744-1760.

Weltärztebund (WMA): Deklaration von Helsinki. Ethische Grundsätze für die medizinische Forschung am Menschen. Version 2008 der 59. WMA-Generalversammlung in Seoul, Korea: [https://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user\\_upload/Deklaration\\_von\\_Helsinki\\_2013\\_DE.pdf](https://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/Deklaration_von_Helsinki_2013_DE.pdf)

Williams L. M., Kemp A. H., Felmingham K., Barton M., Olivieri G., Peduto A., Gordon E., Bryant R. A.: Trauma modulates amygdala and medial prefrontal responses to consciously attended fear. *NeuroImage* 29 (2005), 347-357.

Wolitzky-Taylor K. B., Horowitz J. D., Powers M. B., Telch M. J.: Psychological approaches in the treatment of specific phobias: A meta-analysis. *Clinical Psychology Review* 28 (2008), 1021-1037.

Zwanzger P., Fallgatter A. J., Zavorotnyy M., Padberg F.: Anxiolytic effects of transcranial magnetic stimulation – an alternative treatment option in anxiety disorders? *Journal of Neural Transmission* 116 (2009), 767 – 775.

## Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

### Abbildungen

Abbildung 1: TMS ([http://tmssandiego.com/wp-content/themes/tmssandiego/\\_images/tms-explained-large.jpg](http://tmssandiego.com/wp-content/themes/tmssandiego/_images/tms-explained-large.jpg))

Abbildung 2: NIRS

Abbildung 3: Anordnung der Emittter und Detektoren der Messhaube

Abbildung 4: ROI-Bildung über die NIRS-Messkanäle

Abbildung 5: Vergleich der Fragebögen prä und post TBS/Scheinstimulation

Abbildung 6: Emotionales Befinden und Anspannungsniveau prä und post TBS in sham- und Stimulationsgruppe

Abbildung 7: Aktivierung des FTC vor TMS

Abbildung 8: Aktivierung des FTC vor TMS, O<sub>2</sub>Hb

Abbildung 9: O<sub>2</sub>Hb-Signale des FTC, Seite und Bedingung

Abbildung 10: Aktivität des FTC (Werte über prä und post TBS gemittelt)

Abbildung 11: Veränderung von prä zu post TMS in sham- und TBS-Gruppe

Abbildung 12: Aktivität des dlPFC (Werte über prä und post TBS gemittelt)

Abbildung 13: Veränderung von prä zu post TMS in sham- und TBS-Gruppe

Abbildung 14: Lateralizations and task-specific activations (aus Tupak et al. 2012)

Abbildung 15: dlPFC – ROI-Bildung nach Tupak et al. 2012

Abbildung 16: dlPFC – alternative ROI-Bildung (modif. nach Deppermann et al. 2014)

### Tabellen

Tabelle 1: Links: Durchschnittliches Alter in Jahren  
Rechts: Altersunterschiede zwischen Stimulationsgruppen und Geschlechtern

Tabelle 2: Häufigkeiten der Rechts- (RH) und Linkshänder (LH) in Sham- und TBS-Gruppe

Tabelle 3: Schulabschluss und Schuljahre (Häufigkeiten und Prozent)

