

Aus der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie, Psychosomatik
und Psychotherapie des Kindes- und Jugendalters
der Universität zu Köln
Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. St. Bender

**Der Einfluss GABA-B-Rezeptor vermittelter
kortikaler Aktivität im dorsolateralen
Präfrontalkortex in Abhängigkeit von Trait-Angst
und Beanspruchung des emotionalen
Arbeitsgedächtnisses**

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Universität zu Köln

vorgelegt von
Friederike Roebruck, geb. Hoinka
aus Werdohl

promoviert am 09. November 2022


Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln
2023

Erklärung zur guten wissenschaftlichen Praxis:

Ich erkläre hiermit, dass ich die Ordnung zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis und zum Umgang mit wissenschaftlichem Fehlverhalten (Amtliche Mitteilung der Universität zu Köln AM 132/2020) der Universität zu Köln gelesen habe und verpflichte mich hiermit, die dort genannten Vorgaben bei allen wissenschaftlichen Tätigkeiten zu beachten und umzusetzen.

Köln, den 01.12.2021

Unterschrift:

A handwritten signature in blue ink, reading "Frederike Lebrunck". The signature is written in a cursive style with a large initial 'F' and 'L'.

¹Bei kumulativen Promotionen stellt nur die eigenständig verfasste Einleitung und Diskussion die Dissertationsschrift im Sinne der Erklärung gemäß dieser Erklärung dar.

Danksagung

Im Folgenden möchte ich den Personen und Institutionen danken, die mir die Erstellung dieser Dissertation ermöglicht haben.

Ich danke Herrn Univ.-Prof. Dr. Stephan Bender für die Möglichkeit zur Promotion sowie die gute und regelmäßige Betreuung und den fachlichen Austausch während der gesamten Promotionszeit. Zudem danke ich den Mitgliedern der AG Neurophysiologie und nicht-invasive Modulation der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie des Kindes- und Jugendalters der Universität zu Köln. Herrn Dr. med Tomasz Jarczok danke ich für die gute Zusammenarbeit bei der gemeinsamen Publikation und die Betreuung bei der Auswertung der EEG-Daten. Ein großer Dank gilt Lea Biermann für ihre hilfreichen Anmerkungen und konstruktiven Korrekturvorschläge ebenso wie für die motivierenden Gespräche in Phasen ohne spürbaren Fortschritt in meinem Promotionsvorhaben. Dank gebührt zudem Lena Pokorny, Birte Schulte und Marie Hohmann, die mir nicht nur bei den Messungen helfend zur Seite standen, sondern auch, gemeinsam mit Lea Biermann, für eine kollegiale und unterstützende Atmosphäre in unserem Team sorgten. Zudem danke ich Ramona Jonas, Elena Borovik und Elena Steinbach für die Unterstützung bei der Durchführung der Experimente und die angenehme Zusammenarbeit.

Ich danke den Mitwirkenden von Köln Fortune für die finanzielle Unterstützung während der Promotion, die es mir ermöglichte, mich in der finalen Erhebungs- und Auswertungsphase auf die Forschung zu konzentrieren.

Ein weiterer Dank gilt meinen Freundinnen und Kommilitonen, Kathi, Marie, Anna, Antje, Judith und Rebecca für die schöne gemeinsame Zeit im Medizinstudium und die regelmäßige Erinnerung an und Motivation für meine Dissertation.

Schließlich möchte ich meiner Familie danken, allen voran meinem Mann Tim und meinen Eltern Juliane und Andreas. Ohne ihre Unterstützung hätte ich den Schritt zum Medizinstudium nicht gewagt und das Studium selbst sowie die Promotion nicht abschließen können. Sie schaffen es, mich stetig zu stützen, ohne mich unter Druck zu setzen, mir ein Netz anzubieten sollte ich fallen und mir den Wind aus den Segeln zu nehmen, sollte ich zu hoch fliegen.

Für meine Mutter Juliane

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	8
1. ZUSAMMENFASSUNG	9
2. EINLEITUNG	10
2.1 Angst als Trait	10
2.2 Angststörungen	11
2.3 Klinische Relevanz	11
2.4 Angst und das Gehirn: Neurophysiologische Prozesse	13
2.5 GABA-B-Rezeptor	15
2.5.1 GABA-B-Rezeptor und Angst	15
2.6 Der DLPFC	16
2.6.1 DLPFC und Angst	18
2.6.2 DLPFC und Aufmerksamkeitsprozesse	20
2.7 Angst, Aufmerksamkeit und das Arbeitsgedächtnis	21
2.8 Neuromodulation durch TMS	24
2.9 TMS-EEG	25
2.9.1 TMS-EEG und GABA-B-Rezeptoraktivität	26
2.9.2 TMS-evozierte N100	27
2.10 Fragestellung und Zielsetzung	30
3. MATERIAL UND METHODEN	31
3.1 Probanden und Rekrutierung	31
3.2 Neuropsychologie und Diagnostik	32
3.3 Geräte und Material	33
3.4 Software	33
3.5 Ablauf der Messung	33
3.5.1 Vorbereitungen	34
3.5.2 Allgemeines zur Durchführung und Messung	35
3.5.3 Stimulation des DLPFC in Ruhebedingung	35
3.5.4 Stimulation des DLPFC während einer 1-back Task	36
3.6 Auswertung	38
3.6.1 Aufbereitung der EEG-Daten	38
3.6.2 Zielparameter	40
3.6.3 Deskriptive Datenanalyse	41

3.6.4	Ruhe- vs. Taskbedingung	41
3.6.5	Zusammenhang von Trait-Angst und TMS-evozierter N100	41
3.6.6	Linker DLPFC in der Ruhebedingung	42
4.	ERGEBNISSE	43
4.2	Ruhe- vs. Taskbedingung	45
4.3	Trait-Angst und TMS-evozierte N100 des rechten DLPFC	47
4.4	Linker DLPFC in der Ruhebedingung	49
5.	DISKUSSION	51
5.1	Zusammenhang von Trait-Angst und N100	51
5.2	Modulation der N100 durch eine Arbeitsgedächtnisaufgabe	54
5.3	Lateralisierungseffekt	55
5.4	Limitationen	56
5.5	Ausblick	58
5.6	Schlussfolgerung	59
6.	LITERATURVERZEICHNIS	61
7.	ANHANG	69
7.1	Abbildungsverzeichnis	69
7.2	Tabellenverzeichnis	70
7.3	TMS-Screening-Fragebogen	70
7.4	Aufgabenbeschreibung 1-back Task	71
8.	VORABVERÖFFENTLICHUNGEN VON ERGEBNISSEN	73

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
Bspw.	beispielsweise
DLPFC	Dorsolateraler Präfrontalkortex
EEG	Elektroenzephalogramm
EPSP	Exzitatorische postsynaptische Potentiale
Etc.	et cetera
GABA	Gamma-Aminobuttersäure
Hz	Hertz
ICA	Independent component analysis
IPSP	Inhibitorische Postsynaptische Potentiale
kg	Kilogramm
M1	Primär motorischer Kortex
MEP	Motorisch evoziertes Potential
mm	Millimeter
ms	Millisekunden
RMT	Resting motor threshold
rTMS	repetitive transkranielle Magnetstimulation
Tab.	Tabelle
TEP	TMS-evoziertes Potential
TMS	transkranielle Magnetstimulation
z.B.	zum Beispiel

1. Zusammenfassung

Das Wissen über die neuronalen Grundlagen in der Entstehung und Aufrechterhaltung von Angst bildet die Basis für die Entwicklung erfolgreicher Therapien bei Angststörungen. Hierfür ist auch das Verständnis nicht-pathologischer Angst essenziell. Der DLPFC als funktionelles kortikales Areal spielt in der Emotionsregulation sowie bei Aufmerksamkeitsprozessen eine zentrale Rolle. Hier laufen Prozesse der Einordnung und Verarbeitung angstbesetzter Stimuli ab, die abhängig vom Kontext und von dem Individuum zu einem Erleben von Angst führen können. Inhibitorische GABA-B-vermittelte Einflüsse modulieren diese Prozesse mit. Die folgende Arbeit untersucht bei jungen gesunden Probanden mittels TMS-EEG die GABA-B-Rezeptor vermittelten kortikalen Prozesse im Zusammenhang mit Trait-Angst und bei der Bewältigung einer Arbeitsgedächtnisaufgabe. Die TMS-evozierte N100 ist ein Potential, das die Aktivität der GABA-B-Rezeptoren widerspiegelt. Ein Unterschied der N100 im DLPFC zwischen einer Ruhe- und einer Experimentalbedingung wird erwartet, da während der Bewältigung einer Arbeitsgedächtnisaufgabe eine verstärkte Rekrutierung des DLPFC angenommen wird. Außerdem wird eine verminderte GABA-B-Rezeptoren vermittelte Hemmung und daher eine kleinere N100 im Bereich des DLPFC bei stark ausgeprägter Trait-Angst postuliert. Bei Stimulation des rechten sowie linken DLPFC konnten ipsilateral zur Stimulationsseite gelegene N100-Komponenten als TMS-evozierte Potentiale bei allen Probanden identifiziert werden. Bei der N100 kann daher von einem spezifischen, durch TMS-generierten kortikalen Potential ausgegangen werden. Es wurde keine signifikante Korrelation zwischen der Ausprägung der Trait-Angst der Probanden und der Amplituden der N100 gefunden. Der Einfluss der Durchführung einer Arbeitsgedächtnisaufgabe in Form einer 1-back-Task zeigte keine Signifikanz für die Amplitude der N100-Komponente, jedoch für ihre zeitliche Latenz. Zur Vertiefung der Kenntnisse zu GABA-B-Rezeptor vermittelten inhibitorischen kortikalen Prozessen im Zusammenhang mit Trait-Angst, Aufmerksamkeit und Arbeitsgedächtnisleistungen sind in künftigen Studien eine differenzierte Betrachtung der Aspekte von Trait-Angst notwendig, sowie die Untersuchung heterogener Stichproben in Bezug auf die zu betrachtenden Merkmale. Die nicht-invasive Methode mittels TMS-EEG zeitlich und räumlich auftretende TMS-evozierte Potentiale darzustellen und so die Grundlagen von Angst und Angststörungen erforschen zu können, bietet ein großes Potential für die Forschung. Zusammen mit bildgebenden und pharmakologischen Studien besteht die Möglichkeit, neuronale Prozesse nachzuvollziehen, neurobiologische Merkmale von Angststörungen zu detektieren, spezifische therapeutische Ansatzpunkte zu identifizieren und schließlich gezielte Therapien zu entwickeln, um die Lebensqualität der Betroffenen nachhaltig zu verbessern.

2. Einleitung

Angst ist eine natürliche emotionale Erscheinung und hat eine wichtige biologische Funktion für das Überleben eines Individuums. Sie dient als Warnsignal und bereitet die Reaktion eines Individuums auf eine Gefahrensituation vor ¹. Auch wenn sich unsere Umwelt in den vergangenen eintausend Jahren stark gewandelt hat, bleibt Angst prinzipiell eine sinnvolle Emotion. Sie kann beispielsweise als Motivator fungieren und die individuelle Leistungsfähigkeit steigern ². Zudem ist die Funktion der Angst als Alarmsignal in Gefahrensituationen auch heutzutage noch nützlich, wenngleich die Art der Gefahr für das Individuum in vielen Fällen stark von den üblichen Bedrohungen vor eintausend Jahren abweicht. Das Gefühl der Angst ist somit nach wie vor ein sinnvoller Teil unseres Lebens. Im Falle einer Angststörung verliert die Angst jedoch ihre funktionelle Bedeutung als Warnsignal. Sie ist überschießend, dauert äußerst lange an, tritt gehäuft auf oder findet generalisiert statt. Dieses Übermaß an Angst und die damit einhergehenden Sorgen und Verhaltensänderungen der betroffenen Person, führen zu einem hohen Leidensdruck von Patienten mit Angststörungen ¹.

2.1 Angst als Trait

Nach dem Modell von Spielberger aus dem Jahr 1966 kann bei Angst zwischen Trait- und State-Angst unterschieden werden ³. Hierbei sieht der Autor Trait-Angst als individuelle Prädisposition für die Reaktion auf bestimmte Stimuli. State-Angst hingegen ist charakterisiert durch einen vorübergehenden physiologischen Erregungszustand sowie durch das bewusste Wahrnehmen von Gefühlen wie Furcht und Anspannung. Im Folgenden wird der Fokus auf Angst als Trait gesetzt. Die klassische Definition eines Trait geht auf Allport zurück ⁴. Der Autor beschreibt einen Trait als Persönlichkeitsmerkmal. Ein Trait hat die Eigenschaft, generalisiert und dauerhaft vorzuliegen und so als Prädisposition für eine relativ konsistente Reaktion auf verschiedene Situationen zu fungieren. Dabei kann sich die Reaktion sowohl in dem Verhalten einer Person als auch der Bewertung einer Situation durch die Person zeigen. Die Ausprägung von Traits kann entweder als kategorial oder als dimensional betrachtet werden. Eine kategoriale Betrachtung entspricht dem Grundsatz, dass eine Person entweder in die Kategorie „ängstlich“ oder „nicht ängstlich“ eingeteilt werden kann. In diesem theoretischen Modell gibt es eine genau definierte Grenze zwischen diesen beiden Kategorien (sog. Cut-off Wert). Bei der Annahme einer dimensionalen Ausprägung betrachtet man das Merkmal auf einer metrischen Skala. Wenn man bei dem Beispiel der Eigenschaft „ängstlich“ bleibt, dann könnte die dimensionale Ausprägung die beiden Extremwerte „überhaupt nicht ängstlich“ und „sehr ängstlich“ haben. Eine Person kann sich bezüglich ihrer individuellen Angstausrprägung auf jedem Punkt dieser Skala befinden ². Im Rahmen von Forschung zu Persönlichkeitsstörungen ergeben sich starke Hinweise darauf, dass von einer dimensionalen

Ausprägung der Eigenschaften ausgegangen werden muss. So zeigt sich kein qualitativer Unterschied zwischen Persönlichkeitseigenschaften und Persönlichkeitsstörungen. Störungen der Persönlichkeit entsprechen also keiner neuen Kategorie einer Eigenschaft, sondern extremen Varianten üblicher Persönlichkeitsmerkmale⁵. Folglich ist es möglich, die Ausprägung von Angst in einem Kollektiv zu untersuchen, das nach DSM-V nicht die Kriterien einer psychischen Störung, insbesondere die einer Angststörung, erfüllt. Ängstlichkeit als Persönlichkeitsmerkmal kann als dimensionales Konstrukt auch innerhalb einer Stichprobe psychisch gesunder Personen unterschiedlich stark ausgeprägt sein und ist daher als Einflussfaktor untersuchbar².

2.2 Angststörungen

Angststörungen sind allgemein gekennzeichnet durch eine ausgeprägte sowie überdauernde Furcht und Ängstlichkeit vor wahrgenommenen Gefährdungen. Die individuell empfundenen Bedrohungen wirken sich auf das Verhalten der betroffenen Personen aus. Es kann beispielweise zu einer Vermeidung entsprechend wahrgenommener Situationen kommen oder auch zu auffälligem Verhalten innerhalb von verschiedenen Situationen aufgrund von konstanter Angst. Wenn Angststörungen nicht erkannt und behandelt werden, verlaufen sie in der Regel chronisch. Die Stärke der Symptome variiert hierbei über die Zeit⁶. Im Fall einer Angststörung hat Angst also ihre ursprüngliche, sinnvolle Funktion verloren. Eine pathologische Angst ist gegeben, wenn die Angst ohne reale Bedrohung auftritt, zu lange andauert, unangemessen stark auftritt, zu häufig auftritt, mit einem Kontrollverlust verbunden ist, Erwartungsängste zur Folge hat, zu Vermeidungsverhalten führt, eine Einschränkung der Lebensqualität bewirkt oder zu starkem Leid führt⁷. Insbesondere die Lebensqualitätseinschränkungen bestimmen die Behandlungsbedürftigkeit einer Angst.

In der aktuellen Auflage des Diagnostischen und Statistischen Manuals Psychischer Störungen (DSM-V) findet man die Angststörungen im fünften Kapitel. Hierunter zusammengeordnet sind die Diagnosen Panikstörung, Agoraphobie, Soziale Phobie, Spezifische Phobie, Generalisierte Angststörung, Selektiver Mutismus und Trennungsangst. Die Zwangsstörung sowie die Posttraumatische Belastungsstörung (PTSD) sind entgegen der vorherigen Version nicht mehr unter dem Kapitel der Angststörungen gefasst⁸. Die Unterteilung in die verschiedenen Subtypen der Angststörungen findet aufgrund von Symptomatik, Verlauf und Dauer statt, nicht jedoch bezüglich ätiologischer Hypothesen⁹.

2.3 Klinische Relevanz

Angststörungen spielen sowohl in der Erwachsenen-, als auch in der Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie eine große Rolle. Sie zählen zu den häufigsten psychiatrischen Krankheitsbildern des Kindes- und Jugendalters. Liegen Angststörungen bereits im Kindes- und Jugendalter vor, gehen sie oftmals der Entwicklung von Ängsten oder

Depressionen im Erwachsenenalter voraus ¹⁰. Auch im Erwachsenenalter gehören Angststörungen zu den häufigsten psychischen Erkrankungen. Etwa 10% der weltweiten Allgemeinbevölkerung leiden pro Jahr unter einer Angststörung. Zu den häufigsten Angststörungen gehören hierbei die soziale Phobie (4,5%) und die spezifischen Phobien (3,0%) ⁹. Die Prävalenz für alle Kategorien von Angststörungen zeigt einen Unterschied zwischen den Geschlechtern. Die Prävalenz für das Auftreten einer Angststörungen bei Frauen ist in der Regel höher als bei Männern, wenngleich verschiedene Studien unterschiedlich höhere Prävalenzraten für Frauen berichten ¹¹. Hinzu kommt, dass Angststörungen eine hohe Komorbidität mit anderen psychiatrischen Störungsbildern zeigen. Die 12-Monats-Komorbidität bei Patientin mit einer Angststörung betrug in der europaweiten ESEMeD-Studie zur Epidemiologie psychischer Störungen insgesamt 28,3%. Eine Depression zeigte sich signifikant häufig verbunden mit einer Angststörung, insbesondere mit Generalisierter Angststörung, Agoraphobie und Panikstörung. Zudem zeigen die Ergebnisse der Studie, dass verschiedene Angststörungen auch häufig miteinander korrelieren und gemeinsam auftreten ¹². Persönlichkeitsstörungen des Cluster C, welche als ängstlich-vermeidende Persönlichkeitsstörungen zusammengefasst sind, zeigten in einer Meta-Analyse eine Komorbiditätsrate von 39% mit einer Angststörung. Bei einer Persönlichkeitsstörung des Clusters A lag die Rate bei 13%, bei Cluster B bei 19% ¹³. Die Rate der Lebenszeit-Komorbidität mit einer Angststörung bei dem Vorhandensein einer Bipolaren Störung beträgt 42,7% ¹⁴. In einer prospektiven Kohortenstudie wurde das Auftreten von Generalisierter Angststörung und Depression im Alter der Probanden von 11 bis 32 Jahren an sieben Zeitpunkten untersucht. Hier zeigte sich, dass 72% der Patienten mit generalisierter Angststörung zu einem Zeitpunkt ihres Lebens auch eine Depression erlitten. Umgekehrt hatten 48% der Patienten mit einer Depression in ihrem Leben auch eine generalisierte Angststörung. Im Erwachsenenalter hatten 12% der untersuchten Personen sowohl eine Depression als auch eine generalisierte Angststörung ¹⁵.

Die Ergebnisse epidemiologischer Studien zu Angststörungen stellen heraus, dass diese zu den häufigsten psychiatrischen Krankheitsbildern gehören, eine hohe Rate an Komorbiditäten zeigen und in nahezu allen Altersklassen von Relevanz sind. Sie führen zu relevanten funktionellen Einschränkungen im Leben der Betroffenen. Hierzu gehört beispielsweise der Schulabsentismus bei Kindern. Ein besseres Verständnis für die Pathophysiologie von Angststörungen und ihrer Genese erscheint bei solch hohen Prävalenzen, dem negativen Einfluss auf funktionelle Aspekte im Leben von Patienten mit Angststörungen sowie der hohen Rate an Komorbiditäten, nach wie vor notwendig und sinnvoll. Zum einen könnten sich durch tiefere Erkenntnisse der Pathophysiologie neue Therapiemöglichkeiten entwickeln, sei es auf pharmakologischer, psychotherapeutischer oder einer bisher im klinischen Alltag wenig genutzten Ebene, wie der nicht-invasiven Hirnstimulation. Zum anderen könnten bereits

bekannte Therapien in Bezug auf ihre Wirksamkeit genauer untersucht und gegebenenfalls optimiert werden. Mittels moderner Technologien wie funktioneller Bildgebung und elektrophysiologischen Methoden erscheint insbesondere die Erforschung neuronaler Grundlagen und Vorgänge vielversprechend, um ein tieferes Verständnis für die Entstehung und Aufrechterhaltung von Angststörungen zu erlangen.

2.4 Angst und das Gehirn: Neurophysiologische Prozesse

Versucht man ein umfassendes Verständnis der Neurophysiologie von Angst und Angststörungen zu erlangen, so muss man zahlreiche Aspekte auf unterschiedlichen Ebenen betrachten. Zum einen ist von Interesse, welche anatomischen Strukturen und Regionen des Gehirns eine Rolle in der Entstehung und Aufrechterhaltung von Angst spielen. Zum anderen besteht die Frage nach der Verbindung und dem Zusammenspiel dieser Regionen – inwiefern sind sie miteinander vernetzt und wie beeinflussen sie sich gegenseitig? Hat man ein Verständnis für die beteiligten Regionen des Gehirnes erlangt, so folgt als nächstes die Frage nach den dort ablaufenden Prozessen. Welche Neurotransmitter spielen in den synaptischen Verbindungen eine Rolle? Welche Rezeptoren sind an der Signalübertragung beteiligt? Wie zeigt sich die „Angst“ in unserem Gehirn? Kann man diesen Vorgang sichtbar machen? Kann man in diesen Vorgang eingreifen und die Angst modulieren? Und zu guter Letzt möchte man verstehen, wie und wo auf all diesen Ebenen die Unterschiede zwischen einer natürlichen, nicht-pathologischen Angst und einer Angst im Sinne einer Angststörung liegen. Die Antwort auf diese letzte Frage ermöglicht im besten Fall schließlich die Entwicklung einer oder mehrerer gezielter Therapien und somit einen Gewinn an Lebensqualität für zahlreiche Betroffene.

Diese Arbeit hat keinesfalls den Anspruch, all diese Fragen zu beantworten. Sie soll jedoch einen Beitrag zu der Untersuchung und dem Verständnis von Angststörungen und den zugeordneten umfangreichen neurobiologischen Prozessen leisten.

Bei der Betrachtung neuronaler Strukturen, die im Rahmen von Angst eine Rolle spielen, wird unterschieden zwischen Angst im Sinne einer akuten Furcht (engl.: fear) und der prolongierten Anspannung und Besorgnis bei Ängstlichkeit (engl.: anxiety). Während bei Furcht, die beispielsweise für eine Fluchtreaktion vorbereitet, der Thalamus, die Amygdala, der dACC (engl.: dorsal anterior cingulate cortex), Hypothalamus, Hippocampus und der mediale Präfrontalkortex Teil des neuronalen Netzwerkes sind, spielen bei Ängstlichkeit noch einige zusätzliche Bereiche eine Rolle. In den neuronalen Netzwerken, die bei Ängstlichkeit von Bedeutung sind, zeigt sich neben den bereits genannten Strukturen die Beteiligung des rACC (engl.: rostral anterior cingulate cortex) und des dorsolateralen Präfrontalkortex (DLPFC). Diese Regionen sind an der Regulierung von Emotionen sowie der Modulation von Aufmerksamkeit beteiligt. Die Analyse des Zusammenhangs dieser Strukturen zeigt allgemein eine verminderte Verbindung zwischen Emotionen-generierenden Arealen (Amygdala, Insula) und kortikal

regulierenden Regionen (Präfrontalkortex, rACC) bei Angststörungen. Insbesondere wenn die Funktion der regulierenden frontalen Regionen eingeschränkt ist, führt dies zu einer verstärkten Ängstlichkeit ¹⁶.

Eine Studie zu den Unterschieden in der neuronalen Aktivierung zwischen Personen mit starker Trait- und solchen mit hoher State-Angst ergab Hinweise darauf, dass eine stärkere Aktivierung des ACC und des medialen präfrontalen Kortex erfolgt, wenn eine Person eine ausgeprägte Trait-Angst hat. Die Autoren vermuten hierin einen Anhaltspunkt dafür, dass Personen mit ausgeprägter Ängstlichkeit als Trait dazu neigen, ihre Umwelt verstärkt auf Angst-auslösende Stimuli sowie mögliche Coping-Strategien zu untersuchen ¹⁷. Eine stark ausgeprägte Ängstlichkeit als Trait bei jungen Erwachsenen geht außerdem mit einer höheren Aktivierung der Amygdala und der Insula während der Verarbeitung emotionaler Stimuli einher, im Vergleich zu jungen gesunden Erwachsenen mit gering ausgeprägter Trait-Angst ¹⁸. Insgesamt ist die Studienlage zu den beteiligten neuronalen Netzwerken bei Angststörungen und zu einer möglichen Hyper- oder Hypoaktivität verschiedener Gehirnareale bislang noch inkonsistent und unzureichend, wenngleich die Datenlage stetig wächst ¹⁶.

Die kortikale Aktivität ist abhängig von einer Balance aus Exzitabilität und Inhibition. Eine Dysbalance in diesem System könnte sowohl zur Hypo- oder auch Hyperaktivität bestimmter kortikaler Bereiche führen, je nachdem in welche Richtung die Balance des Systems kippt. Das Vorliegen einer Dysbalance könnte auch pathophysiologisch mit der Ausprägung einer Angststörung in Verbindung stehen ^{19,20}. Auf neuronaler Ebene zeigt sich bei Angststörungen ein Ungleichgewicht zwischen hemmenden und erregenden Einflüssen im Kortex, wobei insgesamt ein Übermaß an Erregung vorliegt. Die Balance der neuronalen Aktivität im zentralen Nervensystem wird insbesondere von zwei Neurotransmittern aufrechterhalten: Glutamat und Gamma-Aminobuttersäure (GABA). Diese beiden Gegenspieler machen 90% der Neurotransmission aus. Die beschriebene Dysbalance bietet eine Ansatz für zahlreiche pharmakologische Wirkstoffe, um das Gleichgewicht zwischen der Wirkung von erregendem Glutamat und hemmendem GABA im zentralen Nervensystem (ZNS) wiederherzustellen und eine pathologische Angst zu vermindern ²⁰. Es zeigt sich außerdem eine örtliche Assoziation zwischen den beteiligten Rezeptoren, beispielsweise von GABA-B-Rezeptoren mit Glutamat-Synapsen. Dies kann als Hinweis auf die wechselseitige Modulation dieser beiden Neurotransmitter verstanden werden ²¹.

