

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

**Kortikale Exzitabilität und Angststörungen bei
jungen Erwachsenen:
Betrachtung des Motorkortex anhand der TMS-
evozierten N100 bei Spezifischer Phobie**

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

vorgelegt von
Ramona Maria Hilbert, geb. Jonas
aus Gummersbach

promoviert am 13. März 2024

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln
2023

Dekan: Universitätsprofessor Dr. med. G. R. Fink
1. Gutachter: Universitätsprofessor Dr. med. S. Bender
2. Gutachter: Universitätsprofessor Dr. med. Th. van Eimeren

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 folgender Person erhalten:

Frau Dr. phil. Lena Pokorny

Weitere Personen waren an der geistigen Herstellung 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.

Die in dieser Arbeit angegebenen TMS-EEG-Messungen sind nach entsprechender Anleitung durch Herrn Univ.-Prof. Dr. Bender und den ehemaligen wissenschaftlichen Mitarbeiter Herrn Graf von mir selbst mit Unterstützung von den medizinisch-technischen Assistentinnen Frau Steinbach und Frau Borovik und den wissenschaftlichen Mitarbeiterinnen Frau Schulte und Frau Hohmann bei einem Teil der Gesamtstichprobe durchgeführt worden.

Die TMS-EEG-Datensätze, die strukturierten klinischen Interviews und der Intelligenz-Kurztest wurden nach entsprechender Anleitung durch Frau Dr. phil. Pokorny (M. Sc. Psychologin) bei einem Teil der Gesamtstichprobe von mir selbst durchgeführt und ausgewertet. Sämtliche Abbildungen und Diagramme wurden von mir selbst erstellt.

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.

Wiehl, den 02.12.2023

Unterschrift:

.....

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen von Herzen bedanken, die mich bei der Erstellung dieser Arbeit unterstützt haben.

Besonders danken möchte ich meinem Doktorvater Herrn Univ.-Prof. Dr. Stephan Bender dafür, dass er mir diese Doktorarbeit ermöglicht hat und mich während der gesamten Zeit so gut betreut hat, auch wenn die Fertigstellung der Arbeit mehr Zeit in Anspruch genommen hat als ursprünglich geplant.

Darüber hinaus möchte ich dem gesamten Forschungsteam, aber besonders Frau Dr. phil. Lena Pokorny für die jahrelange Unterstützung in der Planung und Umsetzung der gesamten Dissertation danken. Ich habe sehr von der wissenschaftlichen Expertise und den vielen Ratschlägen profitiert.

Außerdem möchte ich vor allem meinem Ehemann Steffen Hilbert danken. Ohne seinen ständigen Zuspruch, seine bedingungslose Liebe und Geduld wäre dieser Weg nicht denkbar gewesen. Er ist mein Fels in der Brandung, der mir stets den Rücken freihält.

Auch meine Eltern Waltraud und Rainer Jonas und meine Brüder Matthias und Daniel waren mir in den Zeiten des Studiums und der Dissertation eine ständige Stütze und ihre aufmunternden und motivierenden Worte eine nicht wegzudenkende Hilfe. Ich habe Euch viel zu verdanken.

Für meinen Ehemann, meine Familie
und
meine Freundin Batool

INHALTSVERZEICHNIS

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	7
1. ZUSAMMENFASSUNG	9
2. EINLEITUNG	10
2.1 Angststörungen: Prävalenz, Komorbiditäten und Therapie	10
2.2 Angststörungen und Neurophysiologie: Exzitations/Inhibitions-Imbalance	12
2.3 TMS: nicht-invasive Methode zur Erforschung von Exzitation und Inhibition	13
2.4 TMS-evozierte N100 als EEG-Parameter für kortikale Inhibition	14
2.5 Fragestellung	16
3. MATERIAL UND METHODEN	18
3.1 Ethik	18
3.2 Studienaufbau	18
3.2.1 Proband:innenauswahl	18
3.2.2 Ein- und Ausschlusskriterien	19
3.3 Erster Untersuchungstag: Klinische Diagnostik und Gruppenzuordnung	20
3.4 Zweiter Untersuchungstag: TMS-EEG - Versuchsaufbau	22
3.4.1 Allgemeiner Versuchsaufbau	22
3.4.2 Aufzeichnung des EMG	23
3.4.3 Aufzeichnung der EEG	23
3.5 Versuchsdurchführung	25
3.5.1 Platzierung der Spule über dem M1	25
3.5.2 Stimulation M1 mit Doppelpulsprotokoll	27
3.6 Auswertung	27
3.6.1 Verarbeitung der EEG-Daten	27
3.6.2 Zielelektroden der TMS-evozierten N100	28

3.6.3	Statistische Datenanalyse	29
4.	ERGEBNISSE	31
4.1	Daten der Stichprobe	31
4.2	Zielelektrodenbestimmung: Analyse der Electrode of Interest	31
4.3	Topografie und Verlauf des TMS-evozierten Potenzials	33
4.3.1	Amplitude der N100	36
4.3.2	Latenz der N100	36
4.4	Interaktion zwischen Gruppe, Hemisphäre und TMS-Bedingung	37
5.	DISKUSSION	41
5.1	TMS-evozierte N100	41
5.1.1	Topografie der N100	41
5.1.2	Amplitude der N100 über M1	42
5.2	Spezifische Phobien und die rechte Hirnhemisphäre	43
5.3	Intrakortikale Inhibition und Fazilitation und ihr Einfluss auf die N100	44
5.4	Einschränkungen der Studie	47
5.4.1	Stichprobe	47
5.4.2	Neuronavigationssystem	47
5.4.3	Akustisch evozierte Potenziale	48
5.4.4	Willkürliche Muskelkontraktion	48
5.5	Fazit	49
6.	LITERATURVERZEICHNIS	51
7.	ANHANG	55
7.1	Abbildungsverzeichnis	56
7.2	Tabellenverzeichnis	56

Abkürzungsverzeichnis

AEP	Akustisch evoziertes Potenzial, engl. Acoustically Evoked Potential
ANOVA	Varianzanalyse mit Messwiederholung, engl. Repeated-Measure Analysis Of Variance
CFT 20-R	Grundintelligenztest Sala 2 - Revision, engl. Culture Fair Intelligence Test
CS	Konditionierender Stimulus, engl. Conditioning Stimulus
DLPFC	Dorso-lateraler präfrontaler Kortex
DSM-V	Klassifikationssystem, engl. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
EEG	Elektroenzephalogramm
EMG	Elektromyografie
EOI	Zielelektrode, engl. Electrode Of Interest
ERP	Ereigniskorreliertes Potenzial, engl. Event Related Potential
GABA	Gamma-Aminobuttersäure
HAMD	Hamilton Depression Scale
ICA	semi-automatische Unabhängigkeitsanalyse, engl. Independent Component Analysis
ICD-10	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, engl. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
ICF	Intrakortikale Fazilitation, engl. Intracortical Fazilitation
ICI	Intrakortikale Hemmung, engl. Intracortical Inhibition
IQ	Intelligenzquotient
ISI	Interstimulusintervall, engl. interstimulus interval
LICI	Lange Intrakortikale Inhibition, engl. Long-Interval Intracortical Inhibition
M1	Primärer Motorkortex
MEP	Motorisch evoziertes Potenzial
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat

PTSD	Posttraumatische Belastungsstörung, engl. Post-Traumatic Stress Disorder
RMT	Ruhemotorschwelle, engl. Resting Motor Threshold
SD	Standardabweichung, engl. Standard Deviation
SICI	Kurze intrakortikale Inhibition, engl. Short-Interval Intracortical Inhibition
SNRI	Selektiver Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer
SSEP	Somatosensorisch evoziertes Potential, engl. Somatosensory Evoked Potential
SSRI	Selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer
TEP	TMS-evoziertes Potenzial, engl. TMS Evoked Potential
TMS	Transkranielle Magnetstimulation
ppTMS	TMS-Doppelpulse, engl. paired-pulse TMS
sTMS	TMS-Einzelpulse, engl. single-pulse TMS
TS	Teststimulus, engl. Test Stimulus

1. Zusammenfassung

Hintergrund: Große Teile der Bevölkerung sind von Angststörungen betroffen, wovon spezifische Phobien den höchsten Anteil haben. Es werden Veränderungen der kortikalen Neurotransmission in der Pathophysiologie von Ängsten angenommen. Die Kombination von TMS und EEG ermöglicht eine Untersuchung der kortikalen Exzitabilität. Die N100 als eine mögliche Komponente eines TMS-evozierten Potenzials hat sich bereits in vorangegangenen Studien als Korrelat kortikaler Inhibition gezeigt. Veränderungen in der N100 wurden bereits bei verschiedenen psychiatrischen Krankheitsbildern beobachtet und sollen nun bei jungen Erwachsenen im Vergleich von spezifischen Phobien mit einer Kontrollgruppe untersucht werden. Das Ziel der Studie ist daher, den Zusammenhang zwischen Phobien und N100-Amplituden zu untersuchen, um so die N100 als möglichen Biomarker für spezifische Phobien zu analysieren.

Methodik: Für die Auswertung wurden junge Erwachsene zwischen 18 und 25 Jahren per ppTMS-EEG untersucht. Hierunter waren 20 Erwachsene mit einer spezifischen (isolierten) Phobie und 25 Erwachsene in der Kontrollgruppe. Über dem Motorkortex wurde mittels Einzelpulsen und den Doppelpulsparadigmen SICI und ICF stimuliert. Die jeweiligen Amplituden und Latenzen der TMS-evozierten N100 über dem Motorkortex wurden in den beiden Gruppen und jeweils in beiden Hirnhemisphären verglichen und analysiert.

Ergebnisse: Es zeigte sich initial in allen drei Stimulationsbedingungen (Einzelpuls, SICI und ICF) kein signifikanter Unterschied bei der N100 zwischen den beiden untersuchten Gruppen. Es fand sich hier allerdings eine deskriptive Verminderung der N100 in der Gruppe der spezifischen Phobien auf der Stimulationsseite im Vergleich zur Kontrollgruppe. Nach Normierung der N100-Amplituden von SICI und ICF in Prozent relativ zum Einzelpuls bestanden nach SICI-Stimulation darüber hinaus signifikant niedrigere N100-Amplituden bei den Spezifischen Phobien. Außerdem unterschied sich die N100 nach linksseitiger TMS gemessen auf der rechten Hemisphäre in beiden Gruppen signifikant voneinander.

Schlussfolgerung: Ob die TMS-evozierte N100 über dem Motorkortex zukünftig als Biomarker für spezifische Phobien angesehen werden kann, kann nicht sicher beantwortet werden. Es zeigten sich jedoch Hinweise auf niedrigere N100-Amplituden durch Beeinflussung von ICF und noch deutlicher von SICI, welche durch eine Modulation von GABA_A begründet sein könnte. Aufgrund der gefundenen Ergebnisse und der beschriebenen Literatur ist jedoch eine weitergehende Forschung in dem Gebiet der Angststörungen von verschiedenen Altersgruppen in der Zukunft mit noch größeren Stichproben zu erwägen, ebenso eine weitere Untersuchung der TMS-evozierten Potenziale mittels Doppelpulsparadigmen über verschiedenen Hirnarealen.

2. Einleitung

2.1 Angststörungen: Prävalenz, Komorbiditäten und Therapie

Angst ist eine natürliche Emotion, deren primäres Ziel es ist, den Organismus auf mögliche Gefahren vorzubereiten¹. Angst tritt somit in bedrohlichen Situationen auf oder in solchen, die für den Menschen als stressig empfunden werden. Ängste sorgen demnach für eine physiologische Reaktion des Körpers, wenn eine Konfrontation mit Gefahr besteht². Daher spielen Ängste eine wichtige Rolle bei der Erkennung von möglichen bedrohlichen Situationen. Wenn diese Angst allerdings überwältigt, die Emotion länger anhält oder die betroffene Person einen Leidensdruck verspürt, so erfüllt dies die Kriterien einer Angststörung³. Diese intensivierte Reaktion auf eine mögliche Gefahr könnte in einer pathologischen Emotionswahrnehmung begründet sein.

Zu den Angststörungen gehören laut der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (ICD-10) die Agoraphobie mit und ohne Panikstörung, die soziale Phobie, die Panikstörung, die generalisierte Angststörung und die spezifische (isolierte) Phobie⁴.

Die 12-Monats-Prävalenz psychischer Störungen insgesamt beträgt 27,8 %, wovon die Gruppe der Angststörungen mit einer 12-Monats-Prävalenz von, je nach Studie, 15,3-24,9% den größten Anteil ausmacht^{5,6}. Somit sind große Teile der Bevölkerung von Angststörungen betroffen. Es besteht eine Lebenszeitprävalenz zwischen 14,5% bis hin zu 33,7%, wovon die Gruppe der spezifischen Phobien mit 10,3% den höchsten Anteil hat⁶.

Spezifische Phobien lassen sich gemäß DSM-V (Klassifikationssystem, engl. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) in fünf Unterkategorien einordnen: Tiertyp (zum Beispiel Spinnen, Insekten, Hunde), Umwelttyp (zum Beispiel Höhe, Sturm, Wasser), Blut-Spritzen-Verletzungstypus (zum Beispiel Nadeln), situativer Typ (zum Beispiel Auto fahren, Flugzeuge, Aufzüge, enge Räume) und ein anderer Typ, der sich nicht durch die anderen vier Unterkategorien beschreiben lässt (zum Beispiel laute Geräusche)³. Die häufigsten spezifischen Phobien sind vom Tiertyp mit einer Lebenszeitprävalenz von 5,0%, gefolgt vom situativen Typ (Lebenszeitprävalenz 2,6%) und Blut-Spritzen-Verletzungstypus (Lebenszeitprävalenz 2,4%)⁷.

Die meisten Angststörungen treten bereits im Kindes- und Jugendalter auf, durchschnittlich mit 11 Jahren⁸. 38,1% der Angststörungen haben sich bereits mit 14 Jahren manifestiert und fast dreiviertel der Angststörungen bis zum Alter von 25 Jahren⁹, was die Wichtigkeit einer frühzeitigen Diagnose und therapeutischen Intervention verdeutlicht. Besonders wichtig wird dies in Anbetracht der Tatsache, dass Menschen mit psychischen

Erkrankungen eine um etwa 10 Jahre verringerte Lebenserwartung haben im Vergleich zur restlichen Population und Schätzungen zufolge 14,3% der Todesursachen weltweit auf psychische Erkrankungen zurückzuführen sind¹⁰. Zudem besteht ein deutlich erhöhtes Risiko für Suizidalität bei Menschen mit Angststörungen¹¹.

Außerdem gibt es bei vorliegenden Angststörungen eine erhöhte Rate, im weiteren Lebensverlauf andere Angststörungen, oder komorbide psychische Erkrankungen wie Depressionen oder Substanzabhängigkeiten zu entwickeln^{12,13,14}.

Aktuell (Stand 2023) existiert noch keine gesonderte deutsche Leitlinie zur Prävention, Diagnostik und Therapie von Angststörungen im Kindes- und Jugendalter, in welchem sich die Störungen primär manifestieren. Es existiert aber bereits eine S3-Leitlinie für das Erwachsenenalter¹⁵. In dieser werden mit hohem Evidenzgrad als therapeutische Möglichkeiten eine Psychotherapie mittels kognitiver Verhaltenstherapie und eine Pharmakotherapie empfohlen. In Bezug auf die Pharmakotherapie wird je nach Art der Angststörung eine Medikation mittels eines selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmers (SSRI) wie Escitalopram, Paroxetin, oder Sertralin, eines selektiven Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmers (SNRI) wie Duloxetin oder Venlafaxin und im Falle einer generalisierten Angststörung auch der Kalziummodulator Pregabalin empfohlen¹⁵. Inwiefern aufgrund entwicklungspezifischer Besonderheiten eine Übertragung der Leitlinie der Erwachsenen auf die Betroffenen in der Adoleszenz ableiten lässt, ist unklar. Vor allem steht an medikamentösen Therapiemöglichkeiten in Deutschland nicht jedes der genannten Medikamente für Menschen unter 18 Jahren zur Verfügung. Zur gesonderten Therapie einer spezifischen Phobie als häufigste der Angststörungen wird in der vorhandenen Leitlinie mit hohem Evidenzgrad lediglich eine Expositionstherapie empfohlen. Bislang können aufgrund der unzureichenden Studienlage zu spezifischen Phobien keine evidenzbasierten Empfehlungen zur Psychotherapiedauer oder zur Pharmakotherapie gemacht werden¹⁵. Zudem scheinen nicht einmal ein Viertel der Betroffenen eine solche Therapie zu erhalten¹⁶.

Neben der Notwendigkeit einer Weiterentwicklung von möglichen Therapien ist daher ebenso das weitere Verständnis der Ätiologie und damit verbundenen Pathophysiologie von Angststörungen von besonderer Wichtigkeit. Um die Pathophysiologie von verschiedenen psychiatrischen Erkrankungen besser zu verstehen, ist in den letzten Jahren besonders die Erforschung auf neurophysiologischer Ebene mehr in den Vordergrund gerückt, in der Hoffnung, die Krankheitsbilder früher diagnostizieren zu können und gegebenenfalls neue Therapieansätze zu finden^{17,18}. Das Ziel dieser Studie ist es daher, Angststörungen auf neurophysiologischer Ebene genauer zu untersuchen.

2.2 Angststörungen und Neurophysiologie: Exzitations/Inhibitions-Imbalance

In der neurophysiologischen Forschung deuten mehrere Studien darauf hin, dass es bei Angststörungen eine Störung im Kreislauf zwischen der Amygdala und dem präfrontalen Kortex gibt. Dies wird erklärt durch eine Hyperreagibilität der Amygdala, als System zur Erkennung von Bedrohungen¹⁹, und einer verminderten Rekrutierung der präfrontalen Regionen, welche in Entscheidungsfindung, Handlungsplanung und Affektkontrolle involviert sind^{20,21}. Angst-verwandte Stimuli gelangen Glutamat-vermittelt durch den Thalamus zur Amygdala zur kognitiven Verarbeitung, von wo aus durch diese Informationen ein Feedback zum Thalamus und Striatum erfolgt, um eine motorische Antwort auszulösen²². Es gibt Hinweise darauf, dass auch bei spezifischen Phobien eine defizitäre kognitive Kontrolle vorliegt durch eine Verschiebung der Balance zwischen der Amygdala und dem präfrontalen Kortex^{22,23}.

Auch in anderen Hirnarealen, wie etwa dem primären Motorkortex (M1), konnte bei Ängstlichkeit eine erhöhte kortikale Exzitabilität^{24,25} und bei einer Unterform von Angststörungen, der Zwangsstörung, ebenfalls eine veränderte kortikale Exzitabilität in diesem Hirnareal im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden gefunden werden²⁶.

Andere Studien zeigten bereits, dass bei Angststörungen auf neuronaler Ebene eine Dysregulation der Neurotransmission des Kortex vorliegt durch eine Imbalance unter anderem der exzitatorischen (erregenden) Aminosäure Glutamat und der inhibitorischen (hemmenden) Aminosäure Gamma-Aminobuttersäure (GABA)²⁷. Diese neuronale Imbalance wird von den Autor:innen durch eine vermehrte Exzitation durch gesteigerte Glutamat-Spiegel und eine verminderte Inhibition durch abnorme Reaktivität von GABA erklärt, was auf ein zu geringes Ansprechen auf GABA-Rezeptoren zurückzuführen sein könnte. Die veränderte kortikale Erregbarkeit wurde mehrfach durch signifikante Abweichungen in der durch GABA-Rezeptoren und den N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptor (NMDA-Rezeptor, einer der Glutamat-Rezeptoren) vermittelte neuronale Transmission erklärt.

