

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

**Inhibitionsfähigkeit des dorsolateralen
präfrontalen Kortex bei jungen Erwachsenen mit
spezifischer Phobie anhand von TMS-evozierter
N100**

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

vorgelegt von
Lisa Katharina Besting
aus Aachen

promoviert am 24. August 2023

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln
2022

Dekan: Universitätsprofessor Dr. med. G. R. Fink
1. Gutachter: Universitätsprofessor Dr. med. S. Bender
2. Gutachter: Universitätsprofessor Dr. med. Dipl.-Psych. J. Kambeitz
3. Gutachter: Privatdozent Dr. med. C. Schüle

Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes habe ich Unterstützungsleistungen von folgenden Personen erhalten:

Herrn Professor Dr. med. Stephan Bender
Frau Dr. Lena Pokorny

An der Publikation waren außerdem beteiligt: Herr Dr. Antoni Tomasz Jarczok, Frau Friederike Roebruck.

Weitere Personen waren an der Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe einer Promotionsberaterin / eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertationsschrift stehen.

Die Dissertationsschrift wurde von mir bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Der zugrunde liegende Datensatz der Testpersonen mit spezifischer Phobie wurde unter meiner Mitarbeit in der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie des Kindes- und Jugendalters der Universität zu Köln zusammen mit den Doktoranden / -innen und Assistentinnen der Arbeitsgemeinschaft Neurophysiologie erhoben. Die Auswertung des zugehörigen Datensatzes wurde überwiegend von mir selbst unter Supervision von Frau Dr. Lena Pokorny und Herrn Professor Dr. Stephan Bender vorgenommen. Der Datensatz und die Auswertung der Kontrollpersonen wurde von Frau Friederike Roebruck zur Verfügung gestellt.

Es handelt sich um eine kumulative Doktorarbeit. Die Ergebnisse wurden zuvor bereits veröffentlicht (Pokorny, L., Besting, L., Roebruck, F., Jarczok, T. A., & Bender, S. (2022). Fearful facial expressions reduce inhibition levels in the dorsolateral prefrontal cortex in subjects with specific phobia. *Depression and Anxiety*, 39, 26–36. <https://doi.org/10.1002/da.23217>). Die Beiträge der beteiligten Autoren sind dort detailliert aufgeführt.

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 18.10.2022

Unterschrift: .....

Danksagung

Vielen Dank an Frau Dr. Lena Pokorny und Herrn Professor Dr. Stephan Bender für die Rundumbetreuung meiner Doktorarbeit. Vielen Dank außerdem an Herrn Dr. Tomasz Jarczok für wertvolle Tipps, Elena Borovic, Elena Steinbach, Marie Hohmann, Birte Langhoff, Friederike Roebruck, Ramona Jonas und die ganze Forschungs-AG der KJP für die stets gute Zusammenarbeit.

Vielen Dank an meine Familie für das Motivieren, Korrekturlesen und die Unterstützung während des ganzen Studiums. Vielen Dank, Papa, für das neugierig Bleiben, Fragen stellen und mit mir Diskutieren. Vielen Dank, Mama, für das Immer-da-Sein.

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	7
1. ZUSAMMENFASSUNG	8
2. EINLEITUNG	9
2.1 Angststörungen	9
2.1.1. Übersicht und Klassifikation	9
2.1.2. Symptomatik und Diagnostik	9
2.1.3. Epidemiologie	11
2.1.4. Ätiologie	11
2.1.5. Therapie	12
2.1.6. Zusammenfassung	12
2.2 Pathophysiologie	13
2.2.1. Dorsolateraler präfrontaler Kortex und top-down Kontrolle	13
2.2.2. Limbisches System und Emotionsverarbeitung	14
2.2.3. Emotionsregulation durch Konnektivität von limbischem System und dorsolateralem präfrontalem Kortex im Zusammenhang mit Angststörungen	15
2.2.4. Zusammenfassung	17
2.2.5. γ -Aminobuttersäure	18
2.3 Transkranielle Magnetstimulation in Kombination mit Elektroenzephalographie zur Darstellung kortikaler Aktivität	19
2.4 TMS-evozierte N100 als Parameter kortikaler Inhibition	22
2.5 N-back task mit emotionalen Gesichtsausdrücken	23
2.6 Forschungsfragen	24
3. PUBLIKATION:	
FEARFUL FACIAL EXPRESSIONS REDUCE INHIBITION LEVELS IN THE DORSOLATERAL PREFRONTAL CORTEX IN SUBJECTS WITH SPECIFIC PHOBIA	26
4. DISKUSSION	38
4.1 Ruhebedingung	38

4.2	1-back task	39
4.3	Emotionseffekt	40
4.4	N100 und Inhibition über GABA-B-Rezeptoren bei Angststörungen	41
4.5	Stichprobencharakteristika	41
4.5.1.	Geschlecht	41
4.5.2.	Subtypen der spezifischen Phobien	42
4.5.3.	Vergleichbarkeit der Gruppen: Alter, IQ, RMT, Händigkeit	43
4.5.4.	Neuropsychologische Beurteilungskriterien	44
4.5.5.	Gruppengröße	44
4.6	Ausblick	44
4.7	Einschränkungen: Keine Neuronavigation, keine Ohrstöpsel	45
4.7.1.	Optimaler Stimulationsort des dorsolateralen präfrontalen Kortex	45
4.7.2.	Akustische und somatosensorische Potentiale als Störfaktoren	47
5.	LITERATURVERZEICHNIS	48
6.	ANHANG	56
6.1	Abbildungsverzeichnis	56
6.2	Lebenslauf	57

Abkürzungsverzeichnis

AEP	akustisch evoziertes Potential
DSM-5	<i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition</i> , Diagnostischer und statistischer Leitfaden psychischer Störungen
DLPFC	dorsolateraler präfrontaler Kortex
EEG	Elektroenzephalographie bzw. Elektroenzephalogramm
EMG	Elektromyelographie bzw. Elektromyelogramm
fMRI	<i>functional magnetic resonance imaging</i> , funktionelle Magnetresonanztomographie
GABA	<i>γ-Aminobutyric acid</i> , γ-Aminobuttersäure
ICD-10	<i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10. Revision</i> , Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme
IPSP	inhibitorisches postsynaptisches Potential
LICI	<i>long interval cortical inhibition</i>
MEP	motorisch evoziertes Potential
M1	primär motorischer Kortex
NREM	<i>non rapid eye movement</i>
PFC	präfrontaler Kortex
RMT	<i>resting motor threshold</i> , Ruhemotorschwelle
rTMS	repetitive transkranielle Magnetstimulation
SSRI	<i>Selective-Serotonin-Reuptake-Inhibitor</i> , selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer
SNRI	<i>Serotonin-Noradrenalin-Reuptake-Inhibitor</i> , Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer
TEP	TMS-evoziertes Potential
TMS	transkranielle Magnetstimulation
ZNS	zentrales Nervensystem

1. Zusammenfassung

Spezifische Phobien gehören zu den häufigsten psychiatrischen Erkrankungen und beeinträchtigen die Lebensqualität der Betroffenen. Trotz der hohen Prävalenz der Erkrankung ist die zugrunde liegende Pathophysiologie von spezifischen Phobien bis heute noch nicht vollständig geklärt. Es wird ein Zusammenhang zwischen einer insuffizienten kognitiven Kontrolle im Sinne einer gestörten GABA-vermittelten *top-down* Regulation des dorsolateralen präfrontalen Kortex (DLPFC) und dem Auftreten einer Angststörung angenommen.

In der vorliegenden Doktorarbeit wurde geprüft, ob bei jungen Erwachsenen mit spezifischer Phobie Veränderungen in der Inhibitionsfähigkeit des DLPFC festgestellt werden können. Dazu wurde unter transkranieller Magnetstimulation (TMS) ein Elektroenzephalogramm (EEG) aufgezeichnet und die Amplitude der N100 als Parameter kortikaler Inhibition über GABA-B-Rezeptoren analysiert. In die Studie wurden 22 junge Erwachsene mit spezifischer Phobie im Alter von 18-25 Jahren eingeschlossen und mit einer angststörungsfreien Kontrollgruppe bestehend aus 26 jungen Erwachsenen im gleichen Alter verglichen. Keine der Testpersonen stand unter psychotroper Medikation. Die N100 wurde sowohl unter Ruhebedingungen als auch während der Bearbeitung einer *1-back task* mit emotionalen Gesichtsausdrücken (ängstlich, wütend, neutral) gemessen.

Die Amplitude der N100 über dem DLPFC unter Ruhebedingungen in der Gruppe der spezifisch phobischen Testpersonen war signifikant kleiner als in der Kontrollgruppe. Zwischen Ruhebedingung und *task*-Bedingung konnte kein signifikanter Unterschied in der N100 Amplitude festgestellt werden. Über die verschiedenen Stimuli der *1-back task* hinweg wurden ebenfalls kleinere Amplituden der N100 in der Gruppe spezifischen Phobien im Vergleich zur Kontrollgruppe nachgewiesen. Darüber hinaus war die Amplitude der N100 kleiner bei der Verarbeitung ängstlicher Gesichtsausdrücke als bei der Verarbeitung neutraler Gesichtsausdrücke.

Die kleinere Amplitude der N100 am DLPFC deutet auf ein kortikales Inhibitionsdefizit bei spezifischer Phobie hin. Dieses scheint durch die Verarbeitung ängstlicher Gesichtsausdrücke verstärkt zu werden.

Da es sich um eine kumulative Promotion handelt, ist die Zusammenfassung an den *Abstract* der zugehörigen Publikation¹ mit mir als geteilter Erstautorin angelehnt.

2. Einleitung

2.1 Angststörungen

2.1.1. Übersicht und Klassifikation

Ist der Mensch einer Gefahrensituation ausgesetzt, verspürt er Angst. Das Gefühl der Angst ist überlebenswichtig, da es den Menschen dazu bringt, die Gefahrensituation zu vermeiden oder ihr zu entkommen. Die Angst fungiert als Alarmsignal und ist in der Evolution von zentraler Bedeutung. Angst kann aber auch pathologisch werden, wenn schon harmlose Alltagssituationen als Gefahrensituation wahrgenommen werden und die Lebensqualität dadurch negativ beeinträchtigt wird.

Gemäß *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition*² (DSM-5) zählen zu den Angststörungen spezifische Phobien (ICD-10 F40.2), soziale Phobien (ICD-10 F40.10), generalisierte Angststörungen (ICD-10 F41.1), Agoraphobien (ICD-10 F40.00), Panikstörungen (ICD-10 F41.0), Trennungängste (ICD-10 F93.0), selektiver Mutismus (ICD-10 F94.0), Substanz- / medikamenteninduzierte Angststörungen (ICD-10 Code unter anderem abhängig von der eingenommenen Substanz), Angststörungen aufgrund eines anderen medizinischen Krankheitsfaktors (ICD-10 F06.4), andere näher bezeichnete Angststörungen (ICD-10 F41.8) und nicht näher bezeichnete Angststörungen (ICD-10 F41.9).

Die spezifischen Phobien werden nach DSM-5 und der *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10. Revision* (ICD-10) unterteilt in den Tier-Typ (F40.218), den Umwelt-Typ (F40.228), den Blut-Spritzen-Verletzungs-Typ nach DSM-5 bzw. nach ICD-10 in Angst vor Blut (F40.230), vor Spritzen und Transfusionen (F40.231), vor anderer medizinischer Versorgung (F40.232) und vor Verletzungen (F40.233) sowie den situativen Typ (F40.248) und andere Typen (F40.298).²

2.1.2. Symptomatik und Diagnostik

Nach DSM-5 ist die Angst oder Furcht bei einer Angststörung ausgeprägt, hartnäckig und beeinträchtigt wichtige Funktionsbereiche wie das berufliche oder soziale Umfeld. In den Definitionen werden die Begriffe Angst und Furcht unterschieden, wobei es auch deutliche Überschneidungen gibt. Furcht entsteht danach durch eine unmittelbare Gefahrensituation, in der z.B. eine sofortige Fluchtreaktion eingeleitet werden muss. Angst dagegen beschreibt eher den Zustand der Erwartung auf eine Gefahr. Angst und Furcht können dadurch vermindert werden, dass der auslösende Stimulus gemieden wird. Die klinischen Symptombilder der verschiedenen Angststörungen unterscheiden sich anhand des furcht- bzw. angstauslösenden

Stimulus, anhand des Vermeidungsverhaltens und anhand der Gedanken und Überzeugungen, die mit der Störung einhergehen.²

Nach DSM-5² müssen zur Diagnosevergabe einer spezifischen Phobie folgende Kriterien erfüllt sein: Es muss eine ausgeprägte Angst oder Furcht vor einem spezifischen Objekt oder einer spezifischen Situation bestehen. Bei Konfrontation mit dem phobischen Stimulus wird die Angst oder Furcht sofort und nahezu immer hervorgerufen. Das phobische Objekt bzw. die phobische Situation wird unter starker Furcht oder Angst ertragen, sofern man die Konfrontation nicht aktiv vermeiden kann. Weiterhin muss die Furcht oder Angst über das Ausmaß der tatsächlichen Gefahr durch das spezifische Objekt oder die spezifische Situation hinausgehen und im soziokulturellen Kontext unverhältnismäßig sein. Furcht, Angst oder Vermeidungsverhalten müssen zur Diagnosevergabe nach DSM-5 mindestens sechs Monate bestehen und zu einer Beeinträchtigung in wichtigen Funktionsbereichen führen. Außerdem muss eine andere psychische Erkrankung als Ursache der Symptome ausgeschlossen werden.² In den ICD-10 Kriterien wird darüber hinaus spezifiziert, dass der Patient / die Patientin die Angst selbst als übermäßig oder unvernünftig erkennt.³ Am 01. Januar 2022 trat die neue ICD-11 Version in Kraft, welche in Deutschland aber noch nicht vollständig implementiert ist. Der Umstellungsprozess wird wahrscheinlich mehrere Jahre in Anspruch nehmen.⁴

Bei einer spezifischen Phobie vom Tier-Typ besteht die Angst gegenüber Tieren wie z.B. Spinnen oder Schlangen. Bei dem Umwelt-Typ haben die Betroffenen beispielsweise Angst vor Höhen oder Sturm. Beim Blut-Spritzen-Verletzungs-Typ können die Betroffenen kein Blut sehen oder haben Angst davor, sich zu verletzen oder eine Impfung zu bekommen. Unter den situativen Typ fallen beispielsweise Ängste vor dem Autofahren oder Fliegen. Beispiele für andere Typen sind Angst vor Clowns oder lauten Geräuschen.⁵

Der Anteil schwerwiegender Angststörungen scheint insbesondere mit dem komorbiden Auftreten von verschiedenen Störungsbildern zusammenzuhängen, ist im Vergleich zu anderen psychischen Erkrankungen wie einer bipolaren Störung aber eher gering.⁶

Laut einer von 2001 bis 2003 in den USA durchgeführten Umfrage haben viele der Erwachsenen, die von einer Angststörung betroffen sind, eine weitere psychische Erkrankung.⁶ Bei Menschen mit einer spezifischen Phobie lag in 42 % der Fälle eine komorbide andere Angststörung vor, am häufigsten eine soziale Phobie. Mit steigender Anzahl der spezifischen Ängste war das Auftreten einer anderen Angststörung noch wahrscheinlicher.⁷

Angststörungen treten außerdem häufig zusammen mit einer Depression und Substanzmissbrauch auf. Das gemeinsame Auftreten von Depression und Angststörung wurde schon in vielen Studien gezeigt.⁸⁻¹³ Dabei tritt eine Angststörung, insbesondere eine Phobie, zumeist vor einer komorbiden Depression auf.^{9,14,15} Spezifische Phobien wurden innerhalb einer Studie basierend auf Daten des *Epidemiologic Catchment Area Program* mit einer erwachsenen Stichprobe als unabhängige Prädiktoren für eine schwere Depression herausgestellt.¹⁶ Weiterhin gibt es Hinweise darauf, dass die Komorbidität von Depression und spezifischer Phobie von der Anzahl der Ängste und dem Angst-Typ abhängig ist.¹⁷ In einer longitudinalen Studie von Pine et al. (1998) konnten spezifische Phobien als Prädiktoren für Depression allerdings nicht bestätigt werden.¹⁸ Bittner et al. (2004) stellen die Schwere der Beeinträchtigung durch die Angststörung als stärksten Prädiktor für eine Depression heraus.¹⁹

Aufgrund der hohen Komorbidität von einer Angststörung mit einer weiteren psychischen Erkrankung erscheint die genaue Differenzierung der Störungsbilder zu Forschungszwecken sinnvoll. In der vorliegenden Doktorarbeit wurden explizit junge Erwachsene mit ausschließlich einer spezifischen Phobie untersucht und mit einer angststörungsfreien Kontrollgruppe verglichen.

2.1.3. Epidemiologie

Angststörungen gehören zu den häufigsten psychiatrischen Erkrankungen, wobei die spezifischen Phobien darunter mit 12,5 % die höchste Lebenszeitprävalenz haben.²⁰ Schon im Jugendalter von 12-17 Jahren treten Angststörungen und insbesondere Phobien häufig auf.¹⁴ Innerhalb der spezifischen Phobien ist der Tier-Typ am häufigsten.²¹

Frauen sind deutlich öfter von Angststörungen betroffen als Männer.^{20,22} In einer U.S. Studie wurde anhand von Daten der *Collaborative Psychiatric Epidemiology Surveys* mit über 20.000 Teilnehmern / -innen ein signifikanter Unterschied in Lebenszeit- und 12-Monats-Prävalenz von Angststörungen zwischen den Geschlechtern herausgestellt. Bei spezifischen Phobien lag die Lebenszeitprävalenz für Frauen bei 16,1 % und für Männer bei 9 %.²² Als ursächlich für die geschlechtsspezifischen Unterschiede bei Angststörungen werden unter anderem die Einflüsse von Sexualhormonen diskutiert.²³

2.1.4. Ätiologie

Das mediane Erkrankungsalter von Angststörungen liegt bei 11 Jahren.²⁰ Unter den Angststörungen treten insbesondere spezifische Phobien häufig schon sehr früh auf, wohingegen andere Angststörungen wie generalisierte Angststörungen deutlich später

auftreten.^{20,22,24} Das durchschnittliche Alter für das Auftreten einer spezifischen Phobie liegt laut einer Studie von McLean et al. (2011) bei 8,7 Jahren.²²

Es werden verschiedene Modelle zur Ätiologie von Angststörungen diskutiert. Unter anderem soll die Genetik einen Einfluss auf die Entstehung von Angststörungen haben.²⁵ Dabei scheinen genetische Komponenten bei den verschiedenen Subtypen von spezifischer Phobie unterschiedlich starken Einfluss zu nehmen, wobei die Datenlage für finale Schlussfolgerungen in diesem Feld noch nicht ausreichend ist.²⁶ Daneben könnten auch epigenetische Aspekte eine Rolle im Zusammenhang mit der Entstehung von Angststörungen spielen.^{25,27} Auch Stressoren wie sexueller oder körperlicher Missbrauch in der Kindheit beeinflussen das Auftreten von Ängsten.²⁸ Die Ausschüttung von *Corticotropin-Releasing-Factor* und Serotonin könnten ursächlich damit zusammenhängen.²⁹

2.1.5. Therapie

Medikamentöse Therapie der ersten Wahl bei den meisten Angststörungen stellen Antidepressiva dar. Besonders selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) und Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI) eignen sich zur Therapie von vielen Angststörungen.^{30,31} Psychotherapeutisch ist besonders die Wirksamkeit einer kognitiven Verhaltenstherapie für Jugendliche und Erwachsene empirisch gut belegt.³⁰

Nach der S3-Leitlinie ist die Studienlage zur Wirksamkeit einer medikamentösen Therapie bei spezifischen Phobien nicht ausreichend und es wird eine Expositionstherapie mit Konfrontation empfohlen.³¹ Trotz der enormen Häufigkeit werden spezifische Phobien aber nur selten psychiatrisch behandelt.^{32,33} Dies liegt unter anderem daran, dass die Betroffenen den phobischen Reiz lieber weiter meiden, als sich ihm zu stellen, oder nicht wissen, dass man die Phobie gut behandeln kann.³³ Tatsächlich zeigen expositionsbasierte Therapien eine sehr gute Wirksamkeit in der Behandlung von spezifischen Phobien.³³ In einer Studie gaben allerdings die meisten Studienteilnehmer / -innen mit starker Spinnenangst an, mit ihrem Angstreiz lieber virtuell als im realen Leben konfrontiert zu werden.³⁴ Die virtuelle Expositionstherapie zeigt ebenfalls gute Effekte in der Therapie von spezifischen Phobien.³⁵

2.1.6. Zusammenfassung

Spezifische Phobien gehören zur Gruppe der Angststörungen, wobei nach DSM-5 fünf Subtypen unterschieden werden. Zur Diagnosestellung einer spezifischen Phobie müssen eine ausgeprägte unverhältnismäßige Furcht oder Angst vorliegen und der phobische Stimulus muss entweder vermieden oder nur unter starker Furcht oder Angst ertragen werden.

Psychische Komorbiditäten sind häufig. Angststörungen und darunter vor allem die spezifischen Phobien haben eine hohe Prävalenz. Frauen sind häufiger davon betroffen als Männer. Die Ätiologie ist unklar, es werden unter anderem (epi-)genetische und neurobiologische Einflüsse diskutiert. Therapeutisch werden sowohl psychotherapeutische als auch medikamentöse Therapieformen eingesetzt. In der Behandlung von spezifischen Phobien kommt insbesondere eine Expositionstherapie mit Konfrontation zum Einsatz.