Es bleibt jedoch offen, ob das Ungleichgewicht zwischen Hemmung und Erregung auf einen Mangel an GABA oder ein Übergewicht an Glutamat zurückzuführen ist. Zudem ist noch nicht gänzlich verstanden, welche Regionen unseres Gehirns bei dieser Dysbalance eine zentrale Rolle spielen. Des Weiteren sind die unterschiedlichen Rollen der verschiedenen beteiligten GABA-Rezeptoren bislang noch nicht hinreichend untersucht. Eine Vielzahl an Studien hat sich bereits mit der Rolle des GABA-A-Rezeptors beschäftigt. Ein Grund hierfür sind

Benzodiazepine, die in der Behandlung von Ängsten eingesetzt werden und Agonisten des GABA-A-Rezeptors sind. Dagegen ist der Einfluss der GABA-B- sowie GABA-C-Rezeptoren noch nicht in diesem Ausmaß untersucht und verstanden worden ¹⁹.

2.5 GABA-B-Rezeptor

Die Gamma-Aminobuttersäure (GABA) ist einer der wichtigsten hemmenden Neurotransmitter des Menschen. GABA kann seine Wirkung an unterschiedlichen Rezeptoren entfalten. Diese lassen sich zunächst in die drei Hauptrezeptoren, namentlich GABA-A-, GABA-B-, und GABA-C-Rezeptoren, unterteilen. GABA-A- und GABA-C-Rezeptoren gehören zur Gruppe der transmittergesteuerten Ionenkanäle. Die GABA-B-Rezeptoren sind dagegen metabotrope Rezeptoren. In ihrer Struktur sind GABA-B-Rezeptoren Heterodimere, die aus zwei verschiedenen Untereinheiten bestehen, der GABA(B1) und der GABA(B2) Untereinheit ²².

Die Eigenschaft des GABA-B-Rezeptors als metabotrop bedeutet, dass der Rezeptor an G-Proteine gekoppelt ist und über diese G-Proteine sogenannte Second-Messenger Prozesse aktiviert. Im Falle der GABA-B-Rezeptoren werden diese Prozesse beispielsweise über Phospholipase C und Adenylatcyclase vermittelt. Zudem finden bei der Aktivierung von GABA-B-Rezeptoren Effekte an Ionenkanälen statt. Diese Effekte sind ebenfalls G-Protein-vermittelt. Die Bindung von Gamma-Aminobuttersäure an postsynaptischen GABA-B-Rezeptoren führt zu einer Öffnung postsynaptischer Kaliumkanäle. Dies resultiert in einer postsynaptischen langsamen Inhibierung. Präsynaptische GABA-B-Rezeptoren hemmen spannungsgesteuerte Calciumkanäle, wodurch die präsynaptische Transmitterausschüttung gehemmt wird ^{23,24}.

Im Rahmen der Ableitung eines EEGs werden exzitatorische und inhibitorische postsynaptische Summationspotentiale erfasst (EPSP, IPSP). Betrachtet man die Zusammensetzung der inhibitorischen postsynaptischen Summationspotentiale, zeigt sich, dass GABA-A-Rezeptoren zu einer kurzanhaltenden, frühen Komponente der IPSP führen, während GABA-B-Rezeptoren zu einer langanhaltenden, späten Komponente führen ²⁵. Diese späte Komponente des IPSP entsteht durch eine Hyperpolarisation des postsynaptischen Neurons, welche über die Aktivierung von postsynaptischen Kaliumkanälen bei der Bindung von GABA an GABA-B-Rezeptoren zustande kommt. Seinen Höchstwert erreicht dieses späte IPSP zwischen 50-250 ms ²⁶.

2.5.1 GABA-B-Rezeptor und Angst

Positive-GABA-B-Modulatoren könnten in Zukunft eine neue Gruppe angstlösender Medikamente bilden und sind bereits Gegenstand der Forschung. Sie erhöhen die Potenz von GABA an seinem Rezeptor, ohne die unerwünschten Arzneimittelwirkungen eines klassischen Agonisten wie Baclofen zu haben. In Experimenten mit GABA-B1-Knockout Mäusen zeigte sich, dass diese Mäuse ein ängstlicheres Verhalten haben als Wildtyp-Mäuse. Zudem verringerte die Gabe eines positiven Modulators des GABA-B-Rezeptors das ängstliche

Verhalten der Mäuse allgemein ²⁷. Dies kann als Hinweis auf den Einfluss der Aktivität der GABA-B-Rezeptoren bei dem Empfinden von Angst sowie bei der Pathophysiologie von Angststörungen gedeutet werden. In einer weiteren Studie, die sich mit dem Zusammenhang von ängstlichem Verhalten bei Mäusen und GABA-B-Rezeptoren beschäftigt, ergaben sich Hinweise darauf, dass die spezifische GABA-B1-Unterform des Rezeptors bei konditionierter Angst eine Rolle spielt, aber nicht bei unkonditionierter Angst. Inhaltlich könnte man daher schlussfolgern, dass GABA-B-Rezeptoren vor allem dann einen Einfluss auf Angst haben, wenn die Angst mit einer starken kognitiven Komponente vergesellschaftet ist ²⁸.

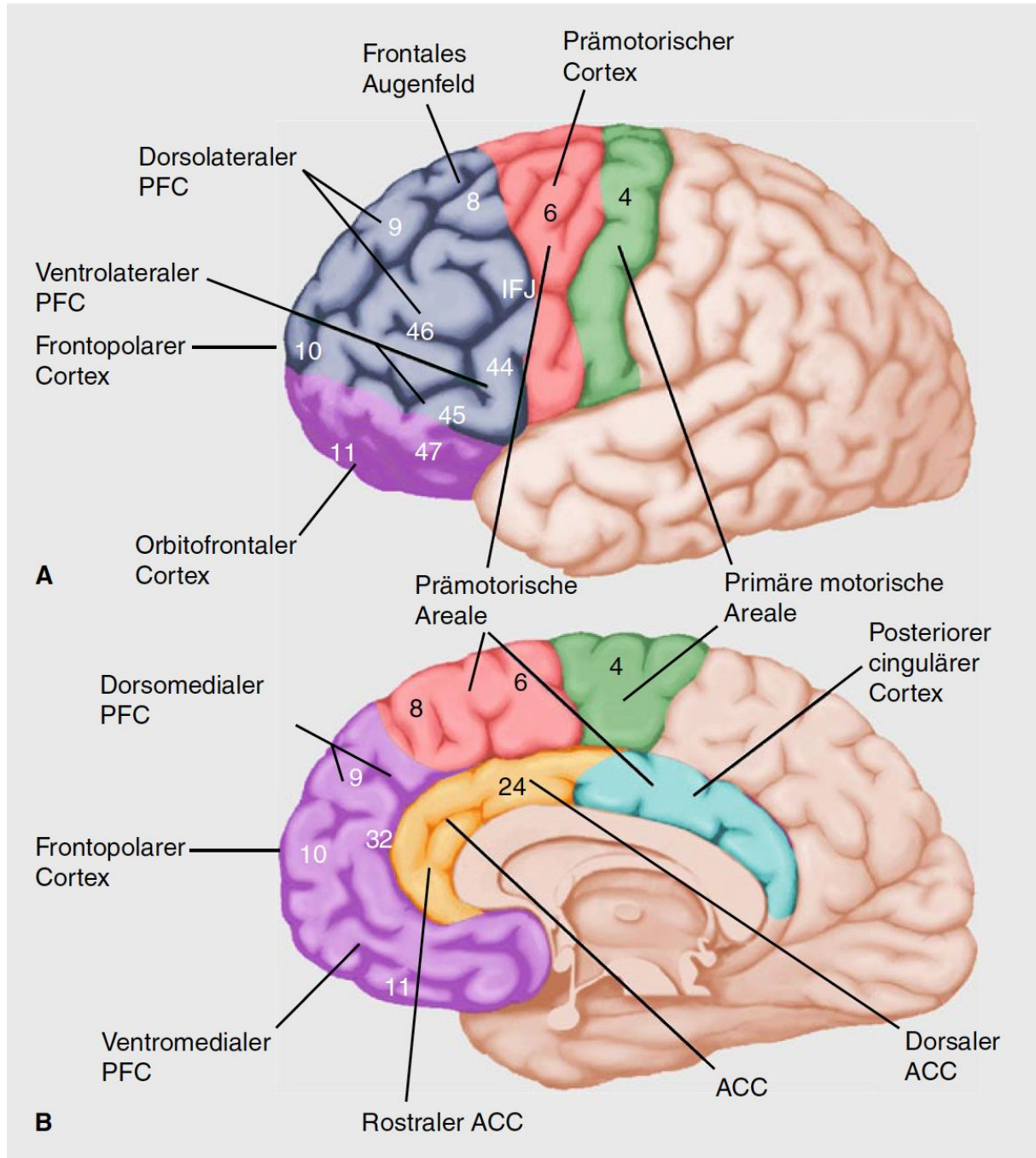
In einer Übersichtsarbeit von Cryan und Kaupmann fassen die Autoren verschiedene genetische und pharmakologische Studienergebnisse zusammen, die auf eine Rolle von GABA-B-Rezeptoren in ängstlichem Verhalten von Tieren hinweisen ²². Hierbei stellen die beiden Forscher allerdings auch fest, dass die Mechanismen, die dem Einfluss von GABA-B-Rezeptoraktivität auf das ängstliche Verhalten zugrunde liegen, noch nicht ausreichend verstanden sind.

2.6 Der DLPFC

Die Großhirnrinde oder auch der Cortex cerebri des Menschen ist eine aus sechs Lagen bestehende, nervenzellreiche Schicht. Sie ist Teil des Telencephalons, welches noch durch das unter dem Kortex liegende Mark sowie verschiedener Nuclei vervollständigt wird. Der Cortex cerebri wird in Bezug auf seine späte phylogenetische Entwicklung auch Neokortex genannt. Die Gliederung der Großhirnrinde kann anhand verschiedener Aspekte vollzogen werden. Makroskopisch werden die Strukturen des Kortex anhand von Gyri und Sulci unterteilt und benannt. Diese Einteilung ist nützlich, um Frontal-, Parietal-, Temporal- und Okzipitallappen voneinander zu unterscheiden. Die Grenzen zwischen den Lobi werden von großen Sulci gebildet, die über verschiedene Individuen hinweg vorhanden sind. Eine feine Einteilung des Kortex anhand von Gyri und Sulci ist jedoch problematisch, da es eine hohe interindividuelle Variabilität bezüglich der Gyri und Sulci gibt ^{29,30}. Aber auch eine Einteilung anhand von Unterschieden in der Zellarchitektur verschiedener Bereiche des Neokortex kann erfolgen. Eine der wohl bekanntesten dieser Einteilungen erfolgte durch Korbinian Brodmann. Dieser teilte den Kortex auf Grundlage von mikroskopischen Unterschieden der dort vorliegenden Zellen in verschiedene Bereiche ein und ordnete diesen Bereichen Nummern zu ³¹. Es zeigt sich, dass in vielen Fällen eine funktionelle Zuordnung von Brodmann-Arealen möglich ist, sodass die Einteilung nach Brodmann auch heute noch genutzt wird ³². Der funktionelle kortikale Bereich, auf den im Rahmen der hier beschriebenen Arbeit fokussiert wird, ist der dorsolaterale Präfrontale Kortex (DLPFC). Der dorsolaterale Präfrontalkortex ist ein Teil des Frontallappens, genauer gesagt des Präfrontalkortex und entspricht den Brodmann-Arealen 9 und 46 ^{33,34}. Die topografische Zuordnung der DLPFC sowie die Zuordnung der Brodmann-Areale in diesem Bereich des Kortex sind in Abbildung 1 dargestellt.

Abbildung 1

Teilregionen des Frontalhirns



Anmerkungen. Ansicht von lateral (A) sowie von medial (B). Die Zahlen geben die Areale nach Brodmann an ^{35,36}.

Dem Präfrontalkortex werden Funktionen zugeschrieben, die für die kognitive Kontrolle verschiedener Prozesse, die Flexibilität dieser Prozesse sowie für willentliche Handlungen eine wesentliche Grundlage bilden. Um diese Prozesse vollziehen zu können, hat der PFC

zuständig. Wenn man davon ausgeht, dass bei Vorliegen einer Spezifischen Phobie ein bestimmter Stimulus, beispielsweise eine Spinne, als gefährlich eingeschätzt wird und somit zu einer starken Angstreaktion der Person mit dieser spezifischen Angst führt, so ist anzunehmen, dass der DLPFC bei diesem Prozess eine Rolle spielt. Es konnte bereits gezeigt werden, dass Konfrontationstherapien neuronale Effekte in verschiedenen Präfrontalregionen haben, wenngleich die Änderungen in der Aktivierung dieser Regionen nicht in allen Studien einheitlich war³⁹. In einer Studie, die funktionelle Magnetresonanztomographie zur Darstellung von Aktivität im Kortex nutzte, zeigten Patienten mit Spinnenphobie bei der Betrachtung von Videosequenzen mit Spinnen eine erhöhte Aktivität im rechten DLPFC im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden. Nachdem die Patienten eine kognitive Verhaltenstherapie durchgeführt hatten, war die Aktivität in diesem Areal unter den gleichen Bedingungen geringer⁴⁰. Dies unterstreicht die Bedeutung des DLPFC in der Verarbeitung angstbesetzter Stimuli. In einer Studie von Schienle und Kollegen (2013) untersuchten die Forschenden mittels funktioneller und struktureller Bildgebung die Beteiligung von Hirnregionen bei der Präsentation angstbesetzter Stimuli und verglichen sowohl gesunde Probanden mit Probanden, die an einer Spezifischen Phobie erkrankt waren. Außerdem verglichen sie männliche und weibliche Probanden. In der funktionellen Bildgebung zeigte sich bei Männern eine Hyperaktivität des DLPFC. Diese Hyperaktivität korrelierte negativ mit der Schwere der Symptome sowie dem Level des Arousal⁴¹.

Der DLPFC zeigt sich auch bei Untersuchungen zu anderen Angststörungen sowie bei Studien zum neuronalen Netzwerk von Angst bei gesunden Probanden als relevante Struktur. Dieser Bereich des Kortex spielt offensichtlich eine wichtige Rolle in der Verarbeitung von Angst, angstbesetzten Stimuli und Emotionen. Eine Studie mit gesunden, nicht-phobischen Probanden untersuchte, welche Gehirnareale bei der Antizipation aversiver visueller Stimuli aktiviert werden. Hierbei zeigte sich eine Aktivierung von Insel, DLPFC und parahippocampalen Gyrus⁴². Die Antizipation von Angst führte auch in einer Studie von Schunck und Kollegen zu einer Aktivierung u.a. des rechten DLPFC⁴³. Bei Patienten mit Generalisierter Angststörung zeigte sich im Rahmen einer Studie mittels MR-Spektroskopie ein erhöhter Quotient aus N-Acetylaspartat und Gesamt-Kreatin im rechten DLPFC im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden. Dieser Quotient gilt als Marker für neuronale Integrität und Funktionalität⁴⁴. In einer PET-basierten Studie mit Patienten, die an Sozialer Phobie leiden, wurde der zerebrale Blutfluss während der antizipierten Angst vor öffentlichem Sprechen gemessen. Es zeigte sich eine verstärkte Durchblutung im rechten DLPFC, linkem inferiorem Temporalkortex und im linken Hippocampus-Amygdala-Komplex⁴⁵. Diese Ergebnisse, wenngleich aus sehr unterschiedlichen Studien entstammend, geben Hinweise auf die Bedeutsamkeit des DLPFC bei der neuronalen Verarbeitung und Entstehung von Angst.

In einer Übersichtsarbeit von Engel und Kollegen wird ein Überblick über bildgebende Studien präsentiert, in denen das neuronale Netzwerk von Angst untersucht wurde ⁴⁶. Die Schlussfolgerung der Autoren lautet, dass Angststörungen bei Menschen zu einem gewissen Anteil durch den Einfluss präfrontaler kortikaler Areale verursacht werden. Bei Konfrontation mit neuen oder angstbesetzten Stimuli kommt es zu einer Aktivierung der Amygdala. Hat eine Person jedoch die Erfahrung gemacht, dass sie mit diesem Stimulus umgehen kann oder dass der Reiz keine Relevanz hat, so werden präfrontale Areale aktiviert. Durch diese Verarbeitung und Aktivierung präfrontaler Areale wiederum kann die Aktivität im Bereich der Amygdala gehemmt werden. Kommt eine Person im Rahmen ihrer kognitiven Verarbeitung jedoch zu dem Schluss, dass sie nicht mit dem Stimulus umgehen kann, so bleibt die Amygdala aktiv und die Person empfindet Angst. Engel und Kollegen ziehen aus den von ihnen zusammengetragenen Studien zudem den Schluss, dass es einen Unterschied zwischen zwei Arten von Angststörungen gibt. Hier unterscheiden die Autoren solche Angststörungen, die von starker Angst und Panik geprägt sind, wie die Panikstörung oder Spezifische Phobien, von Angststörungen, die stärker von Sorgen und Grübeln geprägt sind, wie die Generalisierte Angststörung und die Soziale Phobie. Während von Panik geprägte Angststörungen durch eine Hypoaktivität bestimmter präfrontaler Areale geprägt seien, so seien Angststörungen, die von Sorgen geprägt sind, durch eine Hyperaktivität präfrontaler Areale gekennzeichnet. Dass präfrontale Hirnareale wie der DLPFC eine Rolle im neuronalen Netzwerk der Angst spielen, scheint unstrittig zu sein. Es bleibt jedoch von Interesse und somit Thema für zukünftige Forschung, wie sich der Einfluss des DLPFC bei unterschiedlichen Arten von Ängsten und bei verschiedenen Angststörungen gestaltet. In der Herausarbeitung von diesen Unterschieden liegt die Möglichkeit für ein vertieftes Verständnis von pathologischer Angst und somit ein Angriffspunkt in der Behandlung von Angststörungen.

2.6.2 DLPFC und Aufmerksamkeitsprozesse

Wie bereits beschrieben, ist der DLPFC ein Teil des neuronalen Angstnetzwerkes. Hierbei scheint vor allem die Beurteilung von Stimuli als angstausslösend oder nicht-angstausslösend, sowie die Einordnung der Relevanz dieser Stimuli eine Aufgabe des DLPFC zu sein. Klahn und Kollegen konnten zeigen, dass die neuronale Aktivität im rechten DLPFC mit dem Grad der Unvorhersehbarkeit einer möglichen Bedrohung steigt, und zwar unabhängig davon, ob eine Person an einer Panikstörung, einer spezifischen Phobie oder an keiner psychiatrischen Erkrankung leidet ⁴⁷. Die Autoren deuteten dieses Ergebnis ihrer Studie als Hinweis darauf, dass bei einem unvorhergesehenen Stimulus mehr Aufmerksamkeitsprozesse von Nöten sind, um diesen Stimulus kognitiv zu verarbeiten. Hierdurch wird die Rolle des DLPFC in der Verarbeitung von möglicherweise bedrohlichen Reizen und im Umgang mit solchen Reizen im Rahmen von Coping-Strategien verdeutlicht. Für diese Funktion ist die Beteiligung des DLPFC an Arbeitsgedächtnisleistungen ebenfalls von Bedeutung. Bei der Bewältigung von

sogenannten N-back Tasks zeigt sich in einer Meta-Analyse, dass in allen dort untersuchten Studien eine bilaterale Aktivierung des DLPFC stattgefunden hat ³³. Um N-back Tasks erfolgreich bewältigen zu können, müssen die Probanden entscheidende Prozesse des Arbeitsgedächtnisses nutzen und abrufen können. Zu diesen Prozessen zählen die fortlaufende Beobachtung der präsentierten Stimuli, die Aktualisierung und fortlaufende Speicherung der Stimuli sowie der Abruf von bereits gemerkten Informationen. Das Ergebnis der genannten Meta-Analyse unterstreicht somit die Rolle des DLPFC als zentralen Bestandteil in der Verarbeitung von Stimuli sowie in der Integration und Verarbeitung von Prozessen des Arbeitsgedächtnisses.

2.7 Angst, Aufmerksamkeit und das Arbeitsgedächtnis

Bei den ablaufenden Prozessen zur Lenkung von Aufmerksamkeit sowie zur Nutzung des Arbeitsgedächtnisses spielen unterschiedliche, jedoch schwer voneinander zu trennende, Komponenten eine Rolle. Die Leistung beim Bearbeiten einer Arbeitsgedächtnisaufgabe hängt sowohl von der Kognition, der Emotion als auch der Motivation der Person ab. Unterschiedliche Einflüsse in diesen Bereichen beeinflussen das Ergebnis bzw. die Leistung der Person in die eine oder andere Richtung. Die Hirnregionen und Netzwerke, die für die Prozesse der Kognition, Emotion und Motivation als verantwortlich identifiziert worden sind, finden sich in überlappenden Bereichen des Gehirns. Diese Bereiche stehen zudem in neuronalen Netzwerken miteinander in Verbindung, was die wechselseitige Modulation von Kognition, Emotion und Motivation unterstreicht. Zu diesen Bereichen gehören der Präfrontale Kortex, das Cingulum, die Insel, die Amygdala, das Striatum, der Hypothalamus, der Hippocampus sowie parietale Regionen ⁴⁸.

In vielen verschiedenen Forschungsansätzen wurde und wird nach kognitiven Faktoren gesucht, die die Entstehung oder Aufrechterhaltung von Ängsten begünstigen. Ähnlich wie bei der Therapie von Depressionen nach Beck, bei der dysfunktionale Kognitionen mit Hilfe von kognitiver Therapie versucht werden umzustrukturieren, wird so nach einem Ansatz für therapeutische Strategien bei Angststörungen gesucht ⁴⁹. Im Zusammenhang mit Angst geht man davon aus, dass es einen Aufmerksamkeits-Bias gibt. Dieser zeigt sich in einer Metaanalyse sowohl bei Personen mit hoher, nicht-klinischer Ängstlichkeit, als auch bei Personen mit Angststörungen. Es handelt sich um einen Bias bei dem die Aufmerksamkeit schnell auf angstbesetzte Stimuli gelenkt wird und die Loslösung von diesen Reizen schwerfällt. Dies führt dazu, dass die genannten Personengruppen angstbesetzten Stimuli in ihrem Umfeld ihre verstärkte Aufmerksamkeit schenken ⁵⁰. Ein weiterer Bias bei Angststörungen zeigt sich im Zusammenhang mit der Interpretation von Stimuli. Erscheint ein Reiz mehrdeutig, wird dieser von Personen mit einer Angststörung eher als gefährlich, beängstigend und allgemein negativ interpretiert ⁵¹. Es scheint plausibel, dass diese Verzerrungen in der Wahrnehmung und Interpretation der Umwelt die Entstehung von

pathologischer Angst begünstigen können. Umgekehrt zeigen Personen mit gering ausgeprägter Trait-Angst die Tendenz, zweideutige Situationen eher als positiv bzw. nicht-bedrohlich zu interpretieren, insbesondere wenn es sich um eine soziale Situation handelt. Dieser Interpretations-Bias führt bei Personen mit gering ausgeprägter Ängstlichkeit dazu, dass sie weniger Situationen als beängstigend erleben ⁵².

Bildgebende Studien zur Untersuchung der Frage, welche Hirnareale an der Aufmerksamkeitskontrolle in der Verarbeitung emotionaler Stimuli beteiligt sind, konnten zeigen, dass der DLPFC eine zentrale Rolle in diesem Prozess einnimmt ^{48,53,54}. Zudem wurde gezeigt, dass im Fall von Angststörungen eine Dysfunktion im Bereich des DLPFC vorliegt, die es den Betroffenen erschwert, sich von den angstauslösenden Stimuli zu lösen oder diese zu ignorieren ⁵⁵. Der präfrontale Kortex ist außerdem aktiv, wenn gesunde Probanden emotionsregulierende Strategien anwenden, um mit negativen Informationen umzugehen. Probanden mit Sozialer Phobie zeigen hierbei eine verminderte Aktivität im Bereich des PFC, wenn sie sozial-beängstigenden Stimuli ausgesetzt sind ⁵⁶. Diese Ergebnisse können als Hinweis auf die Mitwirkung des DLPFC bei der neuronalen Verarbeitung emotionaler Stimuli verstanden werden.

Neben den genannten Komponenten, Emotion, Motivation und Kognition, sind auch exekutive Funktionen ein Ansatzpunkt für die Forschung zur Pathophysiologie von Angststörungen. Exekutive Funktionen sind verschiedene Fähigkeiten, die das Verhalten einer Person hin zum Erreichen eines Ziels steuern, insbesondere in unbekanntem Situationen ⁵⁷. Unter exekutiven Funktionen werden verschiedene Aspekte verstanden, zu denen Planung, Organisation, Strategiewechsel, Unterdrückung irrelevanter Information, Kategorisierung sowie Informationsverarbeitung mittels des Arbeitsgedächtnisses gehören. Es handelt sich also um eine große Spannbreite von Fertigkeiten. Die neuronalen Grundlagen dieser Exekutivfunktionen sind noch nicht hinreichend geklärt. Es herrscht jedoch ein Konsens darüber, dass das Frontalhirn eine zentrale Rolle spielt, da Läsionen in diesem Bereich zu einer Einschränkung in der Leistung bei Exekutivfunktionen führen. Auf der Grundlage funktioneller Bildgebungsstudien wurde die Beteiligung des DLPFC an der Durchführung von Exekutivfunktionen gezeigt. Unterschiedliche Regionen des DLPFC werden für verschiedene Aspekte von Exekutivfunktionen verantwortlich gemacht ^{48,57}. Bei der Durchführung von Arbeitsgedächtnisaufgaben, einem bereits genannten Aspekt von Exekutivfunktionen, zeigt sich in einer Meta-Analyse zu PET- und fMRI-gestützten Studien der DLPFC ebenfalls aktiv ⁵⁸. Die Verarbeitung von Stimuli im Bereich des Arbeitsgedächtnisses und die Güte dieser Verarbeitung zeigt sich in einer TMS-EEG-Studie von Rogasch und Kollegen ⁵⁹ abhängig von den GABA-B-Rezeptor vermittelten hemmenden Einflüssen verschiedener Prozesse im Bereich des DLPFC. Folglich ist der DLPFC vermutlich an der Aufrechterhaltung aufgabenrelevanter Informationen und an der aufgabenabhängigen Top-down-Modulation

beteiligt. Entsprechend der sensorischen Rekrutierungshypothese werden im PFC nicht die sensorischen Informationen selbst, sondern abstrakte Repräsentationen der Aufgabe aktiv gehalten. Der PFC moduliert die neuronale Verarbeitung der aufgabenrelevanten Informationen „top down“, sodass sie mit einer hohen Priorität in posterioren Hirnregionen verarbeitet werden^{35,60}. Diese zielgerichtete Top-down-Modulation führt somit zu einer inneren Fokussierung auf die jeweiligen aufgabenrelevanten Reize⁶¹. Eine rTMS-Studie konnte einen kausalen Zusammenhang zwischen dem lateralen PFC und der Top-down-Modulation bei der Bewältigung einer Arbeitsgedächtnisaufgabe zeigen. Für die Absolvierung der durchgeführten Aufgabe war die selektive Aufmerksamkeit auf relevante Stimuli von Bedeutung. Mithilfe der rTMS wurde die Funktion des PFC zeitweise gestört. Dies führte zu einer Beeinträchtigung bei der Aufrechterhaltung der relevanten Information. Zudem wurde in den abgeleiteten ereigniskorrelierten Potentialen über dem visuellen Kortex eine Komponente identifiziert, die die Top-down-Modulation widerspiegelt und deren Verminderung mit einer Verschlechterung in der Leistung des Arbeitsgedächtnisses einherging⁶².