Ein wichtiger Ansatzpunkt zur medikamentösen Therapie von Angststörungen ist daher die Steigerung der GABA-Übertragung, zum Beispiel mit Hilfe von Benzodiazepinen²⁸. Zudem besteht die Annahme, dass auch die Wirksamkeit bei der Behandlung mit SSRIs zumindest zum Teil auf eine GABAerge Komponente zurückzuführen ist^{29,30}. Trotz der angstlösenden Effekte der bekannten Medikamente zeigen diese allerdings auch ein breites Spektrum an möglichen unerwünschten Nebenwirkungen, wie Schlafstörungen, Übelkeit und sexuelle Dysfunktion¹⁸ oder im Falle von Benzodiazepinen auch ein deutliches Abhängigkeitspotenzial, weshalb weitere Forschung für potenzielle neue Medikamente und andere Therapieoptionen auf dem Gebiet besonders wichtig erscheint^{27,31}.

Obwohl unter allen Angststörungen die spezifischen Phobien die höchsten Prävalenzen aufweisen, ist der Mechanismus der Neurotransmission und der damit verbundenen Pathophysiologie speziell in dieser Untergruppe nicht vollständig geklärt, da bislang auch nur wenige bildgebende Studien durchgeführt wurden im Vergleich zur Datenlage bei anderen Angststörungen, wie in einem systematischen Review der Literatur deutlich wurde³². Obwohl die veränderte Exzitabilität im Kortex nicht ausschließlich bei bestimmten Angsterkrankungen, sondern wie bereits erläutert auch schon bei dem Gefühl der Ängstlichkeit gefunden wurde und somit eine ähnliche Pathophysiologie bei spezifischen Phobien denkbar wäre, findet der Ansatz der Modulation am GABA-Rezeptor hier bislang keine therapeutische Konsequenz.

Speziell in dieser Gruppe der Angststörungen ist somit aufgrund der mangelnden Datenlage und der daraus auch resultierenden mangelnden Evidenz zu möglichen pharmakologischen und nicht-pharmakologischen Therapiemöglichkeiten weitergehende Forschung zur neuronalen Pathophysiologie von besonderer Wichtigkeit.

2.3 TMS: nicht-invasive Methode zur Erforschung von Exzitation und Inhibition

Um die verschiedenen neuronalen Prozesse am Gehirn für uns in der Untersuchung sichtbar zu machen, kann eine Transkranielle Magnetstimulation (TMS) durchgeführt werden. Die TMS ist ein non-invasives, schmerzfreies Verfahren zur Hirnstimulation, bei der ein schnell wechselndes magnetisches Feld durch eine elektromagnetische Spule erzeugt wird, wodurch unter der Magnetspule liegende einzelne kortikale Areale spezifisch stimuliert oder inhibiert werden können³³. Bei TMS sind Stimulationen durch sowohl Einzel- (sTMS, engl. single-pulse TMS), als auch Doppelpulse (ppTMS, engl. paired-pulse TMS) möglich.

Parallel zur TMS kann die Ableitung eines Elektroenzephalogramms (EEG)³⁴ erfolgen. Das EEG dient der Aufzeichnung der elektrischen Hirnaktivität und Möglichkeit der direkten Messung der kortikalen Reaktivität³⁵. Hierdurch lässt sich sowohl Glutamat als exzitatorischen, als auch GABA als inhibitorischen Prozess im Kortex sichtbar machen³⁶.

Die bereits erwähnte veränderte kortikale Erregbarkeit durch Abweichungen in der neuronalen Transmission bei Zwangsstörungen zeigte sich im EEG durch eine verringerte intrakortikale Hemmung (ICI, engl. Intracortical Inhibition,), erhöhte intrakortikale Fazilitation (ICF, engl. Intracortical Fazilitation)²⁶ und einen verringerten motorischen Schwellenwert³⁷.

Um die Biomarker ICI und ICF und deren intrakortikale Balance zwischen Inhibition und Fazilitation zu untersuchen, werden mittels TMS-Doppelpulsprotokollen zwei TMS-Impulse appliziert. Auf den ersten Impuls, den sogenannten konditionierenden Stimulus (CS, engl.

Conditioning Stimulus) folgt ein Teststimulus (TS, engl. Test Stimulus). Je nach Impulsintensität und Intervalllänge zwischen den beiden Impulsen (ISI, engl. Interstimulus Interval) wirkt die ppTMS entweder exzitatorisch oder inhibitorisch³⁸.

Bei der ICI gibt es zwei verschiedene Biomarker, je nach ISI. Die kurze intrakortikale Inhibition (SICI, engl. Short-Interval Intracortical Inhibition) tritt bei einem Doppelpuls auf, wenn auf einen unterschwelligen CS nach einem ISI von 1-5 ms ein überschwelliger TS folgt. Die lange intrakortikale Inhibition (LICI, engl. Long-Interval Intracortical Inhibition) kommt zustande, wenn auf einen überschwelligen CS ein überschwelliger TS bei einem ISI von 50-200 ms appliziert wird^{39,40}. Es besteht die Annahme, dass die Interaktion von GABA am ionotropen GABA_A-Rezeptor und die hierdurch erzeugte Inhibition SICI widerspiegelt und LICI durch die Interaktion von GABA am metabotropen GABA_B-Rezeptor verursacht wird⁴¹. Ersteres wurde in pharmakologischen Studien beschrieben, da Benzodiazepine, GABA_A-Agonisten und bereits oben als ein mögliches Medikament bei Angststörungen erläutert, SICI erhöhen⁴². LICI ist ein Paradigma, welches im Zuge dieser Studie nicht untersucht wurde und wird daher an dieser Stelle nicht im Detail erläutert.

Im Gegensatz zur reinen GABA-Rezeptor Assoziation der ICI ist die ICF mit der glutamatergen (NMDA-Rezeptor) Neurotransmission assoziiert²⁵ und tritt in Doppelpulsprotokollen bei einem ISI von 8-30 ms auf^{39,40}. Somit ist die ICF über die Wirkung von Glutamat am NMDA-Rezeptor ein Biomarker für die Exzitabilität des Motorkortex. Darüber hinaus scheint die ICF allerdings ebenfalls durch Modulation am GABA_A-Rezeptor beeinflusst zu werden⁴³.

2.4 TMS-evozierte N100 als EEG-Parameter für kortikale Inhibition

Um den Zusammenhang der neuronalen Exzitabilität besser untersuchen zu können, erfolgte in anderen Studien bereits gleichzeitig zur TMS-EEG Messung die parallele Aufzeichnung einer Elektromyografie (EMG) an einem Zielmuskel⁴⁴.

Durch die Anwendung der EMG lassen sich motorisch evozierte Potenziale (MEP) im Sinne einer im Zielmuskel verursachten elektrischen Antwort auf einen TMS-Stimulus am korrelierenden Ort im Motorkortex darstellen⁴⁴.

Eine Stimulation des primären Motorkortex kann so zum Beispiel per absteigender kortikospinaler Überleitung eine indirekte Erregung der Pyramidenbahn auslösen, was in MEPs in der EMG graphisch dargestellt werden kann³⁹. Durch die Verwendung der EMG ist somit eine indirekte Kontrolle über die korrekte Spulenplatzierung über dem Motorkortex möglich. Da, wie bereits beschrieben, auch im primären Motorkortex eine veränderte Exzitabilität bei Ängstlichkeit gefunden werden konnte, ist somit eine korrekte Stimulation über

diesem Kortexareal sowohl gut kontrollierbar als auch von großem Interesse bei Angststörungen.

Da MEPs allerdings nicht nur von kortikalen, sondern auch von spinalen und subkortikalen Prozessen abhängig und daher sehr variabel sein können⁴⁵, sind im Zusammenhang dieser Studie TMS-evozierte Potenziale (TEP, engl. TMS Evoked Potential)⁴⁶ als vor allem kortikale Marker von Interesse, welche durch einen TMS-Puls erzeugt werden³⁴. Ein TEP ist eine komplexe Wellenform mit verschiedenen positiven Gipfeln und negativen Tälern im EEG, die im Anschluss an einen TMS-Puls bis zu einer Latenz von ca. 300 ms auftritt⁴⁷. Diese TEPs sind eine Form der ereigniskorrelierten Potenziale (ERPs, engl. Event Related Potential) und im Gegensatz zu den MEPs stabil reproduzierbar^{48,49} und bereits für kleine kortikale Änderungen der Exzitabilität sensitiv⁵⁰. Mögliche TEPs des Motorkortex, die bisher in der Literatur beschrieben wurden, sind zum Beispiel P30, P55 und P180 mit positiver Polarität und N15, N45, N100 und N280 mit negativer Polarität⁴⁷.

Es konnten in anderen Studien bereits Veränderungen von verschiedenen ERP-Merkmalen bei ängstlichen Menschen gezeigt werden. Untersuchte ängstliche Kinder zeigten zum Beispiel eine höhere Amplitude der ERP-Merkmale P1 (ca. 100 - 130 ms nach Stimulus) und N2 (ca. 200 - 300 ms nach Stimulus) als die Vergleichsgruppe. Dies wird in der Studie dadurch erklärt, dass bei den ängstlichen Kindern zur Emotionsregulation eine zusätzliche Rekrutierung von neuronalen Ressourcen stattfindet, um so Aufmerksamkeitsprozesse (P1) und Konfliktverarbeitung per inhibitorischer Kontrolle (N2) auszuführen⁵¹.

Ein besonders häufig untersuchtes TEP ist die N100^{50,52,53,54}, welche ein negatives Maximum, das mit einer Latenz von ca. 100 ms nach einem TMS-Puls auftritt, beschreibt. Sie gilt als stabiles Maß der kortikalen Hemmung durch die TMS^{50,52} und wird mit Modulation am GABA_B-Rezeptor in Verbindung gebracht^{42,55}. Premoli et al. testeten 2014 erstmals in einer pharmakologischen ppTMS-EEG-Studie den genauen Einfluss von GABA_A- und GABA_B-Modulatoren auf die N100-Amplitude über M1⁴¹. In dem Nachweis, dass die Verabreichung von Baclofen als GABA_B-Agonist, aber keiner der pharmakologischen GABA_A-Modulatoren zu einer signifikanten Erhöhung der Amplitude führte, sahen die Autor:innen eine Bestätigung ihrer Annahme, dass eine Aktivierung von GABA_B-Rezeptoren zur Bildung der N100 beiträgt. Aufgrund dieses Zusammenhanges mit der inhibitorischen Aminosäure GABA wurde die TMS-evozierte N100 als Parameter für intrakortikale Inhibition eingeführt. GABA_B-Rezeptoren wurden bereits mehrfach mit der Pathophysiologie von Angststörung in Verbindung gebracht^{18,27,56,57}, weshalb die Untersuchung der TMS-evozierten N100 eine nichtinvasive Methode zur Messung der kortikalen Inhibition bei spezifischen Phobien darstellt.

Eine Veränderung der N100 wurde auch bereits bei anderen psychiatrischen Krankheitsbildern, wie Depressionen und dem Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-

syndrom beobachtet^{46,58}. Darüber hinaus ist die N100 als TEP besonders stabil reproduzierbar⁵⁹.

In einer Studie von 2017 von Du et al., in der die TMS-evozierte N100 über verschiedenen Hirnregionen untersucht wurde, zeigten sich allerdings auch Hinweise dafür, dass die N100 eher einen Biomarker für generelle, anstatt lokale, kortikale Exzitabilität darstellen könnte⁶⁰. Dies wird darin begründet, dass sich die N100-Amplitude durch Stimulation an fünf verschiedenen Kortexregionen, gemessen am Vertex, nicht signifikant voneinander unterschied. Ein Jahr später erfolgte eine weitere Untersuchung durch Du et al., um die Einflüsse von GABA- und Glutamat-Konzentrationen auf die N100 zu untersuchen⁶¹. Auch hier wurde hypothetisiert, dass durch die Modulation von GABA die N100 eher die generelle kortikale Inhibitions-Exzitations-Balance widerspiegelt, da sich eine Korrelation zwischen der N100-Amplitude und dem gemessenen Verhältnis von GABA und Glutamat fand. Über dem stimulierten M1 und dem Vertex fand sich allerdings keine signifikante Korrelation, sondern lediglich über dem außerdem stimulierten präfrontalen Kortex. Die Autor:innen sprechen sich folglich selbst für weitergehende Forschung der N100 aus, bevor eine sichere Schlussfolgerung bezüglich der N100 als lokalen oder generellen Biomarker der Exzitabilität getroffen werden kann.

Zusammenfassend ist die Kombination einer TMS-EEG als direkte und einer EMG als indirekte Messmethode der kortikalen Exzitabilität über die TEP N100 über M1 daher besonders geeignet, mögliche Veränderungen in dem Bereich bei spezifischen Phobien zu untersuchen und die Datenlage ist in dem Bereich noch uneindeutig.

2.5 Fragestellung

Obwohl in den letzten Jahrzehnten neurophysiologische Forschung zunehmend an Bedeutung gewonnen hat, gibt es bislang nur wenige Studien, in denen Angststörungen mittels nicht-invasiver TMS untersucht werden.

Die TMS wurde bis dato in den meisten Studien nicht zur Analyse der Exzitabilität, sondern als mögliche Therapieoption zur Modulation der Plastizität des Kortex bei Angststörungen angewandt. Bei dieser Behandlungsoption erfolgte eine repetitive TMS-Stimulation von frontalen Kortexarealen, um hierdurch eine vergrößerte Kortexinhibition zu erzielen. Die meisten Studien untersuchten hier die Therapie der PTBS oder der generalisierten Angststörung⁶². In Bezug auf die spezifische Phobie besteht bisher nur wenig Literatur zur Therapie mittels TMS, sodass eine Aussage zur Therapieeffektivität kaum getroffen werden kann⁶³.

Eine Studie mit der Kombination aus TMS und EEG zur Erforschung von Angststörungen mittels der N100 über dem Motorkortex existiert laut aktuellem Forschungsstand bislang noch nicht. Daher ist das primäre Ziel dieser Arbeit, die Amplituden und Latenzen der TMS-evozierten N100 im M1 per Einzelpulsen, SICI und ICF zu untersuchen, um die N100 als möglichen Biomarker bei spezifischen Phobien zu bewerten. Dies geschieht, um so das Verständnis von Pathophysiologie, Diagnostik und gegebenenfalls neuer Therapieansätze dieses Erkrankungsbildes voranzutreiben.

Die Hypothese ist, dass sich eine signifikante Verringerung der Amplitude der TMS-evozierten N100 im Bereich des Motorkortex als Parameter von intrakortikaler Inhibition bei jungen Erwachsenen mit spezifischer Phobie zeigt, im Vergleich zu einer Kontrollgruppe.

Bezüglich der einzelnen TMS-Doppelpulsparadigmen wäre bei spezifischen Phobien in Anbetracht der genannten bisherigen Studienlage eine Verringerung der N100-Amplituden unter SICI zu hypothesieren. Dies würde die Annahme einer verminderten Kortexinhibition als Hinweis auf eine verringerte GABA-Rezeptor-Aktivität unterstützen. Da bezüglich der N100-Amplitude bei ICF teils gegensätzliche Studienergebnisse vorliegen, erfolgte hier eine explorative Untersuchung der N100-Amplituden. Eine Steigerung der Amplituden würde die Hypothese einer vermehrten Kortexexzitabilität durch gesteigerte Glutamat-Spiegel unterstützen.

3. Material und Methoden

3.1 Ethik

Die Studie wurde von der Ethikkommission der Universitätsklinik der Universität zu Köln genehmigt und gemäß der Deklaration von Helsinki durchgeführt. Alle Teilnehmenden, sowie bei Minderjährigen deren Erziehungsberechtigte, wurden im Vorfeld ausführlich über den Ablauf und die Risiken der Untersuchung informiert und gaben ihr schriftliches Einverständnis zur freiwilligen Studienteilnahme. Ein Studienabbruch war jederzeit, ohne Angabe von Gründen, möglich.

3.2 Studienaufbau

Die Studie bestand aus zwei Teilen, die an zwei möglichst aufeinanderfolgenden Tagen stattfanden. Der erste Teil der Studie dauerte im Durchschnitt zwei Stunden und setzte sich aus zwei strukturierten klinischen Interviews und einem kurzen Intelligenztest zusammen (siehe 3.3). Im zweiten Teil der Studie fand eine TMS-EEG Messung statt, welche etwa drei Stunden dauerte (siehe 3.4).

3.2.1 Proband:innenauswahl

In der Studie wurden zur Untersuchung von umfassenden Angststörungen (generalisierte Angststörung, soziale Phobie, Panikstörung oder Trennungsangst) und spezifischen Phobien sowohl Kinder als auch Jugendliche und junge Erwachsene eingeschlossen. Zudem gab es eine Kontrollgruppe mit jungen Erwachsenen. Die angestrebte Anzahl der Proband:innen der gesamten Studie ist Tabelle 1 zu entnehmen.

Diese Arbeit thematisiert lediglich die Gruppe der Erwachsenen mit spezifischen Phobien und die erwachsene Kontrollgruppe. Die restlichen Gruppen sind Gegenstand anderer Promotionsarbeiten.

Die Rekrutierung der Proband:innen erfolgte durch die Jugendstation der Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie der Universität zu Köln, Flyer und Aushänge bei zahnärztlichen Praxen, Ausschreibungen in dem Verteiler der Medizin- und Psychologiestudierenden, Aushänge an der Mensa der Universität zu Köln und aus dem Bekanntenkreis.

3.2.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Die Einschlusskriterien der in dieser Arbeit thematisierten Proband:innen waren ein ausreichendes Verständnis der deutschen Sprache, eine schriftliche Einwilligung in die Untersuchung und ein Alter zwischen 18 und 25 Jahren.

Tabelle 1: Gruppenübersicht der gesamten Studie

Gruppe	Alter	
	8-17	18-25
Kontrollgruppe	-	26
Spezifische Phobie	26	26
Umfassende Angststörung	26	26
	52	78
Gesamt	130	

Angestrebte Anzahl Proband:innen nach Alter und Gruppe

Als Ausschlusskriterien für beide Gruppen galten ein Intelligenzquotient (IQ) unter 70 und eine schwerste psychische und/oder kognitive Beeinträchtigung. Außerdem galten aufgrund der TMS-Untersuchung epileptische Krampfanfälle bei dem Teilnehmenden oder bei nahen Verwandten, eine andere das zentrale Nervensystem beeinträchtigende neurologische Krankheitsgeschichte, eine Frühgeburtlichkeit vor der 32. Schwangerschaftswoche, ein Herzschrittmacher oder/und Metallimplantate im Kopfbereich als Ausschlusskriterien. Darüber hinaus stellten eine eingeschränkte Sehfähigkeit trotz Visuskorrektur, die Einnahme psychoaktiver Substanzen, die Einnahme von Stimulantien am Tag der Untersuchung, beziehungsweise bei Retard-Produkten innerhalb der letzten 48 Stunden (für Kaffee oder Zigarettenkonsum 24 Stunden), die Einnahme von Antipsychotika (innerhalb der letzten 6 Wochen) oder Tranquilizern (in der zurückliegenden Woche) Kriterien für einen Studienausschluss dar.

Für die Gruppe der Spezifischen Phobie musste neben den anderen Einschlusskriterien zusätzlich eine isolierte Phobie gemäß DSM-V³, beziehungsweise die ICD-10 Diagnose F93.1 oder F40.2⁴ vorliegen. Darüber hinaus durfte zum Studienzeitpunkt keine akute psychotische Episode oder ein hochgradiger psychischer Erregungszustand, eine

schwere depressive Episode, eine Autismusspektrumstörung oder eine schizophrene Störung vorliegen.

