

BEEINFLUSSBARKEIT ELEKTROPHYSIOLOGISCHE KORRELATE DER  
SALIENZ- UND VALENZWahrnehmung DURCH PHARMAKOLOGISCHE  
STIMULATION

Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades

doctor medicinae (Dr. med.)

**vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät  
Friedrich-Schiller-Universität Jena**

**von Kathrin Mayer  
geboren am 13.05.1992 in Stuttgart**

## **Rückseite des Titelblattes bzw. 2. Seite**

Gutachter

1. Prof. Dr. Martin Walter

2. Prof. Dr. Florian D. Zepf

3. Prof. Dr. Igor Nenadić

Tag der öffentlichen Verteidigung: 29.06.2021

Abschluss Examen: 27.11.2024

## Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	1
1. Zusammenfassung .....	3
2. Einleitung .....	5
3. Ziele der Arbeit .....	8
4. Material und Methoden .....	8
4.1. Versuchspersonen.....	8
4.2. Studiendesign .....	9
4.3. Pharmakologie .....	10
4.4. Fragebögen.....	13
4.5. Attention Modulation by Saliience Task .....	16
4.6. Elektroenzephalogramm Erfassung .....	17
4.7. Weiterverarbeitung der Messsignale and statistische Analysen .....	18
4.7.1. Verhaltensdaten.....	18
4.7.2. Elektroenzephalogramm Daten .....	19
4.7.3. Statistische Analysen .....	21
5. Ergebnisse .....	21
5.1. Reaktionszeit .....	22
5.2. Ereigniskorrelierte Potentiale.....	24
5.3. Korrelation der Ergebnisse .....	27
6. Diskussion .....	28
7. Einschränkungen .....	31
8. Schlussfolgerung .....	32
9. Literaturverzeichnis.....	33
10. Anhang .....	42
11. English Abstract.....	47
12. Publikationen .....	49
Ehrenwörtliche Erklärung .....	50
Danksagungen.....	51
Lebenslauf .....	<b>Fehler! Textmarke nicht definiert.</b>

## Abkürzungsverzeichnis

<b>Abb.</b>	Abbildung
<b>AMST</b>	Attention Modulation by Saliience Task
<b>BfArM</b>	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
<b>BMI</b>	Body-Mass-Index
<b>cm</b>	Zentimeter
<b>DGPPN</b>	Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde e. V.
<b>DSM-IV</b>	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 4th edition
<b>EEG</b>	Elektroenzephalogramm
<b>EKG</b>	Elektrokardiogramm
<b>EMA</b>	European Medicines Agency (now EMA)
<b>FKK</b>	Fragebogen zu Kompetenz- und Kontrollüberzeugungen
<b>fMRI</b>	functional Magnetic Resonance Imaging
<b>FWHM</b>	Full Width at Half Maximum
<b>GSI</b>	Global Severity Index
<b>HMPC</b>	Committee on Herbal Medicinal Products
<b>HS</b>	High salient (hoch salient)
<b>IAPS</b>	International Affective Picture System
<b>ICA</b>	Independent component analysis
<b>IMP</b>	Investigational Medical Product
<b>kg</b>	Kilogramm
<b>LS</b>	Low salient (niedrig salient)
<b>mg</b>	Milligramm
<b>min.</b>	Minute
<b>ml</b>	Milliliter
<b>ms</b>	Millisekunden
<b>n</b>	Stichprobengröße
<b>Nx4</b>	Neurexan®
<b>NEG</b>	Negative valent (negative valent)

<b>OTC</b>	Over The Counter (frei verkäuflich)
<b>POS</b>	Positive valent (positive valent)
<b>PI.</b>	Placebo
<b>PP</b>	Per Protocol
<b>PSDI</b>	Positive Symptom Distress Index
<b>PSS</b>	Perceived Stress Scale
<b>PST</b>	Positive Symptom Total
<b>RT</b>	Reaction Time (Reaktionszeit)
<b>SCID</b>	Structured Clinical Interview for DSM Disorders
<b>SCL90</b>	Symptom Checklist 90
<b>SE</b>	Standard Error (Standardfehler)
<b>s</b>	Sekunde
<b>STAI</b>	State-Trait Anxiety Inventory
<b>SV</b>	Screening Visit
<b>T</b>	Ton
<b>tbl</b>	Tablette
<b>TCI</b>	Temperament and Character Inventory
<b>TICS</b>	Trier Inventory for Chronic Stress (complete scale, 57 items)
<b>TICS-SSCS</b>	Trier Inventory for Chronic Stress - Screening Scale for Chronic Stress (12 items)
<b>TSST</b>	Trier Social Stress Test
<b>V</b>	Visit
<b>Ve.</b>	Verum

## 1. Zusammenfassung

### **Beeinflussbarkeit elektrophysiologischer Korrelate der Salienz- und Valenz-Wahrnehmung durch pharmakologische Stimulation** von Kathrin Mayer

**Hintergrund:** Stress, vor allem wenn dieser chronisch wird, kann gesundheitsschädigend werden und wird generell mit kognitiven Beeinträchtigungen assoziiert. In früheren Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass Neurexan® (Nx4), ein rezeptfreies Präparat, die Stress-Reaktion beeinflusst. Nx4 wurde bei Patienten mit Stress-verbundenen Symptomen, wie Nervosität/Ruhelosigkeit und Schlaflosigkeit, untersucht. Obwohl es unterstützende Hinweise dafür gibt, dass Nx4 die neuroendokrine Stressreaktion dämpft, ist aktuell nicht geklärt, ob es einen regulierenden Effekt auf die Aufmerksamkeit hat. Diese Studie untersucht den Effekt von Nx4 auf die kognitive Leistungsfähigkeit der Probanden, während eines „Attention Modulation by Saliency Task99 (AMST), um zu sehen, ob die Beeinflussbarkeit der Probanden durch Ablenkung durch Aufgaben-irrelevante visuelle Stimuli mit unterschiedlichem salientem und valentem Inhalt, durch Nx4 beeinflusst wird.

**Methoden:** In einer randomisierten, Placebo-kontrollierten, doppelblinden, Crossover-Studie wurden 39 gesunde männliche Probanden, während eines AMST, gekoppelt mit einem 64-Kanal EEGs, nach Einnahme von Nx4/Placebo untersucht. Probanden, die am ersten Tag das Placebo erhalten haben, bekamen am zweiten das Nx4-Präparat und umgekehrt. Die Probanden mussten zwei verschiedene Töne unterscheiden (aufsteigend/absteigend), deren Reihenfolge pseudo-randomisiert wurde, währenddessen Bilder mit unterschiedlicher Saliency und Valenz als Distraktoren präsentiert wurden. Der Effekt von Nx4 auf die selektive Aufmerksamkeit wurde untersucht, indem die Reaktionszeit (RT) und ereigniskorrelierte Potentiale (ERP) der Probanden aufgezeichnet und analysiert wurde. Der Effekt der Eigenschaften der visuellen Distraktoren (Bildart & Timing) auf Reaktionszeit und Amplitude von N1, N2 und N3 ERP-Komponenten wurde mithilfe dreifach-Varianzanalyse (ANOVA), mit den Faktoren MEDIKATION (Placebo/Nx4), BILDTYP (Saliency: hoch/niedrig, Valenz: positiv/negativ) und TONNUMMER (Ton 1/Ton 2), untersucht.