Neben Verzerrungen bei Aufmerksamkeitsprozessen können auch veränderte Prozesse des Arbeitsgedächtnisses zur Entstehung und Aufrechterhaltung von Angststörungen beitragen. In Studien hierzu zeigen sich teilweise jedoch widersprüchliche Ergebnisse. Sehr ängstliche Probanden zeigten beispielsweise eine verstärkte DLPFC-Aktivität, während sie eine Arbeitsgedächtnisaufgabe absolvierten. Ursächlich könnte die Anwendung von Kompensationsstrategien sein, mit deren Hilfe Arbeitsgedächtnisaufgaben insgesamt zwar etwas langsamer, aber im Ergebnis ähnlich gut bewältigt werden wie von wenig ängstlichen Probanden⁶³. Inkonsistent dazu zeigte sich in einer Studie eine Assoziation von stark ausgeprägter Trait-Angst mit einer verminderten Rekrutierung des DLPFC bei der Modulation von Aufmerksamkeitsprozessen⁶⁴. Eine mögliche Erklärung dieses Ergebnisses kann eine Dysfunktion des DLPFC sein, durch die beispielsweise die Unterdrückung angstbesetzter Stimuli im Alltag nicht ausreichend gelingt. Auch bei klinischen Studien gibt es Hinweise auf eine gestörte Funktion des DLPFC im Rahmen von Arbeitsgedächtnisprozessen. So zeigen Angstpatienten eine verminderte DLPFC-Aktivität bei der Bewältigung von Arbeitsgedächtnisaufgaben, und zwar sowohl in einer Sicherheitsbedingung als auch in einer Angst- bzw. Gefahrenbedingung⁶⁵. Aufgrund der Widersprüchlichkeit einiger Studienergebnisse bleibt die genaue Pathophysiologie von Störungen im Arbeitsgedächtnis und deren Einfluss auf Angststörungen noch unklar.

Zu der spezifischen Frage, wie sich Prozesse von Emotionen und Arbeitsgedächtnis auf neuronale Aktivität auswirken, wenn eine Information über einen gewissen Zeitraum aufrechterhalten werden muss, gibt es bislang relativ wenige Studien. Hierbei ist unklar, ob die Leistung des Arbeitsgedächtnisses gesteigert oder gemindert wird, wenn Teile des emotionsverarbeitenden Netzwerkes aktiviert werden. Es ist möglich, dass die Amygdala und

der präfrontale Kortex zu einer gegenseitigen Beeinflussung ihrer Funktionalität führen. Wie sich diese genau gestaltet, bleibt bislang noch offen ⁵⁴.

Insgesamt kann davon ausgegangen werden, dass der DLPFC eine zentrale Rolle in der Verarbeitung von Reizen aus der Umwelt spielt. Sowohl Aufmerksamkeit, Arbeitsgedächtnis als auch die Interpretation von Reizen werden durch Prozesse im DLPFC moduliert. Veränderungen in der Aktivität des DLPFC scheinen mit Ängsten und Angststörungen assoziiert zu sein, wenngleich noch unklar ist, in welchem Ausmaß.

2.8 Neuromodulation durch TMS

Die transkranielle Magnetstimulation bietet eine nicht-invasive Methode der Hirnstimulation. Hierbei wird ein magnetisches Feld erzeugt, um einen kurzen elektrischen Impuls auf kortikale Hirnregionen zu übertragen und dort Neuronen zu stimulieren ⁶⁶. Der Nutzen von transkranieller Magnetstimulation in der Behandlung psychiatrischer Erkrankungen ist Gegenstand aktueller Forschung. Nachdem TMS zunächst insbesondere zur Therapie von Depressionen genutzt und untersucht wurde, gibt es in den vergangenen Jahren eine vermehrte Anwendung von TMS bei Angststörungen. Aber auch Grundlagenforschung unter Anwendung von transkranieller Magnetstimulation erbrachte interessante Ergebnisse für eine therapeutische Anwendung von TMS sowie für ein erweitertes Verständnis der neuronalen Prozesse bei dem Erleben von Angst.

Die aktivierende Stimulation des rechten DLPFC mittels repetitiver TMS (rTMS) führt bei gesunden Probanden zu einer gesteigerten Empfindung von Angst ⁶⁷. Konsistent zu diesem Ergebnis, bewirkt eine hemmende rTMS des rechten DLPFC im Rahmen einer therapeutischen Studie mit Depressionskranken eine verringerte Angst der Studienteilnehmer ⁶⁸. Die repetitive, hochfrequente transkranielle Magnetstimulation des rechten DLPFC als therapeutische Methode bei Posttraumatischer Belastungsstörung und Panikstörung zeigt in Studien und Fallberichten auch eine Reduktion von Angstsymptomen. Insgesamt gibt es jedoch bislang wenige klinisch-kontrollierte Studien, die die Wirkung der TMS bei verschiedenen Angststörungen untersuchen. Einige Studien zeigen zwar einen signifikanten Effekt, dieser ist teilweise jedoch gering oder nur von kurzer Dauer ⁶⁹. Vicario und Kollegen betrachteten im Rahmen einer systematischen Übersichtsarbeit verschiedene Studien und Fallberichte zu nicht-invasiver Hirnstimulation in der Behandlung von Angststörungen. Hierbei schlossen die Autoren sowohl die Anwendung einer exzitatorischen Stimulation des linken DLPFC als auch die Applikation einer inhibitorischen Stimulation des rechten DLPFC mit ein. Beide Verfahren zeigten eine Reduktion von Angstsymptomen ⁷⁰. Diese Ergebnisse deuten bereits an, dass die therapeutische Anwendung von rTMS bei Angststörungen in Zukunft eine Reduktion der Angstsymptome und damit einhergehend einen Gewinn an Lebensqualität für die Patientin bedeuten könnte. Das Potential der Neuromodulation mittels TMS ist vorhanden. Die Entfaltung dieses Potentials ist jedoch eng geknüpft an einen weiteren Erkenntnisgewinn

zu den im DLPFC ablaufenden Prozessen bei Angststörungen im Vergleich zu den dort stattfindenden Prozessen bei Personen ohne klinisch relevante Angst. Erst ein vertieftes Verständnis dieser Prozesse ermöglicht den Versuch einer therapeutischen Beeinflussung mittels TMS als ein Verfahren nicht-invasiver Hirnstimulation in der Behandlung von Angststörungen.

2.9 TMS-EEG

Um die angenommene Dysbalance des Kortex besser verstehen zu können, ist das Ziel dieser Arbeit, die kortikale Inhibition im Bereich des DLPFC mittels einer Kombination aus transkranieller Magnetstimulation (TMS) und Elektroenzephalographie (EEG) näher zu untersuchen.

Das Elektroenzephalogramm (EEG) ist eine weit verbreitete und häufig genutzte Methode, um die elektrische Aktivität kortikaler Neurone nicht-invasiv zu messen. Die Ableitung eines EEGs ermöglicht die Untersuchung spontaner sowie evozierter Hirnaktivität ⁷¹. Die transkranielle Magnetstimulation ermöglicht, wie bereits erwähnt, eine nicht-invasive Hirnstimulation durch Erzeugung eines magnetischen Feldes. Mit diesem wird ein kurzer elektrischer Impuls auf kortikale Hirnregionen appliziert. Dieser Impuls stimuliert sodann lokal die darunter liegenden Neuronen ⁶⁶. Kombiniert man die Anwendung von TMS und EEG miteinander, ermöglicht dies die Untersuchung verschiedener lokaler oberflächlicher Hirnregionen sowie von intrakortikalen neuronalen Verbindungen. ⁷². Außerdem lassen sich mittels TMS-EEG die Ausbreitung elektrischer Signale über den Kortex hinweg untersuchen, sowie verschiedene Arten oszillierender Gehirnaktivität ⁷³.

Die Kombination aus TMS und EEG ermöglicht die unmittelbare Untersuchung von Eigenschaften kortikaler Netzwerke wie beispielsweise der Exzitabilität. Es wird angenommen, dass die mittels EEG an der Kopfhaut abgeleitete elektrische Aktivität den postsynaptischen Summationspotentiale der darunterliegenden pyramidalen Neuronen entspricht. Diese Summation ergibt sich aus exzitatorischen und inhibitorischen postsynaptischen Potentialen (EPSPs, IPSPs) ⁷⁴. Somit ermöglicht die Ableitung eines EEGs während der Stimulation mittels TMS die direkte Messung der kortikalen TMS-evozierten Potentiale. Die TMS selbst führt zu einer simultanen Aktivierung zahlreicher hemmender sowie erregender Neurone im stimulierten Kortex. Die kortikale Antwort auf den TMS-Puls zeigt sich abhängig sowohl von den Eigenschaften der stimulierten Neurone als auch von der synaptischen Verbindung dieser Neurone mit anderen kortikalen und subkortikalen Regionen des Gehirns ⁷⁵.

Die Kombination aus TMS und Elektroenzephalogramm (EEG) ist zudem eine nebenwirkungsarme, nicht-invasive Methode, die auch wiederholt bei Kindern und Jugendlichen Anwendung gefunden hat ^{76,77}. Diese Vorteile und wesentlichen Sicherheitsaspekte ermöglichen die breite Nutzung der Methode in bereits vorhandener wie

auch zukünftiger Forschung. Eine therapeutische Anwendung von TMS-EEG bei unterschiedlichen Erkrankungen ist aufgrund der genannten Vorteile ebenfalls gut umsetzbar. Die Applikation eines TMS-Pulses im Rahmen eines Einzelpuls-Paradigmas führt zu einer elektrophysiologischen Antwort der Neurone. Diese Antwort lässt sich mittels EEG als ein TMS-evoziertes Potential (TEP) ableiten, welches sich wellenförmig zeigt⁷⁸. TEPs sind durch den TMS-Puls ausgelöste Verschiebungen der Balance zwischen Hemmung und Erregung in kortikalen Verbindungen⁷⁵. Hierbei sind TEPs gut reproduzierbar und sensitiv gegenüber Änderungen der Stimulationsparameter, wie beispielsweise der Stimulationsintensität^{79,80}. Dadurch lassen sie sich gut über verschiedene Studien hinweg vergleichen. Durch diese Eigenschaften ist die Anwendung von TEPs außerdem in interventionellen Studien und bei einer intraindividuellen Untersuchung über einen längeren Zeitraum möglich.

2.9.1 TMS-EEG und GABA-B-Rezeptoraktivität

Bei der Anwendung von TMS-EEG ist die zugrundeliegende neuronale Ursache der abgeleiteten Potentiale für die Übertragung der Ergebnisse auf theoretische Überlegungen, praktische Konsequenzen und mögliche Therapien essenziell. In dieser Studie soll der Einfluss von GABA-B-Rezeptoren untersucht werden. Um die Zusammenhänge zwischen den abgeleiteten Signalen im EEG oder EMG und den für diese Signale verantwortlichen neuronalen Mechanismen herstellen zu können, werden im Folgenden einige Prinzipien der TMS erläutert und ihr Bezug zu neuronalen Mechanismen hergestellt.

Die Applikation von TMS-Pulsen kann als Einzel- oder Doppelpulsparadigma erfolgen. Bei Doppelpulsparadigmen (paired pulse TMS, ppTMS) werden zwei Impulse appliziert, um die intrakortikale inhibitorische und facilitatorische Balance zu untersuchen. Zunächst erfolgt ein konditionierender Stimulus (CS), dem ein Teststimulus (TS) folgt. Je nach Länge des Intervalls zwischen den beiden Impulsen wirkt die Doppelpulsfolge exzitatorisch oder inhibitorisch. Die sogenannte kurze intrakortikale Inhibition (short-interval intracortical inhibition, SICI) kann beobachtet werden, wenn ein überschwelliger TS auf einem unterschwelligen CS in einem Interstimulusintervall (ISI) von 1-5 ms folgt. Die intrakortikale Facilitation (ICF), also eine exzitatorische Wirkung, tritt bei einem ISI von 8-30 ms auf^{81,82}. Die sogenannte lange intrakortikale Inhibition (long-interval Intracortical inhibition, LICI) kann erzeugt werden, wenn ein überschwelliger CS vor einem überschwelligem TS bei einem ISI von 50-200 ms appliziert wird^{83,84}.

Pharmakologische Studien haben gezeigt, dass die SICI die GABA-A vermittelte Inhibition widerspiegelt, während die LICI durch GABA-B-Rezeptoren vermittelt wird^{85,86}. Die Gabe von Baclofen, einem spezifischem GABA-B-Rezeptor-Agonisten, führt zu einer signifikanten Steigerung der LICI und ebenso zu einer signifikanten Minderung der SICI. Hierbei konnte jedoch keine Korrelation der individuellen Steigerung der LICI und der Minderung der SICI gefunden werden. Eine mögliche Erklärung für diese Unabhängigkeit ist, dass es sich um

unterschiedliche, durch GABA-B-Rezeptoren modulierte Prozesse handelt, die zu den jeweiligen Veränderungen führen. Man geht davon aus, dass die Steigerung der LICI durch ein gesteigertes IPSP aufgrund der Modulation von GABA-B-Rezeptoren zu erklären ist. Die Reduktion der SICI wird durch die präsynaptische Auto-Inhibition hemmender Interneurone erklärt, welche ebenfalls durch GABA-B-Rezeptoren vermittelt wird. Durch sie wird die Ausschüttung von GABA in den synaptischen Spalt reduziert ⁸⁵. Die ICF ist mit der glutamatergen Neurotransmission assoziiert ⁸⁷.

Die sogenannte Cortical Silent Period (CSP) bezieht sich auf die Unterbrechung einer Muskelkontraktion durch TMS des kontralateralen Motorkortex. Die Stimulation des Motorkortex führt kontralateral zu einer Muskelkontraktion in der Hand. Nach dieser Kontraktion zeigt sich eine Unterdrückung im EMG-Signal, die 100-300 ms andauert. Der frühe Anteil dieses Signals kommt durch spinale hemmende Mechanismen zustande, der Anteil ab etwa 50 ms ist auf langanhaltende Inhibition aus dem Motorcortex zurückzuführen. Die CSP spiegelt also einen hemmenden Prozess im System der motorischen Bahnen wider ⁸⁸. Ein Anteil in den IPSPs des EEGs ist durch GABA-B-Rezeptor-Aktivität zu erklären. Dieser zeigt sich in TMS-Studien in einer Verlängerung der Cortical Silent Period (CSP). Die Gabe von Tiagabine, einem Medikament, das die Aufnahme von GABA aus dem synaptischen Spalt verhindert und somit zu einer Erhöhung der GABA-Konzentration führt, verursacht neben einer Verlängerung der durch GABA-B-Rezeptoren vermittelten Dauer inhibitorischer postsynaptischer Potentiale ebenso eine Erhöhung ihrer Amplituden ⁸⁹.

Bei Einzelpulsparadigmen wird, wie der Name bereits suggeriert, jeweils ein TMS-Puls appliziert. Hierbei können im parallel abgeleiteten EEG sogenannte Ereigniskorrelierte Potentiale (ERPs), genauer gesagt TMS-evozierte Potentiale (TEPs) erfasst werden. TMS-evozierte Potentiale sind wellenförmige Komponenten, die in bestimmten zeitlichen Abständen zum TMS-Puls auftreten. Die Komponenten können negativ oder positiv sein und werden anhand ihrer Latenzen sowie ihrer Polarität (negativ vs. positiv) benannt ⁹⁰.

2.9.2 TMS-evozierte N100

Die Hauptzielgröße dieser Arbeit ist die Amplitude der TMS-evozierten N100. Diese ist eine negative Komponente im EEG, deren Maximum ca. 100 ms nach der Verabreichung eines einzelnen TMS-Pulses auftritt. Sie wird als Maß der kortikalen Inhibition in Folge der TMS betrachtet. Dabei spiegeln die Amplitude und Latenz der N100 neuronale postsynaptische Potentiale, die über GABA-B-Rezeptoren vermittelt werden wider. Die Latenz von Aktivität, die über GABA-B-Rezeptoren moduliert wird, beträgt ebenfalls etwa 100 ms und entspricht somit dem Zeitfenster der N100-Komponente. Daher ist zu vermuten, dass die N100-Komponente auch auf GABA-B-Rezeptor vermittelte Aktivität zurückgeht ^{91,92}.

Ein weiterer Aspekt, der bereits in der Definition der N100 von Bedeutung ist, ist ihr zeitlicher Abstand zu einem bestimmten Ereignis. Bei der Stimulation mittels TMS ist dies die Zeit nach

der Abgabe des TMS-Pulses. Das Zeitfenster, in dem die N100-Komponente typischerweise gesucht wird, liegt zwischen 80-180 ms nach Applikation des TMS-Pulses, wobei die exakte Definition dieses Zeitfenster über Studien hinweg leicht variiert ^{59,93-95}. In einer Studie zur Erfassung der Reliabilität von TMS-evozierten Potentialen lag die Latenz des Peaks der N100 bei Stimulation des DLPFC im Mittel bei 120 ms ⁸⁰.

Die Ableitung der TMS-evozierten N100 kann über verschiedenen kortikalen Regionen stattfinden. Ursprünglich wurde sie über dem primären Motorkortex identifiziert, sie kann aber auch über dem DLPFC abgeleitet werden. Letzteres ist für die Untersuchung von emotionalen Prozessen und Aufmerksamkeitsprozessen von Bedeutung. Die Messung der N100 über dem DLPFC zeigt sich mit wenigen Messfehlern und einer guten Reliabilität, sodass die sachdienliche Anwendung im Rahmen von Studien möglich ist ⁸⁰. Die Erfassung der N100 kann über die Anwendung verschiedener Methoden erfolgen. Wird bereits in der Hypothese die zu untersuchende Aktivität in einer spezifischen Hirnregion erwartet, dann ist die Erfassung über sogenannte Electrodes of interest (EOI) sinnvoll. Die Messung des Peaks sowie der Latenz der N100 als TMS-evoziertes Potential erfolgt hierbei über Elektroden, die a priori definiert werden ⁹⁰. Entsprechend der für die Messmethoden festgelegten Elektroden findet auch die Magnetstimulation an den definierten Elektroden statt. Bei der Stimulation und Ableitung von TEPs im Bereich des DLPFC unter Nutzung des „10-20“-Systems für die Platzierung von Elektroden bei der Anwendung des EEGs, werden die Elektrode F5 für die Untersuchung des linken DLPFC und Elektrode F6 für die Betrachtung des rechten DLPFC gewählt ^{96,97}.

Die Erstbeschreibung TMS-evozierter Potentiale bei Kindern erfolgte im Jahr 2005. Die Autoren konnten Hinweise darauf finden, dass die TMS-evozierte N100 hemmende Prozesse widerspiegelt. Zudem fanden sie eine negative Korrelation zwischen dem Alter der Probanden und der Amplitude der N100. Dies kann als Hinweis darauf gedeutet werden, dass sich die TMS-evozierte N100 im Laufe der Hirnreifung verändert. Sie kann zur Untersuchung von kortikaler Integrität und inhibitorischer Prozesse bei Kindern und Jugendlichen genutzt werden ⁹⁸. Eine Studie zum Thema Aufmerksamkeitsdefizitstörung bei Kindern konnte zeigen, dass die Amplitude der TMS-evozierten N100 des motorischen Kortex in Ruhe bei Kindern mit ADHS signifikant geringer war als bei Kindern ohne ADHS. Daraus wurde geschlossen, dass bei Kindern mit ADHS weniger hemmende Einflüsse auf das motorische System wirken, was zu der motorischen Hyperaktivität dieser Kinder führe. Die Autoren wiesen im Rahmen dessen ebenfalls darauf hin, dass durch TMS evozierte Potentiale als Marker genutzt werden können, um Inhibition im Kortex darzustellen ⁹⁹.

Der bereits beschriebene Zusammenhang der LICl bei Doppelpuls-Paradigmen der TMS-Stimulation mit GABA-B-vermittelter Inhibition zeigt sich in einer Studie von Rogasch und Kollegen analog in einem Zusammenhang der TMS-evozierten N100 nach der Applikation von

Einzelimpulse auf den DLPFC mit eben dieser GABA-ergen Inhibition. Beide Methoden, die Erfassung der LICl und der TMS-evozierten N100 spiegeln komplementär also die über GABA-B-Rezeptoren vermittelte kortikale Inhibition im DLPFC wider ⁵⁹. Die Amplitude der N100 korreliert zudem mit der Dauer der CSP, was ebenfalls auf die Rolle GABA-B-Rezeptor-modulierter Aktivität bei der Entstehung der N100 hindeutet ⁹².

Ergebnisse einer Studie von Du und Kollegen ¹⁰⁰ sprechen zudem dafür, dass die N100 vermutlich nicht nur GABAerg vermittelte Inhibition darstellt, sondern eine Balance zwischen Inhibition über GABA und Exzitation über Glutamat. Es zeigte sich eine signifikante Korrelation des Glutamat-GABA-Quotienten mit der TMS-evozierten N100 bei Stimulation über dem präfrontalen Kortex. Ein größerer Glutamat-GABA-Quotient resultierte in einer größeren (also negativeren) N100. Die N100 korrelierte auch jeweils mit Glutamat und GABA, jedoch in entgegengesetzte Richtungen. Weniger GABA und mehr Glutamat sagten eine größere (negativere) N100 vorher.

Die TMS-evozierte N100 gemessen über dem DLPFC ist aber nicht nur ein Maß für die GABA-B-vermittelte Inhibition. Sie zeigt auch Zusammenhänge mit der Leistung von Personen in Arbeitsgedächtnisaufgaben. So korreliert beispielsweise eine höhere LICl der N100 mit einer besseren Leistung einer Versuchsperson in einer Arbeitsgedächtnisaufgabe. Die Autoren schlossen aus ihren Ergebnissen, dass eine adäquate Hemmung präfrontaler hemmender Verbindungen ein wichtiger Bestandteil von kognitiver Leistung ist ⁵⁹. In einer Studie mit Patienten, die an Morbus Parkinson erkrankt sind, zeigte sich zum einen eine verlängerte Latenz der N100, zum anderen eine geringe Amplituden-Reduktion der N100 als Gewöhnungseffekt bei Parkinson-Patienten im Vergleich zu gesunden Probanden. In dieser Studie wurde zudem eine Korrelation der beiden Veränderungen der N100 mit einer schlechteren Leistung in einer visuellen Arbeitsgedächtnisaufgabe gefunden ¹⁰¹. Die Autoren vermuten eine zugrundeliegende Dysfunktion der fronto-striatalen Bahnen, welche zu einer geringeren Aufmerksamkeits- und Arbeitsgedächtnisleistung führt.

Zusammenfassend spiegelt eine geringere Amplitude der N100 eine reduzierte GABA-B-vermittelte Hemmung wider. Die Reduktion dieser hemmenden Einflüsse im Bereich des DLPFC kann zu veränderten Aufmerksamkeitsprozessen führen, sodass die Fokussierung auf relevante Reize erschwert ist. Dies wiederum kann beispielsweise in einer schlechteren Arbeitsgedächtnisleistung münden oder in einer verstärkten Wahrnehmung einer Situation als beängstigend. Die Erfassung der TMS-evozierten N100 als Maß für kortikale Inhibition vermittelt über den GABA-B-Rezeptor ist somit gut geeignet, um die Fragestellungen dieser Arbeit zu untersuchen.

2.10 Fragestellung und Zielsetzung

Ziel dieser Arbeit ist die Herausarbeitung GABA-B-vermittelter kortikaler Prozesse im Zusammenhang mit Angst als Persönlichkeitsmerkmal sowie bei der Bewältigung einer Arbeitsgedächtnisaufgabe mit non-verbale, Emotionen-abbildenden Stimuli bei jungen gesunden Probanden. Die untersuchte Zielstruktur ist der dorsolaterale Präfrontalkortex, der mit verschiedenen kognitiven und exekutiven Funktionen in Verbindung gebracht wird.

Es wird postuliert, dass bei einer hohen Ausprägung von Angst als Trait, ähnlich wie bei pathologischer Angst, eine Dysfunktionalität im Bereich des Frontalhirns, genauer des dorsolateralen Präfrontalkortex besteht. Als Ursache der Dysfunktionalität wird eine verminderte, über GABA-B-Rezeptoren vermittelte Hemmung angenommen. Es zeigt sich insgesamt eine kortikale Übererregung. Hierdurch haben Personen mit einer stark ausgeprägten Trait-Angst Schwierigkeiten, die Aufmerksamkeit von Angst-besetzten Stimuli zu lenken oder Coping-Strategien im Umgang mit neuen Reizen zu implementieren. Diese Dysfunktionalität spielt bei der Entstehung sowie Aufrechterhaltung von Angststörungen eine zentrale Rolle. Die Operationalisierung der hemmenden Einflüsse über die GABA-B-Rezeptoren wird mittels Messung der TMS-evozierten N100 im zu untersuchenden kortikalen Bereich, dem DLPFC, durchgeführt.

Hypothese 1: Die Amplitude der TMS-evozierten N100 im Bereich des DLPFC ist geringer (also weniger negativ), je größer die Ausprägung von Angst als Trait ist.

Der DLPFC ist ein zentraler Teil des kortikalen Netzwerkes des Arbeitsgedächtnisses. Er ist an der Integration von kognitiven und emotionalen Informationen beteiligt und spielt, wie bereits erwähnt, auch bei Aufmerksamkeitsprozessen eine zentrale Rolle. Bei diesen Prozessen ist der hemmende und modulierende Einfluss von GABA-B-vermittelten postsynaptischen Potentialen von Bedeutung. Es wird davon ausgegangen, dass eine verstärkte Rekrutierung der Areale des DLPFC stattfindet, während eine Arbeitsgedächtnisleistung aufgebracht wird. Die hierbei durchgeführte Arbeitsgedächtnisaufgabe ist eine 1-back Task. Es werden non-verbale Stimuli in Form von Gesichtern mit emotionalen Gesichtsausdrücken genutzt. Die Aktivierung des DLPFC zeigt sich in einer verminderten GABA-B-Rezeptor vermittelten Hemmung. Messbar gemacht wird dieser Prozess mittels N100 als TEP. Ein Unterschied der gemessenen TMS-evozierten N100 im DLPFC zwischen den zwei Experimentalbedingungen, Ruhe und N-back Task, wird angenommen.