2.2 Pathophysiologie

Die vorliegende Doktorarbeit soll einen Beitrag zum Verständnis der Pathophysiologie von spezifischen Phobien liefern, da die Datenlage hierzu trotz der hohen Prävalenz der Erkrankung bis heute nicht ausreichend ist.³⁶ Es ist wichtig, die Pathophysiologie von Angststörungen zu erforschen, um weitere effektive Behandlungsmöglichkeiten zu entwickeln.³⁷ Im Folgenden sind die Kernpunkte des aktuellen Forschungsstandes erweiternd zu den zentralen Beschreibungen in der nachfolgenden Publikation (Abschnitt 3) aufgeführt.¹

2.2.1. Dorsolateraler präfrontaler Kortex und top-down Kontrolle

Der dorsolaterale präfrontale Kortex (DLPFC) ist eine kognitive Kontrollregion im Bereich der Brodmann Areale 9 und 46, die Aufmerksamkeits- und assoziative Prozesse über *top-down* Mechanismen moduliert^{38,39} und wichtig für die Emotionsregulation ist.⁴⁰ Unter kognitiver Kontrolle versteht man den Einsatz höherer Funktionen, der z.B. für das Lösen komplexer Aufgaben oder zur Fehlerkorrektur benötigt wird.³⁹ Unter *top-down* Prozessen versteht man allgemein Mechanismen intelligenten Verhaltens, mit denen man sich in gewissem Umfang von aktuellen Reizsituationen lösen kann, um nur solche Inputs zuzulassen, die das Handeln sinnvoll modulieren.⁴¹ Gegensätzlich dazu gibt es automatische *bottom-up* Prozesse, die die Aufmerksamkeit unfreiwillig auf auffällige Reize wie z.B. laute Geräusche oder markante visuelle Reize richten.^{42,43} Zur erfolgreichen Steuerung der Aufmerksamkeit müssen die beiden Prozesse interagieren.⁴⁴ Der DLPFC kann kognitive Kontrolle durch *top-down* Prozesse übernehmen, die die Aufmerksamkeit steuern und die kognitive Verarbeitung bei rivalisierenden Stimuli auch in Anwesenheit von emotional auffälligen Reizen adäquat in Richtung relevanter Stimuli lenken.^{39,45} Eine Aktivierung des DLPFC wird unter anderem beobachtet, wenn Testpersonen lange Sequenzen im Arbeitsgedächtnis behalten sollen und wenn parallel zwei Aufgaben oder eine modifizierte *Stroop Task* gelöst werden.³⁹ Denn um das benötigte Maß an kognitiver Kontrolle für das Lösen komplexer Aufgaben zu erlangen, müssen irrelevante Informationen über inhibitorische Prozesse ausgeblendet und relevante Informationen verstärkt werden.⁴² Allgemein ermöglichen inhibitorische Einflüsse auf die Aufmerksamkeit, dass man sich auf ausgewählte Aspekte fokussiert konzentrieren kann.⁴²

Bei spezifischer Phobie könnte ein Defizit der kognitiven Kontrolle im Sinne einer insuffizienten *top-down* Regulation durch den DLPFC vorliegen, was dazu führt, dass störende Informationen nicht ausreichend gehemmt werden bzw. die Aufmerksamkeit nicht adäquat reguliert werden kann.¹

2.2.2. Limbisches System und Emotionsverarbeitung

Das limbische System hat eine zentrale Bedeutung im Zusammenhang mit Entstehung und Verarbeitung von Emotion, Gedächtnis und Verhalten. Es umfasst eine Gruppe aus kortikalen und subkortikalen Gehirnregionen, die miteinander interagieren und viszerale Zustände sowie Emotionen mit Kognition und vielfältigen Aspekten des Verhaltens verknüpfen.⁴⁶ In Reaktion auf Emotion werden über das limbische System endokrine und autonome Prozesse gestartet. So werden beispielsweise Atmung und Blutdruck reguliert oder über die Aktivierung des Sympathikus eine Fluchtreaktion eingeleitet.⁴⁷ Es gibt Theorien, dass das limbische System evolutionär primitive Schaltkreise beinhaltet, die erst später mit den kognitiven Gehirnregionen und anderen Schaltkreisen verknüpft worden sind.⁴⁸ Trotz jahrhundertelanger Forschung ist noch nicht genau bekannt, wie Emotionen im Detail verarbeitet werden. Die Gehirnregionen präfrontaler Kortex (PFC), Amygdala, anteriorer cingulärer Kortex, Hippocampus und Insula scheinen allerdings an den meisten emotionalen Prozessen beteiligt zu sein.⁴⁹ Es ist lange bekannt und durch zahlreiche Studien belegt, dass in der Wahrnehmung und Verarbeitung von Angst die Amygdala, eine Gehirnstruktur des limbischen Systems, eine Schlüsselfunktion einnimmt.^{47,48} Menschen, bei denen die Amygdala zerstört ist, empfinden keine Angst und die natürlichen Reaktionen auf Angst bleiben aus.⁴⁷ Ängstliche Gesichtsausdrücke können bei einer bilateralen Schädigung der Amygdala nicht mehr richtig interpretiert werden.⁵⁰ Auch die korrekte Wahrnehmung von Emotionen aus dem Klang der Sprache sowie insbesondere das Heraushören von Angst aus Satzmelodie oder Schreien und ähnlichen nicht-verbale Äußerungen ist bei einer bilateralen Schädigung der Amygdala eingeschränkt.⁵¹ Bei intakter Amygdala zeigte sich in der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRI) eine höhere Aktivität, wenn ängstliche Gesichtsausdrücke angeschaut wurden, als wenn neutrale Gesichtsausdrücke betrachtet wurden.⁵² Weiterhin zeigte sich bei Menschen mit sozialer Phobie während des Haltens einer Rede ein stärkerer Blutfluss in der Amygdala als bei Menschen ohne eine solche Phobie, womit eine höhere Aktivität der Amygdala mit der Pathophysiologie einer Angststörung in Zusammenhang gebracht wurde.⁵³ Auch für spezifische Phobien wurde bei Symptomprovokation schon eine verstärkte Aktivität der Amygdala festgestellt.^{54,55} Beispielsweise zeigten Spinnenphobiker / -innen bei Konfrontation mit Spinnenbildern eine gesteigerte Aktivität in der Amygdala.⁵⁵

Damit sollten das limbische System und darunter vor allem die Amygdala weiterhin zentraler Bestandteil der Erforschung von Angststörungen sein.

2.2.3. Emotionsregulation durch Konnektivität von limbischem System und dorsolateralem präfrontalem Kortex im Zusammenhang mit Angststörungen

Bei spezifischen Phobien könnte eine gestörte Interaktion von limbischem System und präfrontalen Kortexarealen vorliegen.^{1,36,56}

Eine verminderte Aktivierung des DLPFC in Anwesenheit von angstausslösenden Stimuli ist bei Angststörungen bekannt.⁵⁷ In einer fMRI-Studie nahm in Reaktion auf ängstliche oder wütende Gesichtsausdrücke als bedrohliche Stimuli die Aktivität in der Amygdala zu. Sollten die präsentierten Gesichtsausdrücke von den Testpersonen beurteilt werden, indem ein Begriff ausgewählt wurde, der die gezeigte Emotion beschrieb, so nahm die Aktivität in der Amygdala parallel mit einer Zunahme der Aktivität im PFC ab. Der beschriebene inverse Zusammenhang zwischen Amygdala und PFC liefert einen deutlichen Hinweis dafür, dass emotionale Reaktionen durch den PFC abgeschwächt werden können.⁵⁸ Die beschriebene Interaktion konnte nicht nur durch Zuordnung und Beurteilung von Gesichtsausdrücken hervorgerufen werden, sondern wurde auch durch Präsentation von komplexeren Bildszenen als bedrohliche Stimuli bestätigt. Darüber hinaus wurde in dieser Studie für eine kleine Stichprobe gezeigt, dass auch die physiologische Angstreaktion „Schwitzen“ durch Bewertungsprozesse über den PFC abgeschwächt werden kann.⁴⁰ Zusammenfassend wurde durch diese Studien gezeigt, dass die Aktivität des limbischen Systems in Reaktion auf bedrohliche Stimuli ansteigt und durch inhibitorischen Einfluss aus präfrontalen Hirnarealen absinkt. Damit hat der PFC eine wichtige Rolle in der Regulation von Angst.^{40,58}

Bishop, Duncan und Lawrence (2004) zeigten in ihrer Studie, dass hoch ängstliche Personen im Gegensatz zu weniger ängstlichen Personen auch dann eine erhöhte Aktivität der Amygdala aufwiesen, wenn ihnen Angststimuli präsentiert wurden, die eigentlich zugunsten eines anderen Stimulus ignoriert werden sollten.⁵⁹ Weniger ängstliche Personen zeigten in der gleichen Studie lediglich dann eine erhöhte Aktivierung der Amygdala, wenn sie ihren Aufmerksamkeitsfokus auf den Angststimulus legten und nicht, wenn dieser im nicht zu fokussierenden Blickfeld präsentiert wurde. Dies deutet darauf hin, dass Angsterleben mit der Steuerung der Aufmerksamkeit zusammenhängt und das Ausmaß der Amygdala-Reaktion auf bedrohungsbedingte Reize damit geregelt wird.⁵⁹ In einer anderen Studie reagierten bei hoher Wahrnehmungsbelastung weder die ängstliche Gruppe noch die Vergleichsgruppe mit einer gesteigerten Aktivität der Amygdala auf einen bedrohlichen Stimulus. Dagegen zeigten bei

niedriger Wahrnehmungsbelastung nur die ängstlichen Testpersonen eine erhöhte Amygdala-Aktivität und eine verminderte Aktivität in präfrontalen Arealen. Somit beeinflusst Angst die Bedrohungsbewertung und *top-down* Kontrolle, was mit einer gestörten Fähigkeit des DLPFC, störende bzw. irrelevante Informationen zu unterdrücken, in Verbindung gebracht wird.⁶⁰

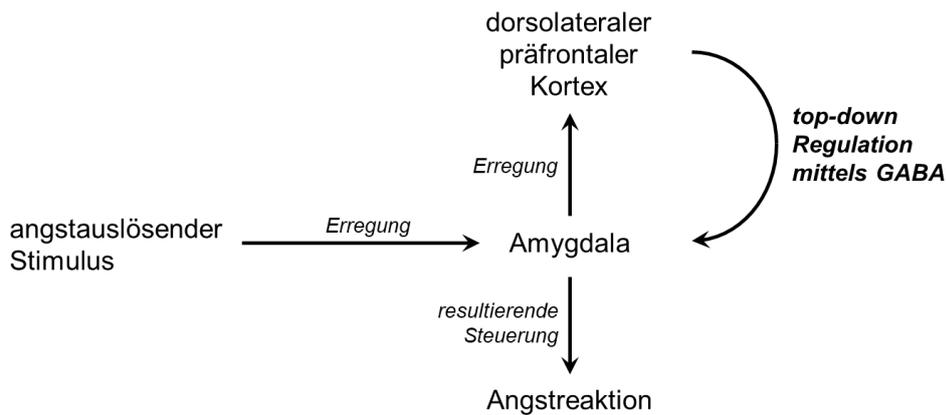
Es scheint eine Vielzahl an Verbindungen zwischen limbischem System und präfrontalen Hirnregionen zu geben, wobei der PFC über inhibitorische Interneurone störende und nicht zielführende Inputs von der Amygdala selektiv unterdrücken kann.^{40,61}

Für andere Angststörungen als spezifischer Phobie wurde der Zusammenhang zwischen Aktivität in Amygdala und DLPFC teilweise schon untersucht. Beispielsweise konnte mittels fMRI eine verminderte Konnektivität zwischen Amygdala und DLPFC bei Menschen mit generalisierter Angststörung im Vergleich zu Kontrollpersonen während der Betrachtung ängstlicher Gesichtsausdrücke nachgewiesen werden.⁶²

In einem systematischen Review wurden die Ergebnisse bildgebender Verfahren zur Erforschung der Pathophysiologie von spezifischen Phobien verglichen und unter Berücksichtigung methodischer Unterschiede die Hypothese bestätigt, dass es einen spezifischen Regelkreislauf gibt, der aus kortikalen und limbischen Bereichen besteht. Dabei wurden von den Autoren Veränderungen in der Aktivität unter anderem von Amygdala und präfrontalen Regionen herausgestellt.³⁶ Der normalerweise gut regulierte Kreislauf zwischen den Systemen könnte bei spezifischer Phobie in Richtung einer hyperaktiven Amygdala und einem hypoaktiven DLPFC verschoben sein. Das Ungleichgewicht entsteht durch eine insuffiziente *top-down* Kontrolle des DLPFC, insbesondere dann, wenn bedrohliche Stimuli vorhanden sind. Ein Inhibitionsdefizit des DLPFC könnte ein Risikofaktor für eine insuffiziente *top-down* Kontrolle sein, wodurch die Angst unverhältnismäßig wird und eine spezifische Phobie resultieren kann.¹

Die bisherigen Studien liefern kein eindeutiges Ergebnis für die genauen Mechanismen hinter einer gestörten *top-down* Kontrolle. Teilweise werden Angststörungen mit einer verminderten Aktivität des DLPFC in Verbindung gebracht⁶³, teilweise aber auch mit einer verstärkten im Sinne eines Kompensationsversuchs.^{64,65} Nach aktuellem Kenntnisstand gibt es noch keine Studie, in der die kortikale Inhibition direkt am DLPFC bei spezifischen Phobien untersucht wird.¹

A) Normalzustand



B) Spezifische Phobie

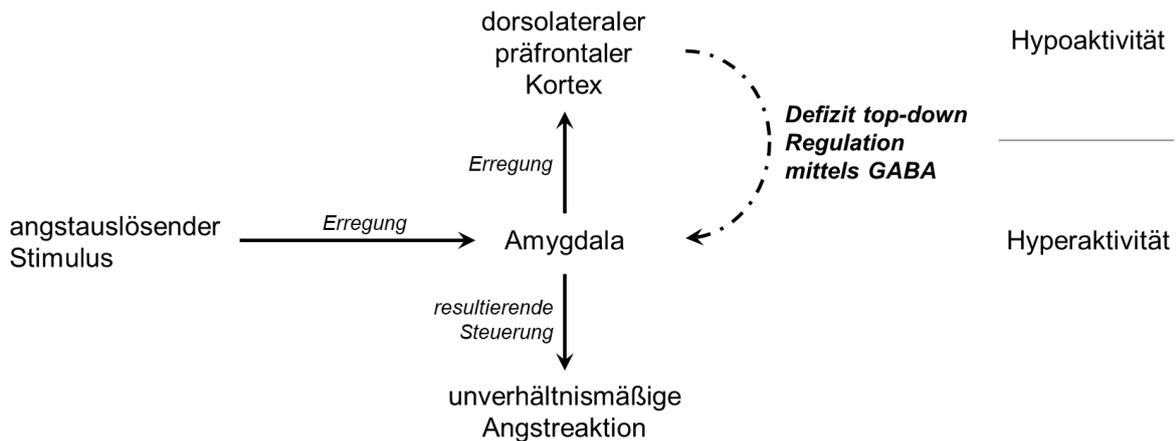


Abbildung 1. Stark vereinfachte Darstellung des Regelkreislafs der Angstverarbeitung. A) Die Amygdala wird durch einen angstauslösenden Stimulus erregt, woraufhin der dorsolaterale präfrontale Kortex stimuliert wird. Der dorsolaterale präfrontale Kortex reguliert die Aktivität der Amygdala mittels GABA entsprechend einer *top-down* Regulation herunter und steuert damit die Angstreaktion. B) Bei spezifischer Phobie liegt ein Inhibitionsdefizit des DLPFC mit insuffizienter *top-down* Kontrolle über die Amygdala vor. Daraus resultiert eine unverhältnismäßige Angstreaktion. Ein hypoaktiver DLPFC steht einer hyperaktiven Amygdala entgegen. Inhaltlich teilweise ähnliche Abbildungen findet man z.B. in LeDoux (2000)⁴⁸ und Nuss (2015)⁶⁶.

2.2.4. Zusammenfassung

Aus den bisherigen Erkenntnissen ergeben sich deutliche Hinweise darauf, dass den Angststörungen ein gestörter neuronaler Regelkreislauf zwischen emotionalen und kognitiven Kontrollregionen zugrunde liegt. Es wird angenommen, dass zur Angstverarbeitung eine *top-down* Regulation der Amygdala über inhibitorische Interneurone des DLPFC stattfindet. Aus

einer insuffizienten kognitiven Kontrolle, durch ein Defizit des DLPFC störende Informationen auszublenden, könnte eine spezifische Phobie resultieren.

Ob der oben beschriebene Zusammenhang zwischen Amygdala und DLPFC als neurophysiologisches Korrelat für spezifische Phobien zutrifft, wurde in der vorliegenden Doktorarbeit durch den Vergleich mit einer Kontrollgruppe geprüft. Bislang ist die Studienlage trotz der hohen Prävalenz von spezifischen Phobien noch unzureichend.

2.2.5. γ -Aminobuttersäure

γ -Aminobuttersäure (GABA) ist der elementare Transmitter für inhibitorische Prozesse im zentralen Nervensystem (ZNS) von Säugetieren. Die durch GABA hervorgerufene Inhibition fungiert als Gegengewicht zu exzitatorischen Prozessen durch Glutamat und verhindert eine übermäßige Erregung des ZNS.⁶⁷ GABA wirkt entscheidend über ionotrope A- und metabotrope B-Typ-Rezeptoren, die durch zahlreiche endogene und exogene Mediatoren moduliert werden.⁶⁸ Durch die Bindung von GABA an die A-Typ-Rezeptoren werden durch Konformationsänderung der Proteinstruktur Chlorid-Ionen-Kanäle geöffnet und durch Bindung an die prä- und postsynaptischen B-Typ-Rezeptoren über *second-messenger* Systeme der Calcium- und Kalium-Einstrom moduliert.^{68,69} Die GABA-Transmission zeigt komplexe Wechselwirkungen mit anderen Neurotransmittersystemen wie z.B. der Dopamin- und Serotoninausschüttung.^{67,68}

Es wird vermutet, dass sowohl GABA-A- als auch GABA-B-Gene an der Regulation von Angst beteiligt sind.⁶⁸ Es wurde gezeigt, dass eine verstärkte Wirkung von GABA mittels Benzodiazepinen vor allem über Bindung an GABA-A-Rezeptor-Subtypen angstauflösend wirkt.^{67,70} Wegen des hohen Nebenwirkungsprofils von Benzodiazepinen werden diese trotz ihrer anxiolytischen Wirkung nicht in der Erstlinientherapie von Angststörungen eingesetzt.⁷¹ Es gibt daneben auch Hinweise darauf, dass GABA-B-Rezeptoren im Zusammenhang mit Angst entscheidend sind.⁷²⁻⁷⁶ Ganz zentral für diese Annahme ist ein Tierexperiment mit Mäusen, in dem solche mit GABA-B-Rezeptor-Defizit ein besonders ängstliches Verhalten zeigten.⁷⁵ Ggf. nehmen prä- und postsynaptische B-Typ-Rezeptoren unterschiedlichen Einfluss auf das Verhalten.⁷⁷

Zusammenfassend scheint eine pathologisch veränderte GABA-Transmission mit dem Auftreten einer Angststörung assoziiert und der genaue Blick auf GABA-B-Rezeptoren in diesem Zusammenhang interessant zu sein.

2.3 Transkranielle Magnetstimulation in Kombination mit Elektroenzephalographie zur Darstellung kortikaler Aktivität

Bei der transkraniellen Magnetstimulation (TMS) handelt es sich um ein nicht-invasives neurophysiologisches Verfahren, das zur Forschung, Diagnostik und Therapie einiger neuropsychiatrischer Erkrankungen verwendet werden kann.

Bei diesem Verfahren werden Strompulse durch eine Spule geschickt, die ein magnetisches Feld erzeugen, welches senkrecht zur Spulenebene steht und seinerseits ein elektrisches Feld induziert senkrecht zu dem magnetischen Feld. Platziert man die Spule tangential nah zur Schädeldecke, so durchdringt das erzeugte Magnetfeld die Schädeldecke.⁷⁸⁻⁸⁰ Das induzierte elektrische Feld sowie die daraus resultierenden elektrischen Ströme im kortikalen Gewebe bewirken dann eine neuronale Aktivierung.^{78,80}

Die Grundlagen der TMS entwickelten Merton und Morton im Jahr 1980.⁸¹ 1985 setzten Barker und Kollegen zur Stimulation eine elektromagnetische Spule ein, die das Verfahren im Unterschied zu Mertons und Mortons extern auf die Haut der Testperson angebrachten Elektroden schmerzfrei und einfacher in seiner Handhabung machte.⁷⁹ Bei Platzierung der Spule über der Kopfhaut im Bereich des primär motorischen Kortex (M1) wurde eine Reaktion an kontralateralen Muskelgruppen in Hand und Bein ausgelöst, welche sich als motorisch evozierte Potentiale (MEP) über ein Elektromyogramm (EMG) darstellen ließen.⁷⁹ Das am M1 ausgelöste MEP resultiert aus einer Reihe von Wellen oder Salven, die den Kortikospinaltrakt hinabsteigen und in peripheren Muskeln abgeleitet werden können.⁸² Sie können auch direkt aus dem Kortikospinaltrakt unter Verwendung von Epiduralelektroden im Rückenmark gemessen werden.⁸²⁻⁸⁴

MEP als Ausdruck kortikospinaler Funktionen können diagnostische Hinweise auf pathologisch veränderte neuronale Verbindungen, wie zum Beispiel bei Multipler Sklerose, einer demyelinisierenden Nervenerkrankung, liefern.⁸⁵ Es gibt weitere Parameter im Rahmen von TMS, die potentiell zu diagnostischen Zwecken verschiedener Erkrankungen geeignet sind.⁸⁶

Neben der Diagnostik kann TMS auch als Therapie eingesetzt werden. Beispielsweise kann eine therapieresistente Major Depression mittels repetitiver TMS (rTMS) über dem linken präfrontalen Kortex behandelt werden.^{87,88}

Auch in der Forschung wird sich das Prinzip der TMS zu Nutze gemacht. Da es sich bei der TMS um ein nicht-invasives Verfahren mit höchstens geringen Nebenwirkungen handelt, ist

es besonders gut zu klinischen Forschungszwecken, sogar im Kindesalter, geeignet und wurde von Experten als sicher eingestuft.^{89,90}

Mithilfe von TMS lassen sich sowohl inhibitorische als auch exzitatorische Prozesse im Kortex aufzeigen und die Konnektivität und Plastizität im Kortex darstellen.^{82,91,92} Die durch TMS evozierten Potentiale können durch Elektroenzephalographie (EEG) aufgezeichnet und so neuronale Funktionen untersucht werden. TMS kann neben EMG und EEG auch mit anderen bildgebenden Verfahren wie fMRI kombiniert werden, um kortikale Funktionen differenziert betrachten zu können.^{82,93} Bei einer EEG werden elektromagnetische Signale, die durch elektrische, im Gehirn erzeugte Aktivität entstehen, als Potentialdifferenzen über Elektroden an der Kopfoberfläche gemessen. Die gemessenen Signale entstehen vor allem durch Ströme in apikalen Dendriten von Pyramidenzellen im Neokortex.⁹⁴ Bei einer gleichzeitigen Durchführung von TMS und EEG kann eine direkte Reaktion des Gehirns auf einen TMS-Puls gemessen werden.⁹⁵ Die Kombination von TMS mit EEG hat gegenüber anderen Verfahren den Vorteil der exzellenten zeitlichen Auflösung im Millisekunden-Bereich in der Darstellung der TMS-Effekte, wobei zeitlicher Verlauf und räumliche Ausbreitung eines Potentials ebenfalls nachvollzogen werden können.^{82,96}

Die Aufzeichnung eines EEG unter TMS ist allerdings auch mit Artefakten verbunden. Artefakte werden zum Beispiel in den Aufzeichnungsgeräten aufgrund des starken Magnetfeldgradienten induziert. Es gilt als Herausforderung, kortikale von nicht-kortikaler Aktivität wie akustisch oder somatosensorisch evozierten Potentialen zu differenzieren. Die Bereinigung der Artefakte ist notwendig, um die Aktivitäten der kortikalen Netzwerke direkt nachvollziehen zu können.⁸²

Casarotto et al. (2010) untersuchten die TMS-evozierten Potentiale im EEG von gesunden Testpersonen und zeigten eine Abhängigkeit der Potentiale von Stimulationsseite, Stimulationsintensität und Winkelausrichtung der Spule zum Kortex, wobei die Potentiale ohne Änderung der Versuchsparadigma über die Zeit relativ konstant blieben.⁹⁷ Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass die EEG-Reaktionen auf TMS nicht zufällig auftreten, sondern in erster Linie auf bestimmte Eigenschaften der neuronalen Schaltkreise zurückzuführen sind. Insofern könnten TMS-evozierte Potentiale geeignet sein, um Änderungen in kortikalen Schaltkreisen zu erfassen.⁹⁷

In einer TMS-Studie mit simultaner EEG-Aufzeichnung von Massimini et al. (2005) wurde gezeigt, dass die kortikale Kommunikation in der *non rapid eye movement* (NREM)-Schlafphase vermindert ist. Die Hirnaktivierung während dieser Schlafphase beschränkte sich

nur lokal auf die kortikale Stimulationsstelle. Dagegen wurde im Wachzustand eine spezifische Ausbreitung der Hirnaktivierung in weitere Kortexareale beobachtet.⁹⁸ Da die Antwort im EEG nach TMS in verschiedenen Hirnregionen und verschiedenen Aktivitätszuständen unterschiedlich ist, kann angenommen werden, dass die neuronale Reaktion nicht allein von der TMS abhängt, sondern eben auch von der für diese Hirnregion spezifischen Beschaffenheit und ihrer kortikalen Verschaltung. Damit ist TMS-EEG ein geeignetes Verfahren, um Mechanismen kortikaler Strukturen und ihrer Verbindungen darzustellen.^{82,95}

Da die Pathophysiologie einer Reihe neuropsychiatrischer Erkrankungen mit integrativen Leistungen verschiedener Kortexareale assoziiert ist, ist die Kombination von TMS und EEG zur Erforschung neuropsychiatrischer Erkrankungen wahrscheinlich gut geeignet.⁹² Schizophrenie, Major Depression, Zwangsstörung und bipolare Störung werden in ihrer Pathophysiologie mit GABAergen Hemmungsdefiziten in Verbindung gebracht, wobei die neurophysiologische Reaktion auf eine Therapie mittels TMS-EEG aufgezeichnet werden kann und für die jeweilige Erkrankung charakteristisch scheint.⁹¹

Das bisher am besten untersuchte Gehirnareal unter TMS ist der primär motorische Kortex.^{92,96,99-101} Gerade im Zusammenhang mit Angststörungen und zur Erforschung der Pathophysiologie von spezifischen Phobien ist jedoch die Untersuchung des DLPFC interessant (siehe Abschnitt 2.2 Pathophysiologie).