**Ergebnisse:** Es wurde herausgefunden, dass saliente Distraktoren die Aufmerksamkeit und deren Prozesse zu einem früheren Zeitpunkt (Ton 1) beeinflussen (mit Anstieg der RT bei hoch-salienten im Vergleich zu niedrig-salienten Bildern in Ton 1), während valente Distraktoren einen modulierenden Effekt auf spätere Zeitpunkte zeigen (mit einem Anstieg der RT während positiven im Vergleich zu negativ-emotionalen Bildern in Ton 2). Auf dem elektrophysiologischen Level wurde ein signifikanter Anstieg der N2 und N3 Amplitude in Ton 2 während positiv-emotionalen Bildern im Vergleich zu negativen Bildern gefunden. Es zeigte sich ein signifikanter Medikations-Effekt auf die Amplituden-Reduzierung der N2 und N3 Komponenten, während sich nur ein grenzwertiger Effekt auf die Reaktionszeit, welcher spezifisch für Valenz ist, ermitteln ließ. Dieser modulierende Effekt von Nx4 auf die Hemmung von Aufgaben-irrelevanter Information ist spezifisch für positiv-emotionale Stimuli. Der Effekt in der reduzierten Reaktionszeit im zweiten Ton während positiver Bilder korreliert mit dem Effekt auf die reduzierte Amplitude der N2 Komponente.

**Fazit:** Die Ergebnisse weisen darauf hin, dass Nx4 positive Effekte auf die Hemmung von ungewollter Aufmerksamkeitsverschiebung auf Aufgaben-irrelevante Information hat und Probanden weniger anfällig für emotionale Distraktoren waren. Die Ergebnisse weisen ebenso darauf hin, dass Nx4 zu leichten Veränderungen während der primären Emotionsverarbeitung führt. Die Ergebnisse zeigen einen positiven Einfluss auf die Aufmerksamkeitsregulation nach Einnahme von Nx4.

**Finanzierung:** Die Studie wurde durch Biologische Heilmittel Heel GmbH, Baden-Baden, Deutschland, finanziert.

## 2. Einleitung

Die Aufmerksamkeitskapazität unseres Geistes ist begrenzt (Götting et al. 2017). Wir können uns nicht auf jeden Reiz in unserer Umgebung gleichzeitig konzentrieren. Deshalb verschiebt unser Gehirn unsere Aufmerksamkeit auf Reize, die potenziell wichtiger für unser Verhalten sind (Zink et al. 2006; Zink et al. 2003). Die dabei wirksamen Mechanismen, die unsere Aufmerksamkeit beeinflussen, werden als Salienz und Valenz bezeichnet (Dinica et al. 2015; Pessoa et al. 2002; Zink et al. 2006; Zink et al. 2003).

Salienz ist ein einfaches psychologisches Konzept, das von frühen Autoren über Aufmerksamkeit beschrieben wird (Titchener 1908; Huang und Pashler 2005). Der Begriff der Salienz wird als unerwartetes Event oder Objekt beschrieben, das eine Aufmerksamkeitsverschiebung verursacht. Weißt man der Salienz einen Maßstab zu, beschreibt dies, wie sehr ein Event oder Objekt aus seinem gegebenen Umfeld heraussticht (Huang und Pashler 2005). Erregende Stimuli werden als Beispiel für einen hoch salienten Inhalt genannt (Zink et al. (2003). Das Striatum, genauer der Nucleus Accumbens, wird wegen seiner Rolle bei der Verarbeitung nicht-belohnter salienter Events, als „Salience Network“ bezeichnet. Hoch saliente Distraktoren bewirken eine gesteigerte Aktivierung im Nucleus Accumbens im Vergleich zu niedrig salienten Stimuli (Zink et al. 2003; Cooper und Knutson 2007).

Die Dimension der Valenz beschreibt die Emotion eines Inhalts, genauer die Richtung der Emotion, die entweder positiver oder negativer Natur ist (Russell 1980). Verhaltensstudien zeigen eine verringerte Reaktionszeit für emotionale Stimuli, selbst wenn dieser als Distraktor eingesetzt wird (Vuilleumier 2005; Humphrey et al. 2012). Für unser Verhalten ist es sehr wichtig, dass wir zwischen positiven und negativen Stimuli unterscheiden können. Während positive Emotionen eher eine Annäherung in sozialen Interaktionen hervorrufen, lösen negative Emotionen eher eine Vermeidung aus und sind wichtig für unsere Kampf-/ Fluchtreaktion in potenziell gefährlichen Situationen (Schneirla 1959; Vuilleumier 2005; Cooper und Knutson 2007) (Morris et al. 1999; LeDoux 2000; Olofsson et al. 2008). Während saliente Stimuli mit bottom-up Prozessen verbunden werden und auf dem rechten temporo-parientalen und ventralen frontalen Cortex lokalisiert sind (Corbetta und Shulman 2002), aktivieren

emotionale Stimuli top-down Prozesse, die unter anderem, über der Amygdala und dem medialen präfrontalen Cortex lokalisiert sind und sowohl eine schnelle Reaktion auf Gefahren auslösen, als auch die Selbstrelevanz des valenten Stimulus bewerten (Fossati 2012; Pessoa et al. 2002). Des Weiteren lassen Studien annehmen, dass positive Emotionen die Breite unserer Aufmerksamkeit erweitern und so die Erkundung unserer Umgebung fördern, während negative Emotionen unsere Aufmerksamkeit auf den konkreten Stimulus fokussieren. In anderen Worten: negative Emotionen binden unsere Aufmerksamkeit stärker, als positive (Hansen und Hansen 1988; Pratto und John 1991; Fredrickson und Branigan 2005; Rowe et al. 2007; Vuilleumier und Huang 2009; Humphrey et al. 2012).

Unsere Fähigkeit Stimuli zu unterscheiden, wird durch Stress beeinträchtigt. 6 von 10 Deutschen fühlten sich in den letzten 5 Jahren gestresst (Herrmann et al. 2018; Techniker Krankenkasse 2016). Dabei ist Stress nicht unbedingt etwas Schlechtes. Stress ist ein wichtiger Mechanismus, da er zu strukturellen Umgestaltungen in unserem Gehirn führt und so ein System ermöglicht, das mit Herausforderungen umgehen und sich diesen Situationen anpassen kann (McEwen et al. 2015; Sandi 2004). Stress kann Motivator sein, gibt uns einen Energieschub und triggert unser Kampf-/ Fluchtreaktion wenn wir in Gefahr sind (The Stress Management Society 2017; Christian Nordqvist 2017; Schneiderman et al. 2005). Er führt zu einer erhöhten Herzfrequenz und Muskelspannung und steigert so unsere Alarmbereitschaft (Christian Nordqvist 2017). Wenn Stress allerdings chronisch wird, kann er sich zu einem Gesundheitsrisiko entwickeln und wird dann generell mit kognitiven Beeinträchtigungen verknüpft (Herrmann et al. 2018). Es können sich ein erhöhter Blutdruck, Schlaflosigkeit, Depressionen, Ruhelosigkeit, Angststörungen und schwache Konzentrationsfähigkeit entwickeln (Christian Nordqvist 2017; Schneiderman et al. 2005; Starcevic 2019; Herrmann et al. 2018; Techniker Krankenkasse 2016). Die Hemmung von Leitungsbahnen und der erhöhte Blutfluss zu unseren Muskeln kann zu gestörten kognitiven Funktionen führen (The Stress Management Society 2017; Starcevic 2019). Unsere Aufmerksamkeitsressourcen werden betroffen und so kann Stress zu einer schwachen Konzentrationsfähigkeit führen und unser Gedächtnis wird beeinträchtigt (McEwen und Sapolsky 1995; Sandi 2004; The Stress Management Society 2017; Christian Nordqvist 2017; Herrmann et al. 2018).