Bei der Kontrollgruppe durften außer den sonstigen Ausschlusskriterien, die für beide Gruppen galten, keinerlei Auffälligkeiten gemäß DSM-V, wie eine depressive Episode, vorliegen.

Vor dem ersten Untersuchungstag erhielten alle Proband:innen eine schriftliche Aufklärung, welche vor Beginn der TMS-Untersuchung unterschrieben wurde. Zudem erfolgte im Vorfeld eine telefonische Überprüfung der TMS-spezifischen Ausschlusskriterien der Studie (insbesondere Krampfanfälle, Metalle im Körper, Frühgeburtlichkeit, aktuelle Medikamenteneinnahme) durch eine Studienärztin oder einen Studienarzt. Es bestand die Möglichkeit, dass eine Begleitperson während der Untersuchung im Raum oder Nebenraum anwesend sein konnte.

3.3 Erster Untersuchungstag: Klinische Diagnostik und Gruppenzuordnung

Zur Überprüfung der Ein- und Ausschlusskriterien fand am ersten Untersuchungstag eine klinische Diagnostik der Proband:innen statt. Zur Diagnostik gegenwärtiger und zurückliegender Episoden psychischer Störungen wurde hierfür die deutsche Version des Strukturierten Klinischen Interviews (SKID) nach DSM-IV als halbstandardisiertes Interviewverfahren verwendet⁶⁴.

Zum Ausschluss einer schweren depressiven Episode in den letzten Wochen vor Teilnahme wurde darüber hinaus in beiden Gruppen die deutsche Version der Hamilton Depression Scale (HAMD) als Fremdbeurteilungsskala durchgeführt. Die HAMD besteht aus 21 Items, die sich auf Symptome zur Einschätzung des Schweregrades einer diagnostizierten Depression, wie etwa Tagesschwankungen, Depersonalisation und Derealisation, paranoide Symptome und Zwangssymptome, beziehen⁶⁵. Bei keinem der Proband:innen fand sich ein auffälliger Wert im HAMD.

Zudem wurde zur Erfassung der Intelligenz eine Kurzfassung des Grundintelligenztests Skala 2 – Revision (CFT 20-R, engl. Culture Fair Intelligence Test) durchgeführt, um das Ausschlusskriterium eines IQ unter 70 gegebenenfalls zu erkennen. Durch den CFT 20-R wird das allgemeine intellektuelle Niveau, auch Grundintelligenz genannt, erfasst. Die Grundintelligenz beschreibt die Fähigkeit, figurale Beziehungen und formal-logische Denkprobleme mit unterschiedlichem Komplexitätsgrad zu erkennen und innerhalb einer bestimmten Zeit zu verarbeiten⁶⁶.

In der Studie waren deutlich mehr Frauen als Männer vertreten (siehe Tabelle 2). Allerdings wird die Prävalenz für Angsterkrankungen allgemein und auch für spezifische

Phobien bei Frauen als etwa doppelt so hoch beschrieben wie bei Männern, sodass ein Überwiegen von weiblichen Probandinnen in der Studie die Epidemiologie von Angststörungen in der Normalbevölkerung treffender widerspiegelt als eine gleichmäßige Geschlechterverteilung es täte^{6,67}.

Bei 22 Proband:innen wurden alle Ein- und Ausschlusskriterien für die Gruppe der Spezifischen Phobien erfüllt, sodass sie eingeschlossen werden konnten. Alle Proband:innen absolvierten die Messungen vollständig. Aufgrund von extremen Latenzwerten in der statistischen Datenanalyse wurden zwei Proband:innen später von der weiteren Datenauswertung ausgeschlossen. Die Stichprobe der 20 Proband:innen mit spezifischer Phobie setzte sich aus 14 Proband:innen mit einer Tierphobie (6x Spinnen, 3x Schlangen, 1x Mäuse/Ratten, 1x Wespen, 1x Kakerlaken, 1x Hunde, 1x Schnecken), ein:e Proband:in mit einer Blut/Spritzen-Phobie, drei Proband:innen mit einer Angst vor Naturphänomenen und zwei Proband:innen mit einer situativen Phobie zusammen.

Zudem erfolgte zunächst der Einschluss von 29 Erwachsenen als Kontrollgruppe. Ein:e Proband:in nahm am zweiten Versuchstag nicht mehr teil, ein:e Proband:in musste aufgrund einer Panikstörung und ein:e weitere wegen einer transienten ischämischen Attacke in der Vergangenheit nach dem ersten Versuchstag ausgeschlossen werden, sodass 26 junge Erwachsene der Kontrollgruppe an der Studie vollständig teilnahmen. In der statistischen Datenanalyse wurde ein:e Proband:in aufgrund von extremen Latenzwerten von der weiteren Datenauswertung ausgeschlossen.

Zur Auswertung der Ergebnisse wurden demnach die EEG-Datensätze von insgesamt 45 Proband:innen im Alter zwischen 18 und 25 Jahren verwendet, davon 20 in der Gruppe der Spezifischen Phobien sowie 25 in der Kontrollgruppe. Die detaillierten Daten der Stichprobe sind Tabelle 2 zu entnehmen.

Tabelle 2: Daten der Stichprobe im Gruppenvergleich

Gruppe	Spezifische Phobie	Kontrollgruppe
Größe der Stichprobe	n = 20	n = 25
Geschlecht (w : m)	19 : 1	22 : 3
Alter in Jahren (mean ± SD)	22.45 ± 1.91	22.04 ± 1.89
Altersspanne in Jahren	18.0 bis 25,08	18.04 bis 25.10
IQ (mean ± SD)	112.70 ± 10.69	115.12 ± 11.53
Rohwert im HAMD	1.75 ± 2.10	1.52 ± 1.42

w = weiblich, m = männlich, mean = Mittelwert, SD = Standardabweichung, IQ = Intelligenzquotient, HAMD = Hamilton Depression Scale.

3.4 Zweiter Untersuchungstag: TMS-EEG - Versuchsaufbau

3.4.1 Allgemeiner Versuchsaufbau

Im Folgenden werden der Versuchsaufbau und die einzelnen Versuchsmaterialien des zweiten Untersuchungstages genauer erläutert. Bei allen Proband:innen wurde eine TMS durchgeführt. Die Auswirkung der TMS auf den Motorkortex wurde mithilfe eines 64-Kanal-EEGs und einer EMG am Musculus interosseus dorsalis I der rechten Hand beurteilt. Vor Beginn der Untersuchung wurde allen Proband:innen der Ablauf der Studie und das TMS-Gerät erklärt und vor Beginn demonstriert.

Am Untersuchungstag wurde erneut auf eine Freiwilligkeit der Teilnahme hingewiesen und dass der Versuch jederzeit abgebrochen werden könne. Außerdem wurden mögliche Nebenwirkungen, zum Beispiel kurzzeitige leichte Kopfschmerzen nach der Untersuchung, ein unangenehmes Gefühl an der Kopfhaut oder eine Miterregung der Gesichtsmuskulatur durch die Stimuli⁶⁸ erneut erklärt.

Zur TMS-Messung saßen die Proband:innen auf einem Stuhl in bequemer Sitzposition, die Hände wurden entspannt auf den Armlehnen abgelegt und die Füße standen parallel auf dem Boden.

Nach der notwendigen Vorbereitung (siehe 3.4.2 Aufzeichnung des EMG und 3.4.3 Aufzeichnung der EEG) wurden EMG- und EEG-Elektroden angebracht. Anschließend wurde der optimale Stimulationsort für die TMS und die individuell notwendige Stimulationsstärke für die jeweilige Person bestimmt.

Im Anschluss wurde im abgedunkelten Untersuchungsraum bei einer Raumtemperatur von 20-22°C ein automatisches TMS-Protokoll durchgeführt. Es erfolgte eine randomisierte Reihenfolge von drei aufeinander folgenden Untersuchsteilen: M1-Stimulation, Stimulation des dorso-lateralen präfrontalen Kortex (DLPFC) in Ruhe und während einer emotionalen Aufgabe. Diese Arbeit thematisiert lediglich die M1-Stimulation.

Während der Stimulation des Motorkortex blickten die Proband:innen geradeaus auf einen schwarzen Bildschirm mit einem weißen Kreuz im Zentrum. Eine vollständige TMS-Messung dauerte etwa 120 Minuten.

Die Untersuchung erfolgte stets mit zwei Personen. Es wurde eine Versuchsleiterin bestimmt, die den richtigen Stimulationsort aufsuchte und die TMS-Spule während des Versuchs in der richtigen Position hielt. Die zweite Person war als Assistenz für die Aufsicht und Bedienung der EMG- und EEG-Aufzeichnung am Computer verantwortlich.

3.4.2 Aufzeichnung des EMG

Die EMG wurde während der Stimulation des Motorkortex abgeleitet, um die durch TMS ausgelösten MEPs während des Versuchs aufzuzeichnen. Zudem diente es in der Vorbereitung zur Bestimmung der 1mV-Schwelle (Baseline) und der RMT⁶⁹. Vor Anbringen der Elektroden wurde die Haut zur Entfernung von Fetten und eventueller Rückstände von Hautcremes mit Seife gewaschen. Zur Verbesserung der Leitfähigkeit wurde sie anschließend mit einem abrasivem chloridfreien Elektrolyt-Gel („ABRALYT 2000 – salzfrei & hypoallergen“, Easycap GmbH, Deutschland) vorbereitet.

Die EMG-Zielelektrode wurde am Zielmuskel der rechten Hand befestigt. Zusätzlich wurden in der Mitte der Unterarminnenseite eine Erdungselektrode und am proximalen Phalanx des Zeigefingers eine Referenz-Elektrode angebracht. Hierfür wurden selbsthaftende Neonatal-EKG-Elektroden (Kendall H207PG/F non-woven, clear gel) verwendet. Die Aufzeichnung der EMG-Daten erfolgte mit einem BrainAmp Verstärker (BrainProducts, Deutschland).

3.4.3 Aufzeichnung der EEG

Die Hirnaktivität wurde über ein erweitertes 67-Kanal-EEG mithilfe des BrainVision Recorders (Version 1.20, BrainProducts, Deutschland) mit einer Abtastrate (engl. Sampling

Rate) von 5000Hz aufgezeichnet und mit BrainAmp DC Amplifiern verstärkt. Dazu wurde eine TMS kompatible EEG-Haube der Firma Easycap GmbH im Juli 2015 für C. Klein/ S. Bender in Köln individuell angepasst und erweitert (Easycap GmbH, "EEG Recording Caps and Related Products", Deutschland).

Die EEG-Elektroden waren nach einer erweiterten Form des internationalen 10-10-Systems⁷⁰ in gleichen Abständen mit 64 Elektroden positioniert, die gleichmäßig auf die linke und rechte Schädelhemi­sphäre verteilt wurden. Darin inbegriffen waren bereits zwei Elektroden beidseits an den Schläfen (SO1, SO2) zur Erfassung von Muskelartefakten im Schläfenbereich. Zu diesen 64 Schädelelektroden wurden zur Erfassung von weiteren Artefakten, z.B. durch Augenbewegungen noch jeweils eine Elektrode etwa einen Zentimeter unterhalb beider Augen (IO1, IO2) und eine Elektrode am Nasion (66) angebracht. Zusätzlich wurde eine Referenzelektrode (Reference, Cz) und eine Elektrode zur Erdung (Ground) verwendet, welche in der Nähe von Elektrode Pz platziert wurde. Die genaue Anordnung der Elektroden ist Abbildung 1 zu entnehmen.

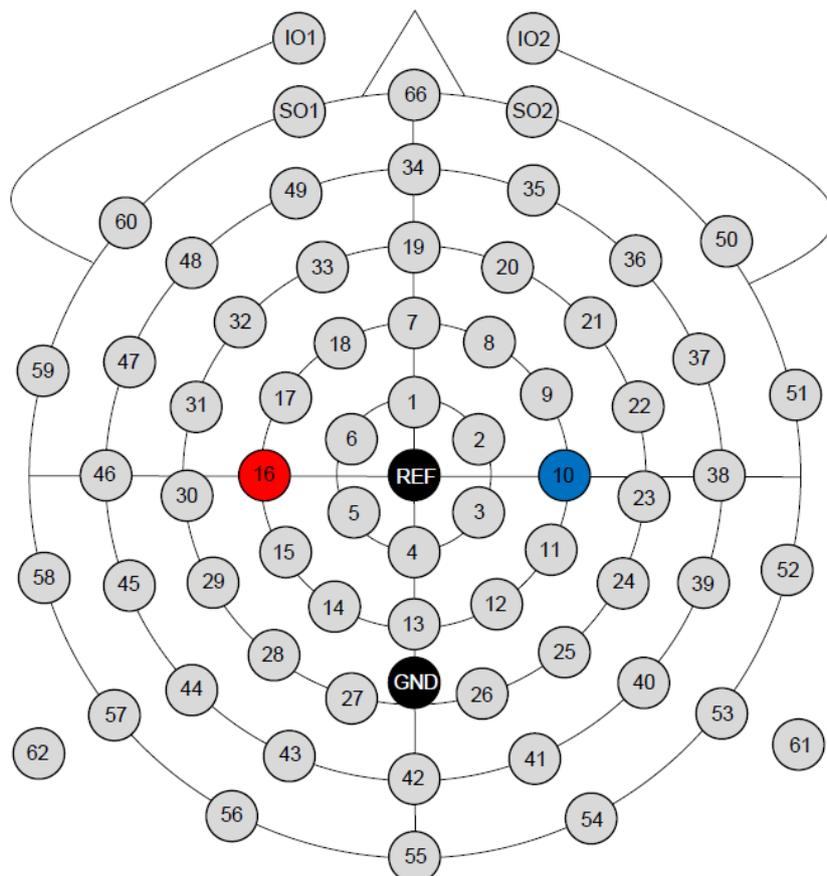


Abbildung 1: Schematische Darstellung des individuell angepassten erweiterten 67-Kanal-EEGs. Rot: Elektrode 16 $\hat{=}$ C3 im internationalen erweiterten 10-10-System, Blau: Elektrode 10 $\hat{=}$ C4 im internationalen erweiterten 10-10-System, REF = Reference / Cz, GND = Ground / Pz.

Um einen optimalen Sitz der EEG-Haube zu ermöglichen wurde der Kopfumfang mit einem Maßband über Nasion und Inion vermessen und anschließend eine EEG-Haube der passenden Größe gewählt (52, 54, 56, 58 oder 60 Zentimeter Kopfumfang). Außerdem wurde die Haube durch die Messung des Abstandes zwischen Nasion und Inion und den Abstand zwischen linkem und rechtem Tragus der Ohren anhand der zentral gelegenen Referenzelektrode am Kopf zentriert ausgerichtet. Um die zentrierte Lage der EEG-Haube während des Versuchsablaufs durchgängig sicherzustellen, wurde nach Ausrichtung an der Stirn eine abziehbare Markierung angebracht. Zur Optimierung der Elektrodenleitfähigkeit wurde die Kopfhaut zunächst mit chloridfreiem abrasivem Elektrolyt-Gel („ABRALYT 2000 – salzfrei & hypoallergen“, EasyCap GmbH, Deutschland) vorbereitet und die Elektroden anschließend mit EEG-Gel (One Step H+H Medizinprodukte GbR, Deutschland) aufgefüllt. Die angestrebte Elektrodenimpedanz der Referenzelektrode und der Grundelektrode lag bei ≤ 2 kOhm und die Impedanz der restlichen Elektroden bei ≤ 5 kOhm. Die Impedanzen wurden nach den einzelnen Versuchsteilen bei Bedarf verbessert.

3.5 Versuchsdurchführung

3.5.1 Platzierung der Spule über dem M1

Es erfolgte die TMS des M1 der linken Hemisphäre. Dieser Bereich wurde vor Beginn der Stimulationsprotokolle individuell aufgesucht. Hierzu stand die Versuchsleiterin hinter den jeweiligen sitzenden Proband:innen und positionierte das Zentrum der Spule per Hand über dem Vertex und richtete sie anschließend tangential am Schädel aus, bis die Spule auf der linken lateralen Schädelhälfte in einem 45°-Winkel zur Mittellinie des Schädels in Position gehalten wurde. Durch die Ausrichtung der Spule in posterior-lateraler Richtung erfolgte der Stromfluss von posterior nach anterior (siehe Abbildung 2). Die exakte Position wurde mithilfe der EMG festgelegt. Der Punkt, an dem ein maximales MEP im EMG registriert wurde, wurde bei den Proband:innen als Motorspot (Baseline) definiert und im Anschluss markiert.

Anschließend wurde die individuelle motorische Ruheschwelle (RMT, engl. Resting Motor Threshold) in Prozent der maximalen möglichen Stimulationsintensität von 100% der jeweiligen Proband:innen am entspannten Musculus interosseus dorsalis I der rechten Hand ermittelt. Die RMT wurde entsprechend der Maximum-Likelihood-Methode bestimmt. Dabei löste die RMT MEPs mit einer Amplitude von mindestens 50 μ V aus^{69,71}.

Hierzu wurde zur genaueren Bestimmung der RMT eine Software verwendet, das TMS Motor Threshold Assessment Tool (MTAT, Version 2.0)⁷². Tabelle 3 zeigt eine Übersicht über die bestimmte Baseline und RMT der Proband:innen.

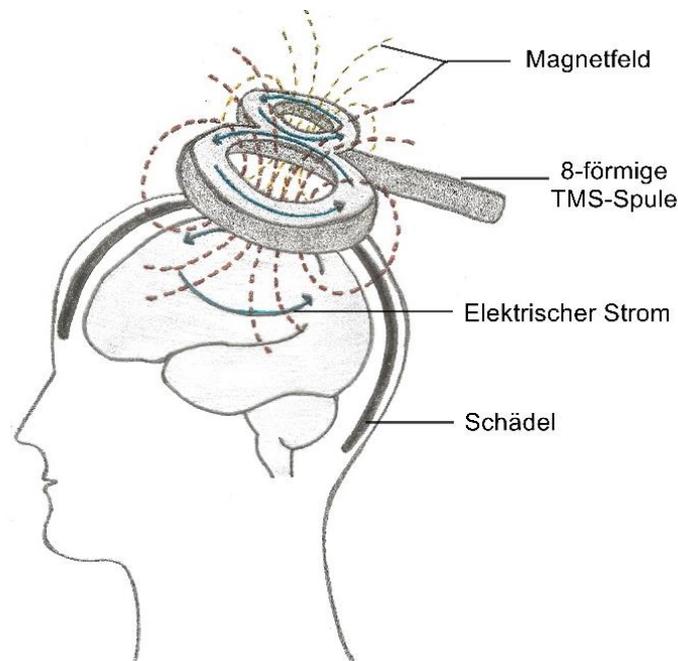


Abbildung 2: Vereinfachte Darstellung der TMS mit 8-förmiger-Magnetspule über dem linken primären Motorkortex.

Tabelle 3: Baseline und RMT der Stichprobe im Gruppenvergleich

Gruppe	Spezifische Phobie	Kontrollgruppe
Baseline	61.80 ± 11.32%	61.04 ± 12.03%
RMT	52.80 ± 9.08%	52.58 ± 10.11%

Baseline und RMT = Ruhemotorschwelle in der Gruppe der Spezifischen Phobie und der Kontrollgruppe im Vergleich

Während der Stimulationsprotokolle wurde die TMS-Spule von der Versuchsleiterin durch ein Stativ unterstützt in der markierten Position gehalten und es erfolgte eine Kontrolle der korrekten Stimulus-Applikation unter Sicht durch die zweite Person.