Zusammenfassend ergibt sich, dass durch die Ableitung eines EEG unter TMS sowohl die kortikale Erregbarkeit als auch die Konnektivität zwischen verschiedenen Hirnarealen dargestellt werden können. Die Kombination aus TMS und EEG eignet sich daher, um die Aktivität im DLPFC bzw. die kortikale Verschaltung im Zusammenhang mit spezifischer Phobie zu untersuchen und wurde für die vorliegende Doktorarbeit gewählt (für die detaillierte Beschreibung siehe 3. Publikation, Abschnitt 2 *Materials and Methods*).

Da TMS-evozierte Potentiale am Motorcortex unter anderem auch davon abhängig sind, ob Ruhebedingungen vorliegen oder Bewegungen ausgeführt werden⁹⁹, lässt sich vermuten, dass auch der Aktivitätszustand des DLPFC einen Einfluss auf das Signal haben kann. Um einen möglichen Unterschied in der Exzitabilitäts- bzw. Inhibitionsfähigkeit des DLPFC in Abhängigkeit von seinem Erregungszustand herauszustellen, wurde in der vorliegenden Doktorarbeit neben einer TMS-EEG unter Ruhebedingungen auch eine Bedingung mit einer emotionalen Arbeitsgedächtnisaufgabe aufgezeichnet (siehe 3. Publikation, Abschnitt 2.3 *1-back task*).

2.4 TMS-evozierte N100 als Parameter kortikaler Inhibition

Die sogenannte N100 gehört zu den am häufigsten verwendeten, robusten und gut reproduzierbaren Parametern im Zusammenhang mit TMS.^{99,102,103} Die N100 ist ein TMS-evoziertes Potential (TEP) mit einem negativen Maximum nach ca. 100 ms nach einem TMS-Puls.¹⁰⁴ Die Amplitude der N100 spiegelt vermutlich direkt die kortikale Inhibition wider, wahrscheinlich spezifisch die Inhibition über GABA-B-Rezeptoren.^{82,104} Zahlreiche Studien stützen den Zusammenhang von späten inhibitorischen postsynaptischen Potentialen (IPSP) und dem Auftreten der N100.⁸² Späte IPSP treten nach ca. 50-300 ms nach Stimulus auf und resultieren aus der Öffnung der K⁺-Kanäle, die an metabotrope GABA-B-Rezeptoren gekoppelt sind.^{82,104} Demnach stimmt das zeitliche Auftreten der N100 mit dem zeitlichen Auftreten eines IPSP überein. Es wurden auch schon funktionelle Zusammenhänge zwischen der N100 und inhibitorischen Prozessen gezeigt, in denen die TMS-evozierte N100 sensibel auf funktionell ausgelöste Veränderung in kortikalen Schaltkreisen reagierte.⁸² Rogasch und Fitzgerald (2013)⁸² verweisen diesbezüglich auf die folgenden Studien: Beispielsweise nahm die Amplitude der N100 über dem motorischen Kortex bei Voraktivierung des motorischen Areals ab, wobei die Voraktivierung eine verminderte Hemmung und eine erhöhte kortikale Erregbarkeit bedeutet.^{102,103} Die Erregbarkeit des motorischen Kortex kann auch allein durch die Absicht, auf bestimmte Art und Weise auf den TMS Stimulus zu reagieren, beeinflusst werden. So führte eine bewusste Unterdrückung der TMS-evozierten motorischen Antwort zu einer Zunahme der N100 Amplitude.¹⁰⁵ Dies zeigte sich ähnlich in einer TMS-EEG-Studie zur Bewegung des Handgelenks. Hier nahm die Amplitude der N100 ab, wenn die Testpersonen die Bewegung bewusst zuließen.¹⁰⁶ Die genannten Funktionsstudien deuten also darauf hin, dass sich eine erhöhte kortikale Hemmung direkt in der Amplitude der N100 widerspiegelt⁸² und die N100 damit das EEG-Äquivalent inhibitorischer Prozesse darstellt. Auch in einem neurophysiologisch-pharmakologischen Experiment, bei dem die Testpersonen Baclofen, einen spezifischen GABA-B-Rezeptor-Agonisten, eingenommen haben, war die Amplitude der N100 vergrößert und damit ein Zusammenhang zwischen der N100 mit inhibitorischen Prozessen über GABA-B-Rezeptoren nachgewiesen.¹⁰⁴ Gegensätzlich dazu zeigten Loheswaran et al. (2018) allerdings, dass die Amplitude von N100 kleiner wurde, wenn die Testpersonen Alkohol tranken.¹⁰⁷ Alkohol wird allgemein mit einer verstärkten GABAergen Wirkung in Verbindung gebracht. Die verkleinerte Amplitude könnte allerdings durch das breite Interaktionspotential von Alkohol mit anderen Rezeptoren als den GABA-B-Rezeptoren begründet sein.¹⁰⁷

Annahmen, die das Auftreten der N100 vor allem mit akustisch ausgelösten Reaktionen in Verbindung gebracht haben, wurden weitgehend widerlegt. Die Entladung der TMS-Spule löst ein lautes Klickgeräusch aus, das akustisch evozierte Potentiale (AEP) in Luft- und

Knochenleitung auslöst.¹⁰⁸ Die Latenzen der durch TMS evozierten akustischen Potentiale überschneiden sich mit dem Auftreten der N100. Allerdings konnte die N100 auch produziert werden, wenn die Testpersonen Ohrstöpsel trugen oder *white* bzw. *adapted noise* zum Überdecken des Klickens abgespielt wurde.¹⁰⁹ Ebenso konnte die N100 bei einer tauben Testperson identifiziert werden.¹⁰⁹ Auf der anderen Seite konnte ein Placebo-Klicken ohne Stimulation keine N100 auslösen.⁹⁶ Auch Bender et al. (2005) zeigten, dass die N100 nicht einfach durch TMS-evozierte Artefakte entsteht, sondern zur Untersuchung der kortikalen Hemmfunktion geeignet ist.¹⁰²

Die N100 wurde bisher vor allem über dem Motorkortex untersucht, kann aber auch über anderen Kortexarealen produziert werden.^{107,110} Die N100 wurde auch schon in Zusammenhang mit neuropsychiatrischen Erkrankungen untersucht. Unter anderem konnte eine kleinere N100 Amplitude bei TMS des M1 bei Kindern mit Aufmerksamkeitsdefizit- / Hyperaktivitätsstörung im Vergleich zu einer Kontrollgruppe nachgewiesen werden.⁹⁹ Eine Untersuchung der N100 über dem DLPFC im Zusammenhang mit spezifischen Phobien liegt nach aktuellem Kenntnisstand nicht vor.

Zusammenfassend gilt die TMS-evozierte N100 als ein Marker für die kortikale Inhibition über GABA-B-Rezeptoren. Durch Analyse der N100 am DLPFC kann die Pathophysiologie von spezifischen Phobien untersucht und ein mögliches Inhibitionsdefizit dargestellt werden.¹

2.5 N-back task mit emotionalen Gesichtsausdrücken

Bei einer sogenannten *n-back task* werden einer Testperson Stimuli in einer Abfolge von z.B. Zahlen, Buchstaben oder Formen präsentiert und es muss entschieden werden, ob der aktuelle Stimulus genau dem Stimulus entspricht, der in *n* Schritten zuvor präsentiert wurde. Mit diesem Aufgabendesign wird das Arbeitsgedächtnis und damit der DLPFC aktiviert.^{111,112} Eine exemplarische Abbildung des Aufgabendesigns ist in Abbildung 2 dargestellt.

Es gibt Evidenz, dass die funktionale Aktivierung eines Gehirnareals die Exzitabilität beeinflusst.¹¹³ Kortikale Aktivität kann durch die Verarbeitung von Emotionen moduliert werden.^{1,60} Da Angststimuli auch Einfluss auf den DLPFC nehmen, wäre es möglich, dass die Inhibitionsfähigkeit des DLPFC durch die Verarbeitung ängstlicher Gesichtsausdrücke beeinflusst wird.^{1,56,114,115} Beispielsweise wurde in einer Studie von Straube et al. (2004) die Aktivität des DLPFC durch die Verarbeitung von mit Phobie-assoziierten Begriffen bei Personen mit spezifischer Phobie moduliert.¹¹⁴ Ängstliche Gesichtsausdrücke gelten als bedeutsame biologische Reize für eine mögliche Gefahr.¹¹⁶

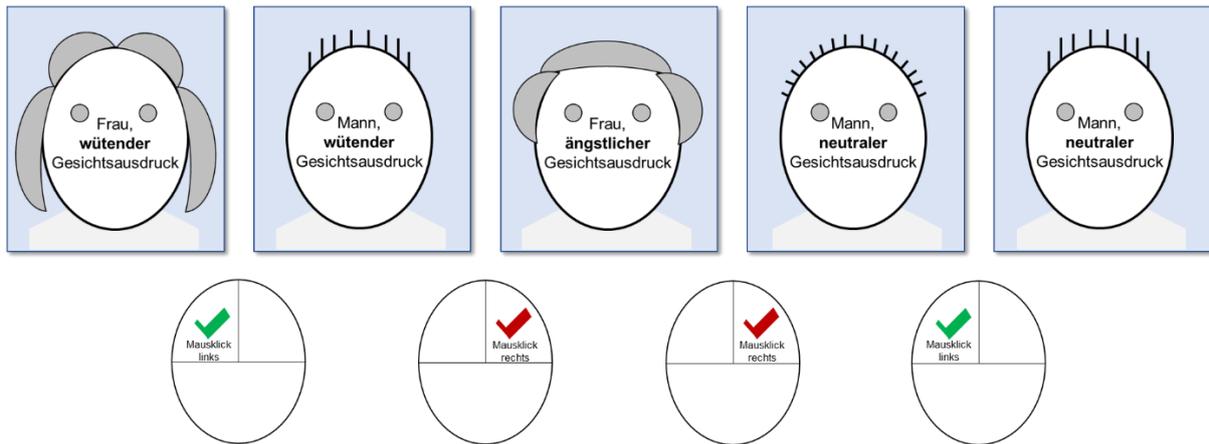


Abbildung 2. Exemplarische Darstellung einer 1-back task mit emotionalen Gesichtsausdrücken (ängstlich, wütend, neutral) verschiedener Personen. Präsentation von links nach rechts. Die Testperson muss per Mausclick entscheiden, ob die gezeigte Emotion der in einem Schritt zuvor präsentierten Emotion entspricht (grünes Häkchen, Mausclick links) oder sich von dieser unterscheidet (rotes Häkchen, Mausclick rechts). Die Aufgabe entspricht in der Durchführung der Beschreibung in 3. Publikation, Abschnitt 2 *Materials and Methods*, wobei dabei evaluierte und standardisierte Gesichtsausdrücke verschiedener Personen als Fotos gezeigt wurden.¹

2.6 Forschungsfragen

Aufgrund der Relevanz der Erkrankung und des beschriebenen Forschungsstandes zur Pathophysiologie von spezifischen Phobien wurde in dieser Doktorarbeit die Hypothese untersucht, dass bei jungen Erwachsenen mit spezifischer Phobie ein Inhibitionsdefizit des DLPFC vorliegt.¹ Bedingt durch den dadurch gestörten Regelkreislauf zwischen limbischen Arealen und DLPFC könnte die verstärkte Angstwahrnehmung bei spezifischer Phobie resultieren. Es wurde untersucht, ob ein Inhibitionsdefizit während der Verarbeitung angstauslösender Stimuli (wie ängstlichen Gesichtsausdrücken) noch verstärkt ist.^{56,114,115} Als Korrelat für ein solches Inhibitionsdefizit wurde eine kleinere Amplitude der TMS-evozierten N100 (Elektroden F5 / F6 für den DLPFC) als ein Parameter kortikaler Inhibition bei spezifischer Phobie im Vergleich zur angststörungsfreien Kontrollgruppe angenommen.¹

Da es Hinweise darauf gibt, dass emotionale Verarbeitungsprozesse das kortikale Aktivitätslevel beeinflussen können⁶⁰, aber man noch nicht weiß, ob diese auch Einfluss auf die Inhibitionsfähigkeit des DLPFC nehmen, wurde die TMS-evozierte N100 auch während einer emotionalen 1-back task untersucht und damit die Modulationsfähigkeit des Systems betrachtet. Eine kleinere N100 Amplitude während der Verarbeitung von emotionalen Stimuli in einer 1-back task in der Gruppe der spezifischen Phobien im Vergleich zur Kontrollgruppe könnte ein Hinweis für eine übermäßige Aktivierung durch ein Inhibitionsdefizit des DLPFC sein.¹ Die Forschungsfragen werden im Rahmen der kumulativen Doktorarbeit auch in der

beigefügten Publikation (Abschnitt 3) genau beschrieben und sind an dieser Stelle daran angelehnt.¹

3. Publikation:

Fearful facial expressions reduce inhibition levels in the dorsolateral prefrontal cortex in subjects with specific phobia

Bei der hier vorliegenden Doktorarbeit handelt es sich um eine kumulative Promotion. Material, Methoden und Ergebnisse zur Beantwortung der oben beschriebenen Forschungsfragen können aus der beigefügten Publikation, deren geteilte Erstautorin ich bin, entnommen werden:

Pokorny, L., Besting, L., Roebruck, F., Jarczok, T. A., & Bender, S. (2022). Fearful facial expressions reduce inhibition levels in the dorsolateral prefrontal cortex in subjects with specific phobia. *Depression and Anxiety*, 39, 26–36. <https://doi.org/10.1002/da.23217>

Das *Supplementary Material* kann auf der Originalwebsite unter *Supporting Information* (<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/da.23217>, zuletzt aufgerufen am 14.08.2022) eingesehen werden. Die Beiträge der beteiligten Autoren sind in der Publikation¹ detailliert aufgeführt.

Fearful facial expressions reduce inhibition levels in the dorsolateral prefrontal cortex in subjects with specific phobia

Lena Pokorny¹  | Lisa Besting¹ | Friederike Roebruck¹ |
Tomasz Antoni Jarczok^{1,2} | Stephan Bender¹

¹Department of Child and Adolescent Psychiatry, Psychosomatics, and Psychotherapy, Faculty of Medicine and University Hospital Cologne, University of Cologne, Cologne, Germany

²Department of Child and Adolescent Psychiatry, Psychosomatics, and Psychotherapy, University Hospital Frankfurt, Frankfurt, Germany

Correspondence

Lena Pokorny, Department of Children and Youth Psychiatry, University Hospital Cologne, Robert-Koch Straße 10, 50931 Cologne, Germany.
Email: lena.pokorny@uk-koeln.de

Funding information

Marga und Walter Boll-Stiftung, Grant/Award Number: 210-03.03-18; Deutsche Forschungsgemeinschaft, Grant/Award Number: Project-ID 431549029 – SFB 1451; Universität zu Köln, Grant/Award Number: Koeln Fortune Program/ Faculty of Medicine

Background: Specific phobias have the highest prevalence among anxiety disorders. Cognitive control involving the dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC) is crucial for coping abilities in anxiety disorders. However, there is little research on the DLPFC in specific phobia.

Methods: Using transcranial magnetic stimulation (TMS), we investigated the TMS-evoked potential component N100 in the DLPFC at rest and while watching emotional expressions. The TMS-evoked N100 provides a parameter for gamma-aminobutyric acid (GABA)-B-mediated cortical inhibition. Twenty-two drug-free subjects with specific phobia (21 females and 1 male) were compared with 26 control subjects (23 females and 3 males) regarding N100 in the DLPFC at rest and during an emotional 1-back task with fearful, angry, and neutral facial expressions.

Results: At rest, we found reduced N100 amplitudes in the specific phobia compared with the control group. Furthermore, the specific phobia group showed a further reduction in N100 amplitude when memorizing fearful compared with neutral facial expressions.

Conclusion: There appears to be a decrease in GABA-B-mediated inhibition in the DLPFC in subjects with a specific phobia at rest. This decrease was more pronounced under emotional activation by exposure to fearful facial expressions, pointing towards additional state effects of emotional processing on inhibitory function in the DLPFC.

KEYWORDS

anxiety/anxiety disorders, brain imaging/neuroimaging, brain stimulation/TMS, EEG/evoked potentials, phobia/phobic disorders

Lena Pokorny and Lisa Besting contributed equally to the manuscript.

This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs License, which permits use and distribution in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non-commercial and no modifications or adaptations are made.

© 2021 The Authors. *Depression and Anxiety* published by Wiley Periodicals LLC.

1 | INTRODUCTION

Anxiety disorders are the most frequently diagnosed neuropsychiatric disorders, with specific phobias having the highest prevalence among anxiety disorders (Beesdo et al., 2010; Beesdo-Baum & Knappe, 2012). In spite of their high prevalence, the neuronal mechanisms of the pathophysiology of specific phobias have not yet been fully elucidated (Linares et al., 2012). The dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC) is responsible for cognitive control via top-down regulation of associative and attentional processes (Cohen et al., 1997; MacDonald et al., 2000). There is evidence for cognitive control deficits in specific phobias, for example, an impaired ability of the DLPFC to inhibit interfering information (Bishop et al., 2007; Del Casale et al., 2012). Meanwhile, limbic system activation increases in response to threatening stimuli, but decreases with higher inhibitory influences from prefrontal cortex areas (Hariri et al., 2000, 2003). Thus, the pathophysiology of specific phobias is thought to involve mutual interactions between limbic and prefrontal regions (Del Casale et al., 2012; Linares et al., 2012). In specific phobias, an adaptive balance between both systems might be shifted towards a hyperactive amygdala and a relatively hypoactive DLPFC, resulting in insufficient top-down control of attention especially in the presence of fear-related stimuli. To accomplish an efficient top-down emotion regulation, and to focus attention to be able to accomplish a task in spite of fearful stimuli, it is necessary to shield goal-directed activation in the DLPFC against bottom-up unspecific arousal increases (e.g., by input from limbic and/or subcortical areas). Inhibitory interneurons are thought to be crucial in maintaining a specific network activation pattern in the DLPFC to shield the behavioral goal encoded by this activation pattern against influences of interfering stimuli (Grace & Rosenkranz, 2002). Thus, such an inhibitory deficit in the DLPFC could contribute as a risk factor to ineffective top-down control and thus to less efficient shielding. This could impair the ability to organize goal-directed behavior in dealing with fear-related stimuli.

Previous functional neuroimaging studies failed to reflect the mechanism responsible for this deficient top-down control and provide inconsistent data. While some authors associate anxiety disorders with a reduced DLPFC activation (Bishop, 2009) and others describe an increase (Basten et al., 2011; Eysenck et al., 2007). To our knowledge, there is no study investigating the mechanism of cortical inhibition directly in the DLPFC in specific phobias.

Using transcranial magnetic stimulation (TMS) with simultaneous electroencephalography (EEG), functional processes of cortical networks can be investigated (Massimini et al., 2005; Rogasch & Fitzgerald, 2013). Time-locked responses to TMS in the EEG signal are called TMS-evoked potentials (TEP). A commonly studied TEP component is the N100 (Bender et al., 2005; Bruckmann et al., 2012; Rogasch et al., 2015). TMS-EEG studies suggest that the N100 reflects cortical inhibition (Bender et al., 2005; Bonnard et al., 2009) mediated by metabotropic gamma-aminobutyric acid (GABA) B-receptors (Premoli, Rivolta, et al., 2014; Rogasch & Fitzgerald, 2013). GABA-B-receptors are of special interest as they seem to be crucial in the pathophysiology of anxiety disorders (Cryan & Kaupmann, 2005; Mohler, 2012; Mombereau et al., 2004). Hence,

monitoring TMS-evoked N100 allows a noninvasive investigation of cortical inhibition in specific phobias.

We hypothesized that young adults with a specific phobia would show an inhibitory deficit in the DLPFC which is increased by the processing of fear-related stimuli like fearful facial expressions, compared with controls (Del Casale et al., 2012; Phelps, 2006; Straube et al., 2004).

According to our hypothesis, we expected a smaller amplitude of the TMS-evoked N100 over the DLPFC as a parameter of intracortical inhibition (electrodes F5/F6). Furthermore, there is evidence that emotional processing can modulate cortical activity (Bishop et al., 2007). However, it remains unclear whether emotional processing affects intracortical inhibition in the DLPFC. Therefore, we sought to examine the N100 during emotional processing, where a reduced N100 in specific phobia compared with control subjects would support the notion that disinhibition of the DLPFC contributes to (over-) activation by emotional processing.