Um die Folgen von chronischem Stress zu reduzieren, gibt es auf dem Markt eine Reihe an natürlichen, stressreduzierenden Medikamenten, die hauptsächlich die bekannten Symptome Schlaflosigkeit, Nervosität und Ruhelosigkeit behandeln. Neben Nahrungsergänzungsmitteln mit Baldrian, Hopfen, Melisse oder Lavendel, wird am Markt Neurexan® (Nx4) (Schiffter-Weinle 09.01.2018; Wheatley 2001), ein rezeptfreies Präparat aus vier aktiven Inhaltsstoffen angeboten: Passionsblume, Hafer, Kaffee und baldriansaures Zink. Nx4 wurde bereits an Patienten mit Symptomen, die mit akutem Stress, Nervosität / Ruhelosigkeit und Schlaflosigkeit verwandt sind, getestet. Die Ergebnisse der Studien zeigen einen schlaffördernden und schlafverbessernden Effekt sowie eine Entspannung hinsichtlich Nervosität und Ruhelosigkeit (Waldschütz und Klein 2008; Hubner et al. 2009). Ein stressreduzierender Effekt von Nx4 konnte durch die Senkung stress-induzierter Erhöhung des Cortisol-Levels im Speichel und Adrenalins im Plasma bewiesen werden (Doering et al. 2016).

Auch wenn es stützende Belege dafür gibt, dass Nx4 die neuroendokrine Stressreaktion dämpft (Martens et al. 2017), ist noch nicht klar, ob es irgendeinen modulierenden Effekt auf die Aufmerksamkeit hat. Um nun den Effekt von Nx4 auf die Aufmerksamkeit zu untersuchen, wird in der vorliegenden Arbeit ein „Attention Modulation by Saliency Task“ (AMST) durchgeführt, bei dem task-irrelevante visuelle Stimuli mit unterschiedlicher Saliency (hoch / niedrig) oder Valenz (positiv / negativ) eingesetzt werden. Der AMST wurde 2008 erstmals vorgestellt (Musolff 2008; Dinica et al. 2015; Götting et al. 2017). Als Maß der Aufmerksamkeit dient hier die Reaktionszeit der Probanden, die während eines Task aufgezeichnet wird. Bei diesem Task werden die Probanden angewiesen, zwei Töne (Zielreiz), die entweder eine aufsteigende oder absteigende Frequenz haben, zu unterscheiden. Gleichzeitig werden Bilder (Distraktor) mit unterschiedlicher Saliency oder Valenz präsentiert (Musolff 2008; Dinica et al. 2015; Götting et al. 2017). Um den modulierenden Effekt von Nx4 auf die Aufmerksamkeit sowohl auf der verhaltens- als auch der elektrophysiologischen Ebene zu untersuchen, wird der AMST in dieser Arbeit mit einer Elektroenzephalogramm-Aufzeichnung gekoppelt.

In dieser Arbeit wird der Einfluss der Salienz und Valenz auf das menschliche Verhalten und die neuronale Aktivierung untersucht und inwieweit sich dieser Prozess durch pharmakologische Stimulation mit Neurexan beeinflussen lässt.

### **3. Ziele der Arbeit**

Ziel der Arbeit ist es, zu sehen inwieweit der Inhalt task-irrelevanter visueller Information (Salienz oder Valenz) die Aufmerksamkeit in der Tonhöhenunterscheidung beeinflusst, ob die Ablenkungsanfälligkeit der Probanden auf saliente und valente Inhalte visueller Distraktoren von Nx4 beeinflusst wird. Um dies zu prüfen, wurde zuerst der Effekt der Eigenschaften der Distraktoren, näher der Unterschied in der Salienz (hoch vs. niedrig) und der Valenz (positiv vs. negativ), auf die Reaktionszeit und die Amplituden der ERP Komponenten untersucht, sowie deren zeitlicher Ausprägung und wie diese unter Einnahme von Nx4 verändert werden. Des Weiteren wurde eruiert, ob die durch Nx4 induzierten Veränderungen des Verhaltens und der Elektrophysiologie im Zusammenhang stehen.

## **4. Material und Methoden**

### **4.1. Versuchspersonen**

Alle Versuchsteilnehmer wurden vor Versuchsbeginn über die Veröffentlichung etwaiger klinischer Aufzeichnungen oder Versuchsergebnissen vollständig aufgeklärt und gaben ihre schriftliche Einwilligung. Personenbezogene Daten wurden anonymisiert. Die Studie wurde von der Ethikkommission und dem zuständigen Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) bewilligt. Die Ein- und Ausschlusskriterien für die Versuchsteilnahme, inklusive der verwendeten Fragebögen, sind im Anhang (Tabelle 1) gelistet. 39 gesunde, männliche Probanden nahmen an der Studie teil. Die Probanden waren zwischen 31 und 59 Jahre alt (Mittel:  $43.74 \pm SD 9.81$  Jahre). 84.6% der Teilnehmer waren Rechtshänder, 15.4% waren Linkshänder.

## 4.2. Studiendesign

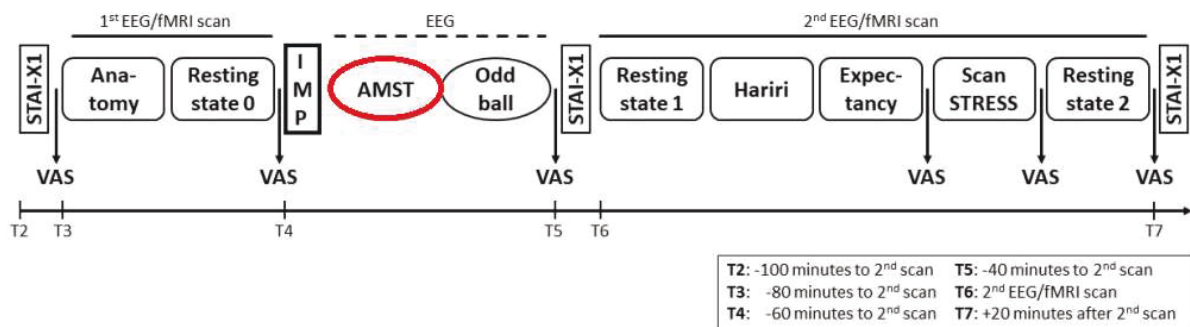
Die explorativ angelegte, randomisierte, Placebo-kontrollierte Doppelblindstudie hatte ein zweiphasiges Cross-over-Design. Jeder Proband nahm an drei Laborbesuchen teil. Am Tag 0 wurden die Probanden medizinisch und psychologisch auf Symptome untersucht. Drei bis Sieben Tage vor dem nächsten Besuch (Tag 1) wurden psychometrische Fragebögen, die nach Persönlichkeitseigenschaften, Lebenserfahrungen und Befindlichkeiten fragen, von den Probanden zuhause ausgefüllt. Zudem wurden die Probanden aufgefordert Speichelproben vor dem Schlafen gehen und direkt nach dem Aufstehen zu nehmen, um die Cortisol-Aufwachreaktion (kurz: CAR = Cortisol awakening response) zu bestimmen. Am Tag 1 wurden die Probanden zufällig einem der beiden Szenarien zugeteilt („Placebo – Verum“ und „Verum – Placebo“) (Tabelle 1). Anschließend wurden die MRI- und EEG-Messungen durchgeführt. Am Tag 2 wurden die Cross-over-Session durchgeführt. Diese fand nach einer Washout-Phase von 7 bis 35 Tagen nach Tag 1 statt. Probanden, die an Tag 1 das Placebo bekamen, nahmen an Tag 2 Verum und vice versa. Mit Ausnahme des IMP, war der Ablauf an den beiden Versuchstagen identisch.