3.5.2 Stimulation M1 mit Doppelpulsprotokoll

Die TMS wurde durch einen MagproX100 (MagVenture GmbH, Deutschland) und eine statisch gekühlte acht-förmige Magnetspule (MCF-B65 Spule, MagVenture, Deutschland. Gewicht 1,5 kg, Maße: 172 x 92 x 53 mm; Innendurchmesser 35mm, Außendurchmesser 75mm) durchgeführt. Bei der acht-förmigen Spule wurden zwei magnetische Spulen kombiniert, sodass die dadurch induzierten elektrischen Magnetfelder so ein fokales Maximum direkt unter dem Spulenmittelpunkt haben. Die Stimulation erfolgte mittels Stimuli von biphasischer Wellenform.

Innerhalb des Stimulationsprotokolls des linken M1 wurden die drei TMS-Bedingungen durchlaufen mit einer Gesamtzahl von 152 Stimuli. Es erfolgte eine feste pseudo-randomisierte Reihenfolge der Stimuli, die auf zwei Einheiten á sechs Minuten verteilt und mit einer zwei-minütigen festen Pause dazwischen appliziert wurden.

Von den 152 Stimuli erfolgten davon insgesamt 52 als Einzelpulse mit einer Stimulationsintensität von 100% der RMT. Außerdem wurden die SICI und ICF als zwei Doppelpuls-Ereignisse untersucht. Es wurden jeweils 50 Doppelpulse SICI und 50 Doppelpulse ICF appliziert.

Die Untersuchung der SICI erfolgte durch zwei TMS-Pulse mit einem Interstimulusabstand von 3 ms. Für die ICF betrug der Abstand zwischen den beiden Pulsen 13 ms. Bei diesen beiden Doppelpuls-Ereignissen hatte der erste, konditionierte, Stimulus eine Intensität von 80% der RMT und der zweite Puls, der Teststimulus, eine Stärke von 120% der RMT.

Das Stimulationsprotokoll lief automatisch ab, sobald es eingestellt und gestartet wurde. Die Messung des EEGs und EMGs erfolgte durchgängig, auch während der automatischen Stimulationspause während des Protokolls.

3.6 Auswertung

3.6.1 Verarbeitung der EEG-Daten

Die EEG-Datensätze wurden offline per BrainVision Analyzer (Version 2.1, Brain Products, München, Deutschland) ausgewertet.

Es erfolgte eine automatische Vorverarbeitung der EEG-Daten inklusive Änderung der Sampling Rate auf 1000 Hz, Umbenennung der Elektroden nach den im internationalen erweiterten 10-10 System nahegelegensten Elektroden⁷⁰ und die Bildung einer neuen Referenzelektrode aus den umliegenden Elektroden.

Aus den während des Versuchs kontinuierlich aufgezeichneten EEG-Daten wurden Intervalle von 500 ms vor bis 500 ms nach dem jeweiligen TMS-Puls (Einzelpuls, SICI oder ICF) segmentiert. Die Abschnitte von -10 ms bis 20 ms nach einem abgegebenen TMS-Puls wurden interpoliert, um Artefakte in den EEG-Daten durch den abgegebenen TMS-Puls zu vermeiden.

Es erfolgte eine manuelle Sichtung von EEG-Abschnitten, in denen deutliche Artefakte durch Elektrodenartefakte, Bewegungen und starkes Augenblinzeln auftraten (engl. Artefact Rejection). Diese Abschnitte wurden von der weiteren Analyse ausgeschlossen. Anschließend wurde eine semi-automatische Unabhängigkeitsanalyse (ICA, engl. Independent Component Analysis) durchgeführt, um Artefakte durch Augenbewegungen und Blinzeln aus den Daten zu entfernen^{34,73}.

Zuletzt wurde ein Bandsperrfilter (engl. Notch-Filter) angewendet, um elektrische Schwingungen im Bereich von 50Hz, die durch Wechselstrom aus der Steckdose verursacht werden, herauszufiltern. Nach jedem Verarbeitungsschritt erfolgte eine automatische Basislinienkorrektur (engl. Baseline Correction). Als Baseline wurde dazu das Zeitfenster von -110 ms bis -10 ms vor dem TMS-Stimulus gewählt. Abschließend wurden Durchschnittswerte (engl. Grand Averages) über alle Segmente in jeder Bedingung für beide Gruppen gebildet.

3.6.2 Zielelektroden der TMS-evozierten N100

Die Zielelektrode (EOI, engl. Electrode Of Interest) für die Amplitude der N100-Komponente des linken Motorkortex war die Elektrode C3 (nach internationalem 10-10 System), da sich der Bereich um diese Elektrode in anderen Studien bereits als wahrscheinlichste Repräsentation des linken M1 der Handregion mit der höchsten N100-Amplitude zeigte^{74,75,76}.

Da die Amplitude der N100 mithilfe der Elektrode C3 ipsilateral untersucht wurde, erfolgte zusätzlich der Einschluss der Elektrode C4 als Zielelektrode der kontralateralen Hemisphäre (siehe Tabelle 5). Dies ermöglichte die Untersuchung einer eventuellen Lateralisierung.

Die Bestimmung der TMS-evozierten N100 erfolgte durch den höchsten negativen Ausschlag (engl. Peak) im Zeitfenster 80 - 140 ms nach appliziertem TMS-Puls.

Der Peak wurde semi-automatisch zunächst ausgelesen (Peak Detection), manuell überprüft und anschließend exportiert. Die Sichtprobe wurde durchgeführt, um sicherzugehen, dass es nur einen eindeutigen, negativen Peak zwischen 80 und 140 ms beim jeweiligen Datensatz gab. Die N100 konnte bei allen Proband:innen ermittelt werden.

Zusätzlich wurden die N100-Amplituden und -Latenzen exportiert. Der Export der Amplitude erfolgte als Mittel der Werte im Zeitraum von ± 10 ms um den Peak der N100. Die Latenz wurde als die Zeit gewählt zwischen dem Stimulus der TMS und des N100-Peaks. Abschließend wurde über alle Elektroden Grand Averages der N100 in den drei verschiedenen Bedingungen für beide zu vergleichenden Gruppen gebildet.

3.6.3 Statistische Datenanalyse

Die statistische Auswertung der gesamten Daten erfolgte mittels IBM SPSS Statistics (Version 27, SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

Die Untersuchung der Unterschiede der Gruppen bezogen auf die deskriptiven Parameter Intelligenz, Baseline und RMT erfolgte bei vorliegender Normalverteilung durch ungepaarte *t*-Tests. Die Parameter Geschlecht, Alter und depressive Symptomatik (gemessen anhand des Rohwertes im HAMD) waren nicht normalverteilt, weshalb ein Mann-Whitney-U-Test zur Untersuchung der Gruppenunterschiede durchgeführt wurde.

Zur Analyse der EOI wurde eine 5 x 1 Varianzanalyse mit Messwiederholung (ANOVA, engl. Repeated-Measure Analysis Of Variance) mit dem Innersubjektfaktor ELEKTRODE (C3, CP3, C5, CP5 und CP1) bei der Kontrollgruppe in der Bedingung Einzelpuls durchgeführt. Die Daten waren gemäß dem Kolmogorov-Smirnov Test normalverteilt ($p > .05$). Interaktionen wurden per Bonferroni–Holm korrigierten post-hoc Tests betrachtet.

Zur Auswertung der N100-Amplitude je nach TMS-Bedingung und Gruppe wurde eine 3 x 2 x 2 ANOVA mit Messwiederholung mit den Innersubjektfaktoren BEDINGUNG (Einzelpuls, SICI und ICF) und HEMISPHERE (links und rechts) und dem Zwischensubjektfaktor GRUPPE (Spezifische Phobie und Kontrollgruppe) durchgeführt.

Außerdem erfolgte zur weitergehenden Untersuchung der Doppelpulsparadigmen im Vergleich zu Einzelpulsen eine Normierung der SICI- und ICF-Werte relativ zur Einzelpuls-Amplitude in Prozent durch Bildung von vier neuen Variablen: (ICF-Einzelpuls)/Einzelpuls und (SICI-Einzelpuls)/Einzelpuls, jeweils für die Elektrode C3 (linke Hemisphäre) und C4 (rechte Hemisphäre). Anschließend wurden sowohl für SICI, als auch für ICF 2 x 2 ANOVAs mit Messwiederholung gerechnet mit den Innersubjektfaktoren HEMISPHERE (links und rechts) und dem Zwischensubjektfaktor GRUPPE (Spezifische Phobie und Kontrollgruppe). Die Daten waren gemäß dem Kolmogorov-Smirnov Test normalverteilt ($p > .05$).

Aufgrund der vorliegenden Normalverteilung der Daten wurden post-hoc *t*-Tests für unabhängige Stichproben verwendet. Interaktionen wurden post-hoc per einfaktorieller ANOVA und Bonferroni–Holm korrigierten *t*-Tests nachverfolgt.

Die N100-Latenz wurde mittels einer 3 x 2 ANOVA mit Messwiederholung mit dem Innersubjektfaktor BEDINGUNG (Einzelpuls, SICI und ICF) und dem Zwischensubjektfaktor GRUPPE (Spezifische Phobie oder Kontrollgruppe) analysiert.

Für alle Tests gilt, dass bei Verletzung der Voraussetzung der Sphärizität ($p < .05$) eine Greenhouse-Geisser Korrektur der Freiheitsgrade vorgenommen wurde. Die abhängige Variable war die Amplitude der TMS-evozierten N100. Für alle Tests galt ein Signifikanzniveau von $p < .05$.

4. Ergebnisse

4.1 Daten der Stichprobe

Zur Auswertung der Ergebnisse wurden die EEG-Datensätze von 45 Proband:innen im Alter zwischen 18 und 25 Jahren verwendet, davon 20 in der Gruppe der Spezifischen Phobien sowie 25 in der Kontrollgruppe. Die detaillierten Daten der Stichprobe sind dem Abschnitt 3.3 und der Tabelle 2 zu entnehmen.

Die Gruppen unterschieden sich untereinander weder hinsichtlich ihrer Geschlechterverteilung, noch im Alter, den IQ-Werten im CFT-20 Intelligenztest oder der Rohwerte im HAMD signifikant. Auch in Bezug auf die TMS-Parameter Baseline und RMT gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen den Vergleichsgruppen.

4.2 Zielelektrodenbestimmung: Analyse der Electrode of Interest

Zur Analyse der EOI wurden die N100-Amplituden der Elektroden C3, CP3, C5, CP5 und CP1 (siehe Abbildung 3) in der Kontrollgruppe in der Kontrollbedingung Einzelpuls untersucht. An der Elektrode C3 fand sich im Schnitt die höchste Amplitude der N100-Komponente (siehe Tabelle 4). Post-hoc wurden daher die N100-Amplituden der Elektrode C3 mit den Amplituden der umliegenden Elektroden verglichen. Es bestand nur ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der N100-Amplitude der Elektrode C3 und der Elektrode CP1 ($t(24) = -5.628$, $p < .001$). Die N100-Amplituden der Elektroden CP3, C5 und CP5 unterschieden sich nicht signifikant von der Amplitude der Elektrode C3 (CP3: $t(24) = -1.667$, $p = .33$; C5: $t(24) = -1.225$, $p = .33$; CP5: $t(24) = -1.596$, $p = .33$).

Obwohl sich in der statistischen Analyse in unseren Daten kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der N100-Amplitude der Elektrode C3 und allen umliegenden Elektroden fand, wurde die Elektrode C3 als EOI verwendet, da sie die höchste Amplitude der N100-Komponente in dieser Region zeigte. Dies ist zudem konform mit anderen Studien^{74,75,76}, die auch die Elektrode C3 als EOI zur besten Repräsentation des linken M1 der Handregion verwenden.

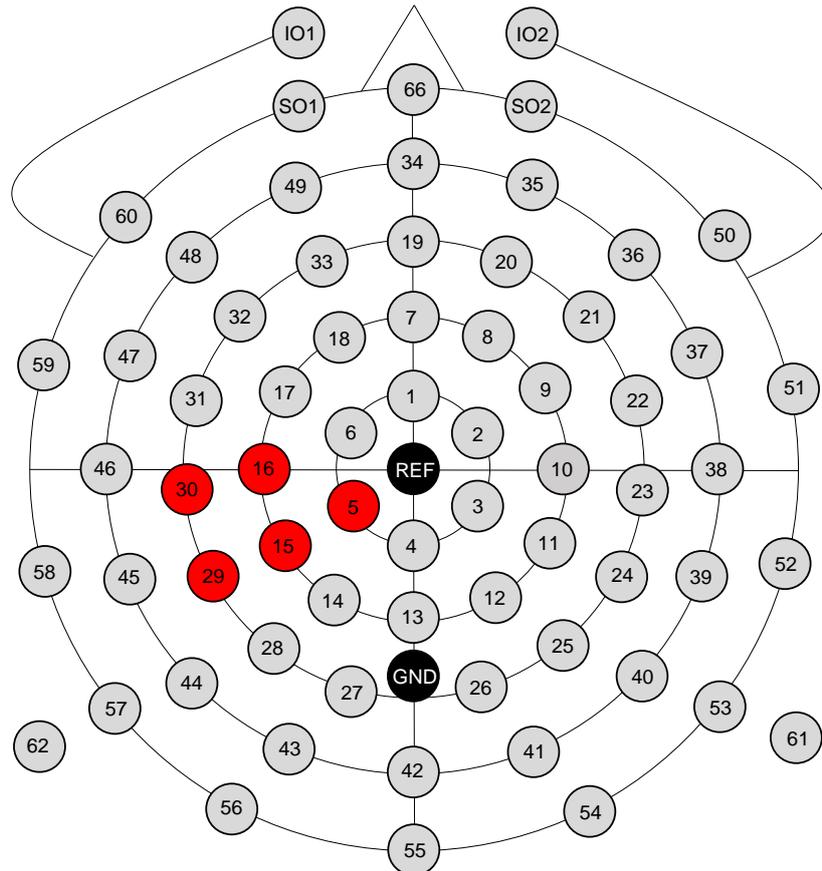


Abbildung 3: Schematische Darstellung des individuell angepassten erweiterten 67-Kanal-EEGs zur Übersicht der Elektroden zur EOI-Analyse. Rot hinterlegt: Elektroden der EOI-Analyse. Bezeichnung nach individuell angepasstem EEG-System und erweitertem internationalen 10-10 System: Elektrode 16 \triangleq C3, Elektrode 15 \triangleq CP3, Elektrode 30 \triangleq C5, Elektrode 29 \triangleq CP5, Elektrode 5 \triangleq CP1. REF = Reference, GND = Ground.

Tabelle 4: N100-Amplitude der EOI-Analyse

Elektrode	mean	SD
C3	-5.63	7.00
CP3	-4.69	7.47
C5	-5.00	5.75
CP5	-4.61	6.68
CP1	-0.74	3.92

N100-Amplitude in Mikrovolt der Elektroden zur EOI-Analyse in der Bedingung Einzelpuls. Mean = Durchschnittswert, SD = Standard Deviation (Standardabweichung).

4.3 Topografie und Verlauf des TMS-evozierten Potenzials

Die N100, gemessen im Zeitraum von 80 – 140 ms nach dem TMS-Puls, konnte bei allen Proband:innen ermittelt werden. Die zugehörige topographische Darstellung der N100 in beiden Gruppen ist in den Abbildungen 4 bis 6 abgebildet. Dargestellt ist eine Aufsicht auf den Kopf, die Nase zeigt nach oben. Die Region um Elektrode C3 als EOI ist rot umkreist.

Die Topografie stellt die Aktivität im Kortex im Zeitraum von 80 - 140 ms dar und zeigt eine Positivität (in Rot dargestellt) linksbetont frontopolar und im späten Verlauf eine weitere Positivität zentral. Zudem zeigt sie eine Negativität (in Blau dargestellt) ipsilateral zentro-parietal, welche sich im Verlauf auch nach kontralateral ausbreitet.

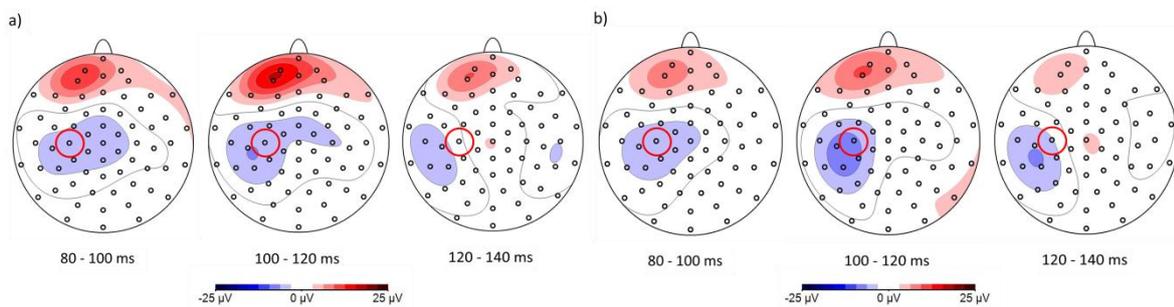


Abbildung 4: Topografische Karte kortikaler Aktivität 80–140 ms nach TMS-Einzelpuls-Stimulation an Elektrode C3. a) Gruppe der Spezifischen Phobien, b) Kontrollgruppe

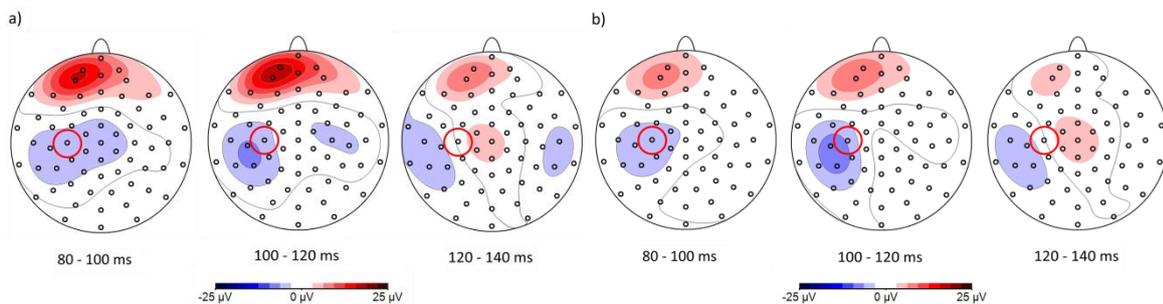


Abbildung 5: Topografische Karte kortikaler Aktivität 80–140 ms nach TMS-SICI Stimulation an Elektrode C3. a) Gruppe der Spezifischen Phobien, b) Kontrollgruppe

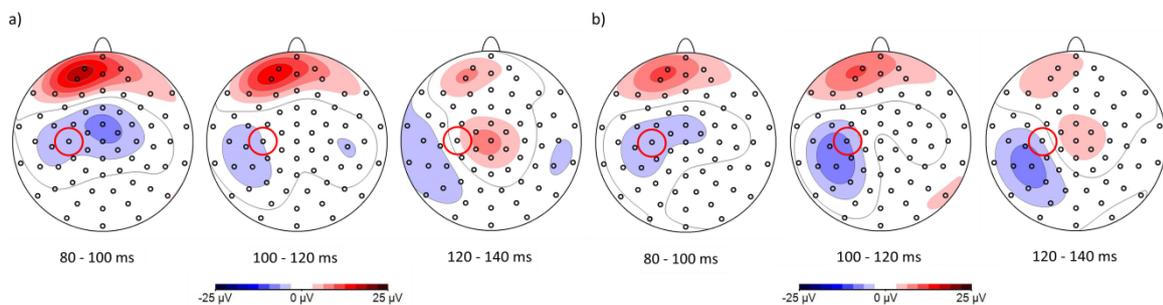


Abbildung 6: Topografische Karte kortikaler Aktivität 80–140 ms nach TMS-ICF an Elektrode C3. a) Gruppe der Spezifischen Phobien, b) Kontrollgruppe

In Abbildung 7 ist der zeitliche Verlauf des TMS-evozierten Potenzials in Form des Grand Averages der N100-Amplitude an der EOI in beiden Vergleichsgruppen -50 bis 250 ms nach TMS-Stimulus dargestellt. Der Zeitraum von 80 – 140 ms nach dem TMS-Puls zur Festlegung der N100 wurde hellgrau hinterlegt. Der graue Balken stellt den Zeitraum von 10 ms vor bis 20 ms nach TMS-Stimulus dar, welcher als Artefakt interpoliert wurde.