2 | MATERIALS AND METHODS

2.1 | Subjects

Forty-eight subjects between 18 and 25 years participated in the study. Twenty-two of them were subjects with specific phobia and 26 subjects without any psychiatric disorder formed the control group. Two subjects of the control group were excluded from data analysis due to unremovable prolonged TMS ("decay") artifacts (Veniero et al., 2009). Two more subjects, one of each group, were excluded from the 1-back task analysis due to a technical problem with the presentation software.

The diagnosis and type of specific phobia were based on the research criteria of the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-5). Therefore, we applied the Structured Clinical Interview for DSM-5 disorders (SCID) (First et al., 2019). Fifteen subjects had a specific phobia of an animal type, one subject of blood-injection injury, three subjects of the natural environment, and three subjects of situational type. The specific phobia group exhibited no other anxiety, psychiatric, or neurological disorder. The criteria for control subjects were the absence of abnormalities in the DSM-5 criteria. The severity of comorbid depressive symptoms as a potential confounding factor was assessed with the Hamilton Depression Rating Scale (Hamilton, 1960) according to the structured interview by Williams (1988). Detailed characteristics of samples were given in Table 1.

None of the subjects took any psychotropic drugs. Subjects were screened for TMS exclusion criteria according to Rossi et al. (2009).

2.2 | Transcranial magnetic stimulation

Biphasic single-pulse TMS was applied using a MagPro X100 with MagOption stimulator and a 75 mm outer diameter figure-of-eight

TABLE 1 Characteristics of the analyzed study samples

Diagnostic group	Specific phobia	Control group
Sample size (N)	22	24
Gender (N)	21 females and 1 male	21 females and 3 males
Age (mean \pm SD, in years)	22.5 \pm 2.2	22.7 \pm 1.8
Age range (in years \pm SD)	18.1–25.7	18.4–25.9
IQ (CFT 20-R, mean \pm SD)	112 \pm 10.2	115 \pm 11.6
IQ range	97–138	95–143
Hamilton depression rating scale	1.7 \pm 2.0	1.5 \pm 1.4
Handedness (N)	20 right, 2 left	24 right
1-mV-threshold (mean \pm SD)	62 \pm 11.5%	60 \pm 10.9%
Resting motor threshold (mean \pm SD)	53 \pm 9.1%	52 \pm 9.8%

Abbreviation: SD, standard deviation.

coil (MCF-B65, Magventure). Electrodes positions F5/F6 were used for TMS as this has been found a clinically useful method to localize the DLPFC in the absence of individual structural magnetic resonance imaging data (De Witte et al., 2018; Rusjan et al., 2010). The coil was held by a trained examiner. The TMS pulses were triggered by the Presentation software 18.1 (NeuroBehavioral Systems).

Motor evoked potentials were measured from the right hand at the first dorsal interosseal muscle. The reference electrode was attached at the proximal phalanx of the index finger. Resting motor threshold (RMT) was determined by threshold hunting (Awiszus, 2003; MTAT 2.0; available online at <https://www.clinicalresearcher.org/software.htm>). 120% of the individual RMT was used as stimulation intensity for TMS. In the rest condition, a TMS protocol having 90 stimuli with an interstimulus interval of 5–8 s (mean 6.5 s) was applied to the left and right DLPFC (45 pulses left and 45 pulses right).

2.3 | 1-back task

In our 1-back paradigm, 195 standardized and evaluated emotional expressions of different actors were presented in a pseudorandomized order with the Presentation software 18.1. Subjects had to remember the emotional expression (fearful, angry, and neutral) and had to decide via mouse click whether the presented emotion was equal to the emotion previously presented by a different actor (1-back task). An emotional 1-back task with a low working memory-related load was sufficient and appropriate for our investigation of the interference of emotional processing and everyday cognitive control, assuring that the emotional expression was processed. Each trial lasted 2.5 s, the emotional expression was shown for 1 s followed by 1.5 s of blank

screen/fixation cross and the possibility to give a response as well as the need to maintain the emotion in working memory for the next trial. The trials were divided into three blocks to avoid exhaustion. The right DLPFC was targeted because the processing of visual n-back tasks takes place predominantly in the right hemisphere (Owen et al., 2005). Concurrently with the 1-back task, on average, 20 TMS stimuli were applied to the right DLPFC following fearful, 20 following angry, and 20 following neutral emotional expression stimuli. Unfortunately, one pulse from a varying stimulus category was not presented in each protocol, resulting in a total of 59 instead of 60 TMS stimuli. TMS stimuli were applied 250 ms after emotional expression stimulus offset, on average every 3.4 trials. A short training session always preceded the actual test phase. The order of the 1-back task and TMS at rest was counterbalanced across subjects.

2.4 | Electroencephalographic recordings

We used equidistant 64-channel BrainCaps with sintered Ag/Ag-Cl electrodes (Easycap GmbH). Impedances were kept less than 5 k Ω . Cz served as reference electrode during recording. EEG channels were named according to the closest corresponding channel in the 10–20 system (Chatrian et al., 1985). Two infra-orbital electrodes were placed 1 cm below both the right and the left eye. Continuous direct current EEG with a sampling rate of 5000 Hz was recorded by the BrainVision Recorder (Brain Products GmbH).

2.5 | EEG data analysis

2.5.1 | Signal processing

EEG data were processed offline via BrainVision Analyzer (BrainProducts GmbH). Data were reduced to a 500-Hz sampling rate and then re-referenced to an average reference. For the investigation of TMS-evoked N100 at rest and during 1-back task, the EEG data were segmented based on TTL triggers used to synchronize EEG and TMS indicating the occurrence of a TMS pulse into intervals of 1 s (0.5 s before the TMS pulse and 0.5 s thereafter). The time window between –10 ms and 20 ms around the TMS pulse was interpolated to avoid contamination of the EEG segments by the TMS pulse artifact. Trials with muscle artifacts, movements, and electrode artifacts were removed (1.74% of trials removed). The time window from –110 ms to –10 ms before the TMS stimulus was chosen as a baseline to prevent contamination of the baseline by a potential broadening of the TMS pulse artifact through the downsampling procedure. Independent component analysis was applied to remove artifacts such as eye blinks and movements. A DC-trend correction was applied to correct for any drifts (Hennighausen et al., 1993), although data inspection showed no systematic influences of DC detrending. Then, all trials for each condition and stimulation side were averaged.

2.5.2 | N100 DLPFC analysis

The TMS-evoked N100 was determined as the highest negative peak at ipsilateral F5 or F6 in the interval 80–140 ms after left and right TMS. This time window as well as F5 and F6 as electrodes of interest were chosen based on previous other TMS–EEG studies (Lioumis et al., 2009; Loheswaran et al., 2018). Mean amplitudes from –10 to 10 ms around the peak were exported.

2.6 | Statistics

Statistics were performed with IBM SPSS Statistics 25 software (IBM Corp.; Version 25). The Kolmogorov–Smirnov test did not indicate a significant deviation from normal distribution.

To compare N100 amplitudes evoked by DLPFC TMS at rest between the two groups, a 2×2 analysis of variance (ANOVA) was performed with the within-subject factor STIMULATION SIDE (left, right DLPFC stimulation) and the between-subject factor GROUP (specific phobia and control group). Significant interactions were followed up by one-way ANOVA and Bonferroni corrected post hoc tests.

The 1-back task effect on N100 amplitude was analyzed by a 2×2 ANOVA with the within-subject factor CONDITION (rest vs. 1-back task) and the between-subject factor GROUP (specific phobia and control group). The error rate was compared between the two groups by a *t*-test.

The effect of the emotional expressions on TMS-evoked N100 amplitude were tested by a 3×2 ANOVA with the within-subject factor EMOTION (fearful, angry, and neutral faces) and the between-subject factor GROUP (specific phobia and control group).

Reaction times were examined by a 3×2 ANOVA with the within-subject factor RT EMOTION (reaction time after fearful, angry, and neutral faces) and the between-group factor GROUP. Significant interactions were followed up by one-way ANOVA and Bonferroni-corrected post hoc tests.

To investigate possible differences between subtypes of specific phobias, an analogous analysis was conducted comparing subjects with an animal phobia, the largest subgroup in our sample, with controls. To explore possible differences, animal phobia and other phobias were compared. For more details on the statistical analysis of the subtypes see Supplementary Material A.

A *p* value < .05 indicated a significant effect. If necessary, the values were given in Greenhouse–Geisser or Bonferroni corrected form.

3 | RESULTS

3.1 | TMS-evoked N100 at rest

The specific phobia group showed smaller N100 amplitudes at the stimulation site than the control group (GROUP: $F(1,44) = 4.39$,

$p = .04^*$, partial $\eta^2 = 0.09$; Figure 1). This was true for both right (specific phobia: $-3.3 \pm 3.1 \mu\text{V}$, control group: $-5.5 \pm 4.1 \mu\text{V}$; Table 2; Figure 1) and left sided stimulation (specific phobia: $-2.3 \pm 3.7 \mu\text{V}$, control group: $-3.8 \pm 4.3 \mu\text{V}$). Right-sided stimulation tended to evoke larger N100 amplitudes irrespective of the group (main effect SIDE: $F(1,44) = 3.97$, $p = .053$, partial $\eta^2 = 0.08$).

The stimulation side and group did not interact ($F(1,44) = 0.22$, $p = .65$, partial $\eta^2 = 0.01$).

All effect sizes and their corresponding confidence intervals are given in Table Sc.

3.2 | TMS-evoked N100: 1-back task

N100 amplitudes during the 1-back task were not significantly changed by working memory-related processes (CONDITION: $F(1,42) = 1.81$, $p = .19$, partial $\eta^2 = 0.04$; Table 2; Figure 1). There was no significant interaction between the 1-back task and the diagnostic groups (CONDITION \times GROUP $F(1,42) = 0.18$, $p = .67$, partial $\eta^2 = 0.004$). The main effect of GROUP ($F(1,42) = 6.12$, $p = .02^*$, partial $\eta^2 = 0.13$) was confirmed during the 1-back task with the specific phobia group showing smaller N100 amplitudes at the stimulation site (F6) than the control group (Figure 1).

The specific phobia group made significantly more errors during the 1-back task compared with the control group (specific phobia: 22.05 ± 7.49 errors, controls: 16.33 ± 8.60 errors; $t(38.7) = -2.27$, $p = .03^*$, $d = -0.71$; Table 3)

3.3 | TMS-evoked N100: Effect of emotional facial expression

We found a significant main effect of EMOTION ($F(1.68,70.69) = 4.02$, $p = .03^*$, partial $\eta^2 = 0.09$; Figure 2). Fearful facial expressions led to significantly smaller amplitudes compared with neutral ones, but not compared with angry facial expressions over both groups (fear vs. neutral: $t(43) = -3.08$, $p = .01^*$, $d = 0.46$; fear vs. anger: $t(43) = 1.63$, $p = .33$, $d = 0.25$; anger versus neutral: $t(43) = 0.79$, $p = 1.00$, $d = 0.12$; Figure 2).

The emotion effect remained significant when considering the specific phobia group alone ($F(1.54,30.88) = 4.90$, $p = .02^*$, partial $\eta^2 = 0.20$). This was not the case for the control group alone ($F(2,44) = 0.34$, $p = .73$, partial $\eta^2 = 0.02$). However, despite a descriptively larger mean difference (see Figure 2), a larger emotion effect for the specific phobia than for the control group could not be shown statistically (EMOTION \times GROUP: $F(1.68,70.69) = 1.48$, $p = .24$, partial $\eta^2 = 0.03$).

A 3×2 ANOVA on reaction times with the factors RT EMOTION and GROUP examining changes in reaction times according to the emotional expressions showed a significant main effect of RT EMOTION ($F(2,78) = 29.48$, $p < .001^{**}$, partial $\eta^2 = 0.43$). In both groups, reaction times were significantly longer when memorizing fearful compared with neutral facial expressions ($t(40) = -4.57$, $p < .001^{**}$, $d = -0.71$; Table 3). However, longer reaction times were found when memorizing angry facial expressions, compared to both

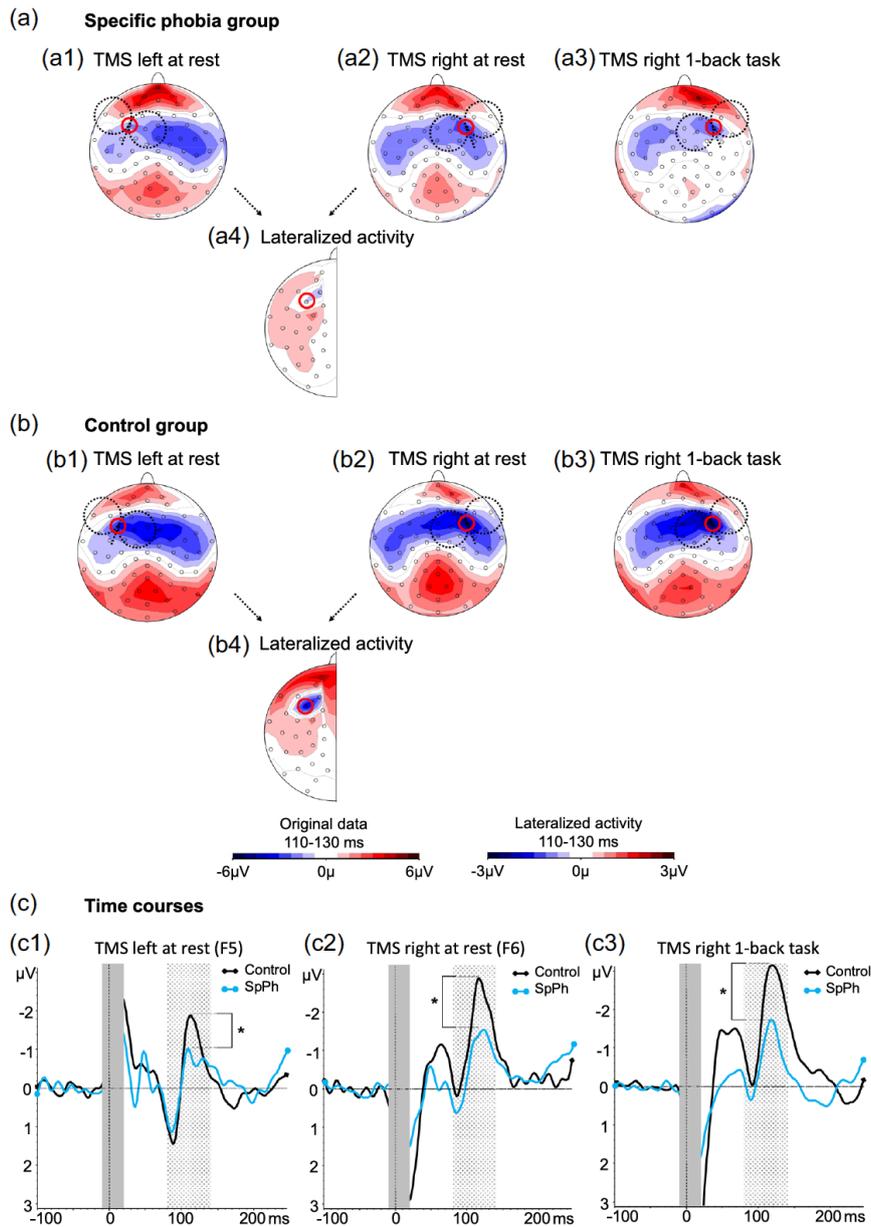


FIGURE 1 (a) Topographic distribution of N100 in the specific phobia and (b) control group when stimulating the left (a1 and b1) and right (a2 and b2) side at rest and during an emotional 1-back task condition (a3 and b3). The electrodes of interest underlying the site of stimulation are circled in red (stimulation left = F5, stimulation right = F6). Original data maps are plotted on 6 μ V scale. Lateralized activity (a4 and b4) was extracted to illustrate TMS-evoked brain activation by subtracting symmetrical activity to visualize activation at the stimulation site which exceeded contralateral potentials. The calculation results in one channel (depicted arbitrarily on the left side of the head) encompassing signals from both stimulation sides (right and left) and both hemispheres of the rest condition. The calculation is shown in Supplementary Material (B. lateralized activity: description and calculation). TMS, transcranial magnetic stimulation

TABLE 2 Mean peak latencies and amplitudes overall stimulation conditions ipsilateral to the stimulation side at F5 and F6

	N100 latency (ms) x̄ ± SD	N100 amplitude x̄ ± SD (µV)
N100 DLPFC rest condition		
TMS left F5: specific phobia group	113.6 ± 16.6	-2.3 ± 3.7
TMS left F5: control group	115.8 ± 15.2	-3.8 ± 4.3
TMS right F6: specific phobia group	115.6 ± 9.1	-3.3 ± 3.1
TMS right F6: control group	113.8 ± 16.1	-5.5 ± 4.1
N100 DLPFC 1-back task condition		
TMS right F6 task: specific phobia group	110.6 ± 16.6	-3.8 ± 3.1
TMS right F6 task: control group	123.6 ± 11.4	-6.4 ± 3.7
N100 DLPFC emotional expressions		
Specific phobia group		
TMS right F6 fear	114.8 ± 16.1	-1.9 ± 3.7
TMS right F6 anger	113.7 ± 14.1	-3.7 ± 7.6
TMS right F6 neutral	111.1 ± 14.8	-4.2 ± 4.4
Control group		
TMS right F6 fear	113.0 ± 17.2	-5.6 ± 3.7
TMS right F6 anger	117.4 ± 15.5	-6.0 ± 4.5
TMS right F6 neutral	118.9 ± 15.5	-6.1 ± 4.4

Abbreviations: DLPFC, dorsolateral prefrontal cortex; TMS, transcranial magnetic stimulation.

neutral ($t(40) = -6.98, p < .001^{**}, d = -1.1$; Table 3) as well as fearful facial expressions ($t(40) = 3.73, p = .002^{**}, d = 0.58$; Table 3). There was no difference between the specific phobia and the control group in reaction times (GROUP: $F(1,39) = 0.05, p = .83, \text{partial } \eta^2 < 0.001$) and no interaction between GROUP and EMOTION ($F(2,78) = 0.46, p = .64, \text{partial } \eta^2 = 0.01$).

3.4 | Analyses of subtypes of specific phobia

The 2 × 2 ANOVA comparing subjects with animal phobias and the control group (15 animal phobias vs. 24 controls) showed a trend towards a main effect of GROUP at rest ($F(1,37) = 3.62, p = .07, \text{partial } \eta^2 = 0.09$) with animal phobias showing smaller N100 amplitudes compared to controls (Table 1). This trend was confirmed by a significant GROUP effect in the emotional 1-back task condition ($F(1,35) = 5.01, p = .03^*, \text{partial } \eta^2 = 0.13$).

TABLE 3 Reaction times and error rates for the specific phobia and the control group

	Reaction time (ms ± SD)		Number of errors (N ± SD)		Correct rate (% ± SD)	
	Neutral faces	Angry faces	Overall errors	Neutral faces	Fearful faces	Fearful faces
Specific phobia group	1035.71 (187.94)	1123.76 (218.40)	22.05 (7.49)	5.95 (3.24)	6.20 (2.75)	88.69 (3.84)
Control group	1068.59 (261.15)	1163.50 (281.97)	15.73 (8.87)	4.27 (2.64)	4.50 (3.00)	91.93% (4.55)

Abbreviation: SD, standard deviation.

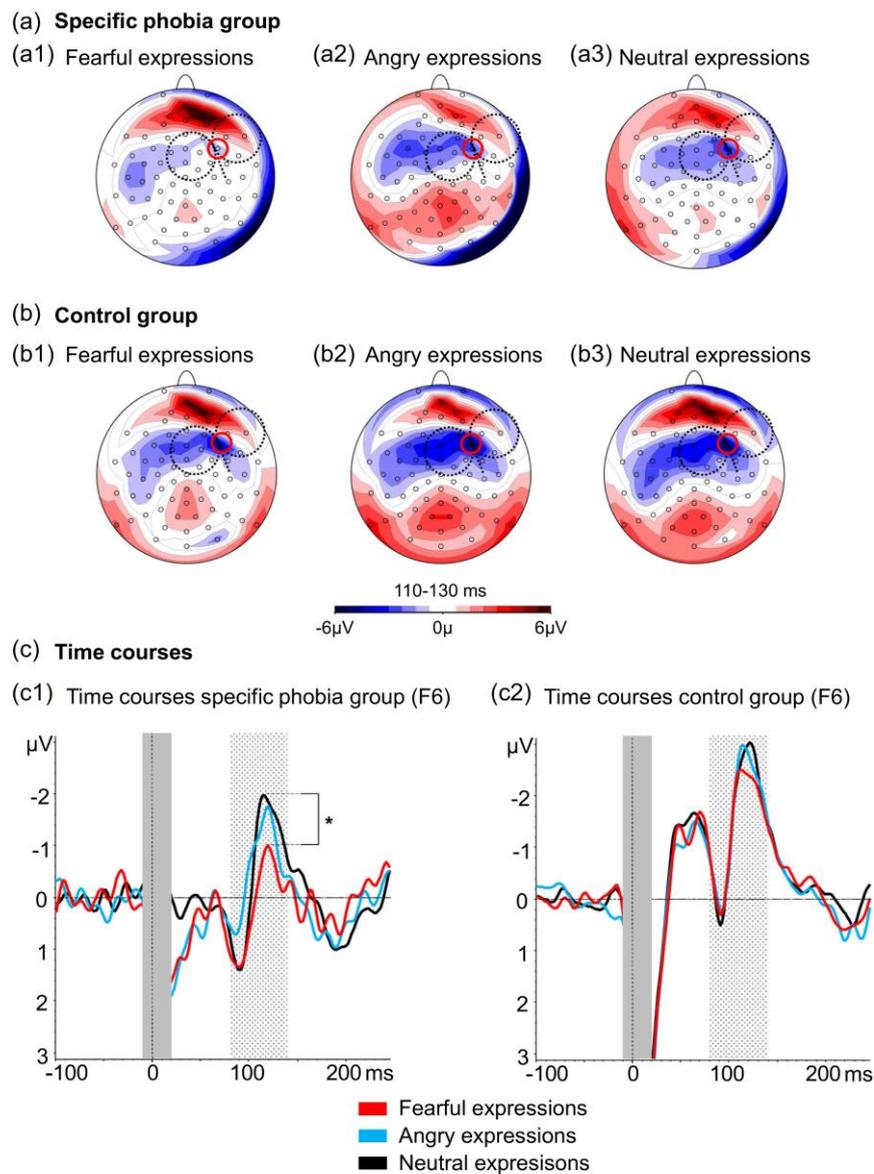


FIGURE 2 (a) Topographic distributions of the TMS evoked N100 responses to the emotional face stimuli (fear, anger, and neutral), shown separately for the specific phobia and (b) control group. The electrode of interest at the site of stimulation (F6) is circled in red. (c) Time courses during right side TMS at F6 in the 1-back task condition for the emotional stimuli, illustrated separately for the specific phobia and the control group. The interpolation period is overlaid by a gray bar. The dotted areas mark the time window for N100 peak detection. TMS, transcranial magnetic stimulation

Within the group of specific phobias, comparing 15 animal phobias versus seven subjects with other specific phobia subtypes, there was no difference in the N100 amplitude between the groups of subtypes (SUBTYPE ($F(1,20) < 0.001$, $p = 1.0$, partial $\eta^2 < 0.001$).