**Tabelle 1:** Washout Cross-over-Design der präsentierten Studie.

	Tag 1		Tag 2
Sequenz 1	Placebo	Washout	Verum
Sequenz 2	Verum	Washout	Placebo

Die Versuchstage begannen mit anatomischen MRI-Messungen und einem 12 minütigen Baseline Resting-state (RS0). Im Anschluss bekam jeder Proband eine Einheit von 3 Tabletten Placebo oder Nx4 und wurden dann angewiesen, die computergestützten Tests, den Attention Modulation by Saliency Task (AMST) (Musolff 2008; Dinica et al. 2015; Götting et al. 2017) und einen auditorischen Oddball-Task, während EEG-Aufzeichnungen, zu bearbeiten. Die zweite MRI-Messung bestand aus drei Tasks: 1.) Hariri Task (Hariri et al. 2002), 2.) Expectancy Task (Teckentrup et al. 2019), und 3.) ScanSTRESS Task (Streit et al. 2014); als auch zwei Resting-State-Messungen vor (RS1) und nach (RS2) den Tasks von

jeweils 12 Minuten. Um die physiologische Stressantwort, i.e. Cortisol, zu messen, wurden vor den Messungen, unmittelbar vor der Gabe des IMP, vor der zweiten MRI-Messung, direkt vor und nach dem Stress-Task und 20 Minuten nach der Stressinduktion, Speichelproben genommen. Der State-Trait Anxiety Inventory (STAI-X1) wurde durchgeführt, um das subjektive Angstgefühl bei Baseline, sowie vor und nach der zweiten MRI-Messung zu erfassen. Darüber hinaus wurde die Nervosität der Probanden mithilfe einer visuellen Analogskala (VAS) vor und nach der ersten MRI-Messung, vor und nach der zweiten MRI-Messung und vor und nach des ScanSTRESS Tasks erhoben. Die methodischen Zeitabläufe sind in Abb.1 dargestellt.



**Abb. 1:** Studiendesign der randomisierten, cross-over EEG/fMRI Messungen. Studiendesign der cross-over MRI Sessions (wie beschrieben in (Herrmann et al. 2018)). MRI Aufzeichnung begann mit einem anatomischen Scan gefolgt von einer Baseline Resting-State-Messung. Nach Einnahme des IMP wurden die beiden EEG-Paradigmen (AMST and Oddball) durchgeführt. Der zweite MRI Scan beinhaltet drei Task fMRI Messungen (Hariri, Expectancy, Stress) und zwei Resting-State-Messungen vor und nach den Tasks. STAI-X1 wurde vor dem ersten und dem zweiten Scan, sowohl als auch am Ende der Messungen durchgeführt. VAS wurde sechs Mal im Laufe des Messtages durchgeführt. (T = Zeitpunkt)

Die Studie wurde vom Clinical Affective Neuroimaging Laboratory (CANLAB) der medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke Universität Magdeburg in der Leipziger Str. 44, 39120 Magdeburg durchgeführt. Der Studienzeitraum belief sich auf den 18<sup>ten</sup> August bis 3<sup>ten</sup> Dezember 2015. Die Studie wurde finanziert von Biologische Heilmittel Heel GmbH, Dr.-Reckeweg-Str. 2-4, 76532 Baden-Baden in Deutschland.

### 4.3. Pharmakologie

Den Probanden wurden 3 Tabletten Neurexan® oder Placebo verabreicht, abhängig von der Cross-over-Sequenz. Das Placebo bestand aus Lactose-Monohydrate und

Magnesiumstearat. Die Inhaltsstoffe von Neurexan® sind in Tabelle 2 aufgelistet und werden in diesem Kapitel näher beschrieben.

**Tabelle 2:** Wirkstoffe des Nx4, lateinischer Name, gebräuchliche Bezeichnung, Verdünnung, Masse pro Tablette und Tageshöchstdosis (Max. Dosis) (Study Protocol 2015).

Aktive Substanz	Gebräuchlicher Name	Verdünnung	Masse pro 1 Tablette	Max. Dosis
Avena sativa	Hafer	D2	0.6 mg	7.2 mg D2 = 144 µg Urtinktur
Coffea arabica	Kaffee	D12	0.6 mg	7.2 mg D12 = at least 7.2 x 10 <sup>-14</sup> mg Alkaloide
Passiflora incarnata	Passionsblume	D2	0.6 mg	7.2 mg D2 = 216 µg Urtinktur
Zincum isovalerianicum	Baldriansaures Zink	D4	0.6 mg	7.2 mg D4 = 0.72 µg Wirkstoff

Avena sativa, gebräuchlich unter Hafer bekannt, ist bei der Behandlung von Depression, chronischer Angst, Stresstörungen, Konzentrationsschwäche und einigen anderen psychischer Störungen weit verbreitet (Abascal und Yarnell 2004). Dies wird auch von der Kommission E berichtet. Hafer wird als sicher eingestuft, da keine bekannten Kontraindikationen oder Nebenwirkungen bekannt sind. Die Tagesdosis Avena sativa Tinktur für einen Erwachsenen misst 1-5 ml (Abascal und Yarnell 2004). Die maximale Tagesdosis von 12 Tabletten Neurexan® enthält 144 µg Urtinktur (Tabelle 2). Die vorhandene Konzentration von Avena sativa löst keine toxikologischen Bedenken aus und die Einnahme wird für alle Altersgruppen als unbedenklich eingestuft (Fachgremium für homöopathische Arzneimittel des Gesundheitsministeriums, Monographie Kommission D) (Study Protocol 2015).

Kaffee (Coffea arabica) ist eines der meistgetrunkenen Getränke weltweit. Das isolierte Alkaloid Koffein ist in einigen Medikamenten geläufig (Study Protocol 2015).

Studien zeigen, dass aufgrund des Alkaloids Koffein, der Konsum von Kaffee viele Vorteile hat. Dies sind z.B. Stimmungsaufhellung, Aufmerksamkeitssteigerung, Genauigkeit. Es wurde auch gezeigt, dass Kaffee die Verarbeitung neuer Information beschleunigt und die kognitive Wachsamkeit verbessert, weshalb es bei der Behandlung von Aufmerksamkeitsstörungen (ADS, ADHS) eingesetzt wird (Quinlan et al. 1997; Smith et al. 2003; Dórea und da Costa 2005). In Neurexan® besteht eine D12 Potenz Coffea und damit eine sehr geringe Konzentration der Urtinktur. Aufgrund dieser geringen Konzentration ist es schwer, mögliche Wirkungen dieser Komponente, vorherzusagen. Die maximale Tagesdosis von 12 Tabletten Neurexan® enthält mindestens  $7.2 \times 10^{-14}$ mg Alkaloide (Tabelle 2). Die vorhandene Konzentration von Coffea arabica löst keine toxikologischen Bedenken aus und die Einnahme wird für alle Altersgruppen als unbedenklich eingestuft (Fachgremium für homöopathische Arzneimittel des Gesundheitsministeriums, Monographie Kommission D) (Study Protocol 2015).