Hypothese 2: Während der Durchführung einer Arbeitsgedächtnisaufgabe ist die Amplitude der TMS-evozierten N100 im Bereich des DLPFC reduziert im Vergleich zu der Amplitude in der Ruhe-Bedingung.

3. Material und Methoden

Die durchgeführte Untersuchung ist im Rahmen der Studie „Kortikale Exzitabilität und Angststörungen bei Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen“ der Kinder- und Jugendpsychiatrischen Klinik der Uniklinik Köln durchgeführt worden. Die Eignung zur Teilnahme an der transkraniellen Magnetstimulation wurde über einen TMS-Screening-Fragebogen (siehe Anhang 8.3) erfragt und dokumentiert. Zusätzlich erfolgte eine telefonische Aufklärung zu möglichen Nebenwirkungen der TMS durch einen approbierten Arzt. Die Studie wurde von der lokalen Ethikkommission geprüft und ihre Durchführung durch diese genehmigt (Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln, Deutschland). Die Durchführung erfolgte entsprechend der Standards der Deklaration von Helsinki.

3.1 Probanden und Rekrutierung

Die untersuchte Stichprobe setzt sich aus jungen Erwachsenen im Alter von 18-25 Jahren zusammen, die keine neurologische oder psychiatrische Vorerkrankung haben. Rekrutiert wurden die Probanden über Aushänge an den Einrichtungen der Universität zu Köln, sowie über den E-Mail-Verteiler der Medizinstudierenden der Universität zu Köln. Die erhobene Stichprobe umfasst 26 Personen, von denen drei Personen männlichen Geschlechtes sind. Folgende Ausschlusskriterien wurden vor der Studie definiert:

- IQ < 70
- Epileptische Krampfanfälle bei dem Probanden oder bei Verwandten ersten Grades
- Andere neurologische Krankheitsgeschichte
- Herzschrittmacher und / oder Metallimplantate im Kopfbereich
- Eingeschränkte Sehfähigkeit (trotz Korrektur)
- Einnahme psychoaktiver Substanzen und / oder Medikamente
- Einnahme von Stimulantien am Tag der Untersuchung bzw. bei Retard-Produkten innerhalb der letzten 48 Stunden
- Einnahme von Neuroleptika (innerhalb der letzten 6 Wochen)
- Einnahme von Tranquilizern (in der zurückliegenden Woche)
- Linkshändigkeit

Die Händigkeit der Teilnehmenden wurde über das Handedness Inventory ¹⁰² erfasst. Alle weiteren Kriterien wurden entweder im Rahmen des Screening-Fragebogens, der neuropsychologischen Testverfahren oder verbal vor der Messung durch die Versuchsleiter erfasst.

3.2 Neuropsychologie und Diagnostik

In einem etwa zweistündigen Termin fand die Interview- und Fragebogendiagnostik statt. Hierfür traf sich ein Versuchsleiter mit dem jeweiligen Probanden in Räumlichkeiten der Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie der Uniklinik Köln. Im Rahmen dieses Termins wurden eine überarbeitete Version des SKID-I (Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-4), der erste Teil des CFT-20R in Langversion sowie die Hamilton Depression Scale durchgeführt.

Das SKID-I wurde in der Vorbereitung der Studie entsprechend der DSM-V-Kriterien angepasst. Zur Erfassung der Grundintelligenz wurde Teil 1 des CFT-20 R¹⁰³ in der Langversion durchgeführt. Der Test zeichnet sich durch sprachfreie und anschauliche Testaufgaben aus, wodurch Personen mit schlechten Kenntnissen der deutschen Sprache und mangelhaften Kulturtechniken nicht benachteiligt werden. Der CFT-20 R besteht aus den Subtests: Reihenfortsetzen, Klassifikationen, Matrizen und Topologien. Insgesamt sind hierbei maximal 56 Punkte erreichbar. Die Reliabilität des durchgeführten Testabschnittes beträgt $r = .92$. Die faktorielle Validität des CFT 20-R zeigt sich in hohen Ladungen aller 4 Subtests auf dem "g"-Faktor der Intelligenz, sie betragen zwischen $r = .78$ bis $r = .83$. Die Korrelationen des CFT-20 R mit anderen Intelligenztests (z.B. PSB, HAWIK, CPM, WIP) liegen im Durchschnitt bei $r = .64$ ¹⁰³.

Zudem wurde als Fremdbeurteilungsinstrument die 17-Items-umfassende Hamilton Depression Scale¹⁰⁴ mit Hilfe der deutschsprachigen Version der strukturierten Interview-Richtlinien (SIGH-D)¹⁰⁵ abgefragt, um das mögliche Vorliegen einer Depression festzustellen und deren Schwere einzuschätzen. Hierbei sind in den 17 Items maximal 51 Punkte möglich. Die Punktzahl ermöglicht eine Einteilung in verschiedene Schweregrade einer Depression, wobei es keine normierten Cut-Off-Werte gibt. Für die Remission einer Depression nehmen viele Studien einen Cut-Off-Wert von ≤ 7 an. In der wissenschaftlichen und klinischen Diskussion steht jedoch, ob ein niedrigerer Cut-Off-Wert, beispielsweise von ≤ 5 , angenommen werden müsse, um die Testgütekriterien in Bezug auf die alltägliche Funktionalität der untersuchten Personen zu maximieren¹⁰⁶. Für diese Arbeit wurde ein Cut-Off-Wert von ≤ 5 für das Nicht-Vorhandensein einer Depression festgelegt.

In Selbstauskunft füllten die Probanden den Trait-Fragebogen des State-Trait-Angstinventares¹⁰⁷ aus. Dieser dient der Erfassung von Angst als Eigenschaft einer Person und umfasst 20 Items. Dem Testmanual des STAI können nach Alter und Geschlecht normierte T-Werte entsprechend der erzielten Rohwerte entnommen werden. Die Retestreliabilität bei der Trait-Angstskala (nach 63 Tagen) beträgt $r = .77$ bis $r = .90$. Die Korrelationen der Trait-Angstskala mit der Skala zur Messung Manifeste Angst (MAS) von Lück und Timaeus liegen zwischen $r = .73$ und $r = .90$. Die 20 Items des Trait-Fragebogens entsprechen Feststellungen, mit denen eine Person sich selbst beschreiben kann. Diese Items sollen hinsichtlich ihrer allgemeinen

Gültigkeit für den Probanden auf einer vierstufigen Skala (1 = „fast nie“ bis 4 = „fast immer“) eingestuft werden. Dementsprechend beträgt die mögliche Rohwert-Summe zwischen mindestens 20 und maximal möglichen 80 Punkten, wobei eine höhere Punktzahl einer stärker ausgeprägten Trait-Angst entspricht.

3.3 Geräte und Material

Die Stimulation des DLPFC erfolgte mit dem MagPro X100 MagOption und einer 8er-TMS-Spule des Typs MCF-B65 mit einem Gewicht von 1,5 kg, statischer Kühlung und einem Spulendurchmesser von 2x75 mm (MagVenture, Farum, Denmark). Es wurden der Amplifier BrainAmp und die Splitter-Box ExG Input Box von BrainVision DC Brainproducts genutzt. Bei den EEG-Kappen handelt es sich um maßgefertigte Modelle (67Ch BrainCap with Multitrodes, EasyCap GmbH, Herrsching, Deutschland). Sie enthalten 67-Elektroden, die in fünf konzentrischen Ringen mit gleichmäßigen Abständen um die Elektrode Cz arrangiert wurden, basierend auf dem 10%-System¹⁰⁸. Die für die Messungen verfügbaren EEG-Kappen lagen in Größen zwischen 52 und 60 (52, 54, 56, 58, 60). Die verwendeten Elektrodengele waren das „ABRALYT 2000“, ein chloridfreies abrasives Elektrolyt-Gel von EasyCap und das One Step EEG-Gel von H+H Medizinprodukte GbR Germany. Für die Durchführung des EMG wurden Elektroden des Typs H207PG/F (Neonatal Electrodes, Prewired, 30x22 mm, IEC color code (RYB), 1.5 mm, DIN connector) von Kendall genutzt.

3.4 Software

Die Aufzeichnung der EEG- und EMG-Daten während der Messung erfolgte mit dem Programm Brain Vision Recorder 1.20 mit einer Sampling-Rate von 5000 Hz (Brain Products, München, Germany). Die TMS-Protokolle wurden mit Presentation in Version 18.1 vom 6.09.2015 (NeuroBehavioral Systems, Berkley, USA) durchgeführt. Zur Ermittlung der motorischen Ruheschwelle wurde das T.M.S. Motor Threshold Assessment Tool von Friedemann Awiszus & Jeffrey J. Borckardt aus 2006 verwendet¹⁰⁹. Die N-back task sowie die währenddessen durchgeführte TMS-Stimulation wurden ebenfalls mit Presentation in Version 18.1 durchgeführt.

3.5 Ablauf der Messung

Die Durchführung des Experiments erfolgte in einem Laborraum in der Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie der Uniklinik Köln. Für jede Messung waren zwei Versuchsleiter vor Ort. Unmittelbar vor der Messung wurden die Probanden erneut über die Messung aufgeklärt und zu Risikofaktoren bezüglich der Durchführung der TMS befragt. Zudem wurden die Probanden darauf hingewiesen, dass sie die Messung jederzeit ohne negative Konsequenzen abbrechen dürfen. Während der Messung führte Versuchsleiter A die Ausrichtung und das Halten der TMS-Spule über den zu stimulierenden Bereich der

Kopfoberfläche des Probanden durch, während Versuchsleiter B die Aufzeichnung und Qualität der erhobenen EEG-Daten an einem Computer im Laborraum überwachte und steuerte. Die Positionen der Versuchsleiter wurden quasi-randomisiert, um Versuchsleitereffekte auszuschließen. Bei der Aufzeichnung der EEG-Daten wurde Cz als Referenzelektrode genutzt.

3.5.1 Vorbereitungen

Vor der Messung wurde der Proband gebeten, jegliches Metall im Kopfbereich, wie beispielweise Schmuck, abzulegen. Anschließend wurde der rechte Unterarm des Probanden mit Seife, Wasser und dem ABRALYT 2000 Elektrodengel von Schmutz, Hautschuppen und Fett befreit, um die Qualität der dort abgeleiteten EMG-Daten zu optimieren. Anschließend wurde der Kopfumfang des Probanden bestimmt und eine EEG-Kappe in der entsprechenden Größe ausgewählt. Während der anschließenden Vorbereitung und auch während der Messung saßen die Probanden auf einem Stuhl vor einem Arbeitsplatz mit einem PC-Bildschirm, einer PC-Tastatur und einer Computermaus. Der Abstand zum PC-Bildschirm betrug hierbei etwa einen halben Meter.

Das Ausrichten der EEG-Kappe auf dem Kopf des jeweiligen Teilnehmenden erfolgte, indem die Referenz-Elektrode (Cz) mittig, sowohl zwischen Nasion und Inion, als auch zwischen linkem und rechtem Tragus platziert wurde. Der Abstand wurde mit einem flexiblen Maßband bestimmt. Nachdem die Kappe mittig ausgerichtet und unterhalb des Kinns verschlossen wurde, konnte das Elektrodengel in die einzelnen Elektroden-Öffnungen eingebracht werden. Dafür wurden die Kopfhare zunächst mit stumpfen Kunststoffstäbchen seitlich unter den Rand der Elektrode gedrückt. Die Kopfhaut in diesem Bereich wurde mit dem Elektrodengel ABRALYT 2000 und einem Wattestäbchen aufgeraut und von Hautschuppen befreit. Ziel war es, den Kontakt zwischen Kopfhaut und Elektrode herzustellen und so eine Aufzeichnung der elektrischen Signale mit möglichst geringen Impedanzen zu ermöglichen. Schließlich wurde das One Step EEG-Gel, welches zuvor in handelsübliche 10ml Spritzen abgefüllt worden war, in den Kontaktbereich der jeweiligen Elektrode eingebracht. Die Impedanzen sollten jeweils nicht mehr als 5 k Ω betragen. Andernfalls wurde die Elektrode verbessert oder, im Falle einer insuffizienten Verbesserung, wurde dies auf dem Messprotokoll notiert.

Zusätzlich wurden am rechten Unterarm und an der rechten Hand des Probanden drei Elektroden für die Ableitung eines EMG angebracht, welches zur Bestimmung der motorischen Ruheschwelle (Definition siehe Abschnitt 3.5.2) notwendig ist. Die aktive Elektrode (+) wurde auf dem Musculus dorsalis interosseus I platziert, um dessen Aktivität ableiten zu können. Die Referenzelektrode wurde am proximalen Interphalangealgelenk des Zeigefingers angebracht. Die Erdung wurde mittig am ventralen Unterarm platziert.

Vor Beginn der Messung wurde der Raum verdunkelt, um die visuellen Einflüsse zu minimieren. Zusätzlich wurden alle nicht benötigten elektrischen Geräte vom Strom getrennt,

um Artefakte durch 50-Hz-Rauschen zu minimieren. Der Proband wurde zudem darauf hingewiesen, möglichst entspannt, aufrecht und ruhig zu sitzen und Augenblinzeln zu vermeiden. Zusätzlich wurden die Probanden gebeten, während der Messung nicht zu sprechen. Ausdrücklich von dieser Aufforderung ausgenommen war jegliche Art von Unbehagen oder Unwohlsein, welche sofort berichtet werden sollte.

3.5.2 Allgemeines zur Durchführung und Messung

Das Experiment ist eine Kombination aus passiver Messung mittels 64-Kanal-EEG und nicht-invasiver Stimulation mittels TMS. Die Intensität der Stimulation wurde individuell ermittelt und entspricht 120 % der motorischen Ruheschwelle (RMT). Die motorische Ruheschwelle kann definiert werden, als die niedrigste TMS-Puls-Intensität, die in 5 von 10 Stimulationen ein Motorisch-Evoziertes Potential (MEP) mit einer Amplitude von mindestens 50 μ V auslöst ¹¹⁰. Zur Ermittlung der motorischen Ruheschwelle im Rahmen dieser Untersuchung wurde das T.M.S. Motor Threshold Assessment Tool verwendet. Dafür wurden Einzelpulse über dem linken Primären Motorkortex verabreicht. Hierbei wurde zunächst der sogenannte „Hotspot“ aufgesucht, also der Ort, über dem konsistent die höchsten MEPs am Zielmuskel (gemessen von peak-to-peak) abgeleitet werden konnten. Anschließend wurden mittels des T.M.S. Motor Threshold Assessment Tool Einzelpulse in verschiedenen Intensitäten abgegeben, um anhand der Maximum-Likelihood-Methode die RMT zu bestimmen. Rossini und Kollegen definieren in diesem Zusammenhang die RMT als die niedrigste Stimulus-Intensität, bei der ein MEP von 100 μ V in 50% von 10-20 aufeinanderfolgenden Stimulationen in dem ruhenden Muskel evoziert werden kann ¹¹⁰.

Die TMS-Spule wurde abhängig von der stimulierten Hemisphäre über den Elektroden F5 (linker DLPFC) bzw. F6 (rechter DLPFC) platziert. Diese Methode gilt als Empfehlung um den DLPFC zu stimulieren, wenn keine Bildgebung mittels MRT zur Verfügung steht ⁹⁶.

Um einen Einfluss der Reihenfolge der Stimulationsorte auf die Zielparameter auszuschließen, wurde die Versuchsreihenfolge pseudo-randomisiert. Zwischen den einzelnen Abschnitten des Experiments wurden kurze Pausen eingehalten, in denen die Elektroden erneut auf ihre Impedanz und Ableitungsqualität kontrolliert und ggf. verbessert wurden.

3.5.3 Stimulation des DLPFC in Ruhebedingung

In diesem Teil des Experiments wurden Stimulationsprotokolle mit Einzelpulsen über dem DLPFC durchgeführt. Dabei befanden sich die Versuchsteilnehmer in Ruhe und es wurden keine Stimuli gezeigt. Auf dem Computerbildschirm war ein neutraler Bildschirm in Form eines weißen Kreuzes vor einem schwarzen Hintergrund zu sehen. Die Teilnehmenden wurden gebeten, dieses Kreuz während der Messung zu fixieren. Die Stimulation wurde dabei sowohl über dem linken als auch über dem rechten DLPFC durchgeführt. Die Dauer der Stimulation je Seite betrug etwa fünf Minuten. Zwischen dem Seitenwechsel wurde eine kurze Pause eingehalten, je nach den Bedürfnissen des Probanden. Der Versuchsleiter, der die TMS-Spule

manuell ausgerichtet und gehalten hat, positionierte sich seitlich hinter dem Probanden. Das Ziel dieser Position bestand darin, sich möglichst außerhalb des Sichtfeldes des Probanden zu befinden, um eine Ablenkung zu vermeiden und dennoch eine stabile und reliable Messposition einzuhalten. Je Seite wurden 45 TMS-Pulse verabreicht mit einer Trigger Duration von 1500 ms. Die Pulsvariationsbreite betrug zwischen 5000 und 8000 ms.

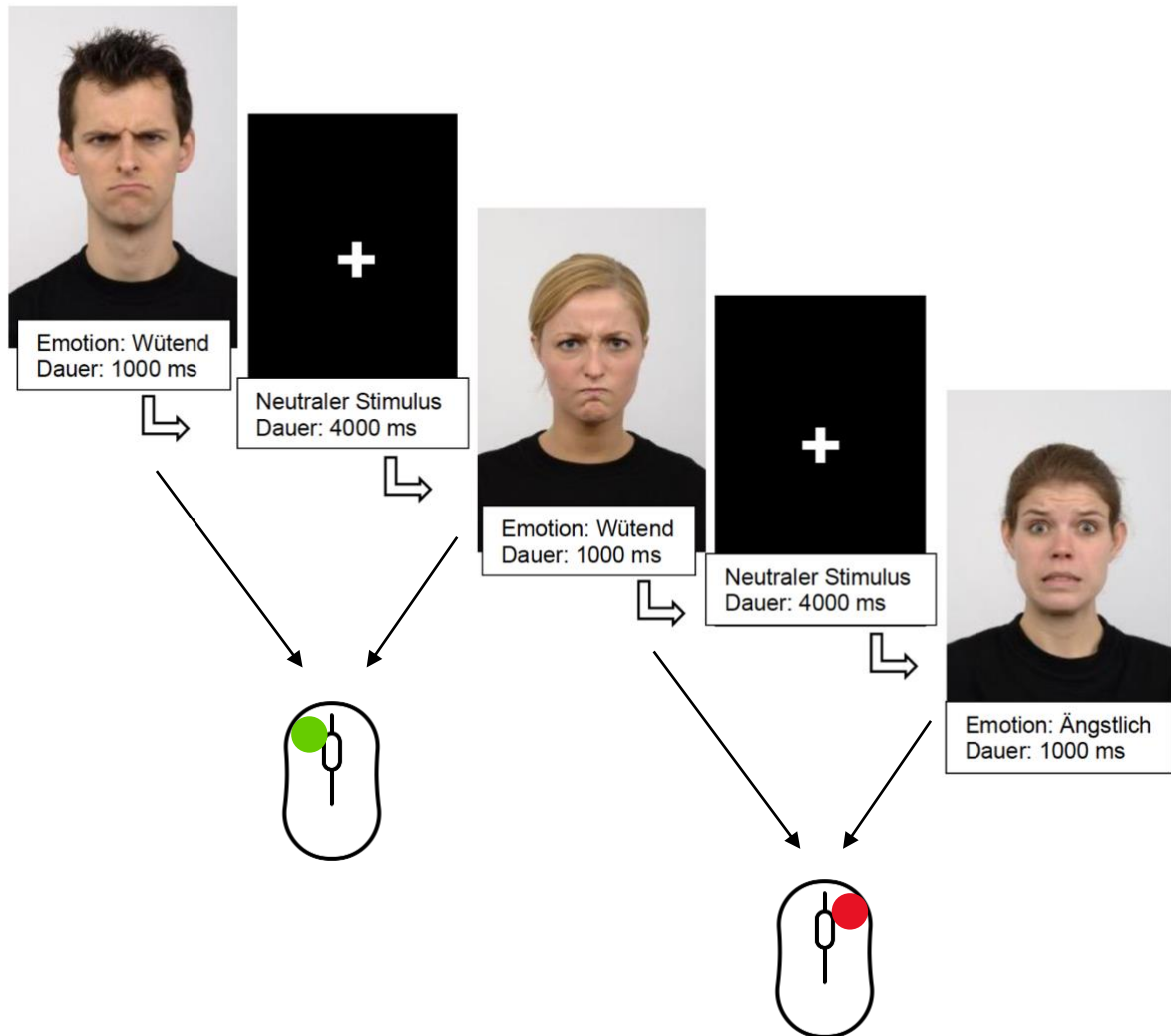
3.5.4 Stimulation des DLPFC während einer 1-back Task

Die Stimulation des rechten DLPFC während der Bearbeitung einer emotionalen Arbeitsgedächtnisaufgabe, einer sogenannten N-back Task, bildete den zweiten Teil des Experiments. Eine N-back Task ist eine Aufgabe, bei der ein Proband typischerweise verschiedene Stimuli nacheinander präsentiert bekommt und entscheiden muss, ob es sich bei dem gezeigten Stimulus um denselben wie beispielweise einen, zwei oder drei Durchgänge vorher handelt. Die Anzahl der zurückbetrachteten Stimuli wird mit dem Buchstaben „N“ als ganze Zahl gekennzeichnet. Die Art der präsentierten Stimuli kann dabei sowohl verbal als auch nonverbal sein.

Den Teilnehmenden wurde die Aufgabe vor der Messung mit Hilfe einer standardisierten Aufgabenbeschreibung (siehe Anhang 8.4) erläutert. Zudem fand ein etwa zweiminütiger Trainingsdurchgang statt, bei dem sich die Probanden mit der Aufgabe vertraut machen konnten. Die Klärung etwaiger Fragen war im Anschluss des Trainingsdurchganges möglich. Die Arbeitsgedächtnisaufgabe bestand insgesamt aus 195 standardisierten und evaluierten Fotos von Gesichtern mit emotionalen Gesichtsausdrücken, die den Teilnehmenden in drei Blöcken präsentiert wurden. Es wurden drei Kategorien an Emotionen präsentiert, und zwar neutral, ängstlich und wütend. Diese wurden standardisiert und sowohl von männlichen als auch weiblichen Modells präsentiert. Bei der hier durchgeführten N-back Task handelte es sich um eine Aufgabe mit $N = 1$. Dementsprechend erhielten die Teilnehmenden die Arbeitsanweisung, die Emotionen der jeweils zwei zuletzt gesehenen Gesichter miteinander zu vergleichen und zu entscheiden, ob die gezeigten Emotionen einander entsprachen. Per Mausklick sollten die Teilnehmenden ihre Entscheidung mitteilen, wobei „gleiche Emotion“ das Klicken der linken Maustaste erforderte und „ungleiche Emotion“ die Betätigung der rechten Maustaste. Die Präsentation der Gesichter erfolgte fortlaufend, sodass jedes einzelne Gesicht mit dem jeweils vorherigen verglichen werden musste. Zwischen der Präsentation zweier Gesichter wurde den Probanden ein neutraler visueller Stimulus präsentiert. Dieser war ein schwarzer Bildschirm mit einem mittig gelegenen Fixationskreuz. Die Gesichter wurden jeweils für die Dauer von einer Sekunde präsentiert. Der neutrale Stimulus wurde jeweils für vier Sekunden präsentiert. Die Antwort der Probanden musste per Mausklick abgegeben werden, bevor das wiederum nächste Gesicht präsentiert wurde. Der Ablauf der Aufgabe und Beispiele der Stimuli sind Abb. 3 zu entnehmen.

Abbildung 3

Ablauf der 1-back Task



Anmerkungen. Schematische Darstellung des Aufgabenablaufes. Bei gleicher Emotion soll die linke Maustaste gedrückt werden (grüner Punkt), bei ungleichen Emotionen soll die rechte Maustaste betätigt werden (roter Punkt). Die Stimulusdauer ist in Millisekunden angegeben.

Die Probanden führten drei Blöcke der Aufgabe durch. Jeder Block dauerte fünfeinhalb Minuten. Zwischen den Blöcken wurde eine kurze Pause eingelegt, um Ermüdungseffekte zu vermeiden. Die Länge der Pause wurde auf die Bedürfnisse des Probanden angepasst, sie dauerte jedoch nicht länger als fünf Minuten an. Die Anzahl der korrekten und fehlerhaften Antworten wurde protokolliert, um das Verständnis der Aufgabe durch den Teilnehmenden zu gewährleisten.

Während der Arbeitsgedächtnisaufgabe erfolgte die transkranielle Magnetstimulation des rechten DLPFC. Die Intensität der Stimulation entsprach, wie in der Ruhe-Bedingung, 120 % der motorischen Ruheschwelle. Die Abgabe eines TMS-Pulses erfolgte in diesem Teil des Experimentes pseudo-randomisiert. Zudem erfolgte die Stimulation unabhängig von der Kategorie der gezeigten Emotion sowie unabhängig von der Korrektheit der gegebenen Antwort des Teilnehmenden. Die Interstimulusintervalle zwischen den TMS-Pulsabgaben variierten aufgrund der Pseudo-Randomisierung zwischen fünf und 35 Sekunden. Insgesamt wurden 59 TMS-Pulse in den drei Blöcken generiert. Sofern ein TMS-Puls nach der Präsentation eines Gesichtes abgegeben wurde, betrug der zeitliche Abstand zwischen den beiden Stimuli 2500 ms.

3.6 Auswertung

Die Auswertung der Messdaten erfolgte zunächst als Aufbereitung der EEG-Daten für jede erfolgte Messung. Nach Exportierung der Zielvariablen fand die statistische Analyse der Daten statt.

3.6.1 Aufbereitung der EEG-Daten

Die Aufbereitung der EEG-Daten erfolgte mit dem Brain Vision Analyzer in Version 2.1 (Brain Products, München, Germany). Zunächst wurde die Sampling-Rate auf 500 Hz herabgesetzt und eine über alle Elektroden gemittelte Referenzelektrode erzeugt. Zur besseren Übersicht wurden die Kanäle anschließend umbenannt. Die Elektroden der maßgefertigten EEG-Kappen wurden dem 10-20-System zugeordnet, um eine Vergleichbarkeit der hier beschriebenen Messung mit anderweitig durchgeführten Experimenten zu ermöglichen. Der Datensatz zum DLPFC in Ruhe wurde nun mittels Segmentierung getrennt, sodass die Stimulation der rechten und der linken Seite jeweils einzeln weiter ausgewertet werden konnten.