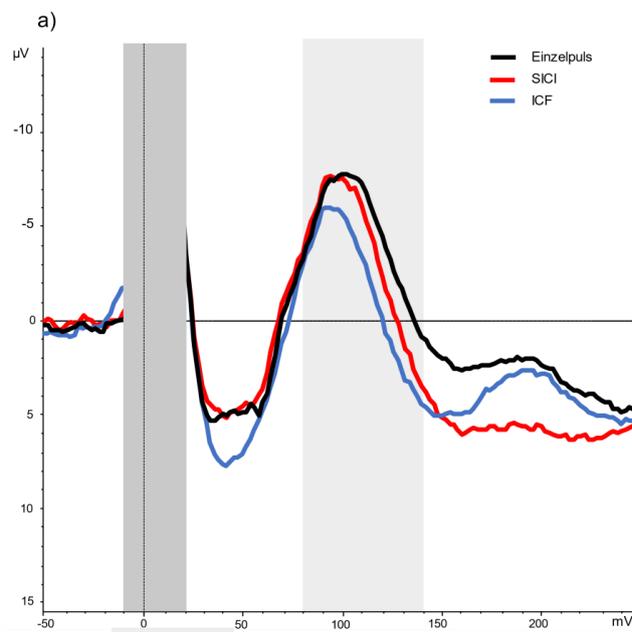
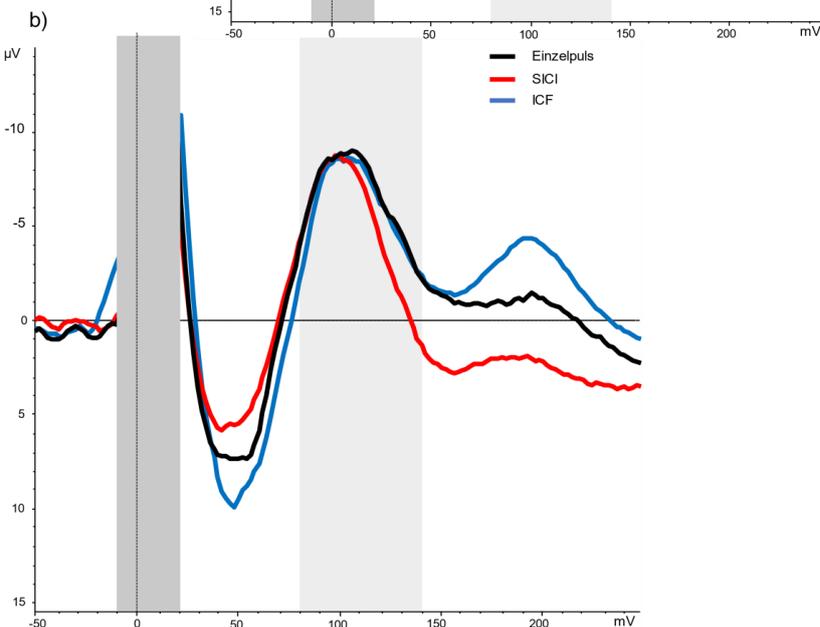


Abbildung 7: Zeitlicher Verlauf des TMS-evozierten Potenzials im Zeitraum von -50 bis 250 ms nach TMS-Stimulus. Darstellung des Grand Average der N100-Amplitude an Elektrode C3. Schwarz: Einzelpuls, Rot: SICI, Blau: ICF, Grauer Balken: Interpolationszeitraum, Hellgrau hinterlegt: Zeitraum von 80 – 140 ms nach TMS-Puls zur Festlegung der N100.

a) Gruppe der Spezifischen Phobien, b) Kontrollgruppe



Die Abbildungen 8 bis 10 zeigen den Vergleich der N100-Amplituden der linken Hemisphäre (repräsentiert durch Elektrode C3) und der rechten Hemisphäre (repräsentiert durch Elektrode C4) in allen drei untersuchten TMS-Bedingungen anhand der Grand Averages im zeitlichen Verlauf des TMS-evozierten Potenzials in beiden Gruppe im Zeitraum -100 bis 400 ms nach TMS-Stimulus. Auch hier wurde der Interpolationszeitraum von 10 ms vor bis 20 ms nach TMS-Stimulus in Form eines grauen Balkens dargestellt.

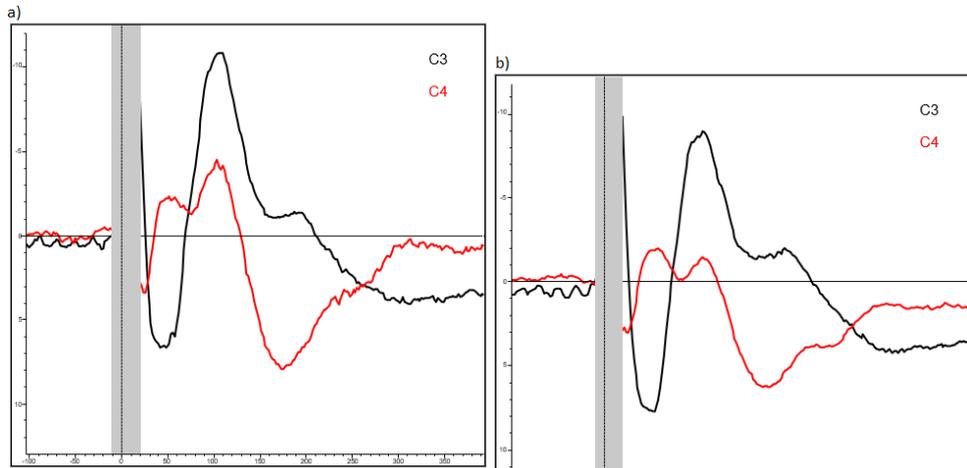


Abbildung 8: Zeitlicher Verlauf des TMS-evozierten Potenzials im Zeitraum von -100 bis 400 ms nach Stimulation per **Einzelpuls**. Darstellung der Grand Averages der N100-Amplituden an Elektrode C3 und C4. Schwarz: Elektrode C3, Rot: Elektrode C4, Grauer Balken: Interpolationszeitraum, a) Gruppe der Spezifischen Phobien, b) Kontrollgruppe

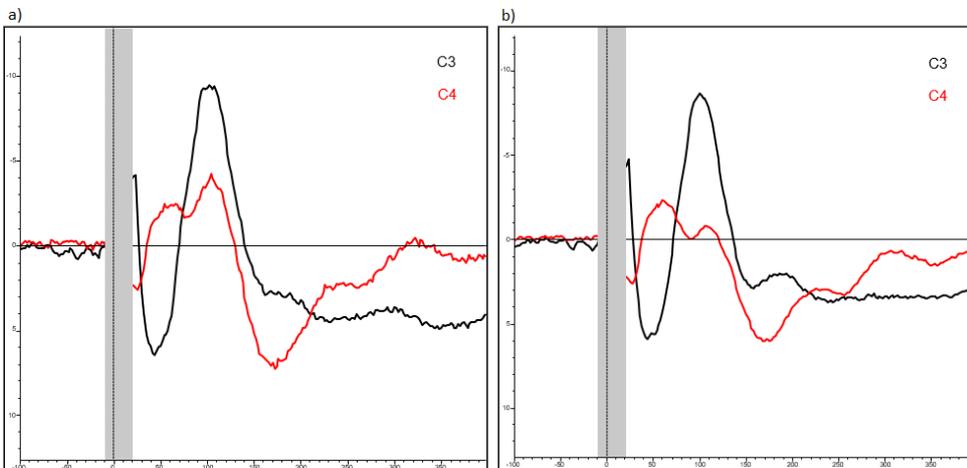


Abbildung 9: Zeitlicher Verlauf des TMS-evozierten Potenzials im Zeitraum von -100 bis 400 ms nach **SICI**-Stimulation. Darstellung der Grand Averages der N100-Amplituden an Elektrode C3 und C4. Schwarz: Elektrode C3, Rot: Elektrode C4, Grauer Balken: Interpolationszeitraum, a) Gruppe der Spezifischen Phobien, b) Kontrollgruppe

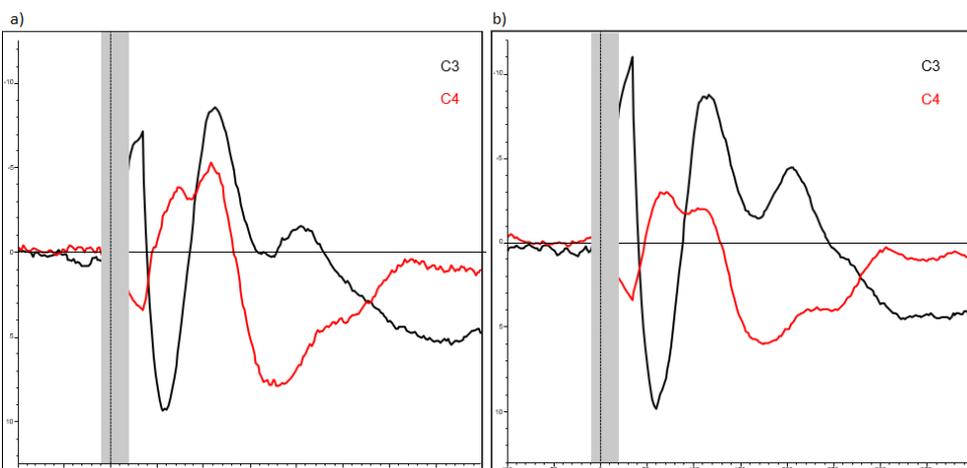


Abbildung 10: Zeitlicher Verlauf des TMS-evozierten Potenzials im Zeitraum von -100 bis 400 ms nach **ICF**-Stimulation. Darstellung der Grand Averages der N100-Amplituden an Elektrode C3 und C4. Schwarz: Elektrode C3, Rot: Elektrode C4, Grauer Balken: Interpolationszeitraum. a) Gruppe der Spezifischen Phobien, b) Kontrollgruppe

4.3.1 Amplitude der N100

Die Amplitude der N100 als Hauptzielgröße im EEG war in der linken Hirnhemisphäre (repräsentiert durch Elektrode C3) in beiden Gruppen und in allen drei Bedingungen deskriptiv höher als in der rechten Hemisphäre (repräsentiert durch C4). Eine Übersicht über alle Amplituden sind der Tabelle 5 zu entnehmen.

Tabelle 5: Amplitude der N100

Hemisphäre	Gruppe	Bedingung	mean	SD	n
links	Kontrollgruppe	Einzel puls	-9.79	6.82	25
		SICI	-8.94	6.00	25
		ICF	-9.13	7.74	25
	Spezifische Phobie	Einzel puls	-8.32	5.01	20
		SICI	-7.63	4.55	20
		ICF	-6.56	4.39	20
rechts	Kontrollgruppe	Einzel puls	-0.96	3.29	25
		SICI	-0.57	3.34	25
		ICF	-1.10	3.32	25
	Spezifische Phobie	Einzel puls	-2.89	4.14	20
		SICI	-2.71	5.71	20
		ICF	-3.77	5.49	20

Deskriptive Statistik der N100-Amplitude nach M1-Stimulation in Mikrovolt nach Hemisphäre, Gruppe und Bedingung. Mean = Durchschnittswert, SD = Standard Deviation (Standardabweichung).

4.3.2 Latenz der N100

Tabelle 6 zeigt die deskriptiven Werte der N100-Latenz in beiden untersuchten Gruppen in den drei TMS-Bedingungen.

In der statistischen Analyse fand sich keine Interaktion zwischen der Bedingung und der Gruppe (BEDINGUNG x GRUPPE: $F(2, 86) = 2.76, p = .069$, partielles $\eta^2 = .06$). Außerdem bestanden auch weder in der Gruppe (GRUPPE: $F(1, 43) = 0.06, p = .82$, partielles $\eta^2 = .001$), noch in der Bedingung (BEDINGUNG: $F(2, 86) = 1.77, p = .178$, partielles $\eta^2 = .04$) ein signifikanter Haupteffekt der N100-Latenz.

Tabelle 6: Latenz der N100

Bedingung	Spezifische Phobie (n=20)	Kontrollgruppe (n=25)
Einzel puls	100 ± 11.85	101 ± 13.42
SICI	100 ± 11.34	98 ± 8.88
ICF	97 ± 10.90	101 ± 10.88

N100-peak-Latenz in Millisekunden (mean ± SD), mean = Durchschnittswert, SD = Standard Deviation (Standardabweichung)

4.4 Interaktion zwischen Gruppe, Hemisphäre und TMS-Bedingung

In der ANOVA mit Messwiederholung zur Untersuchung der N100-Amplitude auf einen möglichen Effekt zwischen der untersuchten Gruppe, der Bedingung im TMS-Puls und der Hirnhemisphäre fand sich keine signifikante Dreifachinteraktion (BEDINGUNG x HEMISPHERE x GRUPPE: $F(2, 86) = 1.16, p = .32$, partielles $\eta^2 = .03$).

Die Höhe der N100-Amplitude in der Gruppe der Spezifischen Phobien war auf der Stimulationsseite (linke Hemisphäre) deskriptiv niedriger als in der Kontrollgruppe (Spezifische Phobie: $-7.5 \pm 1.2 \mu V$, Kontrollgruppe: $-9.3 \pm 1.1 \mu V$). Auf der kontralateralen (=rechten) Hemisphäre war das Gegenteil der Fall (Spezifische Phobie: $-3.1 \pm 0.9 \mu V$, Kontrollgruppe: $-0.9 \pm 0.8 \mu V$).

In der ANOVA mit Messwiederholung zur Untersuchung einer Korrelation dieses deskriptiven Ergebnisses zwischen der jeweiligen Hemisphärenseite und der untersuchten Gruppe fand sich hier eine signifikante Interaktion (HEMISPHERE x GRUPPE: $F(1,43) = 4.47, p = .04$, partielles $\eta^2 = .09$).

In der Nachverfolgung der gefundenen Interaktion per *t*-Tests für unabhängige Stichproben fand sich in der linken Hemisphäre (ipsilateral zur Stimulation) zwar kein signifikanter Unterschied der beiden Gruppen, allerdings zeigte sich ein Trend hin zu kleineren

N100-Amplituden in der Gruppe der Spezifischen Phobien im Vergleich zur Kontrollgruppe ($t(39,25) = 1.51$, einseitiges $p = .07$, zweiseitiges $p = .1$, $d = 0.42$).

In der Nachverfolgung im t -Test zeigten sich während der Stimulation der linken Seite dagegen auf der kontralateralen Hemisphärenseite signifikant höhere N100-Amplituden bei den Proband:innen mit Spezifischer Phobie als in der Kontrollgruppe ($t(44) = -2.09$, einseitiges $p = .02$, zweiseitiges $p = .04$, $d = -0.62$).

Über beide untersuchten Gruppen hinweg bestanden auf der Stimulationsseite (linke Hemisphäre) allerdings höhere N100-Amplituden als auf der kontralateralen Seite (rechte Hemisphäre). Es zeigte sich ein signifikanter Haupteffekt der Hemisphäre (HEMISPHERE: $F(1,43) = 45.08$, $p < .01$, partielles $\eta^2 = .51$). Abbildung 11 verdeutlicht eine Übersicht über die gefundenen Amplituden beider Gruppen in beiden Hemisphärenseiten.

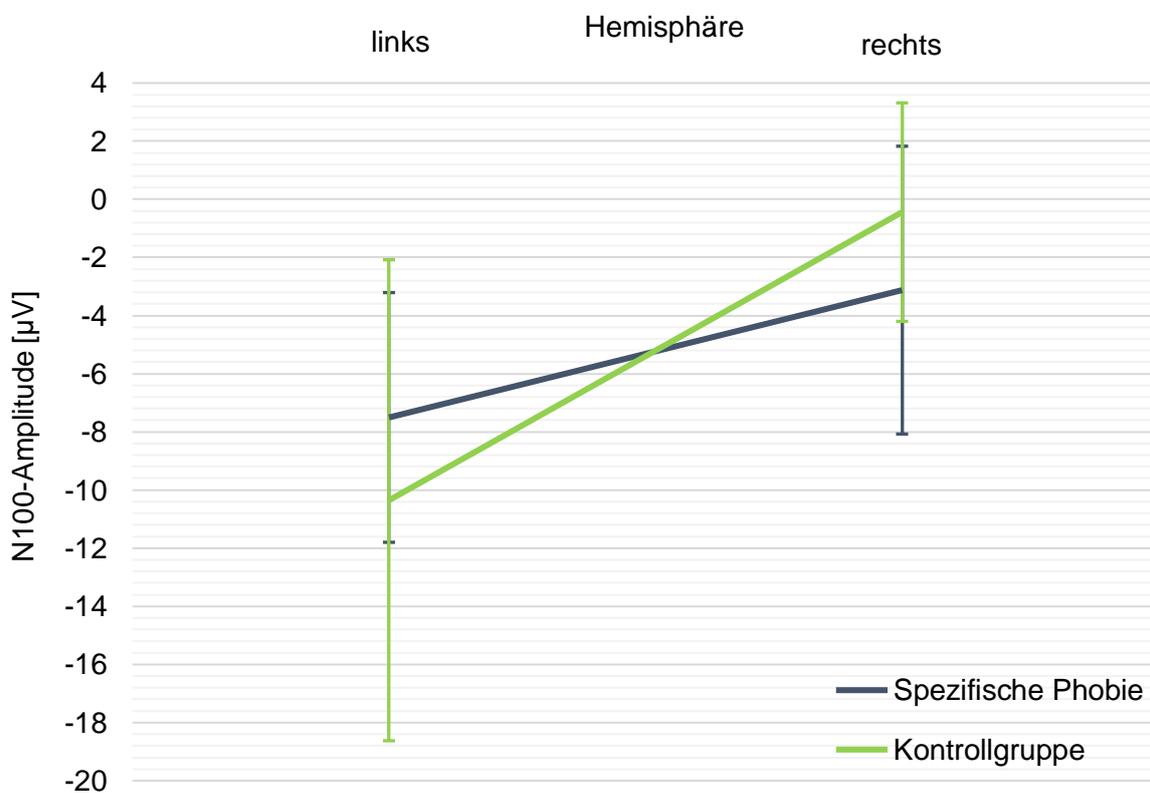


Abbildung 11: Höhe der N100-Amplitude \pm Standardabweichung nach linksseitiger M1-Stimulation in Mikrovolt in linker (ipsilateral) und rechter (kontralateral) Hemisphäre in beiden Gruppen. Blau = Gruppe der Spezifischen Phobien, Grün = Kontrollgruppe.

Nach durchgeführter Normierung der N100-Amplitudenwerte des Doppelpulsparadigmas SICI in Prozent relativ zum Einzelpuls bestand eine signifikante Interaktion der Hemisphärenseite mit der untersuchten Gruppe (HEMISPHERE x GRUPPE: $F(1, 43) = .54, p = .015$, partielles $\eta^2 = .01$). Die Gruppe der Spezifischen Phobien zeigte hierbei nach Normierung zum Einzelpuls bei SICI-Stimulation niedrigere prozentuale Amplituden der N100 als in der Kontrollgruppe.