Passiflora incarnata, gemeinhin als Passionsblume bezeichnet, wird häufig in der Behandlung von Angststörungen eingesetzt. Tinkturen von Passiflora i. sind oft in pflanzlichen Einschlafpräparaten und beruhigenden Heilmitteln gegen Angststörungen enthalten (Abascal und Yarnell 2004). Passiflora i. ist von der Kommission E zur Behandlung von nervösen Unruhezuständen und von British Herbal Compendium zur Behandlung von Schlafstörungen, Ruhelosigkeit, nervösem Stress und Angst zugelassen (Akhondzadeh et al. 2001; Abascal und Yarnell 2004; Göthel 2011). Die Passionsblume ist im Deutschen Arzneibuch (DAB) und im Deutschen Homöopathischen Arzneibuch (DHAB) verzeichnet und erfährt weltweit klinische Anwendung (Dhawan et al. 2001). Tinkturen von Passiflora i. mit einer Dosis von 3-5 ml dreimal täglich werden als sicher eingestuft. Trotz einzelner Berichte von Tachykardie und Pankreatitis gibt es keine begründeten Bedenken gegen den Einsatz von Passionsblume als Medikament (Abascal und Yarnell 2004). Die maximale Tagesdosis von 12 Tabletten Neurexan® enthält 216 µg Urtinktur (Tabelle 2). Die vorhandene Konzentration von Passiflora i. löst keine toxikologischen Bedenken aus und die Einnahme wird in allen Altersgruppen als unbedenklich eingestuft (Fachgremium für homöopathische Arzneimittel des Gesundheitsministeriums, Monographie Kommission D) (Study Protocol 2015).

Zink ist ein essentielles Spurenelement, das in über 300 Enzymen im menschlichen Körper Verwendung findet. Es ist wichtig für die Regulierung unseres Immun- und Nervensystems. Schwankungen der Zinkkonzentration im Blut können zu Stimmungsschwankungen führen. Tierversuche zeigten eine anti-depressive Wirkung. Versuche am Menschen zeigten einen unterstützenden Effekt bei der Medikation von Depressionen wenn zusätzlich Zink eingenommen wird (Nowak und Szewczyk 2002; Nowak et al. 2003).

Baldrian ist das weitverbreitetste, frei verkäufliche Präparat gegen Schlafstörungen (Leathwood et al. 1982; Murphy et al. 2010). Die sedativen Eigenschaften zur Behandlung von Schlaflosigkeit und anderer Schlafstörungen, sowie die Lösung nervlicher Anspannung wurden von der European Medicines Evaluation Agency in einer aktuellen Monographie bestätigt (Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC/EMA), 2006) (Hattsohl et al. 2008). Eine Dosis von 4-8 ml ein- bis dreimal täglich wird in allen Altersgruppen als sicher eingestuft und löst keine toxikologischen Bedenken aus (Abascal und Yarnell 2004). In Neurexan® liegt Zink und Baldrian in einer Kombination als Zincum isovalerianicum vor. Zincum isovalerianicum besteht zu 3.33 Teilen aus Zinkoxid und zu 10 Teilen aus Isovaleriansäure. Die vorhandene Potenz von D4 in Neurexan® wird als unbedenklich eingestuft (Fachgremium für homöopathische Arzneimittel des Gesundheitsministeriums, Monographie Kommission D) (Study Protocol 2015).

Zusammenfassend kann ausgesagt werden, dass es in allen Altersgruppen keine toxikologischen Bedenken gegen die Einnahme von Neurexan® gibt. Die Inhaltsstoffe haben grundsätzlich angstlösende, beruhigende und konzentrationssteigernde Effekte (Göthel 2011).

#### **4.4. Fragebögen**

Das Trierer Inventar zur Erfassung von chronischem Stress (TICS-SSCS) ist ein Screening-Fragebogen mit 57 Items (Schulz et al. 2004). Das TICS ermittelt, durch Fragen nach der Häufigkeit stressiger Situationen in den zurückliegenden drei Monaten, den chronischen Stress. Die fünfstufige Skala bemisst die Antworten in einem Spektrum von „nie“ bis „sehr oft“. Die 57 Items sind 10 Skalen zugeordnet.

Die 10 Skalen erfassen Arbeitsüberlastung, soziale Überlastung, Erfolgsdruck, Arbeitsunzufriedenheit, Überforderung, Mangel an sozialer Anerkennung, soziale Spannungen, soziale Isolation und chronische Besorgnis, sowie einer weiteren 12 Item Skala für chronischen Stress (SSCS) (Schulz et al. 2004). In diesem Fall lag der Fokus auf der 12 Item umfassenden Skala für chronischen Stress (TICS-SSCS). Nur moderat gestresste Probanden mit einem SSCS  $>9$  und  $<36$  wurden zur Studie zugelassen. Die Probanden zeigten einen mittleren TICS-SSCS Wert von  $15.51 \pm SD 5.75$  (Tabelle 3).

Die „Perceived Stress Scale“ (PSS) erfasst die Stresswahrnehmung, genauer, wie vorhersagbar bzw. kontrollierbar die Probanden ihr eigenes Leben des letzten Monats empfinden. Sie besteht aus 10 Items mit einer fünfstufigen Skala mit dem Spektrum „nie“ bis „sehr oft“ (Cohen et al. 1983; Klein et al. 2016). Nur Probanden mit einer PSS  $\geq 9$  wurden zur Studie zugelassen. Die Probanden zeigten einen mittleren PSS Wert von  $14.67 \pm SD 3.79$  (Tabelle 3).

**Tabelle 3:** Mittlere TICS-SSCS und PSS Punktzahl (Mean) mit Standardabweichung (SD)

Fragebogen	Mean	SD
TICS-SSCS	15.51	5.75
PSS	14.67	3.79

Das „Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders“ (SCID) ist ein teilstrukturiertes Interview (Wittchen et al. 1997). In der Studie wurde die deutsche Forschungs-Version verwendet, welche die Erfahrung von Hauptstörungen, Subtypen, Schweregrad enthält, sowie Anweisungen zur Durchführung und Vorschriften zur Codierung von vergangenen Stimmungsepisoden. Die folgenden Module wurden als Ausschlusskriterium der Teilnehmer mit aktueller oder vergangener Vorgeschichte psychotischer Symptome oder Diagnose etwaiger psychiatrischer Störungen definiert: Stimmungsepisoden, psychotische und verwandte Symptome, psychotische Störungen, Gemütsstörungen, Drogenmissbrauch, Angststörungen, somatoforme Störungen, Essstörungen und Anpassungsstörungen (Wittchen et al. 1997).