Im nächsten Segmentierungsschritt wurde ein Zeitraum von -500 bis 500 ms um den jeweiligen TMS-Impuls gewählt. Dies ermöglicht eine Reduzierung der Datenmenge auf die Bereiche, die für die Auswertung relevant sind. Um das Störartefakt durch die TMS-Spule selbst aus den Daten zu bereinigen, wurde eine lineare Interpolation im Bereich zwischen -10 bis 20 ms um die jeweiligen TMS-Pulse gewählt. Eine zuvor durchgeführte manuelle Sichtung der Daten konnte sicherstellen, dass dieser Bereich ausreicht.

Bei der Kombination aus TMS und EEG entstehen unterschiedliche Artefakte in dem abgeleiteten Signal, die die Betrachtung und Auswertung der TMS-evozierten Potentiale erschweren und daher im Rahmen einer Korrektur von den Daten getrennt werden. Zu diesen Artefakten zählen technisch-bedingte sowie physiologische EEG-Artefakte. Ein technisch-bedingtes Artefakt sind die sogenannten Decay-Artefakte. Sie kommen durch das elektrische Feld zustande, welches mittels TMS erzeugt wird. Dieses elektrische Feld führt zu einer

Polarisation der darunterliegenden Elektrode ⁷². Zudem sind Decay-Artefakte mit Muskelartefakten korreliert. Die Decay-Artefakte zeigen sich im EEG-Signal als Peak zwischen 10 und 50 ms, gefolgt von einem exponentiell verlaufenden Abfall der Kurve. Aufgrund des Entstehungsmechanismus zeigen sich Decay-Artefakte topografisch in der Nähe des Stimulationsortes ⁷⁸.

Bei den physiologischen Artefakten spielt der Ort der Stimulation eine wichtige Rolle. Bei einer Stimulation über frontotemporalen Bereichen, zu denen der DLPFC gehört, kann es zu einer Stimulation von Muskeln der Kopfhaut kommen. Diese führt dann zu einem großen und recht langandauernden elektromyographischen Artefakt, welches die elektrischen Signale des Gehirns überlagert ¹¹¹. Bei der Applikation von TMS-Pulsen entsteht außerdem ein lautes akustisches Klick-Geräusch. Dieses beeinflusst die entstehenden akustisch-evozierten Signale. Sowohl die Schalleitung über den Schädelknochen einer Versuchsperson als auch die Schalleitung über die Luft führen zu diesem Einfluss des Klick-Geräusches. Der Abstand der TMS-Spule von der Schädeloberfläche ist hierbei ein wichtiger Einflussfaktor auf die Stärke des evozierten Potentials ¹¹². Ein weiteres mögliches Artefakt bei TMS über frontalen Regionen des Kortex ist die Entstehung eines Lidschlags als Schreckreaktion auf den TMS-Puls. Hier sind vor allem die Signale frontaler Elektroden betroffen und überlagert. Bei der Blinzelreaktion auf den TMS-Puls entsteht ein typisches Potentialgefälle rund um die Augen, welches mit einer leicht erniedrigten Negativität unterhalb des Auges und einer stärkeren Positivität oberhalb des Auges einhergeht ^{99,113}.

Zur Korrektur der genannten Artefakte in aufgezeichneten Daten einer TMS-EEG-Messung eignet sich die Anwendung der sogenannten Independent Component Analysis (ICA). Diese Methode nutzt das statistische Konzept der blinden Quellentrennung. Um in den Daten enthaltene oder versteckte unabhängige Komponenten zu finden, werden die aufgenommenen Daten in Matrizen getrennt. Eine Matrix enthält die Topographien der Quellen, die zweite Matrix enthält den zeitlichen Verlauf der Quellen im Sinne von Zeit-abhängigen Amplituden ¹¹⁴. Dies ermöglicht die Identifizierung und Trennung von Muskel-, Decay- und Blinzelartefakten von den übrigen erhobenen Daten und somit eine möglichst reine Analyse der kortikalen Potentiale. Die Durchführung einer ICA zeigt sich zudem als reliabel und reproduzierbar. Insbesondere zur Untersuchung TMS-evozierter Potentiale ist die Anwendung einer ICA von großer Bedeutung. Decay-, Muskel- und Blinzelartefakte beeinflussen ansonsten signifikant die Amplituden und zum Teil auch Latenzen von TEPs. Zudem konnte gezeigt werden, dass die Durchführung der ICA wenig Einfluss auf die abgeleitete TMS-evozierte neuronale Aktivität hat und diese somit interpretiert werden kann ⁷⁸.

Bei der Aufbereitung der hier erhobenen Daten wurden Segmente mit deutlichen Artefakten durch Muskelbewegungen zunächst manuell in der Artefaktkorrektur ausgeschlossen. Hierbei

wurde ein insgesamt zurückhaltendes Vorgehen gewählt, um möglichst wenige Daten zu verlieren. Anschließend wurde eine Korrektur der Baseline durchgeführt. Zur Bereinigung der EEG-Daten, insbesondere von Augenbewegungen und Lidschlägen, wurde eine ICA mit 40 Komponenten durchgeführt. In der anschließenden sogenannten „Inverse ICA“ wurden manuell diejenigen Komponenten gelöscht, die Augenbewegungen, Blinzeln, deutliche Muskelartefakte oder Decay-Artefakte widerspiegeln. Dazu wurde sowohl die Topografie der Komponenten als auch die Auswirkungen ihrer Korrektur beachtet und in die Entscheidung mit einbezogen. Um eine hohe Auswerter-Reliabilität zu gewährleisten, wurden die manuellen Schritte aller Auswertungen durch dieselbe Person durchgeführt.

Im Anschluss an die ICA wurden zwei Analysewege parallel verfolgt. Zum einen wurde unmittelbar ein Mittelwert gebildet. Parallel dazu wurde zunächst ein DC Detrend mit anschließender Baseline-Korrektur durchgeführt und dann anschließend ebenfalls ein Mittelwert gebildet. Die Baseline-Korrektur erfolgte mit dem Intervall von -110 bis -10 ms vor dem TMS-Puls als Baseline.

Um die gesuchte Komponente zu finden, die der N100 entspricht, wurde eine Peak Detection im Zeitfenster von 80-140 ms nach Abgabe des TMS-Pulses durchgeführt. Die Latenzen der Peaks wurden in den topografischen Referenz-Kanälen für den DLPFC der jeweiligen Stimulationsseite bestimmt, also in F5 für die Stimulation des linken DLPFC und in F6 für die Stimulation des rechten DLPFC. Die Amplituden wurden in den Kanälen F5 und AF3 für eine linkshemisphärische Stimulation und F6 und AF4 für eine rechtshemisphärische Stimulation des DLPFC bestimmt. Neben den Amplituden und Latenzen der N100 für die einzelnen Versuchspersonen wurden auch die Mittelwerte dieser Variablen von allen Teilnehmenden bestimmt.

3.6.2 Zielparameter

Hauptzielgröße der Untersuchung ist die Amplitude der TMS-evozierten N100. Diese negative Komponente, deren Maximum ca. 100 ms nach der Verabreichung eines einzelnen TMS-Pulses auftritt, wird, wie bereits beschrieben, als Maß der kortikalen Inhibition in Folge der TMS betrachtet. Die Amplitude und Latenz der N100 spiegeln die Aktivität des metabotropen GABA-B-Rezeptors wider ¹¹⁵. In Abhängigkeit der Stimulationsseite wurde jeweils eine Referenz-Elektrode ausgewählt, in welcher die N100 aus topographischer Sicht am genauesten der N100 über dem DLPFC entspricht und damit der Inhibition über dem zu untersuchenden kortikalen Areal. Bei einer Stimulation des linken DLPFC betrachteten wir die N100 in der Elektrode F5. Fand die Stimulation des rechten DLPFC statt, wählten wir die N100 in Elektrode F6 als relevante Variable für die Analyse ⁹⁶. Um die Ruhe- und die Taskbedingung im Vergleich zu untersuchen, wurden dementsprechend die in den beiden Bedingungen ermittelten N100-Peaks in Elektrode F6 als abhängige Variablen gewählt. Um den Zusammenhang zwischen Angst als Persönlichkeitsmerkmal und der TMS-evozierten N100

zu untersuchen, gehen die ermittelten Rohwerte der Probanden im Trait-Fragebogen des STAI-G als weitere Variable in die hier durchgeführte Auswertung mit ein.

3.6.3 Deskriptive Datenanalyse

Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Programm SPSS Statistics von IBM in der Version 26 (IBM Corp., Armonk, New York, United States of America). Der Fokus der Auswertung liegt, entsprechend der Hypothesen, auf den ermittelten Daten für den rechten DLPFC in Ruhe und während der Durchführung der Arbeitsgedächtnisaufgabe. Als Ergänzung findet eine statistische Betrachtung der Daten des linken DLPFC in Ruhe statt.

Es erfolgte zunächst eine explorative Datenanalyse der Hauptzielparameter mit dem Ziel, mögliche Ausreißer zu identifizieren und ggf. aus der weiteren Analyse auszuschließen. Anschließend erfolgte die deskriptive Analyse der erhobenen Daten in Bezug auf das Alter der Probanden zum Zeitpunkt der Teilnahme an dem Experiment, der jeweiligen Rohwerte der Hamilton Depression Scale und des CFT-20R, des ermittelten Intelligenzquotienten anhand des CFT-20R-Gesamtscores sowie der Rohwerte des STAI-Trait-Fragebogens. Ebenso deskriptiv betrachtet wurden die im Rahmen der TMS-Messung ermittelten Baselines, die RMT, die TMS-evozierten N100-Amplituden sowie die zeitlichen Latenzen des N100-Peaks in den unterschiedlichen Stimulationsbedingungen.

3.6.4 Ruhe- vs. Taskbedingung

Um die beiden Experimentalbedingungen miteinander zu vergleichen, wurde im Rahmen eines Within-Subject-Designs ein gepaarter T-Test durchgeführt. Hierfür wurde zunächst eine neue Variable berechnet, welche die Differenz der beiden zu betrachtenden Ausprägungen der N100-Amplitude in F6 widerspiegelt ($F6_{\text{Ruhe}} - F6_{\text{Task}}$). Anschließend fand die Suche nach Ausreißern sowie die Prüfung auf Normalverteilung mittels explorativer Datenanalyse dieser neu erstellten Variablen statt. Es erfolgte die Berechnung des gepaarten t-Tests mit den beiden N100-Amplituden in Elektrode F6 als abhängigen Variablen und der Versuchsbedingung (Ruhe vs. Task) als unabhängiger Variable. Analog zu diesem Vorgehen wurden die Latenzen der beiden Bedingungen miteinander verglichen. Hierfür wurde die Latenz des Peaks der N100 in der Ruhe sowie in der 1-back Task als abhängige Variablen gewählt.

3.6.5 Zusammenhang von Trait-Angst und TMS-evozierter N100

Um einen Zusammenhang zwischen den TMS-evozierten N100-Amplituden und der Ausprägung von Angst als Persönlichkeitsmerkmal zu untersuchen, wurden Korrelationskoeffizienten nach Pearson genutzt. Hierbei wurden jeweils der Korrelationskoeffizient der Amplituden der TMS-evozierten N100 im Bereich des DLPFC in den zwei Bedingungen „Ruhe rechts“ und „Task“ mit den Rohwerten des Trait-Fragebogens

des STAI bestimmt. In einer Voranalyse wurde jeweils geprüft, ob Ausreißer vorliegen und ob eine Normalverteilung der Variablen gegeben ist.

3.6.6 Linker DLPFC in der Ruhebedingung

Die deskriptive sowie korrelative Auswertung der Daten des linken DLPFC erfolgte gesondert, da hierbei kein Vergleich mit der Task-Bedingung vorgenommen werden konnte. Ursache hierfür ist die mangelnde Stimulation des linken DLPFC während der N-back Task. Dennoch erscheinen eine Auswertung und vergleichende Betrachtung der Daten sinnvoll, sodass diese entsprechend verfolgt wurden. Zielvariable ist hierbei die TMS-evozierte N100 in Elektrode F5. Neben der deskriptiven Auswertung der Latenz der TMS-evozierten N100 sowie der N100-Amplitude, erfolgte die Bestimmung des Korrelationskoeffizienten nach Pearson zwischen der Amplitude der TMS-evozierten N100 und den Rohwerten des Trait-Fragebogen.

4. Ergebnisse

Im Folgenden werden zunächst allgemeine deskriptive Analysen sowie die Ergebnisse der Auswertung des rechten DLPFC berichtet. Eine Darstellung der Ergebnisse in Bezug auf die Daten des linken DLPFC erfolgt gesondert.

Die explorative Datenanalyse der Hauptzielparameter ergab für die TMS-evozierten N100-Amplituden in F6 in Ruhe sowie in der Task-Bedingung einen extremen Ausreißer, welcher mehr als drei Standardabweichungen vom jeweiligen Mittelwert der Variable abwich. Hierbei handelte es sich um dieselbe Versuchsperson. Ebenso waren beide Variablen nach Shapiro-Wilk nicht normalverteilt ($p < .005$). Bei einer Sichtung der erhobenen EEG-Daten zeigte sich, dass die starke Abweichung der Daten dieser Versuchsperson aufgrund eines ausgeprägten Decay-Artefaktes zustande kam. In Zusammenschau dieser inhaltlichen Erklärung für den Ausreißer sowie der starken Abweichung von mehr als drei Standardabweichungen von der untersuchten Gruppe, wurden die Daten dieser Versuchsperson aus der weiteren Analyse ausgeschlossen. Nach Ausschluss dieses Ausreißers zeigten sich die TMS-evozierte N100 in Ruhe ($p = .619$), die TMS-evozierte N100 während der Task ($p = .544$), sowie die Rohwertsumme des Trait-Inventars des STAI ($p = .416$) gemäß Shapiro-Wilk-Test als normalverteilt.

4.1 Deskriptive Datenanalyse

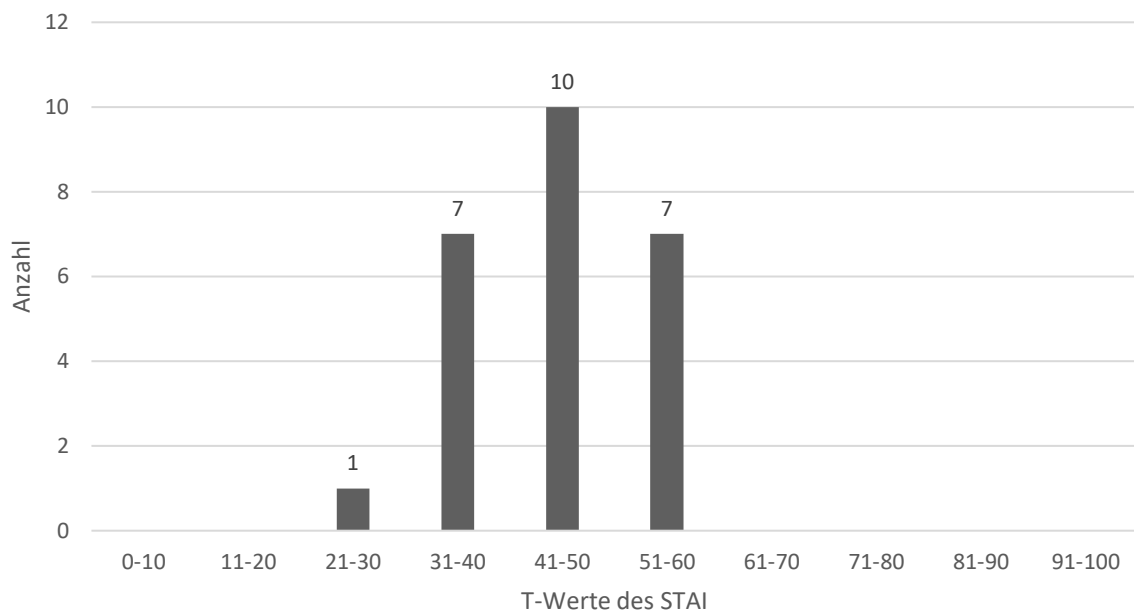
In die weiteren Analysen gingen somit die Daten von 25 Probanden ein. Von diesen Probanden sind drei männlich, das entspricht einem Anteil von 12 %. Das Alter der Probanden zum Messzeitpunkt betrug im Mittel 22,00 Jahre ($SD = 1,871$).

In dem durchgeführten Testteil des CFT-20R erreichten die Probanden im Mittel 46,92 von maximal 56 möglichen Punkten. Dies entspricht einem hieraus ermittelten durchschnittlichen IQ-Wert von 114,92 ($min. = 95$, $max. = 143$, $SD = 11,722$).

Der Gesamtscore der Hamilton Depression Scale betrug im Mittel 1,52 ($SD = 1,418$). Maximal wurden 5 Punkte dokumentiert. Die Rohwertsumme des Trait-Inventares des STAI ergab einen Mittelwert von 30,92 ($SD = 6,544$). Die hieraus abgeleiteten T-Werte betrugen im Mittel 45,36 ($SD = 8,210$).

Abbildung 4

Verteilung der Stichprobe in den Ergebnissen des Trait-Inventars des STAI



Anmerkung. Die ermittelten Rohwerte des Trait-Inventars wurden in T-Werte konvertiert. Anschließend erfolgte die Unterteilung in Kategorien in Schritten von jeweils zehn Punkten. Dargestellt ist die absolute Häufigkeit je Kategorie.

Die im Rahmen des Experiments ermittelte Baseline der Probanden zeigte sich mit einem Mittelwert von 60,00 ($SD = 10,797$). Die Resting Motor Threshold (RMT) zeigte einen Mittelwert von 51,58 ($SD = 9,806$). Die Angaben der RMT beziehen sich auf ein $N = 24$, da bei einem Probanden diesbezüglich der entsprechende Wert in der Dokumentation fehlt.

Tabelle 1

Übersicht über die Baseline und RMT in der untersuchten Stichprobe

	<i>N</i>	<i>Min.</i>	<i>Max.</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>
Baseline	25	45	85	60,00	10,797
RMT	24	35	78	51,58	9,806

Anmerkung. RMT = Resting Motor Treshold.

Die zeitlichen Latenzen der jeweiligen N100-Peaks in den verschiedenen Stimulationsbedingungen können Tab. 2 entnommen werden. Die Peakdetection wurde jeweils in dem Zeitfenster von 80 – 140 ms nach Verabreichung des TMS-Pulses durchgeführt.

Tabelle 2*Latenzen der N100-Peaks in den verschiedenen Stimulationsbedingungen*

	<i>M</i>	<i>SD</i>
Ruhe, rechts	113,36	15,861
Task, rechts	122,16	11,985

Anmerkung. Die Angabe der Seite bezieht sich auf die mittels TMS stimulierte Hemisphäre. Die Latenzen sind in [ms] angegeben.

Die Amplituden der TMS-evozierten N100 bei Stimulation des rechten DLPFC in Ruhe abgeleitet in der topographischen Referenzelektrode F6 ergaben ein arithmetisches Mittel von -5,349 mV. Während der Durchführung der Arbeitsgedächtnisaufgabe ergab sich ein Mittelwert von -6,109 mV in der entsprechenden Elektrode. Die Mittelwerte sowie die dazugehörigen Standardabweichungen können Tab. 3 entnommen werden.

Tabelle 3*TMS-evozierte N100-Amplituden in den verschiedenen Stimulationsbedingungen*

	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>95% CI</i>
Ruhe, rechts	-5,349	4,126	-7,052 - -3,646
Task, rechts	-6,109	3,632	-7,608 - -4,609

Anmerkung. $N = 25$. Amplitude in [mV].

4.2 Ruhe- vs. Taskbedingung

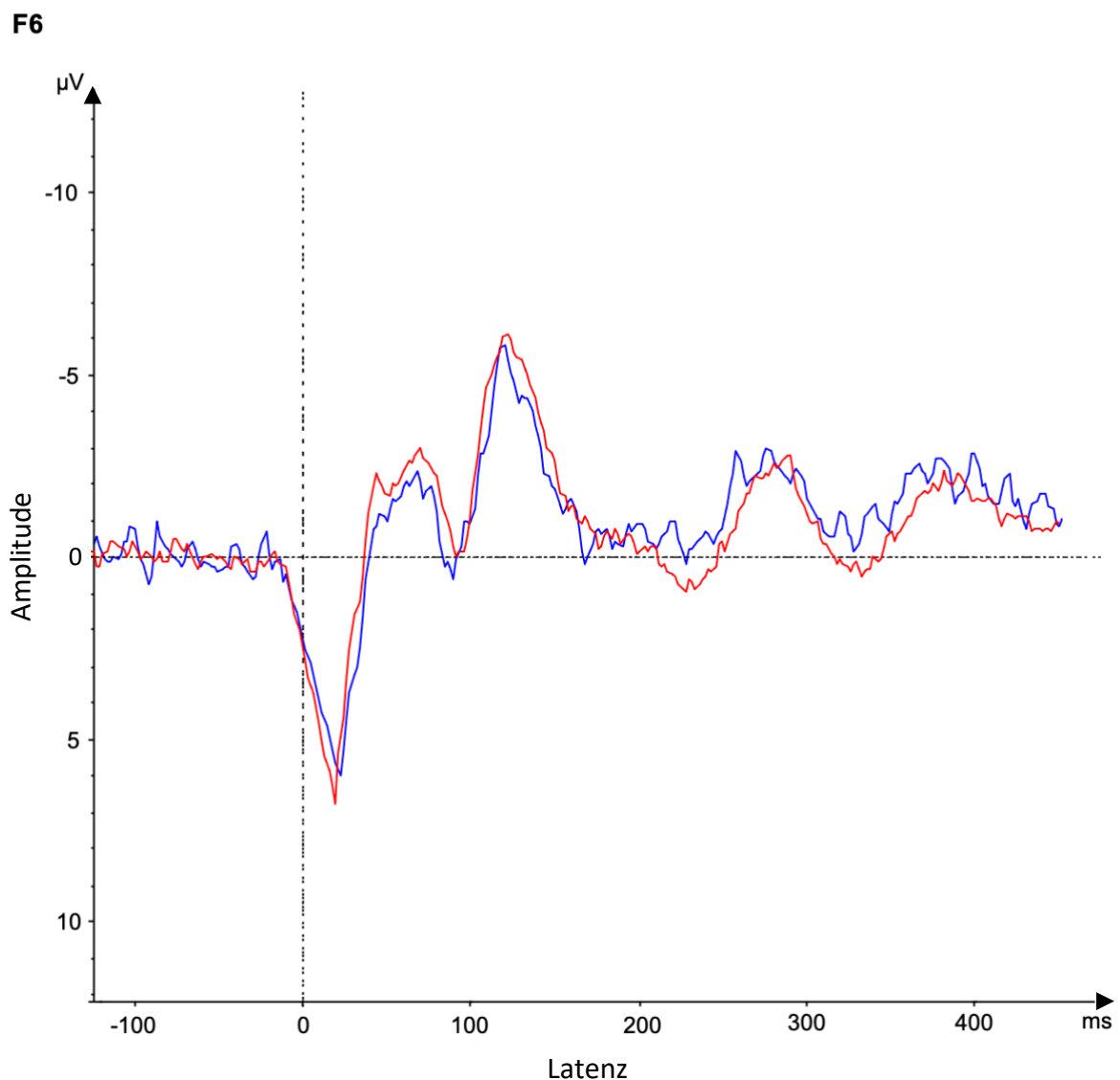
In der explorativen Datenanalyse der erstellten Differenzvariablen zwischen den Werten der N100-Amplitude in Elektrode F6 zeigte sich ein leichter Ausreißer, der mehr als eineinhalb Standardabweichungen vom Mittelwert abwich, jedoch weniger als drei. Für die untersuchte Variable lag gemäß dem Shapiro-Wilk-Test eine Normalverteilung vor ($p = .234$). Da somit die Voraussetzungen für den gepaarten t-Test erfüllt waren, wurde der leichte Ausreißer in die weitere Analyse miteingeschlossen, mit dem Ziel, möglichst wenige Daten zu verlieren bei dennoch hoher Testsicherheit.

Der durchgeführte gepaarte t-Test zeigte keinen signifikanten Unterschied der TMS-evozierten N100-Amplituden in F6 in den beiden Versuchsbedingungen, $t(24) = 1.017$, $p = .319$. Ein grafischer Vergleich der beiden Bedingungen ist den Abbildungen 4 und 5 dargestellt. Abbildung 5 zeigt den Verlauf der Amplitude des TMS-evozierten Potentials in Elektrode F6 über die Zeit. In Abbildung 6 sind die TMS-evozierten Potentiale in den beiden Experimentalbedingungen über die gesamte Hemisphäre dargestellt.

Bei der analog durchgeführten statistischen Analyse mit der Latenz des N100-Peaks als abhängige Variable ergab sich keine Normalverteilung der erstellten Differenzvariable ($p = .013$). Außerdem zeigte sich ein Ausreißer in den Daten, der jedoch weniger als drei Standardabweichungen abwich. Da die Durchführung eines gepaarten t-Tests als robust gegenüber Ausreißern gilt, wurde dieser dennoch berechnet. Die Latenz des Peaks der N100 in der Ruhebedingung war signifikant kürzer als in der Taskbedingung, $t(24) = -2,800$, $p = .010$, $d = 0.56$.

Abbildung 5

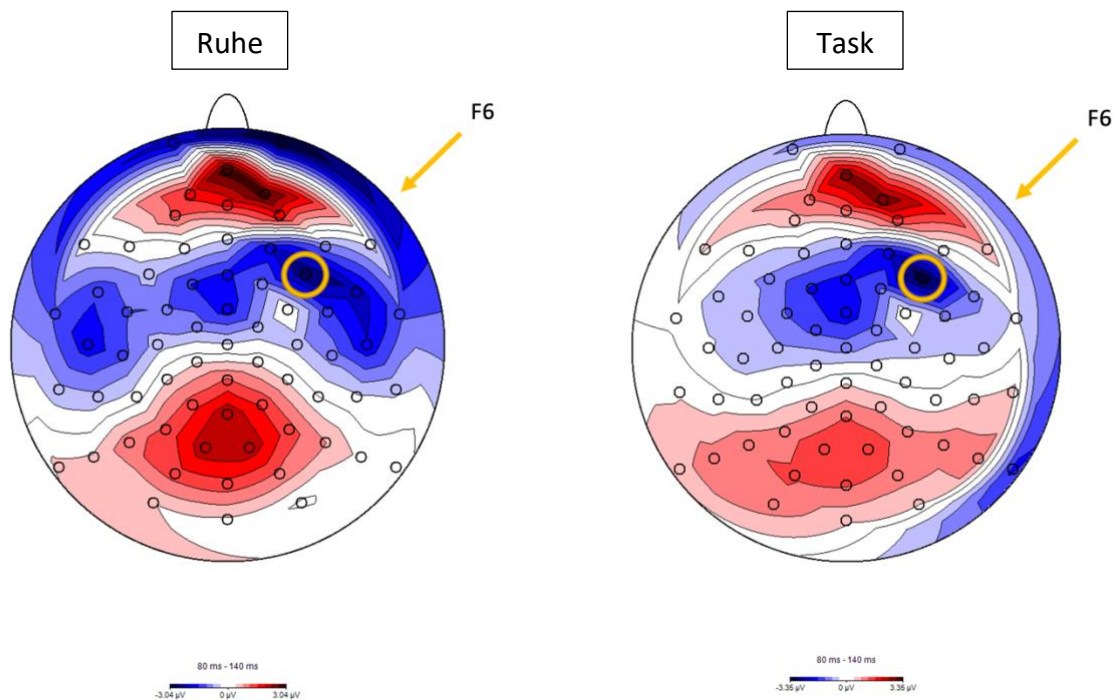
TMS-evoziertes Potential in Elektrode F6 bei Stimulation des rechten DLPFC



Anmerkung. Vergleich zwischen dem Grand Average des TEP der Task- und Ruhebedingung.
Rot = Task, Blau = Ruhe.