Außerdem bestand nach der Normierung der Amplitudenwerte zum Einzelpuls auch ein signifikanter Haupteffekt der Gruppe bei Betrachtung des Doppelpulsparadigmas SICI (GRUPPE: $F(1, 43) = 5.03, p = .03$, partielles $\eta^2 = .11$).

Die Nachverfolgung der Interaktion per *t*-Test für ungepaarte Stichproben zeigt, dass die Gruppen sich in der Bedingung SICI auf der rechten Hemisphäre unterscheiden ($t(43) = -1.57$, einseitiges $p = .06$, zweiseitiges $p = .12$, $d = -.47$).

Für das Doppelpulsparadigma ICF zeigte sich nach Normierung der N100-Amplitudenwerte in Prozent relativ zum Einzelpuls keine signifikante Interaktion (HEMISPHERE x GRUPPE: $F(1, 43) = .62, p = .44$, partielles $\eta^2 = .01$).

Außerdem konnte eine signifikante Interaktion zwischen den drei TMS-Bedingungen und der jeweiligen Hemisphärenseite gefunden werden (BEDINGUNG x HEMISPHERE: $F(2, 86) = 3.29, p = .04$, partielles $\eta^2 = .07$). Auf der Seite der Stimulation, der linken Hemisphäre, bestanden deskriptiv die höchsten N100-Amplituden in der Bedingung Einzelpuls, gefolgt von der Bedingung SICI und ICF (Einzelpuls: $-9.1 \pm -0.9 \mu\text{V}$, SICI: $-8.3 \pm 0.8 \mu\text{V}$, ICF: $-7.8 \pm 1.0 \mu\text{V}$, siehe Abbildung 12).

In der statistischen Nachverfolgung dieser Interaktion per einfaktorieller ANOVA zeigte sich in der linken Hemisphäre kein signifikanter Unterschied zwischen den Bedingungen Einzelpuls, SICI und ICF ($F(1, 43) = 1.15, p = .29$, partielles $\eta^2 = .03$). Der Unterschied bleibt demnach rein deskriptiv.

In der zur Stimulationsseite kontralateralen, rechten, Hemisphäre zeigten sich deskriptiv in der Bedingung ICF die höchsten Amplituden, gefolgt von der Bedingung Einzelpuls und SICI (Einzelpuls: $-1.9 \pm 0.6 \mu\text{V}$, SICI: $-1.6 \pm 0.7 \mu\text{V}$, ICF: $-2.4 \pm 0.7 \mu\text{V}$, siehe Abbildung 12).

Statistisch nachverfolgt per einfaktorieller ANOVA, zeigt sich auf der rechten Hemisphäre bei der Untersuchung der N100-Amplituden in den drei untersuchten TMS-Bedingungen auch hier kein signifikanter Unterschied ($F(1, 43) = 3.47, p = .07$, partielles $\eta^2 = .08$), sodass auch dieser rein deskriptiv bleibt.

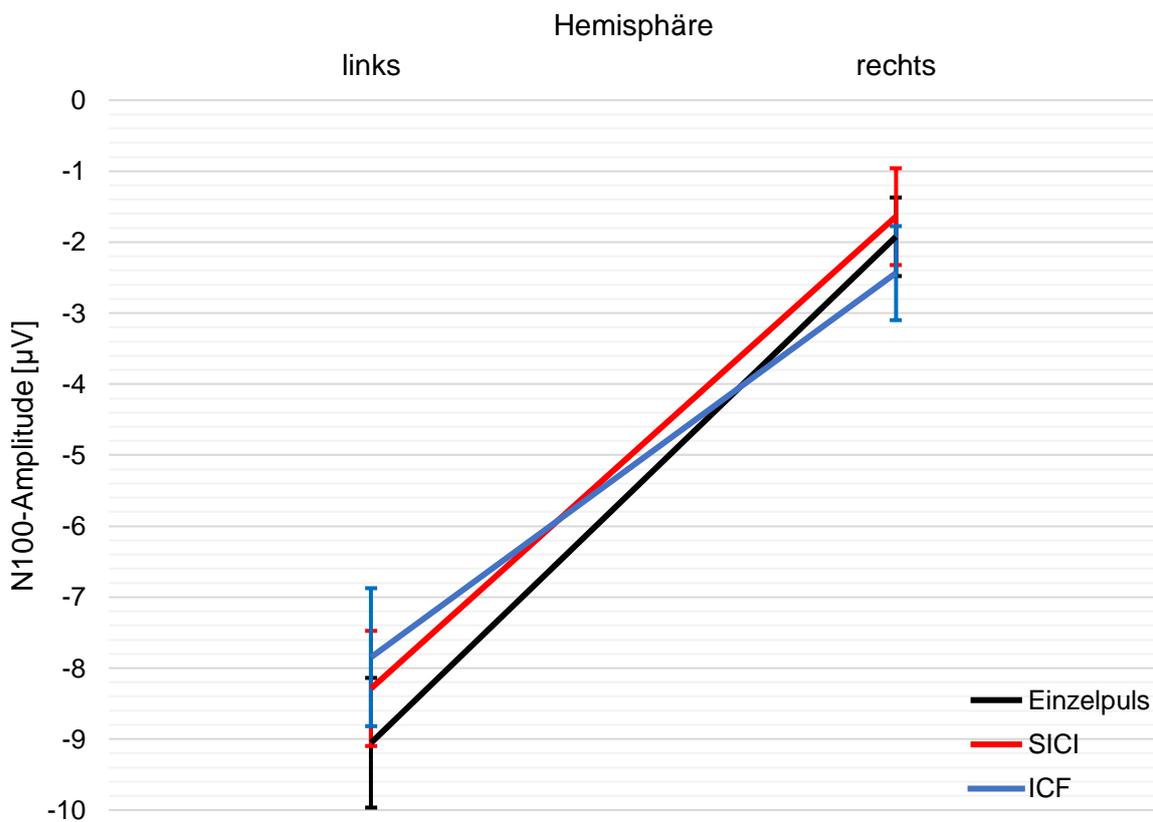


Abbildung 12: Höhe der N100-Amplitude \pm Standardabweichung nach linksseitiger M1-Stimulation in Mikrovolt in linker und rechter Hemisphäre in den drei TMS-Bedingungen. Einzelpuls (schwarz), SICI (rot) und ICF (blau).

5. Diskussion

Diese Studie untersuchte, nach aktuellem Stand der Forschung, zum ersten Mal einen möglichen Biomarker für intrakortikale Inhibition im primären Motorkortex bei jungen Erwachsenen mit Spezifischer Phobie.

In beiden untersuchten Gruppen fanden sich auf der Stimulationsseite signifikant höhere N100-Amplituden als auf der kontralateralen Seite.

Es zeigten sich auf der Stimulationsseite im M1 deskriptiv niedrigere TMS-evozierte N100-Amplituden in der Gruppe der Spezifischen Phobien als in der Kontrollgruppe. Diese Beobachtung war statistisch nicht signifikant, es zeigte sich jedoch ein Trend hin zu kleineren Amplituden bei Spezifischen Phobien.

Nach Normierung der N100-Amplitudenwerte der Doppelpulsparadigmen in Prozent relativ zum Einzelpuls bestanden in der Bedingung SICI in der Kontrollgruppe höhere prozentuale N100-Amplituden als bei den Spezifischen Phobien und die Gruppen unterscheiden sich auf der rechten Hemisphäre signifikant.

Auf der kontralateralen, rechten Seite bestanden dagegen während der Stimulation der linken Hemisphärenseite signifikant höhere N100-Amplituden bei den Proband:innen mit Spezifischer Phobie als in der Kontrollgruppe.

Die deskriptiv höchsten N100-Amplituden zeigten sich auf der Seite der Stimulation in der Bedingung Einzelpuls, gefolgt von den Bedingungen SICI und ICF. Im Gegenteil dazu bestanden die höchsten Amplituden in der zur Stimulation kontralateralen Seite in der Bedingung ICF, gefolgt von der Bedingung Einzelpuls und SICI deskriptiv.

5.1 TMS-evozierte N100

5.1.1 Topografie der N100

Dass sich in diesen Daten auf der stimulierten Seite in beiden Gruppen signifikant höhere N100-Amplituden zeigten als auf der Gegenseite, stimmt mit den vorhandenen Daten zu TEPs überein. Das Maximum der TMS-evozierten N100 wird in anderen Studien ipsilateral über der Stimulationsseite beschrieben^{54,77}.

In der topografischen Karte (siehe Abschnitt 4.3) der Daten zeigte sich ein lateralisiertes Maximum ipsilateral an der Stimulationsseite in beiden Gruppen und allen TMS-Bedingungen. Diese ipsilaterale Topografie an der Seite der Stimulation spricht für den

Nachweis der TEP N100 und gegen ein lediglich peripher evoziertes Potenzial⁷⁸, zum Beispiel durch akustisch evozierte Potenziale (AEP, engl. Acoustically Evoked Potential).

5.1.2 Amplitude der N100 über M1

Neben der beschriebenen rein deskriptiven Abnahme der Amplituden bei Betrachtung der absoluten N100-Werte konnten darüber hinaus nach Normierung der N100-Amplitudenwerte von SICI und ICF in Prozent relativ zum Einzelpuls in der Bedingung SICI in der Gruppe der Spezifischen Phobien signifikant niedrigere prozentuale N100-Amplituden als bei der Kontrollgruppe nachgewiesen werden.

In einer bereits erfolgten Auswertung der identischen Proband:innen dieser Studiendaten konnte ebenfalls eine signifikante Verminderung der N100-Amplitude bei spezifischen Phobien infolge einer TMS über dem DLPFC (siehe Allgemeiner Versuchsaufbau 3.4.1), parallel zu den Ergebnissen unserer Daten, nachgewiesen werden⁷⁹. Da, wie eingangs bereits erwähnt, die N100 als Parameter von intrakortikaler Inhibition vermutlich die GABA_B-Rezeptor Reaktivität widerspiegelt^{41,53} wurde das Ergebnis der Auswertung von den Autor:innen somit als Hinweis auf eine bei spezifischen Phobien GABA_B-vermittelte verringerte lokale Inhibition im DLPFC im Sinne eines GABA-Defizites gedeutet. In Hinblick auf ähnliche Ergebnisse der aktuellen Auswertung lässt sich somit dieselbe Schlussfolgerung ziehen in Bezug auf den Motorkortex.

Auch bei depressiven Proband:innen konnte eine signifikante Veränderung der TMS-evozierten N100-Amplitude im DLPFC nachgewiesen werden⁸⁰. Hier zeigte sich allerdings im Gegensatz zu den verringerten Amplituden bei spezifischen Phobien eine erhöhte Amplitude der N100 bei Depression, welche mit dessen depressiver Symptomlast korrelierte. Dies wird von den Autor:innen ebenfalls mit einer GABA_B-vermittelten kortikalen Inhibition in Verbindung gebracht.

Leichte Unterschiede der Ergebnisse im Sinne einer rein deskriptiven Veränderung der N100 im M1 und signifikanten Veränderungen lediglich bei relativer SICI im Vergleich zu signifikanten Veränderungen im DLPFC lassen vermuten, dass die Auswirkungen von spezifischen Phobien und anderen neuropsychiatrischen Erkrankungen über verschiedenen Kortexarealen unterschiedliche Auswirkungen auf die N100 haben könnten. Ein Grund für diesen Unterschied könnte darin liegen, dass M1 verantwortlich ist für die Initiation willkürlicher Bewegungen und somit die Bewegungsplanung übernimmt. Der DLPFC dagegen ist unter anderem für die kognitive Kontrolle und Aufmerksamkeitsprozesse zuständig⁸¹, wodurch sich letztendlich die Unterschiede der Ergebnisse diskutieren lassen durch eine mögliche engere Assoziation von Angststörungen mit höheren kognitiven Funktionen als bei motorischen

Funktionen. Obwohl es neuerdings Hinweise darauf gibt, dass M1 auch höhere kognitive Funktionen, wie Aufmerksamkeit, Lernen von Bewegungsabläufen und Inhibition von unwillkürlichen Bewegungen, übernimmt, so ist dies erstens noch nicht abschließend gesichert und zweitens zählt vor allem die motorische Funktion zu den Hauptaufgaben dieser Region⁸².

5.2 Spezifische Phobien und die rechte Hirnhemisphäre

Dass während der Stimulation der linken Hemisphärenseite bei Proband:innen mit spezifischen Phobien signifikant höhere N100-Amplituden in der zur Stimulationsseite kontralateralen, rechten Seite im Vergleich zur Kontrollgruppe gemessen wurden, stellt einen zuvor nicht hypothetisierten Zufallsbefund dar. Auch nach Normierung der N100-Amplitudenwerte zeigte sich ein signifikanter Unterschied beider Gruppen auf der rechten Hemisphäre.

Es existiert bislang keine Studie, in der untersucht wurde, inwiefern die kontralaterale, rechte Hemisphäre in der motorischen Verarbeitung bei spezifischen Angststörungen eine Rolle in der Pathophysiologie spielt. Ob sich dieser signifikante Unterschied also in anderen Proband:innenkollektiven, anderen Altersgruppen und bei anderen neuropsychiatrischen Krankheitsbildern reproduzieren lässt, gilt es durch weitere Studien herauszufinden. Zudem erfolgte in dieser Studie lediglich eine Stimulation der linken Hemisphäre, sodass unklar bleibt, ob sich ein ähnlicher Effekt nach TMS der rechten Hemisphäre in dem Kollektiv nachweisen ließe.

Strukturelle und funktionelle Veränderungen in verschiedenen Hirnregionen der rechten Hemisphäre konnten allerdings bereits in Untersuchungen von generalisierten Angststörungen gefunden werden. So zeigte sich beispielsweise in einer Studie bei Proband:innen mit generalisierten Ängsten eine eingeschränkte Vernetzung der weißen Substanz, allerdings vor allem in der posterioren rechten Hemisphäre und nicht speziell im Motorkortex⁸³. Auch in anderen Regionen, wie der Amygdala, konnten jedoch bei Minderjährigen mit generalisierter Angststörung Veränderungen der rechten Hirnhemisphäre gefunden werden⁸⁴, was einen Hinweis dafür liefert, dass Veränderungen der rechten Hemisphäre eine Rolle in der Pathophysiologie von Ängsten spielen könnten. In einer EEG-Messung bei gestressten Studierenden vor ihren Prüfungen konnte eine vermehrte Aktivität der rechten Hemisphäre gemessen werden, welche bei ängstlich veranlagten Studierenden höher war als bei denjenigen ohne ängstliche Wesenszüge⁸⁵. Ob allerdings diese teils gefundenen Veränderungen in verschiedenen Regionen der rechten Hemisphäre in anderen Studien einen Zusammenhang mit der hier untersuchten N100 nach kontralateraler TMS haben, lässt sich nur spekulieren.

Es besteht allerdings auch die Möglichkeit, dass es sich bei den zur Stimulationsseite kontralateralen höheren Amplituden in der Gruppe der Spezifischen Phobien, welche als die TEP N100 interpretiert wurden, um somatosensorisch evozierte Potenziale (SSEP, engl. Somatosensory Evoked Potential) handeln könnte. SSEPs sind Potenziale, welche durch elektrische oder mechanische Stimulation eines Nerven entstehen⁸⁶ und von welchen vermutet wird, dass sie zum TMS-evozierten Potenzial beitragen und mit der N100 überlappen könnten⁷⁸. In einer Studie, in welcher der Nervus Trigeminus elektrisch stimuliert wurde, konnten kontralateral zur Stimulationsseite SSEPs nachgewiesen werden, welche ein ähnliches Potenzial und eine ähnliche Topografie zeigten wie nach TMS über dem DLPFC⁸⁷. Es besteht daher die Möglichkeit einer Überlappung der N100-Amplitude mit SSEPs.

Auch könnten die signifikant höheren N100-Amplituden bei spezifischen Phobien in der rechten Hemisphäre im Vergleich zur Kontrollgruppe durch AEPs zustande gekommen sein. AEPs bestehen aus einem N1-P2-Komplex mit einem negativem Maximum nach 100 ms und einem positiven Maximum nach 180-200 ms^{73,78}. Vor allem das negative AEP könnte durch sein Maximum bei 100 ms die TMS-evozierte N100 beeinflussen, indem diese nicht nur die kortikale Aktivität, sondern auch die peripher evozierten AEPs widerspiegelt^{88,89}. Zwar wurde bereits in einer anderen Studie beschrieben, dass AEPs nur einen geringen Einfluss auf die N100-Amplituden haben⁶⁰. Zudem unterstützen unsere Topografien der N100 (siehe 4.3) diese These, da sie wie bei kortikal erzeugter TMS-evozierter N100 zu erwarten ipsilateral zum Stimulationsort auftraten^{52,54} und nicht durch peripher evoziertes Potenzial wie im Falle von AEPs entweder zentral mit bilateraler Ausbreitung^{73,78} oder in der kontralateralen Hemisphäre⁹⁰. Der Verlauf des TMS-evozierten Potenzials der linken und rechten Hemisphäre in allen drei untersuchten TMS-Bedingungen in den Abbildungen 8 bis 10 (Abschnitt 4.3) spricht aber dennoch für eine Beeinflussung, gerade auf der zur Stimulation kontralateralen, rechten Hemisphäre: In den Graphen werden vor allem in der Gruppe der Spezifischen Phobie ein negatives, spitzes Maximum bei 100 ms und ein spitzes positives Maximum bei 180-200 ms deutlich, was typisch für ein AEP wäre. In der Kontrollgruppe sind diese Maxima weniger deutlich auszumachen.

Abschließend lässt sich jedoch aufgrund der noch mangelnden Datenlage zu spezifischen Phobien und TMS-EEG nicht final beantworten, inwiefern dieser Befund eine klinische Relevanz darstellt und wodurch genau der signifikante Unterschied zustande kommt.

5.3 Intrakortikale Inhibition und Fazilitation und ihr Einfluss auf die N100

Es bestanden zunächst rein deskriptive Unterschiede der verschiedenen TMS-Bedingungen Einzelpuls, SICl und ICF in beiden untersuchten Gruppen, eine signifikante

Korrelation fand sich nicht. Auf der Stimulationsseite zeigten sich die deskriptiv höchsten N100-Amplituden in der Bedingung Einzelpuls, gefolgt von den Bedingungen SICI und ICF.

Wie allerdings bereits erwähnt ließen sich, nach üblicher Normierung der N100-Amplitudenwerte der Doppelpulsparadigmen relativ zum Einzelpuls, in der Gruppe der Spezifischen Phobien signifikant niedrigere prozentuale N100-Amplituden als bei der Kontrollgruppe nach SICI-Stimulation nachweisen. Der nachgewiesene signifikante Haupteffekt der Gruppe in Kombination mit einer signifikanten Interaktion von untersuchter Gruppe mit der jeweiligen Hemisphärenseite lassen die Vermutung zu, dass der nachgewiesene Gruppeneffekt vor allem durch die untersuchte Hemisphäre produziert wird.

Der Einfluss von intrakortikaler Inhibition und Fazilitation auf die N100 sind, genau wie die zugrundeliegenden Mechanismen des TEPs selbst, noch nicht vollständig geklärt, da es bislang auch teils gegensätzliche Studienergebnisse hierzu gibt.