Die „small Symptom Checklist 9099(SCL-90®-S) ist ein Symptominventar zur Selbsteinschätzung mit 90 Items und einer fünfstufigen Skala (Derogatis 1994). Der Fragebogen deckt die letzten 7 Tage ab und misst die psychische Belastung mit 9 primären Symptomdimensionen: Aggression/Feindseligkeit, Ängstlichkeit, Depressivität, Paranoides Denken, Phobische Angst, Psychotizismus, Somatisierung, Soziale Unsicherheit und Zwanghaftigkeit (Hogrefe Verlag GmbH & Co. KG o.J.). Die drei Maße „Global Severity Index88(GSI), „Positive Symptom Distress Index88(PSDI) und „Positive Symptom Total88(PST) bestimmen jeweils die allgemeine psychische Belastung, die Intensität der Symptome und die Anzahl der selbsteingeschätzten Symptome. Die SCL-90®-S ist ein Standard-Screening-Verfahren zur Diagnose von psychische Erkrankungen (Franke 2002). Die SCL-90®-S wurde bei der Erstuntersuchung erhoben, um mögliche Erkrankungen bei den Probanden auszuschließen (Tabelle 4).

**Tabelle 4:** Mittlere SCL-90®-S Punktzahlen (Mean) mit Standardabweichung (SD).

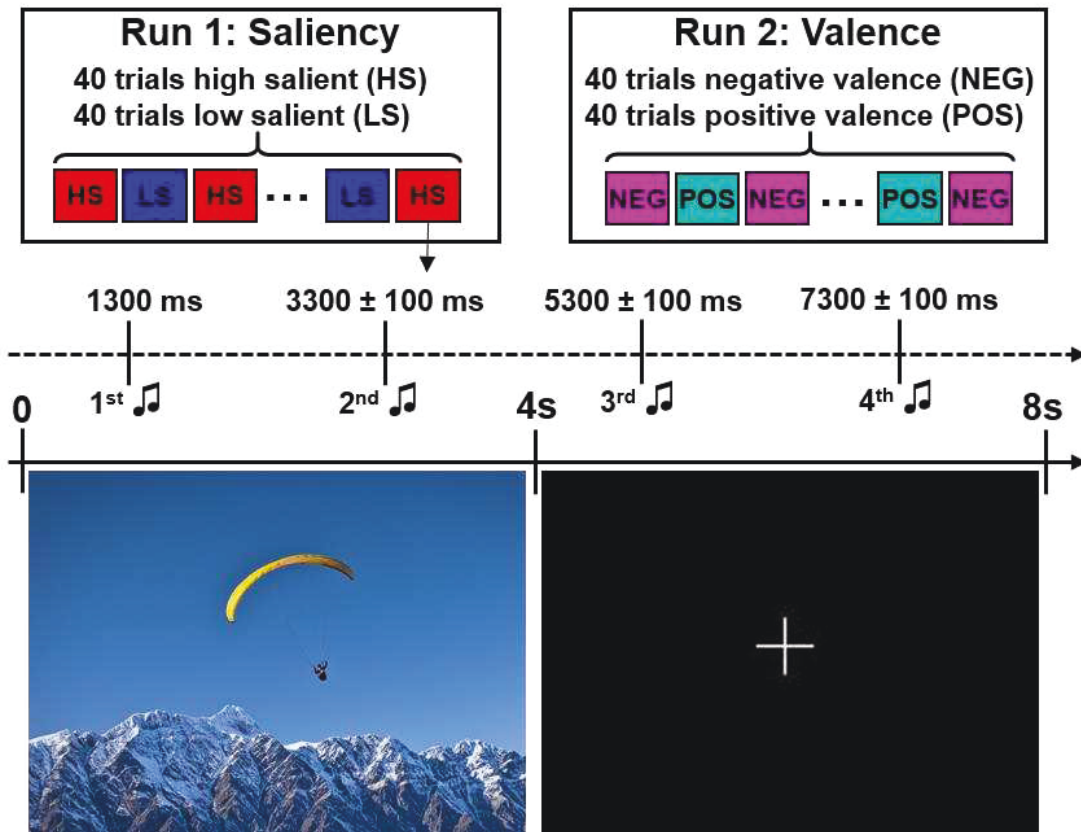
<b>Item</b>	<b>Mean</b>	<b>SD</b>
Aggression/Feindseligkeit	.229	.289
Ängstlichkeit	.273	.293
Depressivität	.299	.374
Paranoides Denken	.450	.492
Phobische Angst	.050	.127
Psychotizismus	.095	.161
Somatisierung	.218	.228
Soziale Unsicherheit	.372	.340
Zwanghaftigkeit	.397	.320
GSI	.290	.260
PSDI	1.143	.327
PST	19.649	15.623

Das State-Trait-Angstinventar (STAI) wird zur Erhebung der Angst im aktuellen Moment (State-Angst) und der Ängstlichkeit als Charaktereigenschaft (Trait-Angst) eingesetzt (Spielberger und Sydeman 1994); Hogrefe Verlag GmbH & Co. KG o.J.). Während die Trait-Angst als relativ stabiles Persönlichkeitsmerkmal gilt und die

allgemeine Ängstlichkeit einer Person beschreibt, unterliegt die State-Angst starken Schwankungen, abhängig von der Situation, in der sich der Befragte befindet (Rothgangel et al. 2010, S. 101ff.). In der Studie wurde das STAI-X1 vor und nach Messungen durchgeführt, um das aktuelle Befinden der Probanden zu dokumentieren.

#### **4.5. Attention Modulation by Salience Task**

Der „Attention Modulation by Salience Task“ (AMST) misst die Anfälligkeit der Probanden für die Ablenkung durch saliente und valente Stimuli (Musolff 2008; Dinica et al. 2015; Götting et al. 2017). Der Task besteht aus zwei Durchgängen von jeweils 80 Trials (Abb. 2). Jeder Trial dauerte 8 Sekunden und bestand aus der 4-sekündigen Präsentation des Distraktors, gefolgt von weiteren 4 Sekunden Fixationskreuz. Die verwendeten Bilder stammen aus dem International Affective Picture System (IAPS) (Lang et al. 2008). Verwendet wurden 40 hoch saliente (HS) (20 davon mit erotischem Inhalt) und 40 niedrig saliente (LS) Bilder für den ersten Durchgang und 40 positiv valente (PE) und 40 negativ valente (NE) Bilder für den zweiten Durchgang. Eine Liste der Bildcodes der verwendeten Bilder ist im Anhang (Tabelle 2) zu finden. Die Zielreize, vier Töne (2 während der Bildphase, 2 während der Fixation), wurden über Kopfhörer präsentiert. Der erste Ton wurde 1300 ms nach Beginn der Bildpräsentation abgespielt. Die weiteren Töne folgten mit einem variablen Intervall von  $2000 \pm 100$  ms, um eine Anpassung der Probanden zu vermeiden. Die Töne waren in ihrer Frequenz entweder aufsteigender (600 - 720 Hz) oder absteigender (600 - 500 Hz) Natur und dauerten 300 ms. Die Versuchsteilnehmer wurden angewiesen, die zwei Töne durch das Drücken der linken Maustaste für den aufsteigenden Ton und die rechte Maustaste für den absteigenden Ton zu unterscheiden. Währenddessen sollen sie passiv die Bilder betrachten. Die Tonart sowie das Intervall wurden randomisiert. Die Stimuli wurden mit der Presentation® Software (Neurobehavioral Systems, Inc., San Francisco, CA) präsentiert.