In the emotional 1-back task, the 3×2 ANOVA comparing subjects with animal phobias and the control group showed the smallest N100 amplitudes for fearful expressions (EMOTION ($F(1.70,59.50) = 4.19$, $p = 0.03^*$, partial $\eta^2 = 0.11$).

4 | DISCUSSION

To our knowledge, this study examined, for the first time, a marker of intracortical inhibition in the DLPFC in specific phobias. We found reduced TMS-evoked N100 amplitudes in the DLPFC in the specific phobia compared to the control group at rest.

Furthermore, emotional processing when memorizing fearful compared with neutral facial expressions led to a reduction in

intracortical inhibition in the DLPFC in the specific phobia group as reflected by the N100.

In contrast, there was no significant change in the N100 amplitude of the DLPFC during working memory-related processing in the 1-back task with a low working memory load compared with a rest condition.

4.1 | TMS-evoked N100 in the DLPFC

The N100 in the DLPFC as part of the TEP has been discussed to occur as lateralized negative deflection at the stimulation site (Jarczok et al., 2021; Rocchi et al., 2021). We found an ipsilateral N100 at the stimulation site at electrodes F5 and F6 with significantly smaller amplitudes in the specific phobia compared with the control group. The N100 as a parameter for intracortical inhibition is likely to reflect GABA-B reactivity in the DLPFC (Premoli, Castellanos, et al., 2014; Premoli, Rivolta, et al., 2014; Rogasch et al., 2015). A reduced N100 could thus indicate a lower GABA-B-mediated inhibition in the DLPFC in specific phobias. Interestingly, there was a general group-specific reduction in the N100 in the absence of phobic stimuli. Both groups were free of any psychotropic drugs at the time of participation. Hence, medication can be excluded as a cause for the N100 reduction. Additionally, there were no comorbid anxiety disorders, major depression, or any other psychiatric disorder in both groups.

There is evidence for anxiety disorders, and thus specific phobias, to be characterized by higher levels of trait anxiety (Raymond et al., 2017). This implies that trait anxiety as a relatively stable predisposition over time (Vagg et al., 1980) may be associated with a general impairment of intracortical inhibition in specific phobias.

The finding of a reduced N100 in anxious subjects contributes to the literature on how trait anxiety modulates DLPFC activation (Bishop, 2009; Eysenck et al., 2007). Neuroimaging studies have found a threat-independent deficit of the DLPFC inhibiting interfering information in highly anxious subjects (Basten et al., 2011; Bishop et al., 2007; Derakshan & Eysenck, 2009). Furthermore, insufficient recruitment of the DLPFC, which is required for inhibitory control and was measured by a distractor inhibition task, has been suggested in high trait anxiety (Bishop, 2009). However, these studies examined general activation levels in the DLPFC and did not elucidate the exact mechanisms of how cortical processing is altered with respect to changes in excitability and/or inhibition. Our results indicate a dysfunctional top-down control of the DLPFC in specific phobias by showing reduced GABA-B-mediated intracortical inhibition in the left and right DLPFC at rest.

Another important finding of this study was a reduced N100 amplitude in specific phobias in response to fearful facial expressions compared to neutral ones. Thus, processing of fearful stimuli modulated intracortical inhibition levels in the DLPFC. We would like to point out that we cannot exclude that this is true to a similar extent for the control group, as the interaction $CONDITION \times GROUP$ did not reach statistical significance.

We presented emotional facial expressions in our 1-back task paradigm as this has been described as an adequate method to activate the amygdala, especially in anxious subjects (Breiter et al., 1996; Stein et al., 2007; Yang et al., 2002). Fearful facial expressions are a relevant biological stimulus indicating potential threat (Whalen, 1998).

A reduced inhibition in specific phobias could be related to a more active mirror system in anxious subjects viewing fearful compared with, for example, happy expressions (Rahko et al., 2010). Behavioral and neuroimaging data of previous studies suggest an impaired attentional control of the DLPFC during the confrontation with fearful facial expressions (Bishop et al., 2004). It was shown that this trait modulates neural activity in addition to state anxiety when processing fearful compared to neutral facial expressions (Bishop et al., 2007; Bishop, 2009). Higher state anxiety induced by fearful facial expressions was associated with lower activity in the DLPFC and higher amygdala response (Bishop et al., 2004). Our results show modulation of intracortical inhibition in the DLPFC, possibly due to an unspecific bottom-up arousal increase in the limbic system during the processing of fearful face expressions.

Moreover, we found the longest reaction times and highest error rates when memorizing angry facial expressions, but no significant N100 reduction. Therefore, longer processing time and effectiveness cannot be used to explain impaired DLPFC inhibition. The latter was specifically related to emotional processing of fearful facial expressions.

In addition, we found no significant N100 reduction in working memory-related processing at low load (1-back) in either group, highlighting that DLPFC inhibition in specific phobias was modulated by emotional processing of fear-relevant stimuli in the DLPFC and not by a low load 1-back task. However, it remains unclear whether a modulation effect would only become apparent at higher load. Studies comparing low with high perceptual load in anxiety found that anxiety did not affect DLPFC activity at high perceptual load (Bishop et al., 2007). Moreover, the lack of a modulating working memory effect could be due to the short time interval between stimulus offset and TMS pulse, as maintenance processes become more important after approximately 500 ms (Figueira et al., 2018). However, longer maintenance intervals could make the memory-related aspects of the task more difficult.

In our sample, we included different subtypes of specific phobias, with animal phobias being the largest subgroup. Since the emotion effect was even more pronounced when considering the animal phobia subgroup alone, we can conclude that our results of reduced N100 amplitudes in response to fearful expressions are valid for subjects with animal phobia.

Other subtypes were mixed and underrepresented with $n = 7$. Therefore, we cannot say with certainty that our results also apply to other nonanimal phobias. However, there was no significant difference in the N100 amplitude between the subtypes in any condition.

Accordingly, we found no evidence for significant differences between different specific phobia subtypes. Further studies are needed to confirm if the effect of an impaired inhibition in the DLPFC

that we found for animal phobias is also valid for other subtypes of specific phobia (Lueken et al., 2011). For further details on the analysis of different subtypes see Supplementary Material A.

Since we had a moderate sample size ($n = 46$), we added confidence intervals for our calculated effect sizes (see Table C in Supplementary Material) to allow the reader to compare our observations with those of other related studies, and to facilitate the reproducibility of our results in future studies. A more detailed discussion on the power of our results can be found in Supplementary Material D.

Taken together, we found impaired intracortical inhibition in the DLPFC in the specific phobia group at rest, which was additionally modulated by the confrontation with fearful facial expressions. Thus, a generally impaired inhibitory function in the DLPFC was associated with specific phobias. In this respect, the existence of a categorical psychiatric diagnosis (independent of the subject's actual state) can be compared to a persistent anxiety trait in a dimensional model. Moreover, inhibition in specific phobias was modulated by processing of fearful facial expressions. This is possibly due to nonspecific bottom-up increases in limbic system activation during emotional processing of fearful faces, comparable with mild acute state anxiety.

4.2 | Limitations

A limitation results from TMS, which was performed without neuro-navigation. However, TMS was aligned to the localization described by Rusjan and colleagues (Rusjan et al., 2010), often used in TMS-EEG studies (Fitzgerald et al., 2009; Jarczok et al., 2021; Rogasch et al., 2015).

Furthermore, TMS was performed without auditory masking, thus auditory-evoked potential (AEPs) may have contributed to the TEP. AEPs are divided into three components: N1a, N1b, and N1c (Alain et al., 1997; Bender et al., 2006; Knight et al., 1988). However, AEPs do not occur at the stimulation site since lateralized parts like the N1c appear to have a contralateral topography with monaural stimulation as is to a limited extent the case with TMS (Hine & Debener, 2007; Langers et al., 2005). Thus, AEPs do not mimic a transcranial N100.

5 | CONCLUSION

In summary, we found reduced intracortical inhibition reflected by a reduced N100 amplitude in the DLPFC in the specific phobia compared with the control group. This suggests that specific phobias and an impaired inhibitory function of the DLPFC are associated. Moreover, we found that intracortical inhibition in the DLPFC in specific phobias was additionally modulated by memorizing fearful facial expressions. To our knowledge, this study presents, for the first time, a parameter for the dysfunction of prefrontal inhibition in specific phobias.

ACKNOWLEDGMENTS

The study was funded by the Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG, German Research Foundation)–Project-ID 431549029–SFB 1451 and a grant of the Marga and Walter Boll-Foundation (Project Nr. 210-03.03-18) to SB. Moreover, LB and FR were supported by the Koeln Fortune Program/Faculty of Medicine, University of Cologne. Thanks go to Elena Borovik, Elena Steinbach, Marie Hohmann, and Birte Langhoff for assistance with data acquisition and Lea Biermann and Eva Breitingner for content support and collaboration. Thanks also go to Dr. Antje Pokorny Almeida and Bernd Brück for proofreading.

CONFLICT OF INTERESTS

The authors declare that there are no conflict of interests.

ETHICS STATEMENT

The study was approved by the local ethics committee of the University Hospital of Cologne and was performed in accordance with the Declaration of Helsinki. All subjects gave their written informed consent.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Lena Pokorny: Acquisition of data; supervision of data analysis; interpretation of data; contribution to design; writing statistics, results and discussion of the original-manuscript; visualization of data; editing and critical writing-revision of the introduction and methods; gave final approval of the version to be published; agreed to be accountable for all aspects of the work. **Lisa Besting:** Acquisition of data; analysis of data; writing introduction and methods of the original-manuscript, contributions to results; proofreading the manuscript; gave final approval of the version to be published; agreed to be accountable for all aspects of the work. **Friederike Roebruck:** Acquisition of data; analysis of data; proofreading the manuscript; gave final approval of the version to be published; agreed to be accountable for all aspects of the work. **Tomasz Antoni Jarczok:** Analysis and interpretation of data; editing and critical writing revision; gave final approval of the version to be published; agreed to be accountable for all aspects of the work. **Stephan Bender:** Conception and design; supervision of analysis and interpretation of data; editing and critical writing-revision; gave final approval of the version to be published; agreed to be accountable for all aspects of the work.

DATA AVAILABILITY STATEMENT

The ethics committee did not grant permission to share study data with third parties or to upload data in anonymized form.

ORCID

Lena Pokorny  <http://orcid.org/0000-0001-5638-0813>

REFERENCES

Alain, C., L. Woods, D., & Covarrubias, D. (1997). Activation of duration-sensitive auditory cortical fields in humans. *Electroencephalography*

- and *Clinical Neurophysiology - Evoked Potentials*, 104(6), 531–539. [https://doi.org/10.1016/S0168-5597\(97\)00057-9](https://doi.org/10.1016/S0168-5597(97)00057-9)
- Awiszus, F. (2003). TMS and threshold hunting. *Supplements to Clinical Neurophysiology*, 56, 13–23. [https://doi.org/10.1016/S1567-424X\(09\)70205-3](https://doi.org/10.1016/S1567-424X(09)70205-3)
- Basten, U., Stelzel, C., & Fiebach, C. J. (2011). Trait anxiety modulates the neural efficiency of inhibitory control. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 23(10), 3132–3145.
- Beesdo, K., Pine, D. S., Lieb, R., & Wittchen, H. -U. (2010). Incidence and risk patterns of anxiety and depressive disorders and categorization of generalized anxiety disorder. *Archives of General Psychiatry*, 67(1), 47–57.
- Beesdo-Baum, K., & Knappe, S. (2012). Developmental epidemiology of anxiety disorders. *Child and Adolescent Psychiatric Clinics*, 21(3), 457–478.
- Bender, S., Basseler, K., Sebastian, I., Resch, F., Kammer, T., Oelkers-Ax, R., & Weisbrod, M. (2005). Electroencephalographic response to transcranial magnetic stimulation in children: Evidence for giant inhibitory potentials. *Annals of Neurology*, 58(1), 58–67. <https://doi.org/10.1002/ana.20521>
- Bender, S., Oelkers-Ax, R., Resch, F., & Weisbrod, M. (2006). Frontal lobe involvement in the processing of meaningful auditory stimuli develops during childhood and adolescence. *NeuroImage*, 33(2), 759–773. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2006.07.003>
- Bender, S., Weisbrod, M., Bornfleth, H., Resch, F., & Oelkers-Ax, R. (2005). How do children prepare to react? Imaging maturation of motor preparation and stimulus anticipation by late contingent negative variation. *NeuroImage*, 27(4), 737–752. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2005.05.020>
- Bishop, S. (2009). Trait anxiety and impoverished prefrontal control of attention. *Nature Neuroscience*, 12(1), 92–98. <https://doi.org/10.1038/nn.2242>
- Bishop, S., Duncan, J., Brett, M., & Lawrence, A. (2004). Prefrontal cortical function and anxiety: Controlling attention to threat-related stimuli. *Nature Neuroscience*, 7(2), 184–188. <https://doi.org/10.1038/nn1173>
- Bishop, S., Jenkins, R., & Lawrence, A. (2007). Neural processing of fearful faces: Effects of anxiety are gated by perceptual capacity limitations. *Cerebral Cortex*, 17(7), 1595–1603. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhl070>
- Bonnard, M., Spieser, L., Meziane, H. B., de Graaf, J. B., & Pailhous, J. (2009). Prior intention can locally tune inhibitory processes in the primary motor cortex: Direct evidence from combined TMS-EEG. *European Journal of Neuroscience*, 30(5), 913–923. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2009.06864.x>
- Breiter, H. C., Etcoff, N. L., Whalen, P. J., Kennedy, W. A., Rauch, S. L., Buckner, R. L., Strauss, M. M., Hyman, S. E., & Rosen, B. R. (1996). Response and habituation of the human amygdala during visual processing of facial expression. *Neuron*, 17(5), 875–887. [https://doi.org/10.1016/S0896-6273\(00\)80219-6](https://doi.org/10.1016/S0896-6273(00)80219-6)
- Bruckmann, S., Hauk, D., Roessner, V., Resch, F., Freitag, C. M., Kammer, T., Ziemann, U., Rothenberger, A., Weisbrod, M., & Bender, S. (2012). Cortical inhibition in attention deficit hyperactivity disorder: New insights from the electroencephalographic response to transcranial magnetic stimulation. *Brain*, 135(Pt 7), 2215–2230. <https://doi.org/10.1093/brain/aws071>
- Del Casale, A., Ferracuti, S., Rapinesi, C., Serata, D., Piccirilli, M., Savoia, V., Kotzalidis, G. D., Manfredi, G., Angeletti, G., Tatarelli, R., & Girardi, P. (2012). Functional neuroimaging in specific phobia. *Psychiatry Research - Neuroimaging*, 202(3), 181–197. <https://doi.org/10.1016/j.pscychresns.2011.10.009>
- Chatrjian, G. E., Lettich, E., & Nelson, P. L. (1985). Ten percent electrode system for topographic studies of spontaneous and evoked EEG activities. *American Journal of EEG Technology*, 25(2), 83–92. <https://doi.org/10.1080/00029238.1985.11080163>
- Cohen, J. D., Perlstein, W. M., Braver, T. S., Nystrom, L. E., Noll, D. C., Jonides, J., & Smith, E. E. (1997). Temporal dynamics of brain activation during a working memory task. *Nature*, 386(6625), 604–608. <https://doi.org/10.1038/386604a0>
- Cryan, J. F., & Kaupmann, K. (2005). Don't worry 'B'happy!: A role for GABAB receptors in anxiety and depression. *Trends In Pharmacological Sciences*, 26(1), 36–43.
- Derakshan, N., & Eysenck, M. W. (2009). Anxiety, processing efficiency, and cognitive performance: New developments from attentional control theory. *European Psychologist*, 14(2), 168–176. <https://doi.org/10.1027/1016-9040.14.2.168>
- Eysenck, M. W., Derakshan, N., Santos, R., & Calvo, M. G. (2007). Anxiety and cognitive performance: Attentional control theory. *Emotion*, 7(2), 336–353. <https://doi.org/10.1037/1528-3542.7.2.336>
- Figueira, J. S. B., Pacheco, L. B., Lobo, I., Volchan, E., Pereira, M. G., de Oliveira, L., & David, I. A. (2018). "Keep that in mind!" The role of positive affect in working memory for maintaining goal-relevant information. *Frontiers in Psychology*, 9(JUL), 1228. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2018.01228>
- First, M. B., Williams, J. B. W., Karg, R. S., Spitzer, R. L., Beesdo-Baum, K., Zaudig, M., & Wittchen, H. -U. (2019). SCID-5-CV: Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-5-Störungen - Klinische Version. Hogrefe
- Fitzgerald, P. B., Maller, J. J., Hoy, K. E., Thomson, R., & Daskalakis, Z. J. (2009). Exploring the optimal site for the localization of dorsolateral prefrontal cortex in brain stimulation experiments. *Brain Stimulation*, 2(4), 234–237. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2009.03.002>
- Grace, A. A., & Rosenkranz, J. A. (2002). Regulation of conditioned responses of basolateral amygdala neurons. *Physiology & Behavior*, 77(4–5), 489–493.
- Hamilton, M. (1960). A rating scale for depression. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 23(1), 56–62.
- Hariri, A. R., Bookheimer, S. Y., & Mattay, V. S. (2000). Modulating emotional responses: Effects of a neocortical network on the limbic system. *Neuroreport*, 11(1), 43–48.
- Hariri, A. R., Mattay, V. S., Tessitore, A., Fera, F., & Weinberger, D. R. (2003). Neocortical modulation of the amygdala response to fearful stimuli. *Biological Psychiatry*, 53(6), 494–501.
- Hennighausen, E., Heil, M., & Rosler, F. (1993). A_Correction_Method_for_DC_drift_artifactshennighausen1993. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 86, 199–204.
- Hine, J., & Debener, S. (2007). Late auditory evoked potentials asymmetry revisited. *Clinical Neurophysiology*, 118(6), 1274–1285. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2007.03.012>
- Jarczok, T. A., Roebuck, F., Pokorny, L., Biermann, L., Roessner, V., Klein, C., & Bender, S. (2021). Single pulse TMS to the temporoparietal and dorsolateral prefrontal cortex evokes lateralized long latency EEG responses at the stimulation site. *Frontiers in Neuroscience*, 15, 60. <https://doi.org/10.3389/FNINS.2021.616667>
- Knight, R. T., Scabini, D., Woods, D. L., & Clayworth, C. (1988). The effects of lesions of superior temporal gyrus and inferior parietal lobe on temporal and vertex components of the human AEP. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 70(6), 499–509. [https://doi.org/10.1016/0013-4694\(88\)90148-4](https://doi.org/10.1016/0013-4694(88)90148-4)
- Langers, D. R. M., Van Dijk, P., & Backes, W. H. (2005). Lateralization, connectivity and plasticity in the human central auditory system. *NeuroImage*, 28(2), 490–499. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2005.06.024>
- Linares, I. M., Trzesniak, C., Chagas, M. H., Hallak, J. E., Nardi, A. E., & Crippa, J. A. (2012). Neuroimaging in specific phobia disorder: A systematic review of the literature. *Brazilian Journal of Psychiatry*, 34(1), 101–111.

- Lioumis, P., Kičić, D., Savolainen, P., Mäkelä, J. P., & Kähkönen, S. (2009). Reproducibility of TMS-Evoked EEG responses. *Human Brain Mapping, 30*(4), 1387–1396. <https://doi.org/10.1002/hbm.20608>
- Loheswaran, G., Barr, M. S., Zomorodi, R., Rajji, T. K., Blumberger, D. M., Le Foll, B., & Daskalakis, Z. J. (2018). Alcohol Impairs N100 response to dorsolateral prefrontal cortex stimulation. *Scientific Reports, 8*(1), 1–6. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-21457-z>
- Lueken, U., Kruschwitz, J., Muehlhan, M., Siebert, Hoyer, J., & Wittchen, H. (2011). How specific is specific phobia? Different neural response patterns in two subtypes of specific phobia. *NeuroImage, 56*(1), 363–372. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.02.015>
- MacDonald, A. W., Cohen, J. D., Stenger, V. A., & Carter, C. S. (2000). Dissociating the role of the dorsolateral prefrontal and anterior cingulate cortex in cognitive control. *Science, 288*(5472), 1835–1838. <https://doi.org/10.1126/science.288.5472.1835>
- Massimini, M., Ferrarelli, F., Huber, R., Esser, S. K., Singh, H., & Tononi, G. (2005). Breakdown of cortical effective connectivity during sleep. *Science, 309*(5744), 2228–2232. <https://doi.org/10.1126/science.1117256>
- Mohler, H. (2012). The GABA system in anxiety and depression and its therapeutic potential. *Neuropharmacology, 62*(1), 42–53. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2011.08.040>
- Mombereau, C., Kaupmann, K., Froestl, W., Sansig, G., van der Putten, H., & Cryan, J. F. (2004). Genetic and pharmacological evidence of a role for GABA(B) receptors in the modulation of anxiety- and antidepressant-like behavior. *Neuropsychopharmacology, 29*(6), 1050–1062. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1300413>
- Owen, A. M., McMillan, K. M., Laird, A. R., & Bullmore, E. (2005). N-back working memory paradigm: A meta-analysis of normative functional neuroimaging studies. *Human Brain Mapping, 25*(1), 46–59. <https://doi.org/10.1002/hbm.20131>
- Phelps, E. A. (2006). Emotion and cognition: Insights from studies of the human amygdala. *Annual Review of Psychology, 57*, 27–53. <https://doi.org/10.1146/annurev.psych.56.091103.070234>
- Premoli, I., Castellanos, N., Rivolta, D., Belardinelli, P., Bajo, R., Zipser, C., Espenhahn, S., Heidegger, T., Müller-Dahlhaus, F., & Ziemann, U. (2014). TMS-EEG signatures of GABAergic neurotransmission in the human cortex. *Journal of Neuroscience, 34*(16), 5603–5612. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5089-13.2014>
- Premoli, I., Rivolta, D., Espenhahn, S., Castellanos, N., Belardinelli, P., Ziemann, U., & Müller-Dahlhaus, F. (2014). Characterization of GABAB-receptor mediated neurotransmission in the human cortex by paired-pulse TMS-EEG. *NeuroImage, 103*, 152–162. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2014.09.028>
- Rahko, J., Paakki, J., Starck, T., Nikkinen, J., & Remes, J. (2010). Functional mapping of dynamic happy and fearful facial expression processing in adolescents functional mapping of dynamic happy and fearful facial expression processing in adolescents. *Brain imaging and behavior, 4*, 164–176. <https://doi.org/10.1007/s11682-010-9096-x>
- Raymond, J. G., Steele, J. D., & Seriès, P. (2017). Modeling trait anxiety: From computational processes to personality. *Frontiers in Psychiatry, 8*(JAN), 1–19. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2017.00001>
- Rocchi, L., Di Santo, A., Brown, K., Ibáñez, J., Casula, E., Rawji, V., Di Lazzaro, V., Koch, G., & Rothwell, J. (2021). Disentangling EEG responses to TMS due to cortical and peripheral activations. *Brain Stimulation, 14*(1), 4–18. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2020.10.011>
- Rogasch, N. C., Daskalakis, Z. J., & Fitzgerald, P. B. (2015). Cortical inhibition of distinct mechanisms in the dorsolateral prefrontal cortex is related to working memory performance: A TMS-EEG study. *Cortex, 64*, 68–77.
- Rogasch, N. C., & Fitzgerald, P. B. (2013). Assessing cortical network properties using TMS-EEG. *Human Brain Mapping, 34*(7), 1652–1669. <https://doi.org/10.1002/hbm.22016>
- Rossi, S., Hallett, M., Rossini, P. M., & Pascual-Leone, A., Safety of TMS Consensus Group. (2009). Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clinical Neurophysiology, 120*(12), 2008–2039. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2009.08.016>
- Rusjan, P. M., Barr, M. S., Farzan, F., Arenovich, T., Maller, J. J., Fitzgerald, P. B., & Daskalakis, Z. J. (2010). Optimal transcranial magnetic stimulation coil placement for targeting the dorsolateral prefrontal cortex using novel magnetic resonance image-guided neuronavigation. *Human Brain Mapping, 31*(11), 1643–1652. <https://doi.org/10.1002/hbm.20964>
- Stein, M., Simmons, A., Feinstein, J., & Paulus, M. (2007). Increased amygdala and insula activation during emotion processing in anxiety-prone subjects. *The American Journal of Psychiatry, 164*(2), 318–327. <https://doi.org/10.1176/AJP.2007.164.2.318>
- Straube, T., Mentzel, H. J., Glauer, M., & Miltner, W. H. R. (2004). Brain activation to phobia-related words in phobic subjects. *Neuroscience Letters, 372*(3), 204–208. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2004.09.050>
- Vagg, P. R., Spielberger, C. D., & O'Hearn, T. P. (1980). Is the state-trait anxiety inventory multidimensional? *Personality and Individual Differences, 1*(3), 207–214. [https://doi.org/10.1016/0191-8869\(80\)90052-5](https://doi.org/10.1016/0191-8869(80)90052-5)
- Veniero, D., Bortoletto, M., & Miniussi, C. (2009). TMS-EEG coregistration: On TMS-induced artifact. *Clinical Neurophysiology, 120*(7), 1392–1399. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2009.04.023>
- Whalen, P. J. (1998). Fear, vigilance, and ambiguity: Initial neuroimaging studies of the human amygdala. *Current Directions in Psychological Science, 7*(6), 177–188. <https://doi.org/10.1111/1467-8721.ep10836912>
- Williams, J. B. W. (1988). SIGH-D: Strukturierte interview-Richtlinien für die Hamilton Depression Rating Scale. *Hogrefe*
- de Witte, S., Klooster, D., Dedoncker, J., Duprat, R., Remue, J., & Baeken, C. (2018). Left prefrontal neuronavigated electrode localization in tDCS: 10–20 EEG system versus MRI-guided neuronavigation. *Psychiatry Research - Neuroimaging, 274*, 1–6. <https://doi.org/10.1016/j.pscychresns.2018.02.001>
- Yang, T., Menon, V., Eliez, S., Blasey, C., White, C., Reid, A., Gotlib, I., & Reiss, A. (2002). Amygdalar activation associated with positive and negative facial expressions. *Neuroreport, 13*(14), 1737–1741. <https://doi.org/10.1097/00001756-200210070-00009>