Ferreri et al. wiesen bei gesunden jungen Frauen per ppTMS-EEG über M1 eine signifikante Abnahme der N100-Amplitude sowohl unter SICI als auch unter ICF nach³⁹. Auch Li et al. fanden in einer späteren Untersuchung der kortikalen Inhibition und Exzitation von Proband:innen mit generalisierter Angststörung eine Erniedrigung von ICF im Sinne eines ICF-Defizites im Motorkortex, welches mit ängstlicher Symptomatik korrelierte⁹¹. Bei SICI bestand hier allerdings kein entsprechendes Defizit. Dieses Fazilitationsdefizit im Motorkortex gab einen Hinweis darauf, dass ein Glutamat-vermitteltes kortikales Exzitationsdefizit eine wichtige Rolle in der Pathophysiologie von generalisierten Ängsten spielen könnte.

Paus et al. fanden dagegen keine signifikante Auswirkung von SICI und ICF auf die TMS-evozierte N100 gesunder Erwachsener⁹², sondern nur eine signifikante Verringerung einer früheren TEP-Amplitude, der N45, unter ICF-Stimulation. Auch in einer aktuelleren Studie von Cash et al. zur Erforschung von Glutamat- und GABA-vermittelter Neurotransmission im M1 und DLPFC per ppTMS-EEG fand sich kein signifikanter Effekt auf die N100, sondern auch hier nur auf frühe TEP-Komponenten⁹³.

Ein Grund für diese unterschiedlichen Studienergebnisse könnte in der Messung über unterschiedlichen kortikalen Regionen ursächlich sein, da bei Paus et al. lediglich über dem Vertex und dem Parietallappen gemessen wurde, bei Ferreri jedoch über dem gesamten Kortex. Doppelpulsparadigmen könnten sich also, je nach kortikaler Region, unterschiedlich auswirken⁵⁵.

In unserer Studie wurde, wie auch bei den anderen genannten Studien, über M1 stimuliert. Auch die Auswirkungen von SICI und ICF wurden, analog zu Ferreri et al. und Li et al., an der N100-Amplitude über M1 gemessen. Aufgrund der Messungen an unterschiedlichen

kortikalen Regionen im Vergleich zur Studie von Paus et al. besteht somit aber bei uns kein direkter Widerspruch zum dort fehlenden Effekt der Doppelpulsparadigmen.

Ein weiterer Grund für die Unterschiede könnten die teils sehr unterschiedlichen Proband:innenzahlen in den einzelnen Studien sein (Ferreri et al. n=8, Li et al. n=26 mit generalisierter Angststörung versus n=35 in der Kontrollgruppe, Paus et al. n=7, Cash et al. n=12 und n=21 für ICF über M1), was die generelle Vergleichbarkeit der Ergebnisse erschwert.

Abschließend ist bezüglich SICI und ICF noch zu erwähnen, dass Doppelpulsparadigmen eine deutliche interindividuelle Varianz in Bezug auf das ISI aufweisen können⁹⁴. In der hierzu erfolgten Studie zeigten sich bei der SICI und ICF von Gesunden zwar eine verlässliche intraindividuelle Stabilität, allerdings auch eine deutliche interindividuelle Varianz in Form von einzigartigen Inhibitions-Fazilitations-Profilen in Bezug auf verschiedene ISI. Als Erklärung für diese Varianz gibt es bislang nur die Spekulation, dass diese durch genetische Unterschiede bedingt sein könnte. Da in unserer Studie für SICI ein ISI von 3 ms und für ICF eines von 13 ms gewählt wurde, könnte dies auch zu unterschiedlichen Ergebnissen geführt haben, als die erwähnten anderen Studien, da hier die ISI teils um wenige Millisekunden abwichen. Außerdem wird durch die Autor:innen betont, dass ICF durch den angenommenen Agonismus sowohl am GABA_A-⁴², als auch am NMDA-Rezeptor⁴³ eine höhere Komplexität aufweist als SICI, welches nur von GABA_A beeinflusst wird⁴².

Letztendlich lässt sich also nicht sicher beantworten, ob eine signifikante Beeinflussung von SICI und ICF auf die N100 bei spezifischen Phobien über dem primären Motorkortex stattfindet, da es bisher in beide Richtungen gegensätzliche Studiendaten gibt. Gerade in Bezug auf den Einfluss von ICF auf die N100 scheinen die Studienergebnisse sehr unterschiedliche Ergebnisse zu liefern. Auch in dieser Auswertung konnte schließlich in Bezug auf die ICF kein signifikanter Unterschied im Vergleich zur Kontrollgruppe gefunden werden.

Zur Beeinflussung der Doppelpulsparadigmen auf frühe TEP-Komponenten scheint es, wie beschrieben, einen klareren Konsens zu geben, wohingegen es, je nach Studie, zu späten TEPs lediglich Hinweise auf eine leichte Beeinflussung⁹³ oder, wie im Falle von generalisierten Ängsten, ein reines Fazilitationsdefizit gibt⁹¹.

Nach Hinzunahme der gefundenen Ergebnisse könnte also vermutet werden, dass die deskriptiv niedrigeren N100-Amplituden bei ICF-Stimulation und die signifikant niedrigeren relativen Amplituden durch SICI-Stimulation durch die Modulation von GABA_A begründet sein könnten⁴¹. Außerdem ließe sich spekulieren, dass darüber hinaus, analog zu generalisierten Ängsten, bei spezifischen Phobien ein Glutamat-vermitteltes kortikales Exzitationsdefizit durch ICF bestehen könnte. Da dieses Fazilitationsdefizit in der Studie von Li et al. mit ängstlicher

Symptomatik korrelierte⁹¹, könnte die bei spezifischen Phobien teils geringer ausgeprägte Angstsymptomatik ein Grund für ein fehlendes signifikantes Ergebnis der Daten sein.

Anders als die teils noch uneindeutige Datenlage bezüglich einer Beeinflussung der N100 durch SICl und ICF gibt es aber beispielsweise eine deutlichere Tendenz zu einem Einfluss durch das Doppelpulsparadigma LICl auf die N100-Amplitude über M1⁹⁵, was auf eine Modulation von LICl am GABA_B-Rezeptor zurückgeführt wird⁴¹. LICl scheint daher zu einer Erniedrigung der N100-Amplitude zu führen⁹⁶.

5.4 Einschränkungen der Studie

5.4.1 Stichprobe

In der Studie waren fast ausschließlich weibliche Proband:innen in beiden Gruppen vertreten. Zwar spiegelt diese Geschlechterverteilung, wie bereits beschrieben, die Epidemiologie von spezifischen Phobien in der Normalbevölkerung treffender wider^{6,67}, allerdings wurde in der Studie der Menstruationszyklus der menstruierenden Proband:innen nicht berücksichtigt. Zur Frage, ob während des Menstruationszyklus im Motorkortex Schwankungen der Exzitabilität bestehen, gibt es gegensätzliche Studienergebnisse mit höherer ICI während der Lutealphase in einer Studie⁹⁷, während in anderen Studien kein signifikanter Unterschied der ICI bestand⁹⁸. In Anbetracht der unterschiedlichen Datenlage sollte die Überlegung einer Berücksichtigung des Menstruationszyklus in zukünftigen Untersuchungen zumindest in Betracht gezogen werden.

5.4.2 Neuronavigationssystem

Eine weitere Limitation ist durch die TMS bedingt, da in der Studie kein Neuronavigationssystem verwendet wurde. Stattdessen wurde die Magnetspule während der zwei Mal sechs-minütigen Stimulation über M1 manuell, durch ein Stativ unterstützt, in Position gehalten und die korrekte Position wie in 3.5.1 beschrieben anhand der MEPs kontinuierlich visuell überprüft und gegebenenfalls anschließend korrigiert.

Durch die rein visuelle Überprüfung nach erfolgtem TMS-Puls kam es dennoch teils vor, dass einzelne Pulse M1 verfehlten, bevor eine Korrektur stattfinden konnte. Durch ein Neuronavigationssystem wäre mit Hilfe bildgebender Verfahren, wie etwa funktioneller Magnetresonanztomografie, der korrekte Stimulationsort präziser zu lokalisieren und einzuhalten^{99,100,101}.

Auf der anderen Seite ist die Verwendung eines solchen Navigationssystems aufgrund dessen Komplexität sehr kostenintensiv¹⁰¹ und bedeutet darüber hinaus einen deutlich höheren Zeitaufwand¹⁰². In Anbetracht der Tatsache, dass die gesamte TMS-Untersuchung der Studie mit allen Teilen inklusive der Vorbereitung bereits etwa drei Stunden in Anspruch nahm, was bereits einen großen Aufwand für die teilnehmenden Proband:innen bedeutete, wurde daher schlussendlich die Entscheidung gegen die Verwendung einer Neuronavigation getroffen und lediglich für die oben genannte Korrekturmöglichkeit über MEPs.

5.4.3 Akustisch evozierte Potenziale

Eine weitere Einschränkung der Studie besteht darin, dass die TMS ohne auditorische Maskierung erfolgte, sodass durch den lauten Klick der Magnetspule (<130 dB¹⁰³) bei jedem TMS-Puls AEPs hervorgerufen wurden. Besonders in der rechten Hemisphäre und hier besonders in der Gruppe der Spezifischen Phobien scheinen, wie bereits in Abschnitt 5.2 erwähnt, AEPs eine Rolle gespielt zu haben.

Möglichkeiten zur auditorischen Maskierung wären zum Beispiel die Verwendung von einfachen Ohrstöpseln, einer dünnen Schaumstoffschicht zwischen der TMS-Spule und dem Schädel oder ein sogenanntes „weißes Rauschen“, um AEPs zu reduzieren. Die größte AEP-Reduktion ist durch die Kombination der Schaumstoffschicht und weißem Rauschen über In-Ohr-Ohrstöpsel möglich⁸⁹, sodass diese Methode am ehesten zu beachten ist für zukünftige Studien. Dieses Rauschen stellt allerdings auch eine mögliche Ablenkung und zusätzliche Belastung für Proband:innen dar⁵², weshalb nach Abwägen der Vor- und Nachteile letztendlich in dieser Studie keine auditorische Maskierung erfolgte.

5.4.4 Willkürliche Muskelkontraktion

Abschließend ist eine mögliche Limitation eine Verfälschung der Ergebnisse durch willkürliche Muskelkontraktionen des Zielmuskels in der rechten Hand, da Hinweise bestehen, dass bereits während einer minimalen Kontraktion SICI und ICF signifikant reduziert werden¹⁰⁴. Diese Muskelkontraktion könnte gerade bei Patient:innen öfter vorkommen als in der Kontrollgruppe, was zu falscher Interpretation der Inhibition und Fazilitation führen könnte⁴⁴. Daher ist es von besonderer Wichtigkeit, dass die vollständige Relaxation des Zielmuskels während der Messung überwacht wird. Dies erfolgte zwar durch die parallel aufgezeichnete EMG, allerdings war eine zwischenzeitliche kurze Phase der Kontraktion so zuvor bereits erfolgt, bis die Proband:innen den Zielmuskel erneut relaxierten. In Anbetracht des komplexen Versuchsaufbaus war allerdings keine bessere Möglichkeit vorhanden, um die kontinuierliche Muskelrelaxation zu gewährleisten.

5.5 Fazit

Abschließend lässt sich festhalten, dass sich bei Proband:innen mit spezifischen Phobien im Vergleich zur Kontrollgruppe bei Betrachtung der absoluten Werte lediglich deskriptiv reduzierte N100-Amplituden, aber bei Betrachtung der relativen Werte nach SICI-Stimulation signifikant niedrigere Amplituden im primären motorischen Kortex fanden, was auf eine reduzierte intrakortikale Inhibition in dieser Gruppe hinweist. Hierdurch lässt sich vermuten, dass eine Korrelation zwischen spezifischen Phobien und einer Einschränkung der inhibitorischen Funktion auf M1 besteht.

Falls sich zukünftig ein sicherer Nachweis einer tatsächlich beeinträchtigten Inhibition im M1 bei spezifischer Phobie bestätigen sollte, so könnte dies vor allem zum Verständnis der Pathophysiologie dieser Angsterkrankung beitragen, da eine erniedrigte kortikale Inhibition im motorischen Kortex hypothetisch eine Erklärung für eine Einschränkung der perzeptiven, also durch unbewusste Wahrnehmung bewirkten, motorischen Fähigkeiten bei Ängsten liefern könnte.

In einer Übersichtsarbeit von Nieuwenhuys et al. zur Datenlage des Einflusses von Angst auf die perzeptive motorische Leistungsfähigkeit zeigte sich, dass es zwar einen Konsensus gibt, wonach Ängste die Fähigkeit, Bewegungen zu kontrollieren, beeinflussen, die genauen Hintergründe hierzu sind allerdings noch nicht abschließend geklärt¹⁰⁵. Auch wenn viele Studien den Fokus vor allem auf den Einfluss von Ängsten auf die tatsächliche Bewegungsausführung legen, so gibt es auch Studien, die zeigten, dass bereits vor der eigentlichen Ausführung, also in der Bewegungsplanung, in welcher M1 zentral involviert ist, Ängste eine Rolle spielen. So konnte beispielsweise nachgewiesen werden, dass Polizeibeamt:innen unter ängstlichen Bedingungen in einer Schießübung länger auf bedrohliche Informationen achteten, was dazu führte, dass weniger Zeit auf das Zielen verwendet wurde, wodurch die genaue Abstimmung der Bewegung eingeschränkt und eine deutlich schlechtere Leistung erbracht wurde¹⁰⁶. Es zeigte sich also eine gesteigerte Aufmerksamkeit hin zu Informationen, welche im Zusammenhang mit der Angst standen, als zu solchen, die mit der Aufgabe zusammenhingen. Auch in einer Studie, in der Proband:innen in unterschiedlichen Höhen über dem Boden auf einem Laufband liefen, berichteten Proband:innen in hohen Höhen, dass ihre Gedanken sich stark auf die Angst zu fallen fokussierten, was in kürzeren Schritten und einer höheren Schrittfrequenz, Herzfrequenz und Sauerstoffaufnahme messbar war¹⁰⁷. All diese Untersuchungen deuten also darauf hin, dass unter Angst eine reduzierte motorische Leistungsfähigkeit vorliegt. Ob dies abschließend allerdings im Zusammenhang mit einem möglichen Inhibitionsdefizit bei spezifischen Phobien steht, ist zum aktuellen Zeitpunkt lediglich Spekulation.

In Zusammenschau der hier beschriebenen teils deskriptiven und teils signifikanten Hinweise und der bereits bestehenden Daten mit Hinweisen auf eine Amplitudenveränderung der durch TMS evozierten N100 im DLPFC und in anderen psychiatrischen Krankheitsbildern könnte die N100 also einen potenziellen Biomarker von Angststörungen darstellen. Da die Möglichkeit der N100 speziell über dem primären Motorkortex als Biomarker dennoch nicht abschließend geklärt ist und es andererseits auch Hinweise der N100 als einen generellen Marker für kortikale Exzitabilität gibt, besteht hier weiterhin Potenzial für weitergehende Forschung in diesem Gebiet.

Es ergeben sich abschließend also deutliche Hinweise darauf, dass besonders SICI, aber auch ICF, bei spezifischen Phobien zu der Verringerung der TMS-evozierten N100 beitragen, was neue Erkenntnisse der Neurophysiologie dieser Angsterkrankung liefert.

Um allerdings eine höhere Aussagekraft durch eine bessere Datenlage zu den Auswirkungen auf das TEP zu ermöglichen, sollten per ppTMS-Protokollen die spezifischen Paradigmen SICI, LICI und ICF und die N100 über verschiedenen Kortizes weiter erforscht und allgemein die Anwendung von TMS-EEG mehr in den Fokus gerückt werden. Dies würde fundiertere Aussagen in Bezug auf deren klinischen Nutzen durch neurophysiologische Diagnostik und Therapie bei Angststörungen wie der spezifischen Phobie liefern.

6. Literaturverzeichnis

1. Davis M, Walker DL, Miles L, Grillon C. Phasic vs sustained fear in rats and humans: role of the extended amygdala in fear vs anxiety. *Neuropsychopharmacology* 2010; **35**(1): 105-35.
2. Bracha HS. Freeze, flight, fight, fright, faint: Adaptationist perspectives on the acute stress response spectrum. *CNS spectrums* 2004; **9**(9): 679-85.
3. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5th ed. Arlington, VA: American Psychiatric Association; 2013.
4. BfArM. ICD-10-GM Version 2023, Systematisches Verzeichnis, Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification Stand: 30. September 2022. 2022.
5. Jacobi F, Höfler M, Strehle J, et al. Psychische Störungen in der Allgemeinbevölkerung. *Der Nervenarzt* 2014; **85**(1): 77-87.
6. Bandelow B, Michaelis S. Epidemiology of anxiety disorders in the 21st century. *Dialogues Clin Neurosci* 2015; **17**(3): 327-35.
7. Becker ES, Rinck M, Türke V, et al. Epidemiology of specific phobia subtypes: findings from the Dresden Mental Health Study. *Eur Psychiatry* 2007; **22**(2): 69-74.
8. 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. *Arch Gen Psychiatry* 2005; **62**(6): 593-602.
9. Solmi M, Radua J, Olivola M, et al. Age at onset of mental disorders worldwide: large-scale meta-analysis of 192 epidemiological studies. *Mol Psychiatry* 2022; **27**(1): 281-95.
10. Walker ER, McGee RE, Druss BG. Mortality in mental disorders and global disease burden implications: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Psychiatry* 2015; **72**(4): 334-41.
11. Foley DL, Goldston DB, Costello EJ, Angold A. Proximal Psychiatric Risk Factors for Suicidality in Youth: The Great Smoky Mountains Study. *Archives of General Psychiatry* 2006; **63**(9): 1017-24.
12. Meier SM, Petersen L, Mattheisen M, Mors O, Mortensen PB, Laursen TM. Secondary depression in severe anxiety disorders: a population-based cohort study in Denmark. *The Lancet Psychiatry* 2015; **2**(6): 515-23.
13. Cummings CM, Caporino NE, Kendall PC. Comorbidity of anxiety and depression in children and adolescents: 20 years after. *Psychol Bull* 2014; **140**(3): 816-45.
14. Regier DA, Rae DS, Narrow WE, Kaelber CT, Schatzberg AF. Prevalence of anxiety disorders and their comorbidity with mood and addictive disorders. *Br J Psychiatry Suppl* 1998; (34): 24-8.
15. Bandelow BW, J.; Alpers, G. W.; Benecke, C.; Deckert, J.; Eckhardt-Henn, A.; Ehrig, C.; Engel, E.; Falkai, P.; Geiser, F.; Gerlach, A.L.; Harfst, T.; Hau, S.; Joraschky, P.; Kellner, M.; Köllner, V.; Kopp, I.; Langs, G.; Lichte, T.; Liebeck, H.; Matzat, J.; Reitt, M.; Rüddel, H.P.; Rudolf, S.; Schick, G.; Schweiger, U.; Simon, R.; Springer, A.; Staats, H.; Ströhle, A.; Ströhm, W.; Waldherr, B.; Watzke, B.; Wedekind, D.; Zottl, C.; Zwanzger, P.; Beutel M.E. Deutsche S3-Leitlinie Behandlung von Angststörungen, Version 2. 2021.
16. Wardenaar KJ, Lim CCW, Al-Hamzawi AO, et al. The cross-national epidemiology of specific phobia in the World Mental Health Surveys. *Psychol Med* 2017; **47**(10): 1744-60.
17. Kring AM. The Future of Emotion Research in the Study of Psychopathology. *Emotion Review* 2010; **2**: 225 - 8.
18. Möhler H. The GABA system in anxiety and depression and its therapeutic potential. *Neuropharmacology* 2012; **62**(1): 42-53.
19. LeDoux J. The amygdala. *Curr Biol* 2007; **17**(20): R868-74.
20. Bishop SJ. Neurocognitive mechanisms of anxiety: an integrative account. *Trends Cogn Sci* 2007; **11**(7): 307-16.
21. Bishop SJ. Trait anxiety and impoverished prefrontal control of attention. *Nat Neurosci* 2009; **12**(1): 92-8.