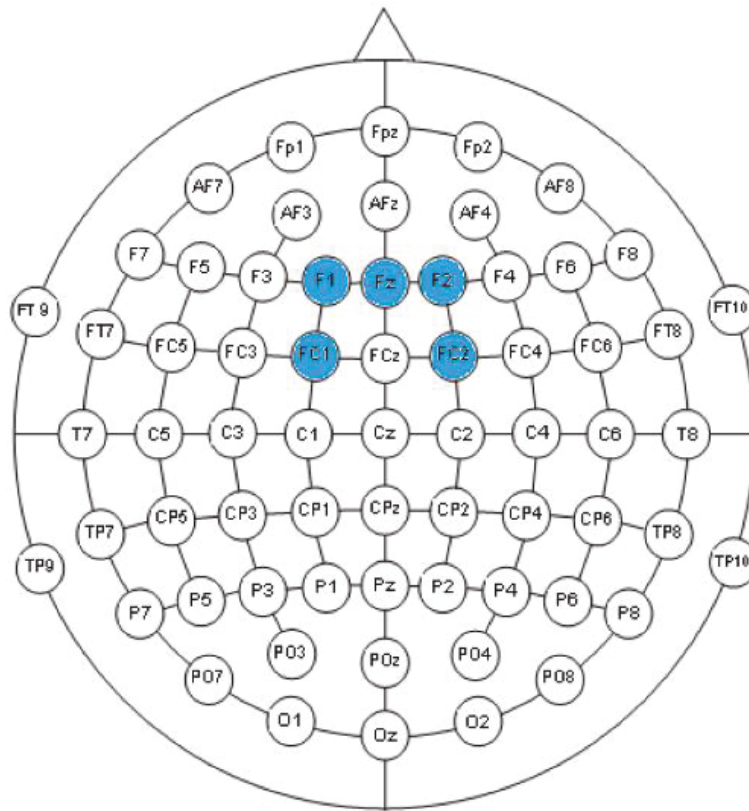


**Abb. 2:** Trial-Design des Attention Modulation by Saliency Tasks (AMST). Der Versuch, bestehend aus zwei Durchgängen mit jeweils 80 Trials. Jeder Trial besteht aus der 4-sekündigen Präsentation eines visuellen Distraktors (hoch salient / niedrig salient im ersten Durchgang; negativ valent / positiv valent im zweiten Durchlauf) gefolgt von weiteren 4 Sekunden Fixationskreuz. Während des Trials werden 4 Töne präsentiert, die entweder zunehmender oder abnehmender Frequenz sind. Der erste Ton wird 1300 ms nach Bildpräsentation abgespielt. Zwischen den Tönen wird ein Intervall von  $2000 \pm 100$  ms eingehalten. Die Bilder für das Experiment entstammen dem IAPS. Foto: <https://pixabay.com/de/abenteuer-landschaft-berg-im-freien-1851076/>)

#### 4.6. Elektroenzephalogramm Erfassung

Während des AMST wurde ein EEG aufgezeichnet. Dabei wurde eine Brain Products Easy Cap mit 64 Kanälen und der BrainVision® Recorder Professional V.1.20.0801 verwendet. Die EEG-Kappe hat ein 10%-System, welches den Abstand der Elektroden zueinander zwischen Nasenwurzel und dem Hinterhaupthöcker und den beiden präaurikulären Punkten beschreibt. Dies gehört zu den standardisierten Methoden um die variierende Kopfgröße der Probanden zu beachten (Chatrian et al. 1985). Die Impedanz der Elektroden betrug weniger als 5 k $\Omega$ . FCz- and CPz-Elektroden wurden jeweils als Referenzelektrode und Erdungselektrode definiert. Eine Elektrode wurde auf dem Rücken der Probanden platziert, um zusätzlich ein

EKG aufzuzeichnen. Die Messungen wurden mit einer Abtastrate von 2500 Hz und einem Abtastintervall von 400  $\mu$ S erfasst.



**Abb. 3** Positionen der gewählten Kanäle (siehe Weiterverarbeitung der Messsignale (4.7.2.)) in Blau markiert (FC1, F1, Fz, F2, FC2). Verwendet wurde eine Brain Products Easy Cap® mit einem 10% System. Abbildung ist eine Abwandlung von <http://www.fieldtriptoolbox.org/template/layout>

#### 4.7. Weiterverarbeitung der Messsignale and statistische Analysen

MATLAB® Skripte wurden innerhalb der Arbeitsgruppe zur Verfügung gestellt.

##### 4.7.1. Verhaltensdaten

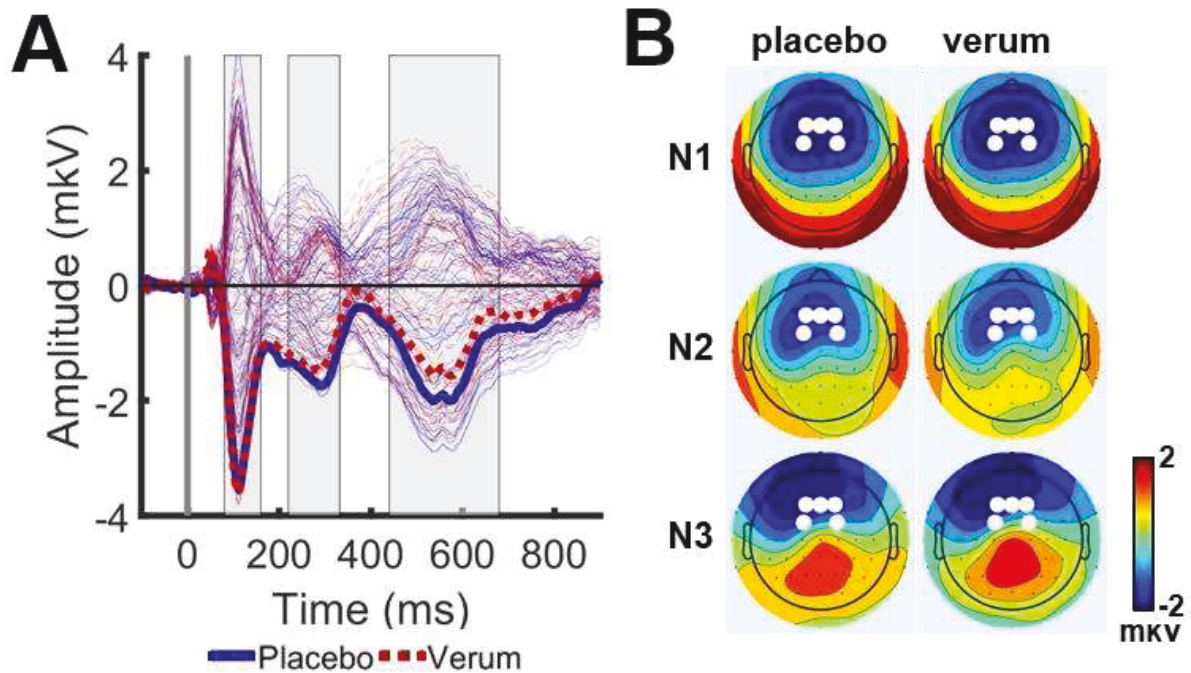
Die Reaktionszeiten wurden mithilfe von MATLAB® R2015a 2015 (MathWorks, Natick, MA, USA) aus den Marker-Dateien der EEG-Aufzeichnungen extrahiert. Für jede Bildart, Tonnummer und Tonart wurde die mittlere Reaktionszeit und der Standardfehler (Altman und Bland 2005) errechnet. Da die Tonart wie in bisheriger

Literatur nicht von Interesse war, wurde die Reaktionszeit über die Tonart gemittelt (Musolff 2008; Dinica et al. 2015; Götting et al. 2017). Nur Probanden mit Datensätzen für beide Versuchstage (Placebo und Verum) wurden bei der Analyse einbezogen. Aufgrund von fehlenden Datensätzen von mindestens einem Messtag mussten 6 Probanden von der Analyse ausgeschlossen werden. Somit blieben 33 analysierbare Probanden übrig (Durchschnittsalter:  $43.5 \pm 9.6$ ).