SUPPORTING INFORMATION

Additional supporting information may be found in the online version of the article at the publisher's website.

How to cite this article: Pokorny, L., Besting, L., Roebuck, F., Jarczok, T. A., & Bender, S. (2022). Fearful facial expressions reduce inhibition levels in the dorsolateral prefrontal cortex in subjects with specific phobia. *Depression and Anxiety, 39*, 26–36. <https://doi.org/10.1002/da.23217>

4. Diskussion

Die Diskussion ist in vielen Aspekten an die Publikation¹ (Abschnitt 3) angelehnt. Daneben wurden weitere Diskussionspunkte ergänzt.

Wie in der Publikation beschrieben, ist dies nach aktuellem Kenntnisstand die erste Studie, die TMS-evozierte Potentiale am DLPFC bei isoliert spezifisch phobischen Testpersonen untersucht und mittels N100 Amplitude die kortikale Inhibition bei spezifischer Phobie betrachtet hat.

Wie angenommen, lag bei Personen mit spezifischer Phobie eine kleinere N100 Amplitude am DLPFC (korrespondierende Elektroden F5 / F6) vor als in der angststörungsfreien Kontrollgruppe.

Die Bearbeitung der *1-back task* führte nicht zu einer signifikanten Veränderung der N100 Amplitude im Vergleich zu Ruhebedingungen.

Allerdings konnte gezeigt werden, dass emotionale Verarbeitung die Inhibitionsfähigkeit am DLPFC beeinflusst. Die Verarbeitung von ängstlichen Gesichtsausdrücken führte zu kleineren N100 Amplituden im Vergleich zur Verarbeitung von neutralen Gesichtsausdrücken.¹

Da die Testpersonen keine psychotropen Medikamente einnahmen und komorbide psychische Störungen über ein semistrukturiertes Interview ausgeschlossen wurden, steht die Amplitude der N100 in direktem Zusammenhang mit einer spezifischen Phobie.

4.1 Ruhebedingung

Die TMS-evozierte N100 am DLPFC wurde als Parameter inhibitorischer kortikaler Prozesse gewertet.^{82,104} Kleinere N100 Amplituden in der Gruppe der spezifischen Phobien deuten auf ein Inhibitionsdefizit des DLPFC hin.¹

Bedeutend ist, dass die N100 Amplitude in der Untersuchung unter Ruhebedingungen bei spezifischer Phobie kleiner war als in der Kontrollgruppe auch ohne die Anwesenheit eines angstausslösenden Stimulus. Dies steht im Einklang mit Studien, die mit bildgebenden Verfahren bei ängstlichen Personen ebenfalls eine gestörte Inhibition des DLPFC unabhängig von angstausslösenden Stimuli nachweisen konnten.^{63,64} Somit scheint spezifischen Phobien wie auch anderen Angststörungen eine erhöhte sogenannte *Trait-Angst* als Vulnerabilitätsfaktor für die Entstehung der Erkrankung zugrunde zu liegen.¹¹⁷ Eine gestörte

Inhibitionsfähigkeit des DLPFC als *Trait*-Angst im Sinne eines recht stabilen Persönlichkeitsmerkmals¹¹⁸ könnte für das Auftreten einer spezifischen Phobie prädisponieren.¹

Tendenziell zeigten sich in beiden Gruppen größere N100 Amplituden an der Elektrode F6 bei rechtsseitiger Stimulation als analog an der Elektrode F5 bei linksseitiger Stimulation.¹ Linker und rechter PFC könnten in unterschiedlicher Weise in die Verarbeitung von Angst involviert sein.¹¹⁹ In zukünftigen Studien sollte der Hemisphärenfaktor in Bezug auf die Amplitude der N100 bei Stimulation des DLPFC weiter untersucht und ein Zusammenhang ggf. verifiziert werden.

4.2 1-back task

Verschiedene funktionelle TMS-Studien am Motorkortex haben gezeigt, dass der Aktivitätszustand eines Hirnareals Einfluss auf die Inhibition nehmen kann.^{102,103,105,106} In dieser Doktorarbeit wurde geprüft, ob die Inhibitionsfähigkeit des DLPFC durch die Bearbeitung einer *1-back task* beeinflusst werden kann. Die N100 Amplitude während der Durchführung der *1-back task* zeigte allerdings keinen signifikanten Unterschied zu der N100 Amplitude unter Ruhebedingungen. Somit führte die Veränderung des Aktivitätszustandes des DLPFC nicht zu einer Veränderung der Inhibitionsfähigkeit.¹ Dies könnte allerdings auch durch die im Folgenden detailliert dargestellten Aspekte bedingt gewesen sein.

Die in dieser Studie durchgeführte *1-back task* hatte einen niedrigen Schwierigkeitsgrad, was sich aus der Quote der korrekt beantworteten *Trials* ableiten lässt. Von den spezifisch phobischen Testpersonen wurde die *1-back task* durchschnittlich zu 89 % und von den Kontrollpersonen durchschnittlich zu 92 % korrekt gelöst.¹ Der DLPFC wird im Rahmen einer *n-back task* aktiviert¹¹¹, allerdings hängt das Aktivitätslevel der präfrontalen Regionen in Zusammenhang mit einer Arbeitsgedächtnisaufgabe auch vom Design der Aufgabe ab. In Studien wurde eine stärkere Aktivierung präfrontaler Regionen in Abhängigkeit von der Arbeitsgedächtnisbelastung (größeres *n*)¹²⁰ und von der Zeitspanne, in der ein Stimulus aus dem Arbeitsgedächtnis abgerufen werden muss¹²¹, gezeigt. Das Design der in der vorliegenden Studie durchgeführten *1-back task* könnte demnach nicht adäquat gewesen sein, um eine solche starke Aktivierung hervorzurufen, die nötig gewesen wäre, um einen signifikanten Unterschied in der Amplitude der N100 im Vergleich zu Ruhebedingungen auszulösen. Unter dieser Annahme wäre es vermutlich sinnvoll, in zukünftigen Studien eine *n-back task* mit *n* größer als eins zu wählen oder die Belastung des Arbeitsgedächtnisses anderweitig zu erhöhen. Bishop, Jenkins und Lawrence (2007) zeigten in ihrer Studie

allerdings, dass eine hohe Wahrnehmungsbelastung keinen Einfluss auf die Aktivität des DLPFC bei ängstlichen Personen nimmt.⁶⁰

Daneben könnte die Anzahl der Stimuli der *1-back task* und die Anzahl der TMS-Pulse in zukünftigen Studien erhöht werden, um möglicherweise einen Effekt in der Amplitude der N100 detektieren zu können. Außerdem könnten die zeitlichen Abstände zwischen der Präsentation des Stimulus und dem TMS-Puls verändert werden.¹

4.3 Emotionseffekt

In der *1-back task* wurden den Testpersonen ängstliche, wütende und neutrale Gesichtsausdrücke präsentiert (siehe 3. Publikation, Abschnitt 2 *Materials and Methods*).¹ Die N100 Amplitude war bei der Verarbeitung ängstlicher Gesichtsausdrücke kleiner als bei der Verarbeitung neutraler Gesichtsausdrücke. Damit nehmen ängstliche Gesichtsausdrücke Einfluss auf die Inhibitionsfähigkeit des DLPFC.¹ Auch in anderen Studien konnte die kortikale Aktivität durch Emotionsverarbeitung moduliert werden.⁶⁰ Aus statistischen Gründen konnte in dieser Doktorarbeit allerdings nicht geprüft werden, ob dies für Testpersonen mit spezifischer Phobie im gleichen Maß gilt wie für die Kontrollpersonen.¹

Ängstliche Gesichtsausdrücke deuten auf eine mögliche Gefahr hin.¹¹⁶ In der *1-back task* wurden ängstliche Gesichtsausdrücke als emotionale Stimuli verwendet, da diese nachweislich die Aktivität in der Amygdala steigern, insbesondere bei ängstlichen Personen.^{1,52,122,123} Die Betrachtung von ängstlichen Gesichtsausdrücken verursacht ein höheres Level an sogenannter *State-Angst*.^{57,118} Bishop et al. (2004) zeigten in ihrer bildgebenden Studie, dass bei der Betrachtung von ängstlichen Gesichtsausdrücken eine niedrigere Rekrutierung des DLPFC stattfindet, was mit einer gestörten Aufmerksamkeitskontrolle während der Konfrontation mit Angststimuli assoziiert ist.⁵⁷ Da in dieser Doktorarbeit die N100 Amplitude bei der Verarbeitung ängstlicher Gesichtsausdrücke am kleinsten war, deutet dies darauf hin, dass es neben stabilen *Trait*-Effekten zusätzlich *State*-Effekte gibt, die Einfluss auf die Ausprägung einer Angststörung nehmen. Dies könnte an unspezifischen *bottom-up* Prozessen liegen, die durch das limbische System in Reaktion auf Angststimuli hervorgerufen werden.¹

Es wurde sichergestellt, dass die kleinere N100 Amplitude bei der Verarbeitung ängstlicher Gesichtsausdrücke nicht mit den Reaktionszeiten zusammenhing, sondern eben direkt durch die gezeigte Emotion induziert war. Es wurden nämlich die längsten Reaktionszeiten bei der Verarbeitung wütender Gesichtsausdrücke festgestellt, die allerdings nicht zu einer Änderung der N100 Amplitude führten.¹

4.4 N100 und Inhibition über GABA-B-Rezeptoren bei Angststörung

Die N100 gilt als Marker wahrscheinlich speziell für die Inhibition über GABA-B-Rezeptoren.¹¹⁰ Diese Annahme beruht neben Funktionsstudien^{102,103,105,106} unter anderem auch auf einer pharmakologischen Studie, in der Baclofen, ein spezifischer GABA-B-Agonist, eingesetzt wurde und eine Zunahme der Amplitude der N100 bedingte.¹⁰⁴ In einer anderen Studie, in der Alkohol als bekannter GABA-Agonist eingesetzt wurde, wurden diese Ergebnisse allerdings nicht bestätigt. Bei Alkoholkonsum zeigte sich eine Reduktion der Amplitude der N100. Dies könnte aber an der Wirkung von Alkohol an anderen Rezeptoren als den GABA-B-Rezeptoren liegen, wie z.B. der agonistischen Wirkung von Alkohol an GABA-A-Rezeptoren oder der antagonistischen Wirkung an NMDA-Rezeptoren.¹⁰⁷ Die genauen molekularen Mechanismen, die der Stimmungsregulation durch das GABA-B-Rezeptorsystem und der Ausprägung einer Angststörung zugrunde liegen, sind derzeit noch nicht geklärt.^{72,124} Andere Studien bringen auch das GABA-A-Rezeptorsystem mit dem Auftreten einer Angststörung in Verbindung.^{68,70} Neben dem GABAergen System könnten auch viele weitere molekulare Mechanismen mit dem Auftreten von Ängsten assoziiert sein.¹²⁴ Forscher vermuten, dass es eine Vielzahl von Genen gibt, die als Ursache einer Angststörung infrage kommen.²⁵ Auch Epigenetik, Umweltfaktoren und Konditionierung nehmen Einfluss auf die Ausprägung einer Angststörung.^{27,48,125,126}

Um die Ergebnisse dieser Doktorarbeit in zukünftigen Studien zu bestätigen, könnten ggf. weitere inhibitorische TMS-evozierte Potentiale am DLPFC bei spezifischer Phobie und anderen Angststörungen untersucht werden. Hierfür wäre z.B. die sogenannte *long interval cortical inhibition* (LICI) geeignet, die ebenfalls als inhibitorischer Parameter über GABA-B-Rezeptoren gilt. Die LICI lässt sich aus TMS-Doppelpulsprotokollen ableiten.^{127,128}

4.5 Stichprobencharakteristika

Die von uns untersuchten Testpersonen wiesen einige Charakteristika auf, so dass diskutiert werden muss, wie sich die Ergebnisse der Doktorarbeit verallgemeinern lassen.

4.5.1. Geschlecht

In unserer Studie wurden fast ausschließlich Frauen untersucht (42 Frauen, 4 Männer, siehe *Table 1* unter 3. Publikation, Abschnitt 2 *Materials and Methods*).¹ Damit wird die Verteilung in der allgemeinen Bevölkerung wiedergespiegelt, da Frauen wesentlich häufiger von Angststörungen betroffen sind als Männer.^{20,22} Allerdings gibt es Hinweise darauf, dass in Reaktion auf eine TMS geschlechtsspezifische Unterschiede bestehen könnten.¹²⁹⁻¹³¹ Beispielsweise profitierten in einer Studie mit 12 schizophrenen Testpersonen in Hinblick auf

die kognitive Leistung nur die Frauen von der Behandlung des DLPFC mit rTMS und zeigten signifikant bessere Ergebnisse im Zahlenverbindungstest als Männer.¹³² Ursächlich für die geschlechtsspezifischen Unterschiede unter TMS könnten Ovarialhormone sein.^{130,131} Smith et al. (1999) wiesen erstmals Unterschiede in der kortikalen Exzitabilität unter TMS in Abhängigkeit von der Zyklusphase nach.¹³⁰ In einer großen Stichprobe sollte dieser Effekt allerdings nicht nennenswert ausgeprägt sein, da sich die Zyklusphasen bei der Betrachtung aller Probandinnen statistisch ungefähr ausgleichen.¹³³ Bei dem Vergleich von 141 Testpersonen stellte Wassermann (2002) keinen geschlechtsspezifischen Unterschied bei der *resting motor threshold* (RMT) heraus.¹³³

Um bei einer kleinen Studiengruppengröße zyklische Effekte auf die TMS vollständig auszuschließen, müsste ggf. der Monatszyklustag der weiblichen Testpersonen mitberücksichtigt werden. Die Studienlage zum Einfluss des Geschlechts auf eine TMS scheint insgesamt noch zu dürftig, um eine finale Aussage über den Einfluss von Hormonen auf die von uns untersuchten TEP am DLPFC machen zu können.¹³⁴

Da Frauen mit Angststörung ein größeres Risiko für eine komorbide psychische Erkrankung haben^{8,22}, war der Ausschluss komorbider Erkrankungen innerhalb unseres neuropsychologischen Interviews umso entscheidender.

4.5.2. Subtypen der spezifischen Phobien

Da in dieser Studie zum ersten Mal die kortikale Inhibition von spezifischen Phobien mittels TMS untersucht wird, kann nicht ausgeschlossen werden, dass sich die beobachteten Effekte zwischen den verschiedenen Subtypen der spezifischen Phobien unterscheiden. Es gibt nur wenig Evidenz zu den potentiellen Unterschieden in funktionellen kortikalen Aktivitätsmustern zwischen den verschiedenen Subtypen der spezifischen Phobien.¹³⁵ Die meisten Testpersonen der Stichprobe hatten eine Tierphobie (15 von 22).¹ Die Tierphobie gilt auch allgemein als die häufigste spezifische Phobie.²¹ Unter den Tierphobien war die Arachnophobie am häufigsten vertreten, gefolgt von Schlangenphobie.¹ Diese beiden Typen scheinen vergleichbare neuronale Muster aufzuweisen.¹³⁵ Dagegen gibt es in der Literatur Hinweise darauf, dass eine spezifische Phobie vom Blut-Spritzen-Verletzungs-Typ sich von anderen Phobietypen im Reaktionsverhalten unterscheidet.¹³⁵⁻¹³⁷ Bei den meisten Blut-Spritzen-Verletzungs-Phobikern kann man nach einer initial sympathisch gesteuerten Reaktion mit Anstieg von Blutdruck und Herzfrequenz parasympathische Aktivität beobachten, die zu dem charakteristischen ohnmächtig Werden bei diesem Phobiesubtyp führt.¹³⁸ In dieser Doktorarbeit hatte nur eine Testperson eine Phobie vom Blut-Spritzen-Verletzungs-Typ.¹

Mit den Tierphobikern, der größten Subgruppe in unserer Studie, führten wir analoge Berechnungen durch. Hierbei zeigten sich unter Ruhebedingungen trendweise kleinere N100 Amplituden in der Gruppe der spezifischen Phobien im Vergleich zur Kontrollgruppe. Außerdem konnte in der *1-back task*-Bedingung ebenfalls ein Emotionseffekt nachgewiesen werden mit kleinsten N100 Amplituden bei der Verarbeitung ängstlicher Gesichtsausdrücke. Unter *1-back-task*-Bedingungen ergab sich daneben ein Gruppeneffekt mit kleineren Amplituden der N100 in der Gruppe der spezifischen Phobien im Vergleich zur Kontrollgruppe. Damit sind die Ergebnisse der Doktorarbeit für Tierphobien als valide anzusehen. Die anderen Phobiesubtypen waren unterrepräsentiert. Es ergaben sich jedoch keine offensichtlichen Unterschiede in unseren Analysen. Die detaillierten Berechnungen zu den Subtypen finden sich im *Supplementary Material* der Publikation.¹ In Zukunft sind weitere Studien notwendig, um eine gestörte Inhibitionsfähigkeit auch für die anderen Subtypen einer spezifischen Phobie neben einer Tierphobie nachzuweisen.^{1,135}

4.5.3. Vergleichbarkeit der Gruppen: Alter, IQ, RMT, Händigkeit

Um Rückschlüsse auf die neuronalen Muster von spezifischen Phobien zu ziehen, durften sich die untersuchten Gruppen nur in der Diagnose einer spezifischen Phobie unterscheiden. Alle Testpersonen waren im Alter von 18-25 Jahren.¹ Die Ausprägung der N100 am Motorcortex ist altersabhängig und durchläuft einen Entwicklungsprozess im Kindesalter.¹⁰² TEP im Erwachsenenalter sind wahrscheinlich relativ stabil¹³⁹, auch wenn es Hinweise auf altersabhängige Veränderungen am Motorcortex im fortgeschrittenen Alter gibt.¹⁴⁰⁻¹⁴²

Wie *Table 1* unter 3. Publikation im Abschnitt 2 *Materials and Methods* zu entnehmen, waren auch die IQ- und RMT-Werte der untersuchten Gruppen vergleichbar.¹ Durch die Bestimmung einer individuellen RMT und ihrer Verwendung als Referenzintensität für die TMS ist es möglich, die biologische Effizienz der TMS zwischen verschiedenen Testpersonen in einer gewissen Form zu standardisieren.^{78,133}

Neben 44 Rechtshändern wurden auch zwei Linkshänder in die Gruppe der spezifischen Phobien eingeschlossen.¹ Einige TMS-Studien am Motorcortex weisen auf Unterschiede in der Exzitabilität in Abhängigkeit von der Händigkeit hin^{143,144}, die allerdings nicht in allen Studien bestätigt werden können.¹⁴⁵ Die Verteilung von Links- und Rechtshändern in unseren Untersuchungen spiegelt die Verteilung in der allgemeinen Bevölkerung wider, in der es deutlich mehr Rechtshänder als Linkshänder gibt.¹⁴⁶

4.5.4. Neuropsychologische Beurteilungskriterien

Um *Confounder* für die Untersuchung der spezifischen Phobien zu minimieren, wurden häufige psychische Komorbiditäten wie z.B. eine andere Angststörung oder eine Depression in einer neuropsychologischen Testung mittels strukturiertem Klinischen Interview für DSM-5®-Störungen - Klinische Version¹⁴⁷ und mittels *Hamilton Depression Rating Scale*¹⁴⁸ im Rahmen eines strukturierten Interviews nach Williams (1988)¹⁴⁹ ausgeschlossen.¹ Die Person, die dieses neuropsychologische Interview durchführte, war nicht verblindet. Es bestand im Vorfeld ein Vorwissen zu den persönlichen Angaben der Testperson zu ihren (falls vorhandenen) Ängsten und Diagnosen. Demnach kann das Vorwissen zu einer (un- / bewussten) Erwartungshaltung des Interviewers / der Interviewerin während der neuropsychologischen Testung geführt haben. Durch die (Semi-) Struktur der Testverfahren wurden aber alle häufigen psychischen Störungsbilder strukturiert abgefragt und die Antworten in jeder Kategorie entsprechend objektiv kodiert. In zukünftigen Studien sollte das Interview ggf. dennoch verblindet durchgeführt werden.