Abbildung 6

Mapping TMS-evozierter Potentiale bei Stimulation des rechten DLPFC



Anmerkung. Vergleich zwischen der Ruhe- und der Task-Bedingung. Die Elektrode F6 ist jeweils durch einen gelben Kreis markiert. Zeitfenster: 80 – 140 ms.

4.3 Trait-Angst und TMS-evozierte N100 des rechten DLPFC

Bei der Prüfung der Voraussetzungen zeigt sich, dass die Normalverteilung der jeweiligen abhängigen Variablen gemäß Shapiro-Wilk-Test gegeben ist ($p > .05$). Es ergeben sich nicht-signifikante, schwach positive Zusammenhänge zwischen den Rohwerten des Trait-Fragebogens des STAI und den TMS-evozierten N100-Amplituden in F6 bei Stimulation des rechten DLPFC in Ruhe sowie in F6 bei Stimulation des rechten DLPFC während der N-back Task (siehe Abb. 7 und 8). Das heißt, ein höherer Wert an Trait-Angst geht einher mit einer verminderten (weniger negativen) Amplitude der TMS-evozierten N100. Tabelle 4 gibt eine Übersicht über die ermittelten Korrelationskoeffizienten und ihre Signifikanzniveaus.

Tabelle 4

Zusammenhang zwischen Trait-Angst und TMS-evozierter N100 Amplitude

	F6 Ruhe	F6 Task
Korrelation nach Pearson	.162	.194
Signifikanz (2-seitig)	.439	.352

Abbildung 7

Zusammenhang zwischen Trait-Angst nach STAI (Rohwert) und Amplitude der N100 in der Ruhebedingung

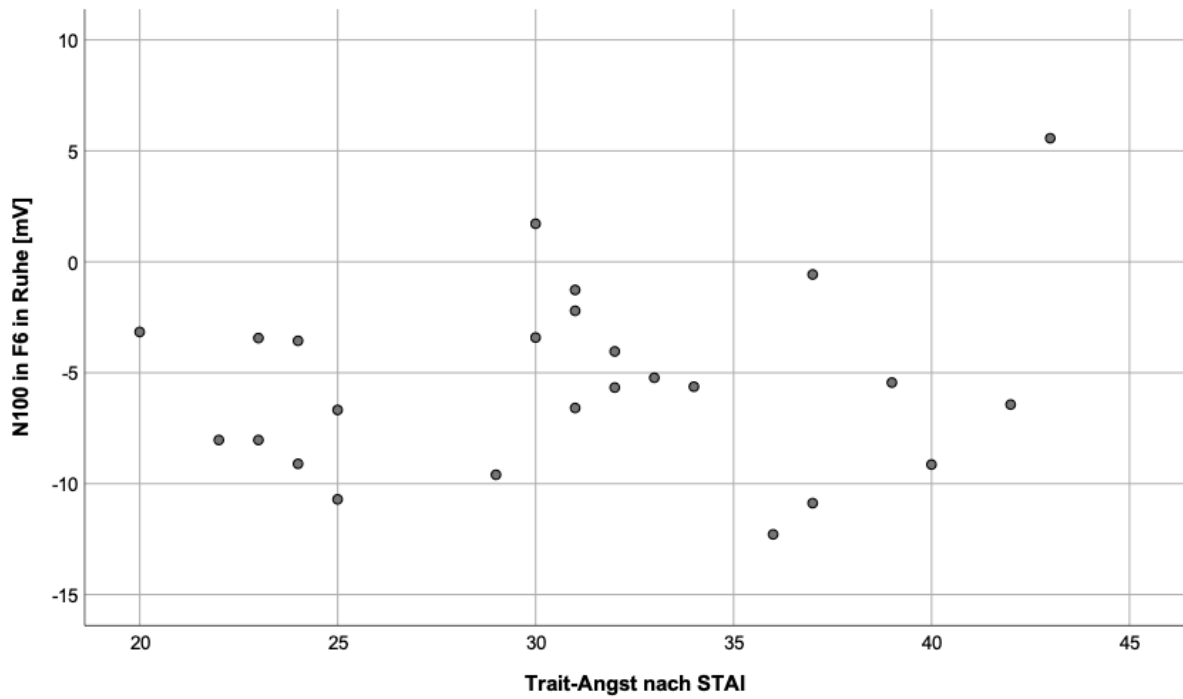
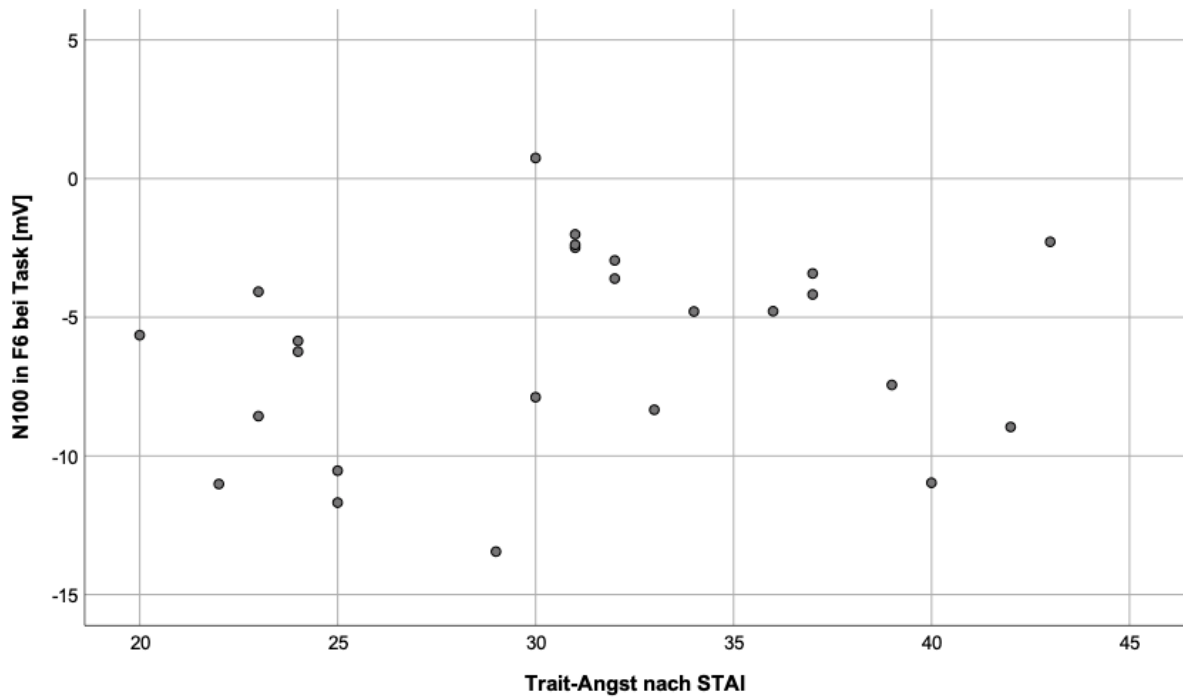


Abbildung 8

Zusammenhang zwischen Trait-Angst nach STAI (Rohwert) und Amplitude der N100 in der Taskbedingung



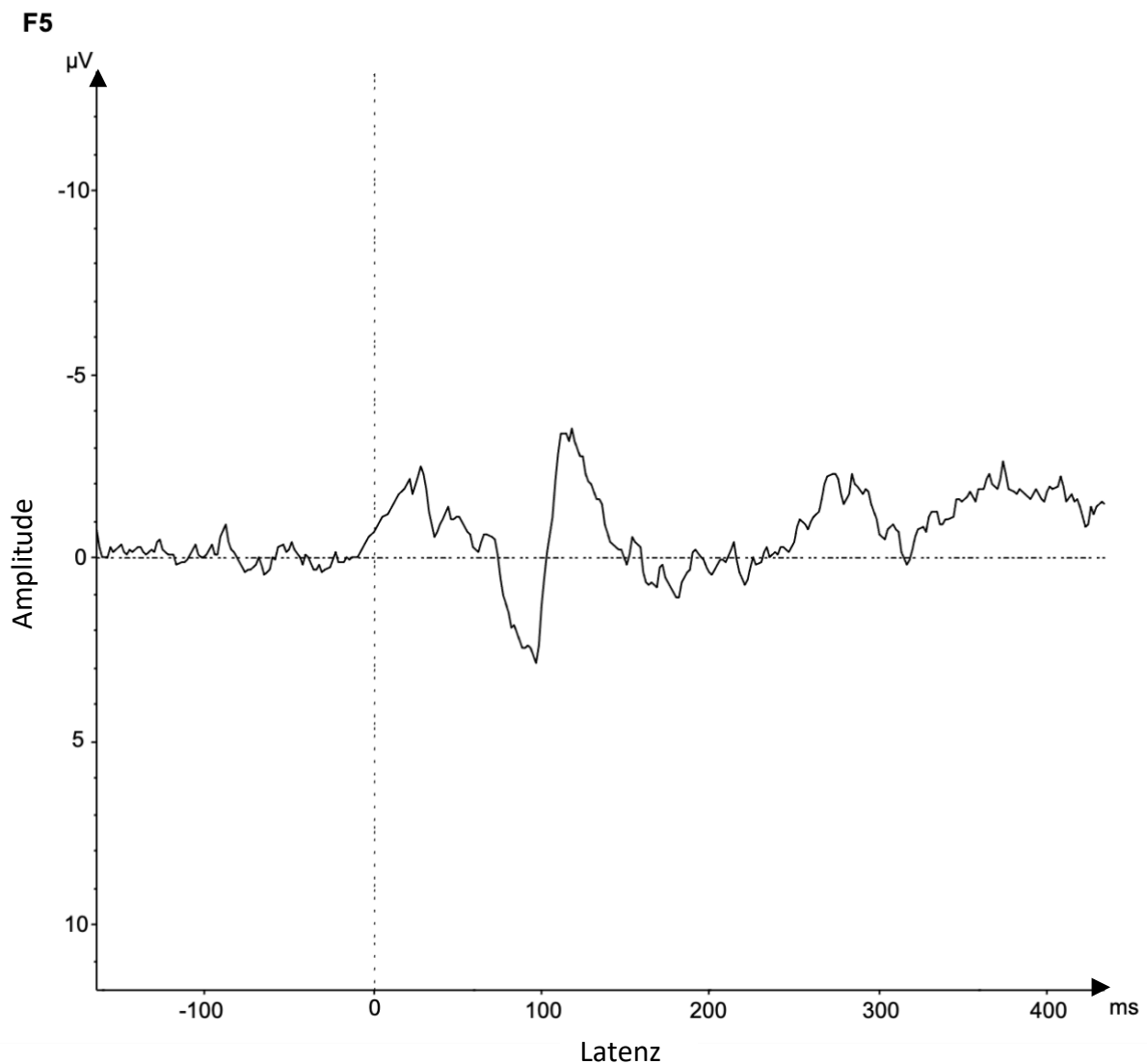
4.4 Linker DLPFC in der Ruhebedingung

In die Auswertung der Daten des linken DLPFC in Ruhe gingen die erhobenen Messdaten von den gleichen 25 Probanden ein, welche auch für die Auswertung des rechten DLPFC in den beiden Experimentalbedingungen genutzt wurden.

Die Peakdetection der TMS-evozierten N100 wurde analog der Auswertung des rechten DLPFC in dem Zeitfenster von 80 – 140 ms nach Verabreichung des TMS-Pulses durchgeführt. Die Latenz des N100-Peaks betrug im Mittel 114,80 ms. Bei Stimulation des linken DLPFC in Ruhe zeigt sich in Elektrode F5 ein Mittelwert der TMS-evozierten N100-Amplitude von -3,235 mV. Die TMS-evozierte N100-Amplitude in F5 bei Stimulation des linken DLPFC in Ruhe zeigt sich gemäß Shapiro-Wilk normalverteilt ($p = .156$).

Abbildung 9

TMS-evoziertes Potential in Elektrode F5 bei Stimulation des linken DLPFC



Anmerkung. Grand Average des TMS-evozierten Potentials abgeleitet in Elektrode F5.

Tabelle 5

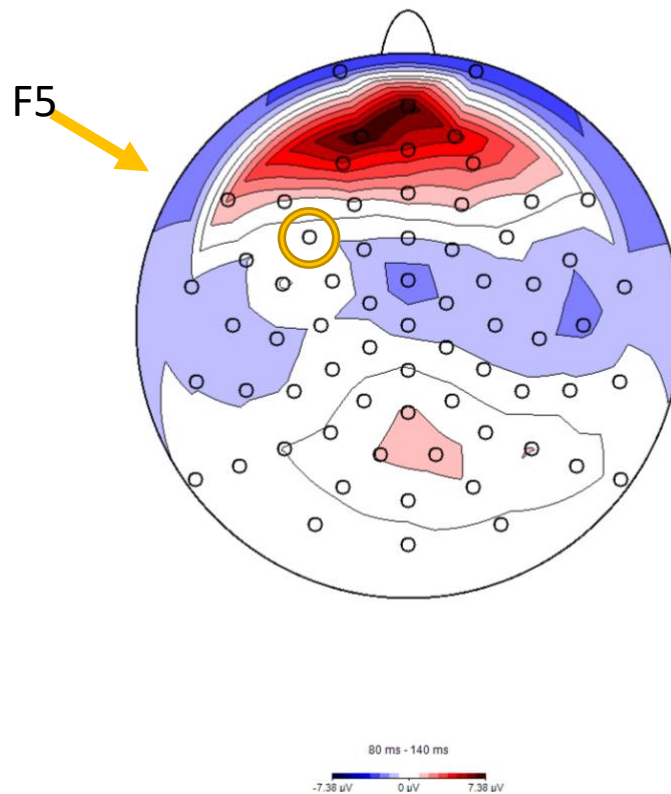
Latenz und Amplitude der TMS-evozierten N100 bei Stimulation des linken DLPFC

	<i>M</i>	<i>SD</i>
Latenz [ms]	114,80	15,578
Amplitude [mV]	-3,235	5,043

Anmerkungen. N = 25.

Abbildung 10

Mapping TMS-evozierter Potentiale bei Stimulation des linken DLPFC in Ruhe



Anmerkung. Die Elektrode F5 ist durch einen gelben Kreis markiert. Zeitfenster: 80 – 140 ms.

Bei der Bestimmung des Pearson-Korrelationskoeffizienten zeigt sich ein nicht signifikanter, schwach positiver Zusammenhang zwischen den Rohwerten des Trait-Fragebogens des STAI und den TMS-evozierten N100-Amplituden in F5 bei Stimulation des linken DLPFC ($r = 0.67$; $p = .750$, $N = 25$).

5. Diskussion

Die durchgeführte Studie untersuchte GABA-B-vermittelte inhibitorische Prozesse im Bereich des DLPFC bei gesunden Probanden im Zusammenhang mit Trait-Angst und unter Modulation der Aktivität des DLPFC durch eine Arbeitsgedächtnisaufgabe.

Bei der transkraniellen Magnetstimulation des rechten sowie des linken DLPFC konnte eine TMS-evozierte N100 als Komponente bei allen Probanden identifiziert werden. Ebenso konnte das TEP unter der Bedingung einer 1-back-Task identifiziert werden. Das evozierte Potential zeigte sich jeweils ipsilateral zur Stimulationsseite mit einem Amplitudenmaximum an der Stimulationsstelle. Dieses Ergebnis ist abweichend von dem Resultat von Du und Kollegen⁹³, die einen Peak der N100 am Vertex gefunden hatten, und zwar unabhängig vom Ort der Stimulation. Demnach wäre die N100 eine unspezifische Komponente oder gar ein Artefakt. Im Gegensatz dazu und daher in Einklang mit dieser Studie, konnte ein ipsilateral zur TMS gelegenes TEP in mehreren anderen Untersuchungen gezeigt werden^{98,116,117}. Hierbei wurde jeweils der primäre motorische Kortex (M1) stimuliert. Diese Ergebnisse sind ein Hinweis darauf, dass das TEP eine spezifische, durch die TMS generierte Komponente enthält. Eine Vorabveröffentlichung, die die in dieser Arbeit erworbenen Daten miteinbezog, konnte zeigen, dass TMS-evozierte Potentiale in Abhängigkeit der Stimulationsstelle variieren und systematisch zu der stimulierten Seite lateralisieren. Ebenso zeigten sie ihr topographisches Maximum an dem jeweiligen Stimulationsort¹¹⁸. Die Schlussfolgerung hieraus ist, dass bei der N100 von einem spezifischen, durch TMS-generierten kortikalen Potential ausgegangen werden kann, welches die Untersuchung kortikaler Funktionen mittels TMS-EEG ermöglicht. Außerdem konnte ergänzend zu den genannten Studien, in denen eine Stimulation des primären Motorkortex durchgeführt wurde, gezeigt werden, dass auch bei einer Stimulation des DLPFC eine N100 mit einem Maximum an der Stimulationsstelle und einer Lateralisierung zur stimulierten Hemisphäre vorliegt¹¹⁸.

5.1 Zusammenhang von Trait-Angst und N100

Ein weiteres wichtiges Ergebnis der Studie war, dass keine signifikanten Korrelationen zwischen der Ausprägung der Trait-Angst der Probanden und der N100-Amplitude im DLPFC in Ruhe und während der Durchführung einer emotionalen Arbeitsgedächtnisaufgabe gefunden wurden. In dieser Studie konnte also kein Zusammenhang zwischen Ängstlichkeit als Merkmal einer Person und der GABA-B-Rezeptor-vermittelten Hemmung im Bereich des rechten DLPFC gezeigt werden. Eine angenommene kortikale Dysbalance zwischen erregenden und hemmenden Einflüssen bei stark ausgeprägter Ängstlichkeit ist somit nicht nachgewiesen worden. Eine mögliche Ursache dieses Negativergebnisses liegt in der Merkmalsausprägung der untersuchten Stichprobe. Dieser Aspekt wird im Kapitel „Limitationen“ weiter erläutert. Es ist möglich, dass die Trait-Angst in einer gesunden

Probandengruppe nicht derart stark ausgeprägt ist, dass sie sich signifikant auf kortikale Erregungsmuster auswirkt. Auch wäre es möglich, dass die untersuchten Probanden erfolgreich implementierte Coping-Strategien erlernt haben, die eine wenig aufwendige neuronale Aufarbeitung emotionaler Gesichtsausdrücke im Rahmen der Arbeitsgedächtnisaufgabe ermöglichen. Hierfür spricht die Tatsache, dass die untersuchte Stichprobe unabhängig von der Ausprägung der Trait-Angst nicht die Kriterien einer Angststörung erfüllt. Ergebnisse der Arbeitsgruppe Neurophysiologie und nicht-invasive Modulation der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie des Kindes- und Jugendalters der Universität zu Köln zeigen einen Unterschied der N100 in Ruhe zwischen gesunden jungen Probanden und Probanden mit Spezifischen Phobien. Zudem wurde eine stärkere Reduktion der N100 gefunden, wenn Probanden mit Spezifischer Phobie ängstliche vs. neutrale Gesichter aufrechterhalten mussten¹¹⁹. Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass eine klinisch relevante Ängstlichkeit zu messbaren Unterschieden in der kognitiven Verarbeitung von Stimuli im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe führt. Die gesunden jungen Probanden könnten eine zu gering ausgeprägte Trait-Angst haben, wodurch keine messbare N100-Modulation und kein signifikanter korrelativer Zusammenhang der N100 mit Trait-Angst zustande kommen.

In ihrem Alltag sind die gesunden Probanden nicht eingeschränkt und zeigen keine ausgeprägten Symptome. Dies könnte für eine erfolgreiche neuronale Verarbeitung angstbesetzter Stimuli beispielsweise durch Coping-Strategien sprechen. Peers, Simons¹²⁰ fanden einen Zusammenhang zwischen der Fähigkeit der Aufmerksamkeitskontrolle ihrer Probanden und der erforderlichen Aufmerksamkeitsleistung bei der Verarbeitung von Aufgaben-irrelevanten emotionalen Stimuli. Ein Zusammenhang zwischen Ängstlichkeit und der Aufmerksamkeitsleistung bei der absolvierten Aufgabe wurde hingegen nicht gefunden. Zusätzlich wurde eine verminderte Aktivierung des DLPFC bei Probanden mit besserer Aufmerksamkeitskontrolle bei Präsentation angstbesetzter Stimuli gefunden. Umgekehrt zeigte sich eine stärkere Aktivierung des DLPFC bei Probanden mit geringerer Aufmerksamkeitskontrolle bei der Präsentation angstbesetzter Stimuli. Die Autoren deuteten diesen Unterschied als Zeichen für eine verstärkte Rekrutierung des DLPFC für den Fall, dass ein Stimulus nicht unmittelbar als irrelevant für die Bewältigung einer Aufgabe eingestuft wird. Diese Ergebnisse sind im Einklang mit der Annahme, dass der DLPFC eine zentrale Rolle in der Fokussierung auf relevante Stimuli bei der Bewältigung von Aufgaben spielt. Die Autoren sehen zwar einen Zusammenhang zwischen Trait-Angst und der Aufmerksamkeitskontrolle, stellen jedoch heraus, dass es sich prinzipiell um verschiedene Aspekte handeln könnte, die voneinander getrennt betrachtet werden sollten. Folglich könnte der fehlende korrelative Zusammenhang zwischen der TMS-evozierten N100 und der Trait-Angst der Probanden in dieser Studie dadurch erklärbar sein, dass nicht die Ausprägung der Trait-Angst selbst zu einer

veränderten neuronalen Verarbeitung im Rahmen einer emotionalen Arbeitsgedächtnisaufgabe führt, sondern Unterschiede in der Fähigkeit der Aufmerksamkeitskontrolle der Probanden. Eine gute Aufmerksamkeitskontrolle könnte bei stark ausgeprägter Trait-Angst somit als Coping-Strategie angesehen werden, um emotionale Arbeitsgedächtnisaufgaben erfolgreich zu bewältigen. Fasst man diesen Gedanken weiter, könnte sie auch ein Mittel zu einer gesteigerten Resilienz sein ¹²⁰. Es erscheint möglich, dass der Zusammenhang zwischen Trait-Angst und GABA-B-vermittelter Hemmung im DLPFC moduliert wird über die Fähigkeit der Aufmerksamkeitskontrolle bei der Bewältigung einer emotionalen Arbeitsgedächtnisaufgabe. Für eine klinische Stichprobe, bei der sich Zusammenhänge zwischen Ängstlichkeit und N100 zeigen, beispielsweise die genannte Gruppe mit Spezifischen Phobien, könnte das Erlernen von Coping-Strategien folglich möglicherweise zu Veränderungen der N100 im DLPFC führen.

Die Trait-Angst selbst ist zudem ein Konstrukt, das verschiedene Aspekte beinhaltet, die gegebenenfalls zu unterschiedlichen kortikalen Aktivitäten führen und entsprechend differenziert betrachtet werden könnten. So wird von einigen Wissenschaftlern angenommen, dass die Trait-Angst einer Person entweder im Sinne von „anxious apprehension“ oder als „anxious arousal“ ausgeprägt. Bei „anxious apprehension“ handelt es sich um eine Ängstlichkeit, die vornehmlich durch Sorgen und Grübeln gekennzeichnet ist ^{121,122}. Das Konzept des „anxious arousal“ ist primär gekennzeichnet durch eine Ängstlichkeit, die mit körperlicher Anspannung und einer somatischen Begleitreaktion wie Herzrasen, Schwitzen oder Kurzatmigkeit einhergeht ¹²³. Bei Probanden mit Ängstlichkeit als Besorgtheit zeigt sich eine stärkere Aktivierung im Bereich des präfrontalen Kortex der linken Hemisphäre bei der Bewältigung eines Stroop-Interferenz-Tests, wohingegen bei stark ausgeprägter Ängstlichkeit als Arousal eine stärkere rechtshemisphärische Aktivierung vorliegt ⁵⁵. Mögliche Erklärungen hierfür sehen die Autoren in dem hohen verbalen Anteil bei Grübeln und Sorgen und dem in der Regel linkshemisphärisch lokalisiertem Sprachzentrum einerseits, sowie einem rechtshemisphärisch lokalisierten System zur Aufmerksamkeitslenkung, Erkennung wichtiger non-verbaler Reize und unerwarteter Stimuli. So zeigt die erhöhte linkshemisphärische frontale Aktivität in der „anxious apprehension“-Gruppe bei der Stroop-Interferenz-Aufgabe mit emotionalem Inhalt, dass diese Probanden Schwierigkeiten mit der Unterdrückung emotionaler Wortbedeutungen hatten, die im Rahmen der Aufgabe keine Relevanz besaßen. Die Probanden dieser Gruppe benötigten mehr Aufmerksamkeitskontrolle, um die Aufgabe zu absolvieren und die für die Aufgabe irrelevanten Informationen zu unterdrücken ⁵⁵. Die Erfassung von Trait-Angst könnte die beiden genannten Aspekte von Ängstlichkeit gleichermaßen einschließen, wobei diesen jedoch möglicherweise unterschiedliche neurophysiologische Prozesse zugrunde liegen, wie beispielsweise eine unterschiedlich lateralisierte kognitive Verarbeitung. In dem in dieser Arbeit beschriebenen Experiment zeigte

sich bei Stimulation des DLPFC in Ruhe linkshemisphärisch eine niedrigere N100-Amplitude als bei rechtshemisphärischer Stimulation. Dies ist ein Hinweis auf eine mögliche Lateralisierung kortikaler, hemmender Prozesse. Die hemmende GABA-B-Rezeptor-vermittelte Modulation unter einer Ruhebedingung im Bereich des rechten DLPFC scheint folglich stärker ausgeprägt. Ebenfalls möglich ist, dass die hemmenden Einflüsse im Bereich des linken DLPFC im Seitenvergleich vermindert sind. Der gefundene Lateralisierungseffekt in dieser Studie wird in einem folgenden gesonderten Kapitel diskutiert. Allgemein lässt sich jedoch sagen, dass die verschiedenen Aspekte der Trait-Angst zukünftig getrennt voneinander erfasst werden und in Studien differenziert betrachtet werden sollten. Bei Angststörungen kann es sich ebenfalls um eine heterogene Gruppe von Störungen handeln, deren pathophysiologische Grundlagen unterschiedlich sein könnten. Man kann solche Angststörungen, die von Angst und Panik geprägt sind von anderen Angststörungen unterscheiden, die vor allem durch Sorgen und Grübeln geprägt sind. In einer Übersichtsarbeit zu bildgebenden Studien bei Angststörungen ergaben sich Hinweise darauf, dass von Panik geprägte Angststörungen (z.B. spezifische Phobien) durch eine Hypoaktivität bestimmter präfrontaler Areale geprägt sind, während Angststörungen, die von Sorgen geprägt sind (z.B. Generalisierte Angststörung), durch eine Hyperaktivität präfrontaler Areale gekennzeichnet sind ⁴⁶. Unklar bleibt hierbei nach wie vor, wodurch die Hyper- bzw. Hypoaktivitäten jeweils zustande kommen und welche neuronalen Grundlagen diese bedingen. Die genannten Unterschiede zwischen den verschiedenen Angststörungen erklären jedoch womöglich, weshalb Therapien bei einigen Angststörungen erfolgreich sind, bei anderen jedoch nicht. Es kann sich um grundlegend verschiedene pathophysiologische Prozesse handeln, da die verschiedenen Angststörungen unterschiedliche Aspekte von Angst in pathologischer Form zeigen.