22. Del Casale A, Ferracuti S, Rapinesi C, et al. Functional neuroimaging in specific phobia. *Psychiatry Res* 2012; **202**(3): 181-97.
23. Shin LM, Liberzon I. The neurocircuitry of fear, stress, and anxiety disorders. *Neuropsychopharmacology* 2010; **35**(1): 169-91.
24. Oathes DJ, Bruce JM, Nitschke JB. Worry facilitates corticospinal motor response to transcranial magnetic stimulation. *Depress Anxiety* 2008; **25**(11): 969-76.
25. Wassermann EM, Greenberg BD, Nguyen MB, Murphy DL. Motor cortex excitability correlates with an anxiety-related personality trait. *Biol Psychiatry* 2001; **50**(5): 377-82.
26. Richter MA, de Jesus DR, Hoppenbrouwers S, et al. Evidence for cortical inhibitory and excitatory dysfunction in obsessive compulsive disorder. *Neuropsychopharmacology* 2012; **37**(5): 1144-51.
27. Wierońska JM, Stachowicz K, Nowak G, Pilc A. The Loss of Glutamate-GABA Harmony in Anxiety Disorders. In: Kalinin VV, ed. *Anxiety Disorders*. IntechOpen; 2011: 338.
28. Argyropoulos SV, Sandford JJ, Nutt DJ. The psychobiology of anxiolytic drug. Part 2: Pharmacological treatments of anxiety. *Pharmacol Ther* 2000; **88**(3): 213-27.
29. Bhagwagar Z, Wylezinska M, Taylor M, Jezzard P, Matthews PM, Cowen PJ. Increased brain GABA concentrations following acute administration of a selective serotonin reuptake inhibitor. *Am J Psychiatry* 2004; **161**(2): 368-70.
30. Kalueff AV, Nutt DJ. Role of GABA in anxiety and depression. *Depress Anxiety* 2007; **24**(7): 495-517.
31. Goddard AW. Cortical and subcortical gamma amino acid butyric acid deficits in anxiety and stress disorders: Clinical implications. *World J Psychiatry* 2016; **6**(1): 43-53.
32. Linares IM, Trzesniak C, Chagas MH, Hallak JE, Nardi AE, Crippa JA. Neuroimaging in specific phobia disorder: a systematic review of the literature. *Braz J Psychiatry* 2012; **34**(1): 101-11.
33. Barker AT, Jalinous R, Freeston IL. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet* 1985; **1**(8437): 1106-7.
34. Ilmoniemi RJ, Kičić D. Methodology for Combined TMS and EEG. *Brain Topography* 2009; **22**(4): 233.
35. Ilmoniemi RJ, Virtanen J, Ruohonen J, et al. Neuronal responses to magnetic stimulation reveal cortical reactivity and connectivity. *Neuroreport* 1997; **8**(16): 3537-40.
36. Radhu N, Ravindran LN, Levinson AJ, Daskalakis ZJ. Inhibition of the cortex using transcranial magnetic stimulation in psychiatric populations: current and future directions. *J Psychiatry Neurosci* 2012; **37**(6): 369-78.
37. Greenberg BD, Ziemann U, Corá-Locatelli G, et al. Altered cortical excitability in obsessive-compulsive disorder. *Neurology* 2000; **54**(1): 142-.
38. Kujirai T, Caramia MD, Rothwell JC, et al. Corticocortical inhibition in human motor cortex. *J Physiol* 1993; **471**: 501-19.
39. Ferreri F, Pasqualetti P, Määttä S, et al. Human brain connectivity during single and paired pulse transcranial magnetic stimulation. *Neuroimage* 2011; **54**(1): 90-102.
40. Moliadze V, Giannikopoulos D, Eysel UT, Funke K. Paired-pulse transcranial magnetic stimulation protocol applied to visual cortex of anaesthetized cat: effects on visually evoked single-unit activity. *J Physiol* 2005; **566**(Pt 3): 955-65.
41. Premoli I, Castellanos N, Rivolta D, et al. TMS-EEG Signatures of GABAergic Neurotransmission in the Human Cortex. *The Journal of Neuroscience* 2014; **34**(16): 5603-12.
42. Ziemann U, Lönnecker S, Steinhoff BJ, Paulus W. The effect of lorazepam on the motor cortical excitability in man. *Exp Brain Res* 1996; **109**(1): 127-35.
43. Liepert J, Schwenkreis P, Tegenthoff M, Malin JP. The glutamate antagonist riluzole suppresses intracortical facilitation. *J Neural Transm (Vienna)* 1997; **104**(11-12): 1207-14.
44. Hanajima R, Ugawa Y. Paired-pulse measures. In: Epstein CM, Wassermann EM, Ziemann U, eds. *Oxford Handbook of Transcranial Stimulation*. Oxford University Press; 2008: 0.
45. Kiers L, Cros D, Chiappa KH, Fang J. Variability of motor potentials evoked by transcranial magnetic stimulation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1993; **89**(6): 415-23.

46. Bruckmann S, Hauk D, Roessner V, et al. Cortical inhibition in attention deficit hyperactivity disorder: new insights from the electroencephalographic response to transcranial magnetic stimulation. *Brain* 2012; **135**(7): 2215-30.
47. Hill AT, Rogasch NC, Fitzgerald PB, Hoy KE. TMS-EEG: A window into the neurophysiological effects of transcranial electrical stimulation in non-motor brain regions. *Neurosci Biobehav Rev* 2016; **64**: 175-84.
48. 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.
49. Lioumis P, Kicic D, Savolainen P, Mäkelä JP, Kähkönen S. Reproducibility of TMS—Evoked EEG responses. *Human Brain Mapping* 2009; **30**.
50. Nikulin VV, Kicic D, Kähkönen S, Ilmoniemi RJ. Modulation of electroencephalographic responses to transcranial magnetic stimulation: evidence for changes in cortical excitability related to movement. *Eur J Neurosci* 2003; **18**(5): 1206-12.
51. Hum KM, Manassis K, Lewis MD. Neural mechanisms of emotion regulation in childhood anxiety. *J Child Psychol Psychiatry* 2013; **54**(5): 552-64.
52. Bender S, Basseler K, Sebastian I, et al. Electroencephalographic response to transcranial magnetic stimulation in children: Evidence for giant inhibitory potentials. *Ann Neurol* 2005; **58**(1): 58-67.
53. 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.
54. Bonato C, Miniussi C, Rossini PM. Transcranial magnetic stimulation and cortical evoked potentials: a TMS/EEG co-registration study. *Clin Neurophysiol* 2006; **117**(8): 1699-707.
55. Rogasch NC, Fitzgerald PB. Assessing cortical network properties using TMS-EEG. *Hum Brain Mapp* 2013; **34**(7): 1652-69.
56. Cryan JF, Kaupmann K. Don't worry 'B' happy!: a role for GABA(B) receptors in anxiety and depression. *Trends Pharmacol Sci* 2005; **26**(1): 36-43.
57. Mombereau C, Kaupmann K, Froestl W, Sansig G, van der Putten H, Cryan JF. Genetic and pharmacological evidence of a role for GABA(B) receptors in the modulation of anxiety- and antidepressant-like behavior. *Neuropsychopharmacology* 2004; **29**(6): 1050-62.
58. Dhami P, Atluri S, Lee JC, et al. Prefrontal Cortical Reactivity and Connectivity Markers Distinguish Youth Depression from Healthy Youth. *Cerebral Cortex* 2020; **30**(7): 3884-94.
59. Kerwin LJ, Keller CJ, Wu W, Narayan M, Etkin A. Test-retest reliability of transcranial magnetic stimulation EEG evoked potentials. *Brain Stimul* 2018; **11**(3): 536-44.
60. Du X, Choa FS, Summerfelt A, et al. N100 as a generic cortical electrophysiological marker based on decomposition of TMS-evoked potentials across five anatomic locations. *Exp Brain Res* 2017; **235**(1): 69-81.
61. Du X, Rowland LM, Summerfelt A, et al. TMS evoked N100 reflects local GABA and glutamate balance. *Brain Stimul* 2018; **11**(5): 1071-9.
62. Cirillo P, Gold AK, Nardi AE, et al. Transcranial magnetic stimulation in anxiety and trauma-related disorders: A systematic review and meta-analysis. *Brain Behav* 2019; **9**(6): e01284.
63. Notzon S, Deppermann S, Fallgatter A, et al. Psychophysiological effects of an iTBS modulated virtual reality challenge including participants with spider phobia. *Biological Psychology* 2015; **112**: 66-76.
64. HU Wittchen MZ, T Fydrich. SKID: Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV. Göttingen: Hogrefe; 1997.
65. Williams J. Strukturierte Interview-Richtlinien für die Hamilton Depression Rating Scale (SIGH-D). Göttingen: Hogrefe Verlag GmbH & Co. KG; 1996.
66. RH Weiß BW. Manual CFT 20-R. Göttingen: Hogrefe Verlag GmbH & Co. KG; 2006.
67. Fredrikson M, Annas P, Fischer H, Wik G. Gender and age differences in the prevalence of specific fears and phobias. *Behav Res Ther* 1996; **34**(1): 33-9.

68. Rossi S, Hallett M, Rossini PM, Pascual-Leone A, Safety of TMS/CG. Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology* 2009; **120**(12): 2008-39.
69. Rossini PM, Burke D, Chen R, et al. Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord, roots and peripheral nerves: Basic principles and procedures for routine clinical and research application. An updated report from an I.F.C.N. Committee. *Clin Neurophysiol* 2015; **126**(6): 1071-107.
70. Jasper HH. The ten±twenty electrode system of the International Federation. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 1958; (10): 371-5.
71. Awiszus F. TMS and threshold hunting. *Suppl Clin Neurophysiol* 2003; **56**: 13-23.
72. JJ Borckardt FA. T.M.S. Motor Threshold Assessment Tool (MTAT, version 2.0). 2006.
73. Rogasch NC, Thomson RH, Farzan F, et al. Removing artefacts from TMS-EEG recordings using independent component analysis: importance for assessing prefrontal and motor cortex network properties. *Neuroimage* 2014; **101**: 425-39.
74. Premoli I, Bergmann TO, Fecchio M, et al. The impact of GABAergic drugs on TMS-induced brain oscillations in human motor cortex. *Neuroimage* 2017; **163**: 1-12.
75. Gordon PC, Desideri D, Belardinelli P, Zrenner C, Ziemann U. Comparison of cortical EEG responses to realistic sham versus real TMS of human motor cortex. *Brain Stimul* 2018; **11**(6): 1322-30.
76. Holmes NP, Tamè L. Locating primary somatosensory cortex in human brain stimulation studies: systematic review and meta-analytic evidence. *J Neurophysiol* 2019; **121**(1): 152-62.
77. 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**.
78. Conde V, Tomasevic L, Akopian I, et al. The non-transcranial TMS-evoked potential is an inherent source of ambiguity in TMS-EEG studies. *Neuroimage* 2019; **185**: 300-12.
79. Pokorny L, Besting L, Roebruck F, Jarczok TA, Bender S. Fearful facial expressions reduce inhibition levels in the dorsolateral prefrontal cortex in subjects with specific phobia. *Depress Anxiety* 2022; **39**(1): 26-36.
80. Biermann L, Wunram HL, Pokorny L, et al. Changes in the TMS-evoked potential N100 in the dorsolateral prefrontal cortex as a function of depression severity in adolescents. *J Neural Transm (Vienna)* 2022; **129**(11): 1339-52.
81. MacDonald AW, Cohen JD, Stenger VA, Carter CS. Dissociating the Role of the Dorsolateral Prefrontal and Anterior Cingulate Cortex in Cognitive Control. *Science* 2000; **288**(5472): 1835-8.
82. Bhattacharjee S, Kashyap R, Abualait T, Annabel Chen SH, Yoo WK, Bashir S. The Role of Primary Motor Cortex: More Than Movement Execution. *J Mot Behav* 2021; **53**(2): 258-74.
83. Brambilla P, Como G, Isola M, et al. White-matter abnormalities in the right posterior hemisphere in generalized anxiety disorder: a diffusion imaging study. *Psychological Medicine* 2012; **42**(2): 427-34.
84. Monk CS, Telzer EH, Mogg K, et al. Amygdala and ventrolateral prefrontal cortex activation to masked angry faces in children and adolescents with generalized anxiety disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2008; **65**(5): 568-76.
85. Hewig J, Schlotz W, Gerhards F, Breitenstein C, Lürken A, Naumann E. Associations of the cortisol awakening response (CAR) with cortical activation asymmetry during the course of an exam stress period. *Psychoneuroendocrinology* 2008; **33**(1): 83-91.
86. Nevalainen P, Ramstad R, Isotalo E, Haapanen ML, Lauronen L. Trigeminal somatosensory evoked magnetic fields to tactile stimulation. *Clinical Neurophysiology* 2006; **117**(9): 2007-15.
87. Pokorny L, Jarczok TA, Bender S. Topography and lateralization of long-latency trigeminal somatosensory evoked potentials. *Clin Neurophysiol* 2022; **135**: 37-50.

88. Nikouline V, Ruohonen J, Ilmoniemi RJ. The role of the coil click in TMS assessed with simultaneous EEG. *Clin Neurophysiol* 1999; **110**(8): 1325-8.
89. ter Braack EM, de Vos CC, van Putten MJ. Masking the Auditory Evoked Potential in TMS-EEG: A Comparison of Various Methods. *Brain Topogr* 2015; **28**(3): 520-8.
90. Hine J, Debener S. Late auditory evoked potentials asymmetry revisited. *Clinical Neurophysiology* 2007; **118**(6): 1274-85.
91. Li CT, Lu CF, Lin HC, et al. Cortical inhibitory and excitatory function in drug-naive generalized anxiety disorder. *Brain Stimul* 2017; **10**(3): 604-8.
92. Paus T, Sipila PK, Strafella AP. Synchronization of neuronal activity in the human primary motor cortex by transcranial magnetic stimulation: an EEG study. *J Neurophysiol* 2001; **86**(4): 1983-90.
93. Cash RF, Noda Y, Zomorodi R, et al. Characterization of Glutamatergic and GABA(A)-Mediated Neurotransmission in Motor and Dorsolateral Prefrontal Cortex Using Paired-Pulse TMS-EEG. *Neuropsychopharmacology* 2017; **42**(2): 502-11.
94. Du X, Summerfelt A, Chiappelli J, Holcomb HH, Hong LE. Individualized brain inhibition and excitation profile in response to paired-pulse TMS. *J Mot Behav* 2014; **46**(1): 39-48.
95. Rogasch NC, Daskalakis ZJ, Fitzgerald PB. Mechanisms underlying long-interval cortical inhibition in the human motor cortex: a TMS-EEG study. *J Neurophysiol* 2013; **109**(1): 89-98.
96. Premoli I, Rivolta D, Espenhahn S, et al. Characterization of GABAB-receptor mediated neurotransmission in the human cortex by paired-pulse TMS-EEG. *NeuroImage* 2014; **103**: 152-62.
97. Smith MJ, Keel JC, Greenberg BD, et al. Menstrual cycle effects on cortical excitability. *Neurology* 1999; **53**(9): 2069-72.
98. Zoghi M, Vaseghi B, Bastani A, Jaberzadeh S, Galea MP. The Effects of Sex Hormonal Fluctuations during Menstrual Cycle on Cortical Excitability and Manual Dexterity (a Pilot Study). *PLoS One* 2015; **10**(8): e0136081.
99. Herwig U, Kölbl K, Wunderlich AP, et al. Spatial congruence of neuronavigated transcranial magnetic stimulation and functional neuroimaging. *Clin Neurophysiol* 2002; **113**(4): 462-8.
100. Schönfeldt-Lecuona C, Thielscher A, Freudenmann RW, Kron M, Spitzer M, Herwig U. Accuracy of stereotaxic positioning of transcranial magnetic stimulation. *Brain Topogr* 2005; **17**(4): 253-9.
101. Caulfield KA, Fleischmann HH, Cox CE, Wolf JP, George MS, McTeague LM. Neuronavigation maximizes accuracy and precision in TMS positioning: Evidence from 11,230 distance, angle, and electric field modeling measurements. *Brain Stimul* 2022; **15**(5): 1192-205.
102. Julkunen P, Säisänen L, Danner N, et al. Comparison of navigated and non-navigated transcranial magnetic stimulation for motor cortex mapping, motor threshold and motor evoked potentials. *Neuroimage* 2009; **44**(3): 790-5.
103. Starck J, Rimpiläinen I, Pyykkö I, Esko T. The noise level in magnetic stimulation. *Scand Audiol* 1996; **25**(4): 223-6.
104. Ridding MC, Taylor JL, Rothwell JC. The effect of voluntary contraction on cortico-cortical inhibition in human motor cortex. *J Physiol* 1995; **487** (Pt 2)(Pt 2): 541-8.
105. Nieuwenhuys A, Oudejans RR. Anxiety and perceptual-motor performance: toward an integrated model of concepts, mechanisms, and processes. *Psychol Res* 2012; **76**(6): 747-59.
106. Nieuwenhuys A, Oudejans RR. Training with anxiety: short- and long-term effects on police officers' shooting behavior under pressure. *Cogn Process* 2011; **12**(3): 277-88.
107. Nibbeling N, Daanen HA, Gerritsma RM, Hofland RM, Oudejans RR. Effects of anxiety on running with and without an aiming task. *J Sports Sci* 2012; **30**(1): 11-9.

7. Anhang

7.1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung	Titel
1	Schematische Darstellung des individuell angepassten erweiterten 67-Kanal-EEGs
2	Vereinfachte Darstellung der TMS mit 8-förmiger-Magnetspule über dem linken primären Motorkortex
3	Schematische Darstellung des individuell angepassten erweiterten 67-Kanal-EEG zur Übersicht der Elektroden zur EOI-Analyse
4	Topografische Karte kortikaler Aktivität 80–140 ms nach TMS-Einzelpuls-Stimulation an Elektrode C3
5	Topografische Karte kortikaler Aktivität 80–140 ms nach TMS-SICI Stimulation an Elektrode C3
6	Topografische Karte kortikaler Aktivität 80–140 ms nach TMS-ICF an Elektrode C3
7	Zeitlicher Verlauf des TMS-evozierten Potenzials im Zeitraum von -50 bis 250 ms nach TMS-Stimulus
8	Zeitlicher Verlauf des TMS-evozierten Potenzials der linken und rechten Hemisphäre im Vergleich nach Einzelpuls-Stimulation
9	Zeitlicher Verlauf des TMS-evozierten Potenzials der linken und rechten Hemisphäre im Vergleich nach SICI-Stimulation
10	Zeitlicher Verlauf des TMS-evozierten Potenzials der linken und rechten Hemisphäre im Vergleich nach ICF-Stimulation
11	Höhe der N100-Amplitude nach linksseitiger M1-Stimulation in Mikrovolt in linker (ipsilateral) und rechter (kontralateral) Hemisphäre in beiden Gruppen
12	Höhe der N100-Amplitude nach linksseitiger M1-Stimulation in Mikrovolt in linker und rechter Hemisphäre in den drei TMS-Bedingungen

7.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle	Titel
1	Gruppenübersicht der gesamten Studie
2	Daten der Stichprobe im Gruppenvergleich
3	Baseline und RMT der Stichprobe im Gruppenvergleich
4	N100-Amplitude der EOI-Analyse
5	Amplitude der N100
6	Latenz der N100