4.5.5. Gruppengröße

Wie im *Supplementary Material* des Papers genau beschrieben, ist die untersuchte Stichprobengröße mit 46 Testpersonen zur Erfassung mittlerer Effekte ausreichend und vergleichbar mit Analysen anderer TMS-Studien zur kortikalen Inhibition.^{1,150}

Der Haupteffekt, kleinere N100 Amplituden in der Gruppe der spezifisch phobischen Testpersonen im Vergleich zur angststörungsfreien Kontrollgruppe unter Ruhebedingungen, war ein Gruppeneffekt mit vergleichsweise großer Stichprobe und konnte darüber hinaus auch in der *task*-Bedingung mit nur 44 Testpersonen nachgewiesen werden.^{1,151}

Dennoch sollten die Untersuchungen in größeren Stichproben wiederholt werden, um auch statistisch kleine Effekte zu detektieren. Da die Interaktion *EMOTION* x *GROUP* nicht signifikant wurde, durfte nicht geprüft werden, ob der Emotionseffekt sowohl für spezifische Phobien als auch für die Kontrollgruppe gilt.¹ Dies gilt es in zukünftigen Studien mit größerer Stichprobe unbedingt zu überprüfen.

4.6 Ausblick

TMS kann nicht nur zu diagnostischen Zwecken verwendet werden, sondern wird auch als Therapieform für einige neuropsychiatrische Erkrankungen eingesetzt.⁸⁶⁻⁸⁸ Beispielsweise kann TMS zur Therapie einer medikamentenresistenten Depression angewendet werden.⁸⁷ Bei spezifischer Phobie wird eine Expositionstherapie mit Konfrontation empfohlen³¹, die gute

Behandlungsergebnisse erzielt, von den Betroffenen häufig aber nicht gewünscht wird.³³ Möglicherweise kann TMS des DLPFC auch als Therapieoption für Angststörungen, und darunter spezifische Phobien, erwogen werden. Hierzu sind zukünftig weitere Untersuchungen notwendig.^{119,152}

Innerhalb der Forschungs-AG für Neurophysiologie der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie des Kindes- und Jugendalters der Uniklinik Köln werden nach der gleichen Methodik wie in der vorliegenden Doktorarbeit Testpersonen mit umfassender Angststörung wie z.B. einer sozialen Phobie untersucht. Mit dieser erweiternden Studie könnten durch den Vergleich mit sowohl der Gruppe der Testpersonen mit spezifischer Phobie als auch der Kontrollgruppe die Annahmen und Ergebnisse dieser Doktorarbeit bestätigt werden.

4.7 Einschränkungen: Keine Neuronavigation, keine Ohrstöpsel

Limitierende Aspekte waren, dass keine Neuronavigation verwendet wurde und akustische Potentiale nicht maskiert wurden. Diese Einschränkungen werden im Folgenden in Anlehnung an die Publikation¹ (Abschnitt 3) detailliert diskutiert.

4.7.1. Optimaler Stimulationsort des dorsolateralen präfrontalen Kortex

Als aktuell genauestes Verfahren zur Lokalisation eines Kortexareals gilt die Neuronavigation¹⁵³, die in dieser Doktorarbeit aufgrund des technischen Aufwandes nicht eingesetzt wurde. Generell gibt es verschiedene Methoden, die Lokalisation eines Kortexareals und damit die korrekte Spulenposition zu bestimmen.¹⁵⁴ Eine einfache und zuverlässige Methode ist z.B. die Lokalisation anhand funktioneller Kriterien. Beispielsweise kann durch ein abgeleitetes MEP oder eine sichtbare Muskelkontraktion der Ort des primär motorischen Kortex identifiziert werden.^{79,153} Weiterhin kann durch ausgelöste Phosphene auf die Position des visuellen Kortex rückgeschlossen werden.¹⁵⁵ Diese Art der Positionsbestimmung funktioniert aber nur bei Kortexarealen, bei denen durch TMS objektiv messbare Reaktionen ausgelöst werden.¹⁵⁴ Zur Lokalisation des DLPFC ist diese Methode deshalb nicht geeignet.

In vielen Studien wird zur Bestimmung der Lokalisation des DLPFC die Methode nach George et al. (1995)¹⁵⁶ und Pascual-Leone et al. (1996)¹⁵⁷ verwendet.^{158,159} Bei dieser Methode wird zunächst das Kortexareal aufgesucht, bei dessen Stimulation der Musculus abductor pollicis brevis bzw. Musculus interosseus dorsalis I optimal angesprochen wird. Von diesem Stimulationsort ausgehend wird der DLPFC als 5 cm in der Sagittalebene nach rostral

definiert.^{156,157,160} Allerdings haben Herwig et al. (2001) diesen Ansatz mit einem neuronavigatorschen Verfahren überprüft und herausgestellt, dass diese Methode zur genauen Lokalisation des DLPFC nicht geeignet ist.¹⁶¹ In der Studie wurde die Position des DLPFC mit der beschriebenen „5cm-Methode“ nur in sieben von 22 Fällen richtig lokalisiert und die Spule in 15 der 22 Fälle zu weit dorsal ausgerichtet.¹⁶¹

Ein weiteres konventionelles Verfahren zur Lokalisation eines Kortexareals ist die Ausrichtung anhand des internationalen 10-20er Systems der EEG-Elektroden. Hier wird das gesuchte, definierte Hirnareal am Schädel vermessen und auf diese Weise lokalisiert.¹⁵⁴ Der DLPFC wird in Studien entsprechend dem Brodmann Areal 9 im 10-20er System auf die Elektroden F3 und F4 übertragen.^{162,163} Die planare „äußere“ Messung berücksichtigt allerdings nicht die individuelle Kortexanatomie.¹⁵⁴ Nach Herwig, Satrapi und Schönfeldt-Lecuona (2003) kann die „10-20er Methode“ zur Untersuchung größerer Hirnareale eingesetzt werden, sofern keine exakte Positionierung erforderlich ist.¹⁶³

Rusjan et al. (2010) verglichen die „5cm-Methode“ und die „10-20er Methode“ mit einer von ihnen durchgeführten aufwändigen neuronavigatorschen Methode mit funktioneller Bildgebung.¹⁶⁴ Sie kamen zu dem Schluss, dass die „10-20er Methode“ dem „5cm-System“ in der Genauigkeit zwar überlegen ist, aber als Zielelektroden für den DLPFC F5 und F6 angesteuert werden sollten, sofern parallel zur geplanten Intervention kein bildgebendes Verfahren angewendet werden kann. In ihrer Studie untersuchten die Autoren 15 gesunde Testpersonen und übertrugen die definierte Zielregion auf die individuelle „innere“ Anatomie der jeweiligen Testperson.¹⁶⁴

Die vorliegende Doktorarbeit hat sich nach den Empfehlungen von Rusjan et al. (2010)¹⁶⁴ gerichtet und entsprechende Markierungen des DLPFC auf den EEG-Elektrodenhauben an F5 (links) und F6 (rechts) vorgenommen.¹ Auch andere TMS-EEG-Studien haben sich danach gerichtet.^{110,165}

Die TMS-Spule wurde von einer Assistentin manuell an dieser Stelle positioniert und während der gesamten TMS-EEG-Messung gehalten. Die Assistentin konnte den Arm während der Messung auf einer Stütze ablegen, um die richtige Position einzuhalten. Es kann aufgrund des manuellen Verfahrens aber nicht vollständig ausgeschlossen werden, dass die Spule über dem DLPFC nicht über alle Stimuli hinweg exakt gleich ausgerichtet war.

Die von uns verwendete 8-er Spule hat auf der einen Seite den Vorteil, dass sie durch Addition zweier Teilsulen unterhalb der Mitte ein deutlich begrenztes Maximum aufweist und ein

kleines Hirnareal zielgenau stimulieren kann^{166,167}, was im Rahmen der Doktorarbeit zur genauen Stimulation und Untersuchung des DLPFC erforderlich war. Auf der anderen Seite können sich schon geringe Unterschiede in der Spulenposition und -ausrichtung in veränderten kortikal-evozierten Potentialen niederschlagen.¹⁶⁸ Durch die Anzahl der TMS-Stimuli und den Versuchsaufbau insgesamt sollte eine mögliche Verzerrung geringgehalten werden. Es können auch spezielle einfache Navigationssysteme eingesetzt werden, die die Position der 8-er Spule während einer TMS-Messung sichern. Diese Systeme zeigen in einer Studie von Fleming et al. (2012) allerdings keinen Mehrwert gegenüber den per Hand gehaltenen 8-er Spulen in Bezug auf die analysierten TMS-Parameter.¹⁶⁹ Beim manuellen Halten der Spule in unserer Studie war es leicht möglich, sich an individuelle Kopfbewegungen der Testperson anzupassen. Dies war insbesondere nötig, da innerhalb der Gesamtstudie auch Kinder und Jugendliche untersucht wurden, von denen nicht erwartet werden konnte, dass sie während der ca. dreistündigen TMS-EEG-Messung konstant dieselbe Position einhalten würden.

4.7.2. Akustische und somatosensorische Potentiale als Störfaktoren

Bei der TMS wird auch akustische Aktivität durch ein deutlich wahrnehmbares Klickgeräusch bei Entladung der Spulen induziert und es wird diskutiert, ob das als TEP gewertete Signal durch akustische Aktivität erzeugt wird.^{108,170} Die Testpersonen unserer Studie trugen keine Ohrstöpsel oder ähnliches, u.a. weil dies eine zusätzliche Belastung vor allem für die in der Gesamtstudie untersuchten Kinder und Jugendlichen bedeutet hätte. So wurde das Klicken während der TMS-EEG-Messung von den Testpersonen deutlich gehört. Das Auftreten eines AEP interferiert zwar teilweise mit dem Auftreten des als TEP gewerteten Signals¹⁰⁹, aber aus den folgenden Gründen wird angenommen, dass unsere Ergebnisse nicht vordergründig durch akustische Aktivität entstanden sind. Die Topographie eines AEP zeigt sich in eher bilateraler oder kontralateraler Aktivität zur Stimulationsseite.^{171,172} In den Berechnungen dieser Doktorarbeit zeigte sich aber unter Berücksichtigung des Hemisphärenfaktors die stärkste Aktivität auf der ipsilateralen Seite.¹ Weiterhin wurde schon nachgewiesen, dass ein Placebo-Klicken ohne Stimulation keine N100 auslöst⁹⁶ und dass die N100 auch erzeugt werden konnte, wenn die Testpersonen Ohrstöpsel trugen, das Klicken anderweitig überdeckt wurde oder die Testperson taub war.¹⁰⁹ Die N100 sollte Studien zufolge daher nicht als rein akustisches Signal gewertet werden.^{102,165}

Neben dem AEP können auch somatosensorische Potentiale durch die TMS induziert werden. Allerdings unterscheiden sich auch diese von der N100 und zeigen eine eher kontralaterale oder bilaterale Aktivität^{101,103,173}, wohingegen aber die Amplitude der N100 in den vorliegenden Ergebnissen ihr Maximum auf der stimulierten Seite aufweist.¹

5. Literaturverzeichnis

1. 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. *Depression and anxiety* 2021.
2. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition. Arlington, VA: American Psychiatric Association; 2013.
3. World Health Organization. The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders: diagnostic criteria for research. Geneva: World Health Organization; 1993.
4. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte. ICD-11 Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 11. Revision. 2022. veröffentlicht unter https://www.bfarm.de/DE/Kodiersysteme/Klassifikationen/ICD/ICD-11/_node.html (zuletzt abgerufen am 11.08.2022).
5. LeBeau RT, Glenn D, Liao B, et al. Specific phobia: a review of DSM-IV specific phobia and preliminary recommendations for DSM-V. *Depression and anxiety* 2010; **27**(2): 148-67.
6. Kessler RC, Chiu WT, Demler O, Merikangas KR, Walters EE. Prevalence, severity, and comorbidity of 12-month DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Archives of general psychiatry* 2005; **62**(6): 617-27.
7. Curtis GC, Magee WJ, Eaton WW, Wittchen HU, Kessler RC. Specific fears and phobias. Epidemiology and classification. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science* 1998; **173**: 212-7.
8. Costello EJ, Mustillo S, Erkanli A, Keeler G, Angold A. Prevalence and development of psychiatric disorders in childhood and adolescence. *Archives of general psychiatry* 2003; **60**(8): 837-44.
9. Regier DA, Rae DS, Narrow WE, Kaelber CT, Schatzberg AF. Prevalence of anxiety disorders and their comorbidity with mood and addictive disorders. *The British journal of psychiatry Supplement* 1998; (34): 24-8.
10. Kaufman J, Charney D. Comorbidity of mood and anxiety disorders. *Depression and anxiety* 2000; **12**(S1): 69-76.
11. Pollack MH. Comorbid anxiety and depression. *Journal of Clinical Psychiatry* 2005; **66**: 22.
12. Essau CA. Comorbidity of depressive disorders among adolescents in community and clinical settings. *Psychiatry research* 2008; **158**(1): 35-42.
13. Cummings CM, Caporino NE, Kendall PC. Comorbidity of anxiety and depression in children and adolescents: 20 years after. *Psychological bulletin* 2014; **140**(3): 816-45.
14. Essau CA, Conradt J, Petermann F. Frequency, comorbidity, and psychosocial impairment of anxiety disorders in German adolescents. *Journal of anxiety disorders* 2000; **14**(3): 263-79.
15. Schatzberg AF, Samson JA, Rothschild AJ, Bond TC, Regier DA. McLean Hospital depression research facility: early-onset phobic disorders and adult-onset major depression. *The British Journal of Psychiatry* 1998; **173**(S34): 29-34.
16. Goodwin RD. Anxiety disorders and the onset of depression among adults in the community. *Psychological medicine* 2002; **32**(6): 1121-4.
17. Choy Y, Fyer AJ, Goodwin RD. Specific phobia and comorbid depression: a closer look at the National Comorbidity Survey data. *Comprehensive psychiatry* 2007; **48**(2): 132-6.
18. Pine DS, Cohen P, Gurley D, Brook J, Ma Y. The risk for early-adulthood anxiety and depressive disorders in adolescents with anxiety and depressive disorders. *Archives of general psychiatry* 1998; **55**(1): 56-64.
19. Bittner A, Goodwin RD, Wittchen H-U, Beesdo K, Höfler M, Lieb R. What characteristics of primary anxiety disorders predict subsequent major depressive disorder? *The Journal of clinical psychiatry* 2004.
20. Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Merikangas KR, Walters EE. Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Archives of general psychiatry* 2005; **62**(6): 593-602.

21. Becker ES, Rinck M, Turke V, et al. Epidemiology of specific phobia subtypes: findings from the Dresden Mental Health Study. *European psychiatry : the journal of the Association of European Psychiatrists* 2007; **22**(2): 69-74.
22. McLean CP, Asnaani A, Litz BT, Hofmann SG. Gender differences in anxiety disorders: prevalence, course of illness, comorbidity and burden of illness. *Journal of psychiatric research* 2011; **45**(8): 1027-35.
23. Maeng LY, Milad MR. Sex differences in anxiety disorders: interactions between fear, stress, and gonadal hormones. *Hormones and behavior* 2015; **76**: 106-17.
24. Beesdo K, Pine DS, Lieb R, Wittchen H-U. Incidence and risk patterns of anxiety and depressive disorders and categorization of generalized anxiety disorder. *Archives of general psychiatry* 2010; **67**(1): 47-57.
25. Shimada-Sugimoto M, Otowa T, Hettema JM. Genetics of anxiety disorders: Genetic epidemiological and molecular studies in humans. *Psychiatry and clinical neurosciences* 2015; **69**(7): 388-401.
26. Van Houtem C, Laine M, Boomsma D, Ligthart L, Van Wijk A, De Jongh A. A review and meta-analysis of the heritability of specific phobia subtypes and corresponding fears. *Journal of anxiety disorders* 2013; **27**(4): 379-88.
27. Murphy TM, O'Donovan A, Mullins N, O'Farrelly C, McCann A, Malone K. Anxiety is associated with higher levels of global DNA methylation and altered expression of epigenetic and interleukin-6 genes. *Psychiatric genetics* 2015; **25**(2): 71-8.
28. Cogle JR, Timpano KR, Sachs-Ericsson N, Keough ME, Riccardi CJ. Examining the unique relationships between anxiety disorders and childhood physical and sexual abuse in the National Comorbidity Survey-Replication. *Psychiatry research* 2010; **177**(1-2): 150-5.
29. Marcinkiewicz CA, Mazzone CM, D'Agostino G, et al. Serotonin engages an anxiety and fear-promoting circuit in the extended amygdala. *Nature* 2016; **537**(7618): 97-101.
30. Craske MG, Stein MB. Anxiety. *Lancet (London, England)* 2016; **388**(10063): 3048-59.
31. Bandelow B., Wiltink J., Alpers G. W., et al. Deutsche S3-Leitlinie Behandlung von Angststörungen, Version 2. 2021; (www.awmf.org/leitlinien/de-tail/ll/051-028.html).
32. Agras S, Sylvester D, Oliveau D. The epidemiology of common fears and phobia. *Comprehensive psychiatry* 1969; **10**(2): 151-6.
33. Wolitzky-Taylor KB, Horowitz JD, Powers MB, Telch MJ. Psychological approaches in the treatment of specific phobias: A meta-analysis. *Clinical psychology review* 2008; **28**(6): 1021-37.
34. Garcia-Palacios A, Hoffman HG, Kwong See S, Tsai A, Botella C. Redefining therapeutic success with virtual reality exposure therapy. *CyberPsychology & Behavior* 2001; **4**(3): 341-8.
35. Powers MB, Emmelkamp PM. Virtual reality exposure therapy for anxiety disorders: A meta-analysis. *Journal of anxiety disorders* 2008; **22**(3): 561-9.
36. Linares IM, Trzesniak C, Chagas MH, Hallak JE, Nardi AE, Crippa JA. Neuroimaging in specific phobia disorder: a systematic review of the literature. *Revista brasileira de psiquiatria (Sao Paulo, Brazil : 1999)* 2012; **34**(1): 101-11.
37. Kring AM. The future of emotion research in the study of psychopathology. *Emotion Review* 2010; **2**(3): 225-8.
38. Cohen JD, Perlstein WM, Braver TS, et al. Temporal dynamics of brain activation during a working memory task. *Nature* 1997; **386**(6625): 604-8.
39. MacDonald AW, 3rd, Cohen JD, Stenger VA, Carter CS. Dissociating the role of the dorsolateral prefrontal and anterior cingulate cortex in cognitive control. *Science (New York, NY)* 2000; **288**(5472): 1835-8.
40. Hariri AR, Mattay VS, Tessitore A, Fera F, Weinberger DR. Neocortical modulation of the amygdala response to fearful stimuli. *Biological psychiatry* 2003; **53**(6): 494-501.
41. Engel AK, Fries P, Singer W. Dynamic predictions: oscillations and synchrony in top-down processing. *Nature Reviews Neuroscience* 2001; **2**(10): 704-16.
42. Diamond A. Executive functions. *Annual review of psychology* 2013; **64**: 135.
43. Theeuwes J. Top-down and bottom-up control of visual selection. *Acta psychologica* 2010; **135**(2): 77-99.
44. Katsuki F, Constantinidis C. Bottom-up and top-down attention: different processes and overlapping neural systems. *The Neuroscientist* 2014; **20**(5): 509-21.

45. Miller EK, Cohen JD. An integrative theory of prefrontal cortex function. *Annual review of neuroscience* 2001; **24**(1): 167-202.
46. Catani M, Dell'Acqua F, De Schotten MT. A revised limbic system model for memory, emotion and behaviour. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 2013; **37**(8): 1724-37.
47. Rajmohan V, Mohandas E. The limbic system. *Indian journal of psychiatry* 2007; **49**(2): 132.
48. LeDoux JE. Emotion circuits in the brain. *Annual review of neuroscience* 2000; **23**(1): 155-84.
49. Roxo MR, Franceschini PR, Zubaran C, Kleber FD, Sander JW. The limbic system conception and its historical evolution. *TheScientificWorldJournal* 2011; **11**: 2428-41.
50. Adolphs R, Tranel D, Damasio H, Damasio AR. Fear and the human amygdala. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 1995; **15**(9): 5879-91.
51. Scott SK, Young AW, Calder AJ, Hellawell DJ, Aggleton JP, Johnsons M. Impaired auditory recognition of fear and anger following bilateral amygdala lesions. *Nature* 1997; **385**(6613): 254-7.
52. Breiter HC, Etcoff NL, Whalen PJ, et al. Response and habituation of the human amygdala during visual processing of facial expression. *Neuron* 1996; **17**(5): 875-87.
53. Tillfors M, Furmark T, Marteinsdottir I, et al. Cerebral blood flow in subjects with social phobia during stressful speaking tasks: a PET study. *American journal of psychiatry* 2001; **158**(8): 1220-6.
54. Schienle A, Schäfer A, Walter B, Stark R, Vaitl D. Brain activation of spider phobics towards disorder-relevant, generally disgust-and fear-inducing pictures. *Neuroscience letters* 2005; **388**(1): 1-6.
55. Alpers GW, Gerdes A, Lagarie B, Tabbert K, Vaitl D, Stark R. Attention and amygdala activity: an fMRI study with spider pictures in spider phobia. *Journal of Neural Transmission* 2009; **116**(6): 747-57.
56. Del Casale A, Ferracuti S, Rapinesi C, et al. Functional neuroimaging in specific phobia. *Psychiatry Research: Neuroimaging* 2012; **202**(3): 181-97.
57. Bishop S, Duncan J, Brett M, Lawrence AD. Prefrontal cortical function and anxiety: controlling attention to threat-related stimuli. *Nature neuroscience* 2004; **7**(2): 184-8.
58. Hariri AR, Bookheimer SY, Mazziotta JC. Modulating emotional responses: effects of a neocortical network on the limbic system. *Neuroreport* 2000; **11**(1): 43-8.
59. Bishop SJ, Duncan J, Lawrence AD. State anxiety modulation of the amygdala response to unattended threat-related stimuli. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 2004; **24**(46): 10364-8.
60. Bishop SJ, Jenkins R, Lawrence AD. Neural processing of fearful faces: effects of anxiety are gated by perceptual capacity limitations. *Cerebral cortex (New York, NY : 1991)* 2007; **17**(7): 1595-603.
61. Grace AA, Rosenkranz JA. Regulation of conditioned responses of basolateral amygdala neurons. *Physiology & behavior* 2002; **77**(4-5): 489-93.
62. Prater KE, Hosanagar A, Klumpp H, Angstadt M, Phan KL. Aberrant amygdala-frontal cortex connectivity during perception of fearful faces and at rest in generalized social anxiety disorder. *Depression and anxiety* 2013; **30**(3): 234-41.
63. Bishop SJ. Trait anxiety and impoverished prefrontal control of attention. *Nature neuroscience* 2009; **12**(1): 92-8.
64. Basten U, Stelzel C, Fiebach CJ. Trait anxiety modulates the neural efficiency of inhibitory control. *Journal of cognitive neuroscience* 2011; **23**(10): 3132-45.
65. Eysenck MW, Derakshan N, Santos R, Calvo MG. Anxiety and cognitive performance: attentional control theory. *Emotion* 2007; **7**(2): 336.
66. Nuss P. Anxiety disorders and GABA neurotransmission: a disturbance of modulation. *Neuropsychiatric disease and treatment* 2015; **11**: 165.
67. Lydiard RB. The role of GABA in anxiety disorders. *Journal of Clinical Psychiatry* 2003; **64**: 21-7.
68. Kalueff AV, Nutt DJ. Role of GABA in anxiety and depression. *Depression and anxiety* 2007; **24**(7): 495-517.