5.2 Modulation der N100 durch eine Arbeitsgedächtnisaufgabe

Bei der vergleichenden Betrachtung der Ruhe- und Taskbedingung zeigte sich in der hier berichteten Untersuchung kein signifikanter Unterschied in der Höhe der N100-Amplituden, jedoch fand sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Latenzen. Die N100-Latenz war in der Ruhebedingung signifikant kürzer als in der Taskbedingung. Die Durchführung einer Arbeitsgedächtnisaufgabe in Form einer 1-back-Task hatte demnach in der untersuchten Stichprobe keinen signifikanten Einfluss auf die N100-Amplitude, aber auf das zeitliche Auftreten der Komponente nach Applikation des TMS-Pulses. Änderungen der Latenz zeigen sich allgemein mit einer fortschreitenden Hirnreifung. Die N100-Latenz ist bei Erwachsenen kürzer als bei Kindern und sie ist auch innerhalb des Kindesalters kürzer, je älter ein Kind ist ^{98,124}. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass eine kürzere Latenz bei einer effektiveren Prozessverarbeitung vorliegt. Im Einklang zu dieser Überlegung zeigt sich bei Probanden mit Autismus-Spektrum-Störung eine signifikant längere N100-Latenz im anterior-frontalen

Bereich bei Präsentation neuer Teststimuli im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe. Die Autoren deuteten dieses Resultat als Hinweis auf eine erschwerte Informationsverarbeitung bei dem Umgang mit ablenkenden Reizen und eine gestörte Aufmerksamkeitsaufrechterhaltung in der klinischen Gruppe ¹²⁵. Folglich könnte die signifikant längere N100-Latenz in der Taskbedingung der hier vorgestellten Untersuchung auf einen vermehrten Aufmerksamkeitsaufwand der Probanden während der 1-back Task im Vergleich zu der Ruhebedingung hindeuten. Demnach kann möglicherweise davon ausgegangen werden, dass eine hinreichende Aktivierung des DLPFC durch die Arbeitsgedächtnisaufgabe stattgefunden hat. Eine Wiederholung der Aufgabe zur Aktivierung des DLPFC in Untersuchungen mit anderen Probanden oder klinischen Gruppen wäre somit möglich. Offen bleibt jedoch, weshalb die Amplitude der N100 keine Modulation durch die Aufgabe zeigte. Eine Meta-Analyse von insgesamt 24 bildgebenden Studien zeigte eine bilaterale Aktivierung des DLPFC bei Durchführung einer N-back-task ³³. Die Reaktionszeit von Probanden bei einer Arbeitsgedächtnisaufgabe zeigt Zusammenhänge mit der TMS-evozierten N100 ⁵⁹. Allgemein kann also von einer Beanspruchung des DLPFC bei Bewältigung von Arbeitsgedächtnisaufgaben ausgegangen werden. Eine TMS-EEG-gestützte Studie zur Untersuchung des Zusammenhangs inhibitorischer GABA-B-vermittelter kortikaler Prozesse im DLPFC mit N-back Tasks konnte dieser Zusammenhang zwar gezeigt werden, jedoch nur für 3-back Tasks und nicht für 1-back oder 2-back Tasks ¹²⁶. Dies könnte bedeuten, dass die fehlende N100-Modulation durch die 1-back Task auf einen zu geringen Schwierigkeitsgrad der Aufgabe zurückzuführen ist.

5.3 Lateralisierungseffekt

Bei der Stimulation des linken DLPFC in Ruhe zeigte sich eine niedrigere N100-Amplitude (i. S. weniger negative) als bei Stimulation des rechten DLPFC in Ruhe. Hieraus ergibt sich ein Hinweis auf eine mögliche Lateralisierung kortikaler, hemmender Prozesse. Es scheint, als seien die hemmenden Einflüsse unter einer Ruhebedingung im Bereich des rechten DLPFC stärker ausgeprägt oder im Bereich des linken DLPFC vermindert. Nun stellt sich die Frage, auf welcher Grundlage es zu den Unterschieden zwischen der rechts- und der linkshemisphärischen Aktivierung kommt. Es gibt Hinweise auf Unterschiede in der Lateralisierung bei der Verarbeitung einer Information in Abhängigkeit der primär erforderlichen Tätigkeit im Rahmen dieser Verarbeitung. In einer Studie von Berman und Weinberger ¹²⁷, die den zerebralen Blutfluss bei der Bewältigung verschiedener Aufgaben ermittelten, zeigte sich eine stärkere Aktivierung der linken Hemisphäre bei der Bewältigung von Aufgaben, die eine Verbalisierung ermöglichten oder sogar erforderlich machten. Im Vergleich dazu führten Aufgaben, welche vor allem eine gute Aufmerksamkeitsleistung erforderten, zu einer primär rechtshemisphärischen Aktivierung. Die Autoren diskutieren funktionelle Zentren in den jeweiligen Großhirnhemisphären als Ursache für die

Lateralisierung, wie die meist linkshemisphärisch gelegenen Sprachzentren. In einer Übersichtsarbeit zu PET und fMRI gestützten Studien des Arbeitsgedächtnisses fanden die Autoren verschiedene Aktivitätsmuster, die sich abhängig von der Art des zu merkenden Materials, der Art der jeweils benötigten Exekutivfunktion sowie der Interaktionen dieser beiden Aspekte zeigten. Bei verbalen Arbeitsgedächtnisaufgaben mit wenig benötigten Exekutivfunktionen fanden sich insbesondere links frontale Aktivierungsmuster. Je höher die Anforderung an Exekutivfunktionen bei räumlichen Arbeitsgedächtnisaufgaben war, desto stärker zeigte sich eine Lateralisierung zur rechten Hemisphäre. Aufgaben bei denen Exekutivfunktionen allgemein gefordert waren, zeigten eine starke fronto-dorsale Aktivierung, u.a. im Brodman-Areal 9, welches Teil des DLPFC ist ⁵⁸. Da in der Ruhebedingung keine Exekutivfunktionen für die Bewältigung einer Aufgabe von Nöten waren, wäre eine dominante rechtshemisphärische Aktivierung unwahrscheinlich und eine solche wurde nicht gefunden. Die Probanden haben die Ruhephase möglicherweise mit internalen verbalen Prozessen verbracht, wodurch die stärkere Aktivierung bzw. geringere Hemmung des linken DLPFC in Ruhe womöglich zu erklären ist.

5.4 Limitationen

Die Varianz der Stichprobe ist bezüglich des Geschlechts sowie der Ausprägung von Angst als Trait gering. Neben dem hohen Anteil weiblicher Probanden ist insbesondere die Homogenität der Trait-Angst innerhalb der untersuchten Stichprobe als Limitation der Untersuchung zu sehen. Die Probanden der Stichprobe erzielten maximal 43 von möglichen 80 Rohwertpunkten im Trait-Inventar des STAI-Fragebogens. Das bedeutet, dass die Stichprobe keine Personen enthält, bei denen eine mittlere bis sehr hohe Trait-Angst festzustellen ist. Insofern ist die Ermittlung eines signifikanten korrelativen Zusammenhangs dieses Merkmals mit einer anderen Variablen bei Betrachtung der hier untersuchten Stichprobe wenig wahrscheinlich. Eine Wiederholung der Untersuchung mit einer heterogenen Stichprobe in Bezug auf das dimensionale Merkmal der Trait-Angst wäre daher wünschenswert. Hierfür ist der Einschluss von Probanden mit verschiedenen Angststörungen wie Spezifischen Phobien, Generalisierter Angststörung und Panikstörung eine Möglichkeit. Im Vergleich zur Betrachtung von Trait-Angst innerhalb einer gesunden Stichprobe, liegen bei den psychiatrischen Krankheitsbildern pathologische Zustände vor. Ein Vergleich einer gesunden Kontrollgruppe mit psychiatrisch erkrankten Probanden würde ein breiteres Spektrum von „Angst“ untersuchen und sowohl Normvarianten als auch pathologische Angst im Zusammenhang mit der N100 als TEP betrachten. Wenn man von Angst als Merkmal ausgeht, das auf einem Kontinuum ausgeprägt ist, dann entsprechen Angststörungen dem oberen Ende der Skala. So ist bei Probanden, die die Diagnosekriterien einer Angststörung erfüllen, von einer stärkeren Ausprägung von Trait-Angst auszugehen. Der Einschluss auch dieser Probanden in eine Studie, würde so die Betrachtung des gesamten Angstspektrums

ermöglichen². Zusätzlich wäre ein kategorialer Vergleich verschiedener Angststörungen möglich. Dies ist besonders deshalb interessant, da ihnen, wie bereits erläutert, gegebenenfalls unterschiedliche Pathomechanismen zugrunde liegen, je nachdem ob die Angststörungen vornehmlich durch Angst/Panik oder von Sorgen/Grübeln geprägt sind. Ein Vergleich der Angststörungen im Hinblick auf Unterschiede sowie mögliche Gemeinsamkeiten erscheint daher sinnvoll.

Der durchgeführte State-Trait-Fragebogen³ zur Erfassung der Trait-Angst wird hinsichtlich seiner Messbarkeit von Ängstlichkeit zum Teil kritisiert. Das Inventar könnte negative Affekte im Allgemeinen erfassen statt Ängstlichkeit im Speziellen. Zudem zeigten sich Überschneidungen zu Depressivität¹²⁸. Gleichwohl wird das State-Trait-Inventar häufig eingesetzt, die Durchführung ist ökonomisch und es ist in der Forschung implementiert und daher zwischen Studien vergleichbar, sodass das STAI von Spielberger trotz der Kritik in der hier genannten Studie eingesetzt wurde.

Ein entscheidender limitierender Faktor ist die Durchführung der transkraniellen Magnetstimulation ohne Neuronavigation. Bei einer neuronavigierten TMS wird entweder die Spulenposition anhand eines Standardgehirns überprüft und aufgezeichnet oder die optimale Spulenposition wird anhand individueller MRT-Bilder ermittelt¹²⁹⁻¹³¹. Dafür wird anhand einer kernspintomographischen Darstellung des Neurokraniums der Probanden die kortikale Position des DLPFC bestimmt und schließlich die ideale Positionierung der TMS-Spule auf der Kopfhaut festgelegt⁹⁶. In dieser Studie erfolgte die Platzierung der TMS-Spule ohne Neuronavigation an den Elektroden F5 und F6. Rusjan und Kollegen⁹⁶ empfehlen dieses Vorgehen für eine optimale Platzierung der Spule zur Stimulation des DLPFC, wenn keine individuellen MRT-Bilder zur Verfügung stehen. Die akkurate Position der Spule wurde durch trainierte Versuchsleiter und kontinuierliche visuelle Überprüfung der Stimulationsstelle gewährleistet. Somit kann von einer gezielten Stimulation des DLPFC ausgegangen werden. Eine weitere Limitation besteht in der fehlenden Maskierung des Klicks der TMS-Spule während des TMS-EEG, wodurch der Einfluss akustisch evozierter Potentiale (AEP) hätte minimiert werden können. Das AEP zeigt einen N1-P2-Komplex. Es gibt u.a. einen negativen Peak bei etwa 100 ms nach dem akustischen Signal, welcher potenziell die TMS-evozierte N100-Komponente verändern könnte^{78,112}. Allgemein haben AEP jedoch wenig Einfluss auf die N100-Amplitude⁹³. Zudem ist eine ipsilateral zur Stimulation auftretende N100, wie sie in dieser Studie gezeigt werden konnte, nicht mit einem peripher evozierten Potential in Einklang zu bringen¹³². Somit ist bei der hier gezeigten N100 von einem TEP auszugehen. Bei Nutzung der ICA im Rahmen der Auswertung wurden dennoch Komponenten, die topographisch einem AEP entsprachen, in den Daten belassen, da nicht sicher auszuschließen war, dass ihre Entfernung Teile der TMS-evozierten Potentiale verändert hätte. Eine Möglichkeit dieses methodische Problem zu umgehen, wäre die Durchführung von Sham-Trials vor der

experimentellen TMS-Stimulation. So kann die Identifikation der AEP erfolgen und ihre Trennung von den relevanten Daten im Rahmen der ICA mit hoher Genauigkeit durchgeführt werden ⁷⁸.

5.5 Ausblick

Das Konzept der Trait-Angst nach Spielberger geht von einer Eindimensionalität der Trait-Angst aus. Andere Autoren nehmen hingegen an, die Trait-Angst beinhalte mehrere, voneinander trennbare Facetten, darunter die Aspekte physikalische Gefahr, soziale Beurteilung, Mehrdeutigkeiten und tägliche Routine ². Auch die bereits diskutierte Annahme, die Trait-Angst einer Person sei entweder als „anxious apprehension“ oder als „anxious arousal“ ausgeprägt nimmt an, dass Trait-Angst unterschiedliche Aspekte beinhaltet, die individuell akzentuiert seien. Eine differenzierte Betrachtung der Facetten von Trait-Angst könnte in künftige Analysen miteinbezogen werden. Endler und Kollegen entwickelten entsprechend ihrer Theorie und Endler Multidimensional Anxiety Scales, welche die Mehrdimensionalität der Trait-Angst berücksichtigen sollen ¹³³. Grundsätzlich ist ein valides Instrument zur Erfassung von Trait-Angst zur Einschätzung der Ängstlichkeit einer Person und Nutzung dieses Merkmals als Variable in Studien unabdingbar. Hier besteht Forschungs- und Entwicklungsbedarf, um die Erfassung von Trait-Angst in gesunden Probandengruppen zu ermöglichen. Dadurch können neben klinischen Gruppen auch Aspekte von Ängstlichkeit in gesunden Kontrollgruppen untersucht und in Analysen miteinbezogen werden. Dies ermöglicht nicht nur ein breiteres Verständnis der Prozesse bei Angst, sondern könnte zukünftig die Identifizierung von Personen ermöglichen, die ein hohes Risiko für die Entstehung einer Angststörung haben. Hierdurch wäre ein gezieltes Angebot präventiver Maßnahmen zur Stärkung der Resilienz dieser Personen möglich. Ergänzend ist die Betrachtung der Fähigkeit zur Aufmerksamkeitskontrolle als möglicher Einflussfaktor sinnvoll. Diese Fähigkeit selbst kann ein möglicher zusätzlicher, ggf. von Trait-Angst unabhängiger Einflussfaktor auf die neuronalen Prozesse bei der Verarbeitung Angst-besetzter Stimuli sein und einen praktischen Ansatzpunkt zur Stärkung der Resilienz von vulnerablen Personen bieten.

Es wäre zudem möglich, die im Rahmen der Task präsentierten emotionalen Gesichtsausdrücke differenziert zu analysieren. Hierdurch ließe sich die Frage untersuchen, ob die Aufrechterhaltung eines ängstlichen Gesichtsausdruckes im Arbeitsgedächtnis eine andere Reaktion hervorruft als die einer neutralen Mimik. Studien die funktionelle Bildgebung nutzten, ergaben bereits Hinweise auf eine beeinträchtigte Aufmerksamkeitskontrolle im Bereich des DLPFC während der Präsentation von Gesichtern mit ängstlicher Mimik ¹³⁴. Ursächlich hierfür könnte eine eingeschränkte top-down-Kontrolle der Aufmerksamkeit vermittelt über den Präfrontalkortex sein, durch die die Fokussierung der Aufmerksamkeit auf ein zielgerichtetes Verhalten eingeschränkt ist, während ein Angst-besetzter Stimulus

präsentiert wird ¹³⁵. Inwiefern diese gestörte Aufmerksamkeitskontrolle durch GABA-B-vermittelte Hemmung verursacht ist, könnte mittels TMS-EEG untersucht werden. Auch hierbei wäre der Vergleich verschiedener Subgruppen wie gesunden Probanden mit geringer Trait-Angst, gesunden Probanden mit stark ausgeprägter Trait-Angst sowie klinischen Gruppen von Interesse.

Die Untersuchung einer heterogenen Stichprobe in Bezug auf biologisches Geschlecht und Genderidentität der Probanden könnte ergänzend zu einem erweiterten Verständnis möglicher Geschlechtsunterschiede in der neurokognitiven Verarbeitung sowie Pathophysiologie von psychischen Störungen beitragen. So zeigten sich Unterschiede in der Aktivierung bestimmter Hirnareale zwischen Männern und Frauen, wobei alle Probanden an einer Zahnarzt-Phobie litten. Bei den männlichen Probanden der Studie zeigte sich eine verstärkte Aktivierung des DLPFC bei der Präsentation visueller phobischer Reize. Die Aktivierung des DLPFC war bei ihnen außerdem negativ korreliert mit dem empfundenen Arousal ⁴¹. Eine andere Studie konnte einen signifikanten Zusammenhang zwischen Trait-Angst und der rechtshemisphärischen Verarbeitung emotionaler Gesichter bei Männern nachweisen. Je höher die Trait-Angst der männlichen Probanden ausgeprägt war, desto stärker war die lateralisierte Verarbeitung in der rechten Hemisphäre. Bei weiblichen Probanden zeigte sich der Zusammenhang lediglich deskriptiv ¹³⁶.

Zukünftige Studien, die die Kombination aus TMS-EEG nutzen, um die kortikale Balance bzw. Dysbalance zu untersuchen, können einen wertvollen Beitrag zum Verständnis der Verarbeitung von Stimuli sowie der neuronalen Grundlagen von Angst leisten. Hierfür ist die differenzierte Betrachtung der Aspekte von Trait-Angst notwendig, sowie ausreichend große und heterogene Stichproben in Bezug auf die zu betrachtenden Merkmale.

5.6 Schlussfolgerung

Es konnte gezeigt werden, dass die TMS-evozierte N100 im Bereich des DLPFC ein spezifisches Potential ist, welches durch die transkranielle Magnetstimulation hervorgerufen wird. Dies stützt die Nutzbarkeit der N100 als Variable zur Untersuchung kortikaler Prozesse mittels TMS-EEG. Hierdurch wird ein breites Feld für die klinische Forschung bereitet, das insbesondere aufgrund der Vorzüge der Methode viele Vorteile bringt. Eine Korrelation zwischen Trait-Angst und N100 wurde nicht gefunden, wobei hier insbesondere die untersuchte gesunde Stichprobe als limitierender Faktor zu erwähnen ist. Die Untersuchung klinischer Stichproben bleibt diesbezüglich abzuwarten. Eine emotionale Arbeitsgedächtnisaufgabe zeigte einen signifikanten Einfluss auf das zeitliche Auftreten der N100, wenngleich nicht auf ihre Amplitude. So kann von einer erfolgten Modulation der N100 im Bereich des DLPFC durch eine Arbeitsgedächtnisaufgabe ausgegangen werden. Die nicht-invasive Möglichkeit mittels TMS-EEG zeitlich und räumlich auftretende TMS-evozierte Potentiale darzustellen und so die Grundlagen neuronaler Prozesse weiter verstehen zu

können, bietet ein großes Potential für die Forschung. In Ergänzung zu bildgebenden und pharmakologischen Studien ist es auf diese Weise möglich, neuronale Prozesse mit hoher zeitlicher Auflösung nachzuvollziehen, Charakteristika verschiedener Störungen zu detektieren und spezifische therapeutische Ansatzpunkte zu identifizieren.

6. Literaturverzeichnis

1. Morschitzky H. Normale und krankhafte Ängste. Angststörungen. Vienna: Springer; 2009.
2. Endler NS, Kocovski NL. State and trait anxiety revisited. *J Anxiety Disord* 2001; **15**(3): 231-45.
3. Spielberger CD. State-Trait Anxiety Inventory. The Corsini Encyclopedia of Psychology; 1966.
4. Allport GW. Personality: a psychological interpretation. Oxford, England: Holt; 1937.
5. Widiger TA. Four out of five ain't bad. *Arch Gen Psychiatry* 1998; **55**(10): 865-6.
6. Craske MG, Stein MB, Eley TC, et al. Anxiety disorders. *Nat Rev Dis Primers* 2017; **3**: 17024.
7. Morschitzky H. Angststörungen. Angststörungen: Diagnostik, Konzepte, Therapie, Selbsthilfe. Vienna: Springer Vienna; 2009: 21-168.
8. Association AP. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5 ed. Washington DC; 2013.
9. Wancata JF, M.; Fabrian, F. Epidemiologie der Angststörungen. *Journal für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie* 2011; **12** (4): 332-5.
10. Weems C, Silverman W. Anxiety Disorders. 2013: 513-41.
11. Somers JM, Goldner EM, Waraich P, Hsu L. Prevalence and incidence studies of anxiety disorders: a systematic review of the literature. *Can J Psychiatry* 2006; **51**(2): 100-13.
12. Alonso J, Angermeyer MC, Bernert S, et al. 12-Month comorbidity patterns and associated factors in Europe: results from the European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMeD) project. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 2004; (420): 28-37.
13. Friborg O, Martinussen M, Kaiser S, Overgard KT, Rosenvinge JH. Comorbidity of personality disorders in anxiety disorders: a meta-analysis of 30 years of research. *J Affect Disord* 2013; **145**(2): 143-55.
14. Nabavi B, Mitchell AJ, Nutt D. A Lifetime Prevalence of Comorbidity Between Bipolar Affective Disorder and Anxiety Disorders: A Meta-analysis of 52 Interview-based Studies of Psychiatric Population. *EBioMedicine* 2015; **2**(10): 1405-19.
15. Moffitt TE, Harrington H, Caspi A, et al. Depression and generalized anxiety disorder: cumulative and sequential comorbidity in a birth cohort followed prospectively to age 32 years. *Arch Gen Psychiatry* 2007; **64**(6): 651-60.
16. Duval ER, Javanbakht A, Liberzon I. Neural circuits in anxiety and stress disorders: a focused review. *Ther Clin Risk Manag* 2015; **11**: 115-26.
17. Paulus MP, Feinstein JS, Simmons A, Stein MB. Anterior cingulate activation in high trait anxious subjects is related to altered error processing during decision making. *Biol Psychiatry* 2004; **55**(12): 1179-87.
18. Stein MB, Simmons AN, Feinstein JS, Paulus MP. Increased amygdala and insula activation during emotion processing in anxiety-prone subjects. *Am J Psychiatry* 2007; **164**(2): 318-27.
19. Lydiard RB. The role of GABA in anxiety disorders. *J Clin Psychiatry* 2003; **64** Suppl 3: 21-7.
20. Wieronska JS, K., Nowak, G.; Pilc, A. The Loss of Glutamate-GABA Harmony in Anxiety Disorders. In: Kalinin VP, ed. Anxiety Disorders. Croatia: InTech Europe; 2011: 135-58.

21. Jembrek MJ, Vlainic J. GABA Receptors: Pharmacological Potential and Pitfalls. *Curr Pharm Des* 2015; **21**(34): 4943-59.
22. Cryan JF, Kaupmann K. Don't worry 'B' happy!: a role for GABA(B) receptors in anxiety and depression. *Trends Pharmacol Sci* 2005; **26**(1): 36-43.
23. Chebib M, Johnston GA. The 'ABC' of GABA receptors: a brief review. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1999; **26**(11): 937-40.
24. Li M, Milligan CJ, Wang H, et al. KCTD12 modulation of GABA(B) receptor function. *Pharmacol Res Perspect* 2017; **5**(4): e00319.
25. McCormick DA. Neurotransmitter actions in the thalamus and cerebral cortex. *J Clin Neurophysiol* 1992; **9**(2): 212-23.
26. Bettler B, Kaupmann K, Mosbacher J, Gassmann M. Molecular structure and physiological functions of GABA(B) receptors. *Physiol Rev* 2004; **84**(3): 835-67.
27. Mombereau C, Kaupmann K, Froestl W, Sansig G, van der Putten H, Cryan JF. Genetic and pharmacological evidence of a role for GABA(B) receptors in the modulation of anxiety- and antidepressant-like behavior. *Neuropsychopharmacology* 2004; **29**(6): 1050-62.
28. Jacobson LH, Bettler B, Kaupmann K, Cryan JF. Behavioral evaluation of mice deficient in GABA(B(1)) receptor isoforms in tests of unconditioned anxiety. *Psychopharmacology (Berl)* 2007; **190**(4): 541-53.
29. Nieuwenhuys R, Voogd J, Huijzen Cv. Telencephalon: Neocortex. The Human Central Nervous System. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2008: 491-679.
30. Schünke M, Schulte E, Schuhmacher U, Voll M, Wesker KH. Telencephalon (Groß- und Endhirn). Prometheus LernAtlas der Anatomie - Kopf, Hals und Neuroanatomie. Stuttgart: Thieme; 2018: 320-36.
31. Brodmann K. Beiträge zur histologischen Lokalisation der Grosshirnrinde. VI. Mitteilung: Die Cortexgliederung des Menschen. *Journal für Psychologie und Neurologie* 1908; **10**: 231-46.
32. Loukas M, Pennell C, Groat C, Tubbs RS, Cohen-Gadol AA. Korbinian Brodmann (1868-1918) and his contributions to mapping the cerebral cortex. *Neurosurgery* 2011; **68**(1): 6-11; discussion
33. Owen AM, McMillan KM, Laird AR, Bullmore E. N-back working memory paradigm: a meta-analysis of normative functional neuroimaging studies. *Hum Brain Mapp* 2005; **25**(1): 46-59.
34. Szczepanski SM, Knight RT. Insights into human behavior from lesions to the prefrontal cortex. *Neuron* 2014; **83**(5): 1002-18.
35. Goschke T. Volition und kognitive Kontrolle. In: Müsseler J, Rieger M, eds. Allgemeine Psychologie. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2017: 251-315.
36. Miller EK, Cohen JD. An integrative theory of prefrontal cortex function. *Annu Rev Neurosci* 2001; **24**: 167-202.
37. Gray JR, Braver TS, Raichle ME. Integration of emotion and cognition in the lateral prefrontal cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002; **99**(6): 4115-20.
38. Koenigs M, Grafman J. The functional neuroanatomy of depression: distinct roles for ventromedial and dorsolateral prefrontal cortex. *Behav Brain Res* 2009; **201**(2): 239-43.
39. Schienle A. Neuronale Korrelate der Expositionstherapie bei Patienten mit spezifischen Phobien. *Verhaltenstherapie* 2006; **16**: 104-10.
40. Paquette V, Levesque J, Mensour B, et al. "Change the mind and you change the brain": effects of cognitive-behavioral therapy on the neural correlates of spider phobia. *Neuroimage* 2003; **18**(2): 401-9.