Tabelle 4:	Fragebögen vor TMS
Tabelle 5:	Verhaltensleistung im VFT vor TMS
Tabelle 6:	Auswertung der Fragebögen, Vergleich prä und post TBS/Scheinstimulation
Tabelle 7:	T-Tests der visuellen Analogskalen, nach Stimulationsgruppe differenziert
Tabelle 8:	Auswertung der Placebofragebögen
Tabelle 9:	Grundaktivierung vor TBS/Scheinstimulation (Hb-Signale [mmol x mm])
Tabelle 10:	Aktivierung des FTC vor TMS, gemittelte Hb-Signale [mmol x mm]
Tabelle 11:	Grundaktivierung vor TBS/Scheinstimulation, gemittelte Werte
Tabelle 12:	Lineares Modell der untersuchten Faktoren
Tabelle 13:	Varianzanalyse FTC, O <sub>2</sub> Hb
Tabelle 14:	Effekte zwischen Bedingung und Seite, O <sub>2</sub> Hb-Signale [mmol x mm]
Tabelle 15:	Varianzanalyse FTC, HHb
Tabelle 16:	O <sub>2</sub> Hb- und HHb-Signale des FTC über prä und post TBS gemittelt [mmol x mm]
Tabelle 17:	Veränderung von prä zu post TMS in sham- und TBS-Gruppe (Mittelwerte und Statistik)
Tabelle 18:	Varianzanalyse dIPFC, O <sub>2</sub> Hb
Tabelle 19a:	dIPFC, O <sub>2</sub> Hb-Signale [mmol x mm], differenziert nach Bedingung und Stimulationsart
Tabelle 19b:	dIPFC, O <sub>2</sub> Hb-Signale [mmol x mm], differenziert nach Seite, Bedingung und Stimulationsart
Tabelle 20:	Varianzanalyse dIPCF, HHb
Tabelle 21:	Varianzanalyse dIPFC, HHb, nach Geschlecht differenziert
Tabelle 22:	T-Test dIPFC, HHb, Frauen, nach Bedingung differenziert
Tabelle 23:	Mittlere O <sub>2</sub> Hb- und HHb-Signale des dIPFC, über prä und post TBS gemittelt [mmol x mm]
Tabelle 24:	prä und post TMS in sham- und TBS-Gruppe – Hb-Signale [mmol x mm] und Statistik
Tabelle 25:	Hb-Signale des dIPFC nach TBS/Scheinstimulation, gemittelte Werte [mmol x mm]

Genehmigung zur Verwendung und Veröffentlichung urheberrechtlich geschützter  
Abbildungen

**Zu Abbildung 1:** TMS ([http://tmssandiego.com/wp-content/themes/tmssandiego/\\_images/tms-explained-large.jpg](http://tmssandiego.com/wp-content/themes/tmssandiego/_images/tms-explained-large.jpg))

Dear TMS Therapeutics Team San Diego,

I am a physician working in a psychiatric hospital (University hospital for psychiatry, psychosomatics and psychotherapie, Würzburg, Germany). I am about to write my dissertation about TMS use in anxiety disorders.

Therefore I'd like to ask if I can use one of your TMS Images shown on your website:  
[http://tmssandiego.com/wp-content/themes/tmssandiego/\\_images/tms-explained-large.jpg](http://tmssandiego.com/wp-content/themes/tmssandiego/_images/tms-explained-large.jpg)

Of course, I'll indicate your website as source, and I will send you my Dissertation as soon as finished.

Best regards

Simone Schneider

University of Würzburg  
Hospital for Psychiatry, Psychosomatics and Psychotherapy Margarethe-Höppel-Platz 1  
97080 Würzburg  
Phone: 0049-931-20176331

---

Yes! Use any of the images. The one you showed is public domain.

Brian P. Miller, MD, DFAPA  
Clinical Director, Sharp Grossmont Hospital Chief Psychiatrist, Alpine Special Treatment Center  
Assistant Clinical Professor, UC San Diego

vm 858-939-4393 fax 619-740-5055

[www.tmssandiego.com](http://www.tmssandiego.com)<<http://www.tmssandiego.com/>>  
[www.healthyminds.org](http://www.healthyminds.org)<<http://www.healthyminds.org/>> [www.treatmentadvocacycenter.org](http://www.treatmentadvocacycenter.org)

The information contained in this transmission is privileged and confidential. It is intended ONLY for the use of the individual and/or company named above. If the reader of this message is NOT the intended recipient, then the reader is hereby notified that any consideration, dissemination,

or duplication is strictly prohibited. If you have received this communication in error, please call me immediately at 858-939-4393. Thank you.