69. Bormann J. The 'ABC' of GABA receptors. *Trends in pharmacological sciences* 2000; **21**(1): 16-9.
70. Rudolph U, Crestani F, Benke D, et al. Benzodiazepine actions mediated by specific gamma-aminobutyric acid(A) receptor subtypes. *Nature* 1999; **401**(6755): 796-800.
71. Nemeroff CB. Anxiolytics: past, present, and future agents. *J Clin Psychiatry* 2003; **64 Suppl 3**: 3-6.
72. Cryan JF, Kaupmann K. Don't worry 'B'happy!: a role for GABAB receptors in anxiety and depression. *Trends in pharmacological sciences* 2005; **26**(1): 36-43.
73. Bueno CH, Zangrossi Jr H, Nogueira RL, Soares VP, Viana MB. Panicolytic-like effect induced by the stimulation of GABAA and GABAB receptors in the dorsal periaqueductal grey of rats. *European Journal of Pharmacology* 2005; **516**(3): 239-46.
74. Felice D, Cryan JF, O'Leary OF. GABA B receptors: anxiety and mood disorders. *Behavioral Neurobiology of GABAB Receptor Function*: Springer; 2020: 241-65.
75. 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 : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology* 2004; **29**(6): 1050-62.
76. Mohler H. The GABA system in anxiety and depression and its therapeutic potential. *Neuropharmacology* 2012; **62**(1): 42-53.
77. Kasten CR, Boehm II SL. Identifying the role of pre- and postsynaptic GABAB receptors in behavior. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 2015; **57**: 70-87.
78. Hallett M. Transcranial magnetic stimulation: a primer. *Neuron* 2007; **55**(2): 187-99.
79. Barker AT, Jalilou R, Freeston IL. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet (London, England)* 1985; **1**(8437): 1106-7.
80. Hallett M. Transcranial magnetic stimulation and the human brain. *Nature* 2000; **406**(6792): 147-50.
81. Merton P, Morton H. Stimulation of the cerebral cortex in the intact human subject. *Nature* 1980; **285**(5762): 227-.
82. Rogasch NC, Fitzgerald PB. Assessing cortical network properties using TMS-EEG. *Human brain mapping* 2013; **34**(7): 1652-69.
83. Lazzaro VD, Restuccia D, Oliviero A, et al. Effects of voluntary contraction on descending volleys evoked by transcranial stimulation in conscious humans. *The Journal of physiology* 1998; **508**(2): 625-33.
84. Nakamura H, Kitagawa H, Kawaguchi Y, Tsuji H. Direct and indirect activation of human corticospinal neurons by transcranial magnetic and electrical stimulation. *Neuroscience letters* 1996; **210**(1): 45-8.
85. Rossini PM, Rossi S. Clinical applications of motor evoked potentials. *Electroencephalography and clinical neurophysiology* 1998; **106**(3): 180-94.
86. Chen R, Cros D, Curra A, et al. The clinical diagnostic utility of transcranial magnetic stimulation: report of an IFCN committee. *Clinical neurophysiology* 2008; **119**(3): 504-32.
87. Perera T, George MS, Grammer G, Janicak PG, Pascual-Leone A, Wirecki TS. The clinical TMS society consensus review and treatment recommendations for TMS therapy for major depressive disorder. *Brain stimulation* 2016; **9**(3): 336-46.
88. Lefaucheur J-P, Aleman A, Baeken C, et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): an update (2014–2018). *Clinical neurophysiology* 2020; **131**(2): 474-528.
89. Frye RE, Rotenberg A, Ousley M, Pascual-Leone A. Transcranial magnetic stimulation in child neurology: current and future directions. *Journal of child neurology* 2008; **23**(1): 79-96.
90. Rossi S, Hallett M, Rossini PM, Pascual-Leone A. Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology* 2009; **120**(12): 2008-39.
91. Radhu N, Ravindran LN, Levinson AJ, Daskalakis ZJ. Inhibition of the cortex using transcranial magnetic stimulation in psychiatric populations: current and future directions. *Journal of psychiatry & neuroscience : JPN* 2012; **37**(6): 369-78.

92. Ferreri F, Rossini PM. TMS and TMS-EEG techniques in the study of the excitability, connectivity, and plasticity of the human motor cortex. *Reviews in the neurosciences* 2013; **24**(4): 431-42.
93. Bohning DE, Shastri A, Nahas Z, et al. Echoplanar BOLD fMRI of brain activation induced by concurrent transcranial magnetic stimulation. *Investigative radiology* 1998; **33**(6): 336-40.
94. Huber R. Transkranielle Magnetstimulation und Elektroenzephalografie. In: Siebner H, Ziemann U, eds. *Das TMS-Buch: Transkranielle Magnetstimulation*: Springer; 2007: 346.
95. Ilmoniemi RJ, Virtanen J, Ruohonen J, et al. Neuronal responses to magnetic stimulation reveal cortical reactivity and connectivity. *Neuroreport* 1997; **8**(16): 3537-40.
96. Bonato C, Miniussi C, Rossini PM. Transcranial magnetic stimulation and cortical evoked potentials: a TMS/EEG co-registration study. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology* 2006; **117**(8): 1699-707.
97. 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.
98. Massimini M, Ferrarelli F, Huber R, Esser SK, Singh H, Tononi G. Breakdown of cortical effective connectivity during sleep. *Science (New York, NY)* 2005; **309**(5744): 2228-32.
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 : a journal of neurology* 2012; **135**(Pt 7): 2215-30.
100. Lioumis P, Kicić D, Savolainen P, Mäkelä JP, Kähkönen S. Reproducibility of TMS-Evoked EEG responses. *Human brain mapping* 2009; **30**(4): 1387-96.
101. Paus T, Sipila P, Strafella A. Synchronization of neuronal activity in the human primary motor cortex by transcranial magnetic stimulation: an EEG study. *Journal of Neurophysiology* 2001; **86**(4): 1983-90.
102. Bender S, Basseler K, Sebastian I, et al. Electroencephalographic response to transcranial magnetic stimulation in children: Evidence for giant inhibitory potentials. *Annals of neurology* 2005; **58**(1): 58-67.
103. Nikulin VV, Kicić D, Kahkonen S, Ilmoniemi RJ. Modulation of electroencephalographic responses to transcranial magnetic stimulation: evidence for changes in cortical excitability related to movement. *The European journal of neuroscience* 2003; **18**(5): 1206-12.
104. Premoli I, Castellanos N, Rivolta D, et al. TMS-EEG signatures of GABAergic neurotransmission in the human cortex. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 2014; **34**(16): 5603-12.
105. Bonnard M, Spieser L, Meziane HB, de Graaf JB, Pailhous J. Prior intention can locally tune inhibitory processes in the primary motor cortex: direct evidence from combined TMS-EEG. *The European journal of neuroscience* 2009; **30**(5): 913-23.
106. Spieser L, Meziane HB, Bonnard M. Cortical mechanisms underlying stretch reflex adaptation to intention: a combined EEG-TMS study. *NeuroImage* 2010; **52**(1): 316-25.
107. Loheswaran G, Barr MS, Zomorodi R, et al. Alcohol Impairs N100 Response to Dorsolateral Prefrontal Cortex Stimulation. *Scientific reports* 2018; **8**(1): 3428.
108. Nikouline V, Ruohonen J, Ilmoniemi RJ. The role of the coil click in TMS assessed with simultaneous EEG. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology* 1999; **110**(8): 1325-8.
109. Ter Braack EM, de Vos CC, van Putten MJ. Masking the auditory evoked potential in TMS-EEG: a comparison of various methods. *Brain topography* 2015; **28**(3): 520-8.
110. 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.
111. Owen AM, McMillan KM, Laird AR, Bullmore E. N-back working memory paradigm: a meta-analysis of normative functional neuroimaging studies. *Human brain mapping* 2005; **25**(1): 46-59.
112. Veltman DJ, Rombouts SA, Dolan RJ. Maintenance versus manipulation in verbal working memory revisited: an fMRI study. *NeuroImage* 2003; **18**(2): 247-56.

113. Ruff CC, Bestmann S, Blankenburg F, et al. Distinct causal influences of parietal versus frontal areas on human visual cortex: evidence from concurrent TMS–fMRI. *Cerebral cortex* 2008; **18**(4): 817-27.
114. Straube T, Mentzel HJ, Glauer M, Miltner WH. Brain activation to phobia-related words in phobic subjects. *Neuroscience letters* 2004; **372**(3): 204-8.
115. Phelps EA, Ling S, Carrasco M. Emotion facilitates perception and potentiates the perceptual benefits of attention. *Psychological science* 2006; **17**(4): 292-9.
116. Whalen PJ. Fear, vigilance, and ambiguity: Initial neuroimaging studies of the human amygdala. *Current directions in psychological science* 1998; **7**(6): 177-88.
117. Raymond JG, Steele JD, Seriès P. Modeling trait anxiety: from computational processes to personality. *Frontiers in psychiatry* 2017: 1.
118. Vagg PR, Spielberger CD, O'Hearn Jr TP. Is the state-trait anxiety inventory multidimensional? *Personality and Individual Differences* 1980; **1**(3): 207-14.
119. Sagliano L, Atripaldi D, De Vita D, D'Olimpio F, Trojano L. Non-invasive brain stimulation in generalized anxiety disorder: a systematic review. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 2019; **93**: 31-8.
120. Braver TS, Cohen JD, Nystrom LE, Jonides J, Smith EE, Noll DC. A parametric study of prefrontal cortex involvement in human working memory. *NeuroImage* 1997; **5**(1): 49-62.
121. Barch DM, Braver TS, Nystrom LE, Forman SD, Noll DC, Cohen JD. Dissociating working memory from task difficulty in human prefrontal cortex. *Neuropsychologia* 1997; **35**(10): 1373-80.
122. Stein MB, Simmons AN, Feinstein JS, Paulus MP. Increased amygdala and insula activation during emotion processing in anxiety-prone subjects. *American Journal of Psychiatry* 2007; **164**(2): 318-27.
123. Yang TT, Menon V, Eliez S, et al. Amygdalar activation associated with positive and negative facial expressions. *Neuroreport* 2002; **13**(14): 1737-41.
124. Millan MJ. The neurobiology and control of anxious states. *Progress in neurobiology* 2003; **70**(2): 83-244.
125. Hettrema JM, Prescott CA, Myers JM, Neale MC, Kendler KS. The Structure of Genetic and Environmental Risk Factors for Anxiety Disorders in Men and Women. *Archives of general psychiatry* 2005; **62**(2): 182-9.
126. Kendler K, Karkowski L, Prescott C. Fears and phobias: reliability and heritability. *Psychological medicine* 1999; **29**(3): 539-53.
127. Daskalakis ZJ, Farzan F, Barr MS, Maller JJ, Chen R, Fitzgerald PB. Long-interval cortical inhibition from the dorsolateral prefrontal cortex: a TMS–EEG study. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology* 2008; **33**(12): 2860-9.
128. Fitzgerald PB, Maller JJ, Hoy K, Farzan F, Daskalakis ZJ. GABA and cortical inhibition in motor and non-motor regions using combined TMS–EEG: A time analysis. *Clinical neurophysiology* 2009; **120**(9): 1706-10.
129. Pitcher JB, Ogston KM, Miles TS. Age and sex differences in human motor cortex input–output characteristics. *The Journal of physiology* 2003; **546**(2): 605-13.
130. Smith M, Keel J, Greenberg B, et al. Menstrual cycle effects on cortical excitability. *Neurology* 1999; **53**(9): 2069-.
131. Smith MJ, Adams LF, Schmidt PJ, Rubinow DR, Wassermann EM. Effects of ovarian hormones on human cortical excitability. *Annals of neurology* 2002; **51**(5): 599-603.
132. Huber TJ, Schneider U, Rollnik J. Gender differences in the effect of repetitive transcranial magnetic stimulation in schizophrenia. *Psychiatry research* 2003; **120**(1): 103-5.
133. Wassermann EM. Variation in the response to transcranial magnetic brain stimulation in the general population. *Clinical neurophysiology* 2002; **113**(7): 1165-71.
134. Lee S, Chung SW, Rogasch NC, et al. The influence of endogenous estrogen on transcranial direct current stimulation: a preliminary study. *European Journal of Neuroscience* 2018; **48**(4): 2001-12.
135. Lueken U, Kruschwitz JD, Muehlhan M, Siegert J, Hoyer J, Wittchen H-U. How specific is specific phobia? Different neural response patterns in two subtypes of specific phobia. *NeuroImage* 2011; **56**(1): 363-72.

136. Caseras X, Giampietro V, Lamas A, et al. The functional neuroanatomy of blood-injection-injury phobia: a comparison with spider phobics and healthy controls. *Psychological medicine* 2010; **40**(1): 125-34.
137. Caseras X, Mataix-Cols D, Trasovares MV, et al. Dynamics of brain responses to phobic-related stimulation in specific phobia subtypes. *European Journal of Neuroscience* 2010; **32**(8): 1414-22.
138. Thyer BA, Himle J, Curtis GC. Blood-injury-illness phobia: A review. *Journal of Clinical Psychology* 1985; **41**(4): 451-9.
139. Casarotto S, Määttä S, Herukka S-K, et al. Transcranial magnetic stimulation-evoked EEG/cortical potentials in physiological and pathological aging. *Neuroreport* 2011; **22**(12): 592-7.
140. Ferreri F, Guerra A, Vollero L, et al. Age-related changes of cortical excitability and connectivity in healthy humans: non-invasive evaluation of sensorimotor network by means of TMS-EEG. *Neuroscience* 2017; **357**: 255-63.
141. Peinemann A, Lehner C, Conrad B, Siebner HR. Age-related decrease in paired-pulse intracortical inhibition in the human primary motor cortex. *Neuroscience letters* 2001; **313**(1-2): 33-6.
142. Lissemore JI, Bhandari A, Mulsant BH, et al. Reduced GABAergic cortical inhibition in aging and depression. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology* 2018; **43**(11): 2277-84.
143. Triggs WJ, Calvanio R, Macdonell RA, Cros D, Chiappa KH. Physiological motor asymmetry in human handedness: evidence from transcranial magnetic stimulation. *Brain research* 1994; **636**(2): 270-6.
144. De Gennaro L, Cristiani R, Bertini M, et al. Handedness is mainly associated with an asymmetry of corticospinal excitability and not of transcallosal inhibition. *Clinical Neurophysiology* 2004; **115**(6): 1305-12.
145. Cahn SD, Herzog AG, Pascual-Leone A. Paired-pulse transcranial magnetic stimulation: effects of hemispheric laterality, gender, and handedness in normal controls. *Journal of clinical neurophysiology* 2003; **20**(5): 371-4.
146. Papadatou-Pastou M, Ntolka E, Schmitz J, et al. Human handedness: A meta-analysis. *Psychological bulletin* 2020; **146**(6): 481.
147. First MB, Williams JBW, Karg RS, et al. SCID-5-CV: Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-5-Störungen - Klinische Version. Göttingen: Hogrefe; 2019.
148. Hamilton M. A rating scale for depression. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 1960; **23**(1): 56.
149. Williams JBW. SIGH-D: Strukturierte Interview-Richtlinien für die Hamilton Depression Rating Scale. *Archives of general psychiatry* 1988; **45**: 742-7.
150. Radhu N, de Jesus DR, Ravindran LN, Zanjani A, Fitzgerald PB, Daskalakis ZJ. A meta-analysis of cortical inhibition and excitability using transcranial magnetic stimulation in psychiatric disorders. *Clinical Neurophysiology* 2013; **124**(7): 1309-20.
151. Hoening JM, Heisey DM. The abuse of power: the pervasive fallacy of power calculations for data analysis. *The American Statistician* 2001; **55**(1): 19-24.
152. Rodrigues PA, Zaninotto AL, Neville IS, et al. Transcranial magnetic stimulation for the treatment of anxiety disorder. *Neuropsychiatric Disease and Treatment* 2019; **15**: 2743.
153. Herwig U, Schönfeldt-Lecuona C, Wunderlich AP, et al. The navigation of transcranial magnetic stimulation. *Psychiatry Research: Neuroimaging* 2001; **108**(2): 123-31.
154. Herwig U, Schönfeldt-Lecuona C. Neuronavigation der transkraniellen Magnetstimulation. In: Siebner HR, Ziemann U, eds. *Das TMS-Buch: Transkranielle Magnetstimulation*: Springer; 2007: 317-8.
155. Kammer T. Phosphenes and transient scotomas induced by magnetic stimulation of the occipital lobe: their topographic relationship. *Neuropsychologia* 1998; **37**(2): 191-8.
156. George MS, Wassermann EM, Williams WA, et al. Daily repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) improves mood in depression. *Neuroreport: An International Journal for the Rapid Communication of Research in Neuroscience* 1995.

157. Pascual-Leone A, Rubio B, Pallardó F, Catalá MD. Rapid-rate transcranial magnetic stimulation of left dorsolateral prefrontal cortex in drug-resistant depression. *The Lancet* 1996; **348**(9022): 233-7.
158. Teneback CC, Nahas Z, Speer AM, et al. Changes in prefrontal cortex and paralimbic activity in depression following two weeks of daily left prefrontal TMS. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences* 1999; **11**(4): 426-35.
159. del Olmo MF, Bello O, Cudeiro J. Transcranial magnetic stimulation over dorsolateral prefrontal cortex in Parkinson's disease. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology* 2007; **118**(1): 131-9.
160. Schönfeldt-Lecuona C, Spitzer M, Herwig U. Positionierungsstrategien für die transkranielle Magnetstimulation. *Nervenheilkunde* 2003; **22**(04): 177-81.
161. Herwig U, Padberg F, Unger J, Spitzer M, Schönfeldt-Lecuona C. Transcranial magnetic stimulation in therapy studies: examination of the reliability of "standard" coil positioning by neuronavigation. *Biological psychiatry* 2001; **50**(1): 58-61.
162. Rossi S, Cappa SF, Babiloni C, et al. Prefrontal cortex in long-term memory: an "interference" approach using magnetic stimulation. *Nature neuroscience* 2001; **4**(9): 948-52.
163. Herwig U, Satrapi P, Schönfeldt-Lecuona C. Using the international 10-20 EEG system for positioning of transcranial magnetic stimulation. *Brain topography* 2003; **16**(2): 95-9.
164. 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. *Human brain mapping* 2010; **31**(11): 1643-52.
165. 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. *Frontiers in neuroscience* 2021; **15**: 616667.
166. Mills K, Boniface S, Schubert M. Magnetic brain stimulation with a double coil: the importance of coil orientation. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/Evoked Potentials Section* 1992; **85**(1): 17-21.
167. Weyh T, Siebner HR. Hirnstimulation - Technische Grundlagen. In: Siebner HR, Ziemann U, eds. *Das TMS-Buch: Transkranielle Magnetstimulation*: Springer; 2007: 23.
168. Mills KR, Boniface SJ, Schubert M. Magnetic brain stimulation with a double coil: the importance of coil orientation. *Electroencephalography and clinical neurophysiology* 1992; **85**(1): 17-21.
169. Fleming MK, Sorinola IO, Newham DJ, Roberts-Lewis SF, Bergmann JH. The effect of coil type and navigation on the reliability of transcranial magnetic stimulation. *IEEE transactions on neural systems and rehabilitation engineering : a publication of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society* 2012; **20**(5): 617-25.
170. Tiitinen H, Virtanen J, Ilmoniemi RJ, et al. Separation of contamination caused by coil clicks from responses elicited by transcranial magnetic stimulation. *Clinical neurophysiology* 1999; **110**(5): 982-5.
171. Hine J, Debener S. Late auditory evoked potentials asymmetry revisited. *Clinical Neurophysiology* 2007; **118**(6): 1274-85.
172. Näätänen R, Picton T. The N1 wave of the human electric and magnetic response to sound: a review and an analysis of the component structure. *Psychophysiology* 1987; **24**(4): 375-425.
173. Allison T, McCarthy G, Wood CC. The relationship between human long-latency somatosensory evoked potentials recorded from the cortical surface and from the scalp. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/Evoked Potentials Section* 1992; **84**(4): 301-14.

6. Anhang

6.1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1. Stark vereinfachte Darstellung des Regelkreislaufs der Angstverarbeitung. A) Die Amygdala wird durch einen angstausslösenden Stimulus erregt, woraufhin der dorsolaterale präfrontale Kortex stimuliert wird. Der dorsolaterale präfrontale Kortex reguliert die Aktivität der Amygdala mittels GABA entsprechend einer *top-down* Regulation herunter und steuert damit die Angstreaktion. B) Bei spezifischer Phobie liegt ein Inhibitionsdefizit des DLPFC mit insuffizienter *top-down* Kontrolle über die Amygdala vor. Daraus resultiert eine unverhältnismäßige Angstreaktion. Ein hypoaktiver DLPFC steht einer hyperaktiven Amygdala entgegen. Inhaltlich teilweise ähnliche Abbildungen findet man z.B. in LeDoux (2000)⁴⁸ und Nuss (2015)⁶⁶. S.17

Abbildung 2. Exemplarische Darstellung einer *1-back task* mit emotionalen Gesichtsausdrücken (ängstlich, wütend, neutral) verschiedener Personen. Präsentation von links nach rechts. Die Testperson muss per Mausklick entscheiden, ob die gezeigte Emotion der in einem Schritt zuvor präsentierten Emotion entspricht (grünes Häkchen, Mausklick links) oder sich von dieser unterscheidet (rotes Häkchen, Mausklick rechts). Die Aufgabe entspricht in der Durchführung der Beschreibung in 3. Publikation, Abschnitt 2 *Materials and Methods*, wobei dabei evaluierte und standardisierte Gesichtsausdrücke verschiedener Personen als Fotos gezeigt wurden.¹ S.24

Mein Lebenslauf wird aus Gründen des Datenschutzes in der elektronischen Fassung meiner Arbeit nicht veröffentlicht.