41. Schienle A, Scharmuller W, Leutgeb V, Schafer A, Stark R. Sex differences in the functional and structural neuroanatomy of dental phobia. *Brain Struct Funct* 2013; **218**(3): 779-87.
42. Simmons A, Matthews SC, Stein MB, Paulus MP. Anticipation of emotionally aversive visual stimuli activates right insula. *Neuroreport* 2004; **15**(14): 2261-5.
43. Schunck T, Erb G, Mathis A, et al. Functional magnetic resonance imaging characterization of CCK-4-induced panic attack and subsequent anticipatory anxiety. *Neuroimage* 2006; **31**(3): 1197-208.
44. Mathew SJ, Mao X, Coplan JD, et al. Dorsolateral prefrontal cortical pathology in generalized anxiety disorder: a proton magnetic resonance spectroscopic imaging study. *Am J Psychiatry* 2004; **161**(6): 1119-21.
45. Tillfors M, Furmark T, Marteinsdottir I, Fredrikson M. Cerebral blood flow during anticipation of public speaking in social phobia: a PET study. *Biol Psychiatry* 2002; **52**(11): 1113-9.
46. Engel K, Bandelow B, Gruber O, Wedekind D. Neuroimaging in anxiety disorders. *J Neural Transm (Vienna)* 2009; **116**(6): 703-16.
47. Klahn AL, Klinkenberg IA, Lueken U, et al. Commonalities and differences in the neural substrates of threat predictability in panic disorder and specific phobia. *Neuroimage Clin* 2017; **14**: 530-7.
48. Crocker LD, Heller W, Warren SL, O'Hare AJ, Infantolino ZP, Miller GA. Relationships among cognition, emotion, and motivation: implications for intervention and neuroplasticity in psychopathology. *Front Hum Neurosci* 2013; **7**: 261.
49. Beck AT. The current state of cognitive therapy: a 40-year retrospective. *Arch Gen Psychiatry* 2005; **62**(9): 953-9.
50. Bar-Haim Y, Lamy D, Pergamin L, Bakermans-Kranenburg MJ, van IMH. Threat-related attentional bias in anxious and nonanxious individuals: a meta-analytic study. *Psychol Bull* 2007; **133**(1): 1-24.
51. Mathews A, MacLeod C. Cognitive vulnerability to emotional disorders. *Annu Rev Clin Psychol* 2005; **1**: 167-95.
52. Walsh JJ, McNally MA, Skariah A, Butt AA, Eysenck MW. Interpretive bias, repressive coping, and trait anxiety. *Anxiety Stress Coping* 2015; **28**(6): 617-33.
53. Compton RJ, Banich MT, Mohanty A, et al. Paying attention to emotion: an fMRI investigation of cognitive and emotional stroop tasks. *Cogn Affect Behav Neurosci* 2003; **3**(2): 81-96.
54. Banich MT, Mackiewicz KL, Depue BE, Whitmer AJ, Miller GA, Heller W. Cognitive control mechanisms, emotion and memory: a neural perspective with implications for psychopathology. *Neurosci Biobehav Rev* 2009; **33**(5): 613-30.
55. Engels AS, Heller W, Mohanty A, et al. Specificity of regional brain activity in anxiety types during emotion processing. *Psychophysiology* 2007; **44**(3): 352-63.
56. Goldin PR, Manber T, Hakimi S, Canli T, Gross JJ. Neural bases of social anxiety disorder: emotional reactivity and cognitive regulation during social and physical threat. *Arch Gen Psychiatry* 2009; **66**(2): 170-80.
57. Banich MT. Executive Function: The Search for an Integrated Account. *Current Directions in Psychological Science* 2009; **18**(2): 89-94.
58. Wager TD, Smith EE. Neuroimaging studies of working memory: a meta-analysis. *Cogn Affect Behav Neurosci* 2003; **3**(4): 255-74.

59. Rogasch NC, Daskalakis ZJ, Fitzgerald PB. Cortical inhibition of distinct mechanisms in the dorsolateral prefrontal cortex is related to working memory performance: a TMS-EEG study. *Cortex* 2015; **64**: 68-77.
60. D'Esposito M, Postle BR. The cognitive neuroscience of working memory. *Annu Rev Psychol* 2015; **66**: 115-42.
61. Desimone R, Duncan J. Neural mechanisms of selective visual attention. *Annu Rev Neurosci* 1995; **18**: 193-222.
62. Zanto TP, Rubens MT, Thangavel A, Gazzaley A. Causal role of the prefrontal cortex in top-down modulation of visual processing and working memory. *Nat Neurosci* 2011; **14**(5): 656-61.
63. Basten U, Stelzel C, Fiebach CJ. Trait anxiety and the neural efficiency of manipulation in working memory. *Cogn Affect Behav Neurosci* 2012; **12**(3): 571-88.
64. Bishop SJ. Trait anxiety and impoverished prefrontal control of attention. *Nat Neurosci* 2009; **12**(1): 92-8.
65. Balderston NL, Vytal KE, O'Connell K, et al. Anxiety Patients Show Reduced Working Memory Related dlPFC Activation During Safety and Threat. *Depress Anxiety* 2017; **34**(1): 25-36.
66. Barker AT, Jalinous R, Freeston IL. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet* 1985; **1**(8437): 1106-7.
67. Balderston NL, Beydler EM, Roberts C, et al. Mechanistic link between right prefrontal cortical activity and anxious arousal revealed using transcranial magnetic stimulation in healthy subjects. *Neuropsychopharmacology* 2020; **45**(4): 694-702.
68. Chen J, Zhou C, Wu B, et al. Left versus right repetitive transcranial magnetic stimulation in treating major depression: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Psychiatry Res* 2013; **210**(3): 1260-4.
69. Pallanti S, Bernardi S. Neurobiology of repeated transcranial magnetic stimulation in the treatment of anxiety: a critical review. *Int Clin Psychopharmacol* 2009; **24**(4): 163-73.
70. Vicario CM, Salehinejad MA, Felmingham K, Martino G, Nitsche MA. A systematic review on the therapeutic effectiveness of non-invasive brain stimulation for the treatment of anxiety disorders. *Neurosci Biobehav Rev* 2019; **96**: 219-31.
71. Siebner HR, Bergmann TO, Bestmann S, et al. Consensus paper: combining transcranial stimulation with neuroimaging. *Brain Stimul* 2009; **2**(2): 58-80.
72. Ilmoniemi RJ, Kicic D. Methodology for combined TMS and EEG. *Brain Topogr* 2010; **22**(4): 233-48.
73. Frantseva M, Cui J, Farzan F, Chinta LV, Perez Velazquez JL, Daskalakis ZJ. Disrupted cortical conductivity in schizophrenia: TMS-EEG study. *Cereb Cortex* 2014; **24**(1): 211-21.
74. Kirschstein T, Kohling R. What is the source of the EEG? *Clin EEG Neurosci* 2009; **40**(3): 146-9.
75. Rogasch NC, Fitzgerald PB. Assessing cortical network properties using TMS-EEG. *Hum Brain Mapp* 2013; **34**(7): 1652-69.
76. Hong YH, Wu SW, Pedapati EV, et al. Safety and tolerability of theta burst stimulation vs. single and paired pulse transcranial magnetic stimulation: a comparative study of 165 pediatric subjects. *Front Hum Neurosci* 2015; **9**: 29.
77. Rossi S, Hallett M, Rossini PM, Pascual-Leone A, Safety of TMS/CG. Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clin Neurophysiol* 2009; **120**(12): 2008-39.

78. Rogasch NC, Thomson RH, Farzan F, et al. Removing artefacts from TMS-EEG recordings using independent component analysis: importance for assessing prefrontal and motor cortex network properties. *Neuroimage* 2014; **101**: 425-39.
79. Casarotto S, Romero Lauro LJ, Bellina V, et al. EEG responses to TMS are sensitive to changes in the perturbation parameters and repeatable over time. *PLoS One* 2010; **5**(4): e10281.
80. Kerwin LJ, Keller CJ, Wu W, Narayan M, Etkin A. Test-retest reliability of transcranial magnetic stimulation EEG evoked potentials. *Brain Stimul* 2018; **11**(3): 536-44.
81. Ferreri F, Pasqualetti P, Maatta S, et al. Human brain connectivity during single and paired pulse transcranial magnetic stimulation. *Neuroimage* 2011; **54**(1): 90-102.
82. Moliadze V, Giannikopoulos D, Eysel UT, Funke K. Paired-pulse transcranial magnetic stimulation protocol applied to visual cortex of anaesthetized cat: effects on visually evoked single-unit activity. *J Physiol* 2005; **566**(Pt 3): 955-65.
83. Sanger TD, Garg RR, Chen R. Interactions between two different inhibitory systems in the human motor cortex. *J Physiol* 2001; **530**(Pt 2): 307-17.
84. Valls-Sole J, Pascual-Leone A, Wassermann EM, Hallett M. Human motor evoked responses to paired transcranial magnetic stimuli. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1992; **85**(6): 355-64.
85. McDonnell MN, Orekhov Y, Ziemann U. The role of GABA(B) receptors in intracortical inhibition in the human motor cortex. *Exp Brain Res* 2006; **173**(1): 86-93.
86. Ziemann U, Lonnecker S, Steinhoff BJ, Paulus W. The effect of lorazepam on the motor cortical excitability in man. *Exp Brain Res* 1996; **109**(1): 127-35.
87. Schwenkreis P, Witscher K, Janssen F, et al. Influence of the N-methyl-D-aspartate antagonist memantine on human motor cortex excitability. *Neurosci Lett* 1999; **270**(3): 137-40.
88. Wolters A, Ziemann U, Benecke R. The cortical silent period. In: Charles M. Epstein EMW, Ulf Ziemann, ed. *Oxford Handbook of Transcranial Stimulation*. 1 ed. New York: Oxford University Press; 2008.
89. Werhahn KJ, Kunesch E, Noachtar S, Benecke R, Classen J. Differential effects on motorcortical inhibition induced by blockade of GABA uptake in humans. *J Physiol* 1999; **517** (Pt 2): 591-7.
90. Hill AT, Rogasch NC, Fitzgerald PB, Hoy KE. TMS-EEG: A window into the neurophysiological effects of transcranial electrical stimulation in non-motor brain regions. *Neurosci Biobehav Rev* 2016; **64**: 175-84.
91. Premoli I, Castellanos N, Rivolta D, et al. TMS-EEG signatures of GABAergic neurotransmission in the human cortex. *J Neurosci* 2014; **34**(16): 5603-12.
92. Farzan F, Barr MS, Hoppenbrouwers SS, et al. The EEG correlates of the TMS-induced EMG silent period in humans. *Neuroimage* 2013; **83**: 120-34.
93. Du X, Choa FS, Summerfelt A, et al. N100 as a generic cortical electrophysiological marker based on decomposition of TMS-evoked potentials across five anatomic locations. *Exp Brain Res* 2017; **235**(1): 69-81.
94. Premoli I, Rivolta D, Espenhahn S, et al. Characterization of GABAB-receptor mediated neurotransmission in the human cortex by paired-pulse TMS-EEG. *Neuroimage* 2014; **103**: 152-62.
95. Lijffijt M, Lane SD, Meier SL, et al. P50, N100, and P200 sensory gating: relationships with behavioral inhibition, attention, and working memory. *Psychophysiology* 2009; **46**(5): 1059-68.

96. Rusjan PM, Barr MS, Farzan F, et al. Optimal transcranial magnetic stimulation coil placement for targeting the dorsolateral prefrontal cortex using novel magnetic resonance image-guided neuronavigation. *Hum Brain Mapp* 2010; **31**(11): 1643-52.
97. Klem GH, Luders HO, Jasper HH, Elger C. The ten-twenty electrode system of the International Federation. The International Federation of Clinical Neurophysiology. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl* 1999; **52**: 3-6.
98. Bender S, Basseler K, Sebastian I, et al. Electroencephalographic response to transcranial magnetic stimulation in children: Evidence for giant inhibitory potentials. *Ann Neurol* 2005; **58**(1): 58-67.
99. Bruckmann S, Hauk D, Roessner V, et al. Cortical inhibition in attention deficit hyperactivity disorder: new insights from the electroencephalographic response to transcranial magnetic stimulation. *Brain* 2012; **135**(Pt 7): 2215-30.
100. Du X, Rowland LM, Summerfelt A, et al. TMS evoked N100 reflects local GABA and glutamate balance. *Brain Stimul* 2018; **11**(5): 1071-9.
101. Annanmaki T, Palmu K, Murros K, Partanen J. Altered N100-potential associates with working memory impairment in Parkinson's disease. *J Neural Transm (Vienna)* 2017; **124**(10): 1197-203.
102. Oldfield RC. The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia* 1971; **9**(1): 97-113.
103. Weiß RH. Grundintelligenztest Skala 2. CFT 20-R. Göttingen, Germany: Hogrefe; 2006.
104. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1960; **23**: 56-62.
105. Williams JB. A structured interview guide for the Hamilton Depression Rating Scale. *Arch Gen Psychiatry* 1988; **45**(8): 742-7.
106. Romera I, Perez V, Menchon JM, Polavieja P, Gilaberte I. Optimal cutoff point of the Hamilton Rating Scale for Depression according to normal levels of social and occupational functioning. *Psychiatry Res* 2011; **186**(1): 133-7.
107. Laux L, Glanzmann P, Schaffner P, Spielberger CD. Das State-Trait-Angstinventar. Weinheim: Beltz Testgesellschaft; 1981.
108. Chatrian GE, Lettich E, Nelson PL. Ten Percent Electrode System for Topographic Studies of Spontaneous and Evoked EEG Activities. *American Journal of EEG Technology* 1985; **25**(2): 83-92.
109. Awiszus FB, J.J. TMS Motor Threshold Assessment Tool (MTAT 2.0). 2006.
110. Rossini PM, Barker AT, Berardelli A, et al. Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord and roots: basic principles and procedures for routine clinical application. Report of an IFCN committee. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1994; **91**(2): 79-92.
111. Korhonen RJ, Hernandez-Pavon JC, Metsomaa J, Maki H, Ilmoniemi RJ, Sarvas J. Removal of large muscle artifacts from transcranial magnetic stimulation-evoked EEG by independent component analysis. *Med Biol Eng Comput* 2011; **49**(4): 397-407.
112. Nikouline V, Ruohonen J, Ilmoniemi RJ. The role of the coil click in TMS assessed with simultaneous EEG. *Clin Neurophysiol* 1999; **110**(8): 1325-8.
113. Bender S, Oelkers-Ax R, Hellwig S, Resch F, Weisbrod M. The topography of the scalp-recorded visual N700. *Clin Neurophysiol* 2008; **119**(3): 587-604.
114. Hyvarinen A, Oja E. Independent component analysis: algorithms and applications. *Neural Netw* 2000; **13**(4-5): 411-30.
115. Tremblay S, Rogasch NC, Premoli I, et al. Clinical utility and prospective of TMS-EEG. *Clin Neurophysiol* 2019; **130**(5): 802-44.

116. Bonato C, Miniussi C, Rossini PM. Transcranial magnetic stimulation and cortical evoked potentials: a TMS/EEG co-registration study. *Clin Neurophysiol* 2006; **117**(8): 1699-707.
117. Nikulin VV, Kicic D, Kahkonen S, Ilmoniemi RJ. Modulation of electroencephalographic responses to transcranial magnetic stimulation: evidence for changes in cortical excitability related to movement. *Eur J Neurosci* 2003; **18**(5): 1206-12.
118. Jarczok TA, Roebruck F, Pokorny L, et al. Single-Pulse TMS to the Temporo-Occipital and Dorsolateral Prefrontal Cortex Evokes Lateralized Long Latency EEG Responses at the Stimulation Site. *Front Neurosci* 2021; **15**: 616667.
119. Pokorny L, Besting L, Roebruck F, Jarczok TA, Bender S. Fearful facial expressions reduce inhibition levels in the dorsolateral prefrontal cortex in subjects with specific phobia. *Depress Anxiety* 2021.
120. Peers PV, Simons JS, Lawrence AD. Prefrontal control of attention to threat. *Front Hum Neurosci* 2013; **7**: 24.
121. Barlow DH. Disorders of Emotion. *Psychological Inquiry* 1991; **2**(1): 58-71.
122. Heller W, Nitschke JB, Etienne MA, Miller GA. Patterns of regional brain activity differentiate types of anxiety. *J Abnorm Psychol* 1997; **106**(3): 376-85.
123. Nitschke JB, Heller W, Palmieri PA, Miller GA. Contrasting patterns of brain activity in anxious apprehension and anxious arousal. *Psychophysiology* 1999; **36**(5): 628-37.
124. Oelkers-Ax R, Bender S, Just U, et al. Pattern-reversal visual-evoked potentials in children with migraine and other primary headache: evidence for maturation disorder? *Pain* 2004; **108**(3): 267-75.
125. Sokhadze E, Baruth J, Tasman A, et al. Event-related potential study of novelty processing abnormalities in autism. *Appl Psychophysiol Biofeedback* 2009; **34**(1): 37-51.
126. Daskalakis ZJ, Farzan F, Barr MS, et al. Evaluating the relationship between long interval cortical inhibition, working memory and gamma band activity in the dorsolateral prefrontal cortex. *Clin EEG Neurosci* 2008; **39**(3): 150-5.
127. Berman KF, Weinberger DR. Lateralisation of cortical function during cognitive tasks: regional cerebral blood flow studies of normal individuals and patients with schizophrenia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1990; **53**(2): 150-60.
128. Bados A, Gomez-Benito J, Balaguer G. The state-trait anxiety inventory, trait version: does it really measure anxiety? *J Pers Assess* 2010; **92**(6): 560-7.
129. de Goede AA, Ter Braack EM, van Putten M. Accurate Coil Positioning is Important for Single and Paired Pulse TMS on the Subject Level. *Brain Topogr* 2018; **31**(6): 917-30.
130. Sack AT, Cohen Kadosh R, Schuhmann T, Moerel M, Walsh V, Goebel R. Optimizing functional accuracy of TMS in cognitive studies: a comparison of methods. *J Cogn Neurosci* 2009; **21**(2): 207-21.
131. Lefaucheur JP. Why image-guided navigation becomes essential in the practice of transcranial magnetic stimulation. *Neurophysiol Clin* 2010; **40**(1): 1-5.
132. Conde V, Tomasevic L, Akopian I, et al. The non-transcranial TMS-evoked potential is an inherent source of ambiguity in TMS-EEG studies. *Neuroimage* 2019; **185**: 300-12.
133. Endler NS, Parker JD, Bagby RM, Cox BJ. Multidimensionality of state and trait anxiety: factor structure of the Endler Multidimensional Anxiety Scales. *J Pers Soc Psychol* 1991; **60**(6): 919-26.
134. Bishop S, Duncan J, Brett M, Lawrence AD. Prefrontal cortical function and anxiety: controlling attention to threat-related stimuli. *Nat Neurosci* 2004; **7**(2): 184-8.
135. Bishop SJ, Jenkins R, Lawrence AD. Neural processing of fearful faces: effects of anxiety are gated by perceptual capacity limitations. *Cereb Cortex* 2007; **17**(7): 1595-603.

136. Bourne VJ, Vladeanu M. Lateralisation for processing facial emotion and anxiety: contrasting state, trait and social anxiety. *Neuropsychologia* 2011; **49**(5): 1343-9.

7. Anhang

7.1 Abbildungsverzeichnis

Abb. 1	Teilregionen des Frontalhirns	17
Abb. 2	Verbindungen des Präfrontalen Kortex	18
Abb. 3	Ablauf der 1-back Task	37
Abb. 4	Verteilung der Stichprobe in den Ergebnissen des Trait-Inventars des STAI	44
Abb. 5	TMS-evoziertes Potential in Elektrode F6 bei Stimulation des rechten DLPFC	46
Abb. 6	Mapping TMS-evozierter Potentiale bei Stimulation des rechten DLPFC	47
Abb. 7	Zusammenhang zwischen Trait-Angst nach STAI (Rohwert) und Amplitude der N100 in der Ruhebedingung	48
Abb. 8	Zusammenhang zwischen Trait-Angst nach STAI (Rohwert) und Amplitude der N100 in der Taskbedingung	48
Abb. 9	TMS-evoziertes Potential in Elektrode F5 bei Stimulation des linken DLPFC	49
Abb. 10	Mapping TMS-evozierter Potentiale bei Stimulation des linken DLPFC in Ruhe	50

7.2 Tabellenverzeichnis

Tab. 1	Übersicht über die Baseline und RMT in der untersuchten Stichprobe	44
Tab. 2	Latenzen der N100-Peaks in den verschiedenen Stimulationsbedingungen	45
Tab. 3	TMS-evozierte N100-Amplituden in den verschiedenen Stimulationsbedingungen	45
Tab. 4	Zusammenhang zwischen Trait-Angst und TMS-evozierter N100 Amplitude	47
Tab. 5	Latenz und Amplitude der TMS-evozierten N100 bei Stimulation des linken DLPFC	50

7.3 TMS-Screening-Fragebogen

TMS - Eignungsfragebogen

Haben Sie jemals

- 1.) ...eine TMS-Anwendung bekommen?
- 2.) ...Nebenwirkungen durch eine TMS-Anwendung verspürt?
- 3.) ...einen Krampfanfall erlitten?
- 4.) ...einen Schlaganfall erlitten?
- 5.) ...eine Kopfverletzung oder eine Kopf-/Gehirnoperation gehabt?
- 6.) Tragen Sie Metall, z.B. in Form von Clips oder Splintern, irgendwo im Kopfbereich?
- 7.) Tragen Sie implantierte Geräte wie Herzschrittmacher, Insulin- oder Schmerzpumpen?
- 8.) Leiden Sie unter häufigen und/oder schweren Kopfschmerzen?
- 9.) Hatten Sie jemals eine Erkrankung des Hirns oder der Hirnhäute?

10.) Hatten Sie jemals eine andere Erkrankung, die zu einer begleitenden Erkrankung oder Verletzung des Gehirns führte?

11.) Nehmen Sie Medikamente ein?

12.) Für Frauen im gebärfähigen Alter: verwenden Sie eine sichere Verhütungsmethode?

13.) Gibt es in Ihrer Familie Fälle von Epilepsie/Krampfleiden?

14.) Haben Sie noch Fragen zur Transkraniellen Magnetstimulation?

Sollten Sie eine oder mehrere der Fragen mit „ja“ beantwortet haben, so bedeutet dies nicht automatisch, dass Sie an der Studie nicht teilnehmen können. Der Studienarzt wird diese Fragen nochmals ausführlich mit Ihnen besprechen und danach entscheiden, ob Sie in die Studie eingeschlossen werden können.

Unterschrift Studienteilnehmer

Ort, Datum

Unterschrift Studienarzt

Ort, Datum

7.4 Aufgabenbeschreibung 1-back Task

Versuchsanleitung „Memory“

Bei der folgenden Aufgabe wirst du verschiedene Gesichter von Menschen sehen. Sie zeigen verschiedene Gefühle. Deine Aufgabe ist es, zu erkennen, ob zwei Menschen hintereinander dasselbe Gefühl zeigen. Mögliche Emotionen in dieser Aufgabe sind wütend, ängstlich und neutral.

Wenn du also zweimal hintereinander ein Gesicht siehst, welches dasselbe Gefühl zeigt, z.B. einen wütenden Mann und dann eine wütende Frau, dann zählt das als **gleich**. In diesem Fall drückst du die **linke Maustaste**.

Wenn zwei hintereinander erscheinende Gesichter unterschiedliche Gefühle zeigen, z.B. erst eine wütende Frau und dann eine ängstliche Frau, dann zählt das als **ungleich**. In diesem Fall drückst du die **rechte Maustaste**.

Also: Links drücken für „gleich“, rechts drücken für „ungleich“.

Viel Spaß!

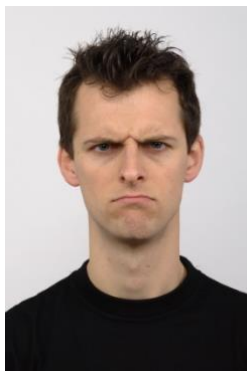


Bild 1

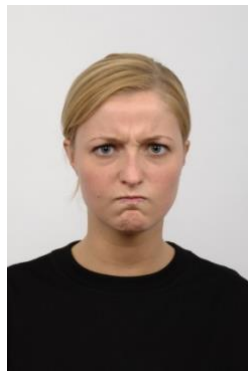


Bild 2

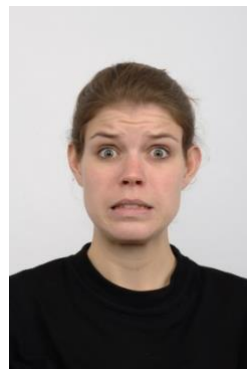


Bild 3



Bild 4



8. Vorabveröffentlichungen von Ergebnissen

- 1) Jarczok TA, Roebruck F, Pokorny L, Biermann L, Roessner V, Klein C and Bender S (2021). Single-Pulse TMS to the Temporo-Occipital and Dorsolateral Prefrontal Cortex Evokes Lateralized Long Latency EEG Responses at the Stimulation Site. *Front. Neurosci.* 15:616667. doi: 10.3389/fnins.2021.616667

- 2) Pokorny, L., Besting, L., Roebruck, F., Jarczok, T. A., & Bender, S. (2021). Fearful facial expressions reduce inhibition levels in the dorsolateral prefrontal cortex in subjects with specific phobia. *Depression and Anxiety*, 1–11. <https://doi.org/10.1002/da.23217>