**Zu Abbildung 14:** Lateralizations and task-specific activations (aus Tupak et al., 2012)

**ELSEVIER LICENSE  
TERMS AND CONDITIONS**

Nov 14, 2017

---

This Agreement between University of Würzburg -- Simone Schneider ("You") and Elsevier ("Elsevier") consists of your license details and the terms and conditions provided by Elsevier and Copyright Clearance Center.

License Number	4227580956311
License date	Nov 14, 2017
Licensed Content Publisher	Elsevier
Licensed Content Publication	Neuropsychologia
Licensed Content Title	Differential prefrontal and frontotemporal oxygenation patterns during phonemic and semantic verbal fluency
Licensed Content Author	Sara V. Tupak,Meike Badewien,Thomas Dresler,Tim Hahn,Lena H. Ernst,Martin J. Herrmann,Andreas J. Fallgatter,Ann-Christine Ehlis
Licensed Content Date	Jun 1, 2012
Licensed Content Volume	50
Licensed Content Issue	7
Licensed Content Pages	5
Start Page	1565
End Page	1569
Type of Use	reuse in a thesis/dissertation
Portion	figures/tables/illustrations
Number of figures/tables/illustrations	1
Format	both print and electronic
Are you the author of this Elsevier article?	No
Will you be translating?	No
Original figure numbers	Fig. 2
Title of your thesis/dissertation	Messung der Aktivität des präfrontalen Cortex mit NIRS vorund nach iTBS-Intervention
Expected completion date	Dec 2017
Estimated size (number of pages)	70 pages
Requestor Location	Psychiatric Hospital      University of Würzburg Margarethe-Höppel-Platz 1

	Würzburg, Bavaria 97080
	Germany
	Attn: University of Würzburg
Publisher Tax ID	GB 494 6272 12
Total	0.00 EUR
Terms and Conditions	The full details of the license are available at

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0>

Probandennummer: \_\_\_\_\_ Datum: \_\_\_\_\_

prä /  post TMS

---

Bitte geben Sie an, wie ihre Stimmung im Augenblick ist.

Markieren Sie ihre Stimmung auf dieser Linie zwischen sehr angenehm und sehr unangenehm mit einem Strich.

sehr angenehm	_____	sehr unangenehm
---------------	-------	-----------------

Bitte geben Sie an, wie hoch ihre Anspannung im Augenblick ist.

Markieren Sie ihre Anspannung auf dieser Linie zwischen vollkommen entspannt und sehr angespannt mit einem Strich.

vollkommen entspannt	_____	sehr angespannt
----------------------	-------	-----------------

## Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich herzlich bei Herrn Prof. Dr. Martin Herrmann für die ausgezeichnete Betreuung meiner Doktorarbeit bedanken, ohne dessen hilfreiche Ratschläge und Unterstützung bei der Überwindung statistischer Hürden eine Fertigstellung meiner Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

Mein Dank gilt auch Herrn Prof. Dr. Jürgen Deckert, meinem Vorgesetzten und Klinikleiter, der mir Herrn Prof. Martin Herrmann als hervorragenden Betreuer vor Ort zur Seite gestellt hat, und der mich (auch übers wissenschaftliche Arbeiten hinaus) stets wohlwollend unterstützt.

Bedanken möchte ich mich natürlich auch bei Herrn Prof. Dr. Andreas Fallgatter, unter dessen Leitung ich die Projektarbeit und zur vorliegenden Promotionsarbeit durchgeführt habe, und bei Frau Dr. Sara Tupak, die mir bei der praktischen Durchführung der Messungen kompetent mit Rat und Tat zur Seite gestanden hat.

Schließlich gilt mein Dank meiner Familie für ihre liebevolle und motivierende Unterstützung – insbesondere Opa Klaus für fachkundige und sinnvolle Verbesserungsvorschläge beim Korrekturlesen und meinem Paten Bernd Jadzewski für das zuverlässige Speichern von Sicherungskopien.