#### 4.7.2. Elektroenzephalogramm Daten

Die Rohdaten der EEG-Aufzeichnung wurde mithilfe der EEGLAB 2017 (<http://sccn.ucsd.edu/eeglab/>) Software vorverarbeitet. Die Vorverarbeitung bestand aus den folgenden Schritten:

Ein Bandpassfilter im Bereich 0.1 Hz - 200 Hz und ein zusätzlicher Notch-Filter von 45 – 55 Hz wurden angewendet, um etwaige Störfrequenzen, die von der Testraumumgebung verursacht werden, auszuschließen (Luck 2014, S. 245f.). Danach wurde die Abtastrate auf 1000 Hz reduziert, um weitere Prozesse zu beschleunigen. Daraufhin wurden die Datensätze in 3.5 Sekunden lange Segmente geschnitten (-1500 ms vor und 2000 ms nach Stimulus-Präsentation). Epochen, schlechter Qualität, einschließlich Muskelartefakten, wurden manuell entfernt. Blinzeln und Augenbewegungen wurden mittels ICA Komponenten korrigiert (Luck 2014, Ergänzungen Kapitel 6). Kanäle schlechter Datenqualität wurden mittels topographischer Interpolation korrigiert (Luck 2014, S. 188f.). Für die weitere Datenreinigung wurden die Epochen de-segmentiert. Ein weiterer Bandpassfilter im Bereich 0.1 Hz – 70 Hz wurde angewendet (Luck 2014, S. 229). Die Abtastrate wurde erneut auf 250 Hz gesenkt, um weitere Prozesse zu beschleunigen. Das Signal wurde neu auf das Average-Referenz referenziert (Qin et al. 2017). Die Datensätze wurden erneut in die interessierenden Segmente von 1.1 Sekunden (-100 ms vor und 1000 ms nach Stimulus-Präsentation) geschnitten (Luck 2014, S. 250). Eine Basislinienkorrektur wurde mittels einem Zeitfenster von 100 ms vor dem Stimulus angewendet (Luck 2014, S. 257f.). Aufgrund sehr schlechter Datenqualität mussten Probanden von der Analyse der EEG-Daten ausgeschlossen werden, was zu einer weiteren Reduktion der Stichprobengröße auf  $n = 30$  führt.



**Abb. 4:** Grand-Average der Ereigniskorrelierten Potentiale (ERPs) des Attention Modulation by Saliency Task (AMST). A: Grand-Average ERP gemittelt über 4 Bildarten (HS, LS, NE, PE) und 2 Töne (T1, T2), 5 EEG-Kanäle (Fz, F1, F2, FC1, FC2), für die Placebo-Bedingung (Blau, durchgezogen) und für die Verum-Bedingung (Rot, gestrichelt). Tonpräsentation angezeigt durch vertikale graue Line (0-Punkt). Die Potentiale lassen drei prominente Peaks erkennen: N1 (80-160ms), N2 (230-330 ms) und N3 (440-680). Die Intervalle sind mit gräulichen Kästen markiert. B: Verteilung der elektrischen Feldpotentiale der N1, N2 und N3 Komponente für die Placebo- und Verum-Bedingung. Weiße Punkte markieren die Kanäle, die für die weitere ERP-Analyse verwendet wurden.

Die Analyse der fertig vorverarbeiteten ERP-Daten wurde mithilfe von MATLAB® R2017a 2017 (MathWorks, Natick, MA, USA) durchgeführt. Um die ERP-Komponenten darzustellen, wurden die Grand-Average der ERP-Reaktionen für die Placebo- und Verum-Bedingung erzeugt, indem über alle Probanden, Bildarten (HS, LS, PE, NE), Töne (T1, T2) gemittelt wurde. Die Grand-Average der ERP zeigen eine starke Antwort, die sich in Vorgängen maximaler Varianz über Kanäle hinweg in drei Zeitfenstern (Abb. 4A) decken. Das erste Zeitfenster (80 - 160 ms nach Beginn der Tonpräsentation) stellt eine Modulation der N1-Komponente dar. Das zweite (220 - 330 ms n. B. der T.) und dritte (440 – 680 ms n. B. der T.) Zeitfenster stellen vorwiegend eine Modulation der N2- und N3-Komponenten dar. Da positive Komponenten in den Grand-Average der ERP nicht sehr ausgeprägt waren, fokussiert sich die Analyse auf die negativen Komponenten. Die visuelle Begutachtung der Verteilung der elektrischen Feldpotentiale zeigt, dass die höchste Amplitude der Komponenten in einer frontalen Gruppe der Kanäle (Fz, F1, F2, FC1,

FC2) lokalisiert ist (Abb. 4B). Um die Amplitude der ERP-Komponenten zu berechnen, werden die individuellen ERP über diese 5 Kanäle gemittelt (Abb. 3). Die Komponenten-Amplituden werden separat für Bildart (HS, LS, PE, NE), Tonnummer (T1, T2) und Bedingung (Placebo, Verum) mithilfe der Halbwertsbreite (FWHM) berechnet, sowie der Standardfehler (Altman und Bland 2005; Anders 2007; Balconi und Pozzoli 2009).

#### 4.7.3. Statistische Analysen

Um den Behandlungseffekt auf der Verhaltens- und neurophysiologischen Ebene zu untersuchen, werden die Mittelwerte der Reaktionszeit und der ERP-Amplituden (N1, N2, N3) in SPSS Version 25 (IBM Corp. 2017), IBM SPSS Statistics 20, Chicago, IL, USA) importiert. Wie in bisheriger Literatur (Musolff 2008; Dinica et al. 2015; Götting et al. 2017) werden nur die Töne während der Bildphase beachtet (T1, T2). Für die Reaktionszeit und die Amplituden werden jeweils eine drei-faktorielle Varianzanalyse mit ANOVA durchgeführt. Die drei Faktoren sind definiert als MEDIKATION (Placebo / Verum), TONNUMMER (T1 / T2) und BILDART (HS / LS; NE / PE). Als Signifikanzniveau gilt ein p-Wert von  $< 0.05$ . Um Gruppenunterschiede zu untersuchen, werden t-Tests für verbundene Stichproben durchgeführt, die die Placebo- und Verum-Bedingung für jede Bildart und Tonnummer vergleichen. Um den übergreifenden Nx4 Effekt zu untersuchen, werden die p-Werte der statistischen Vergleiche zwischen Placebo und Verum während verschiedener Bildarten (salient, valent) mit der „Empirical Brown's Method“ kombiniert, welche in MATLAB® implementiert wurde (Poole et al. 2016).

## 5. Ergebnisse

Ergebnisse sind, falls nicht anders angegeben, unkorrigierte Werte mit einem Signifikanzniveau von  $p < 0.05$ .

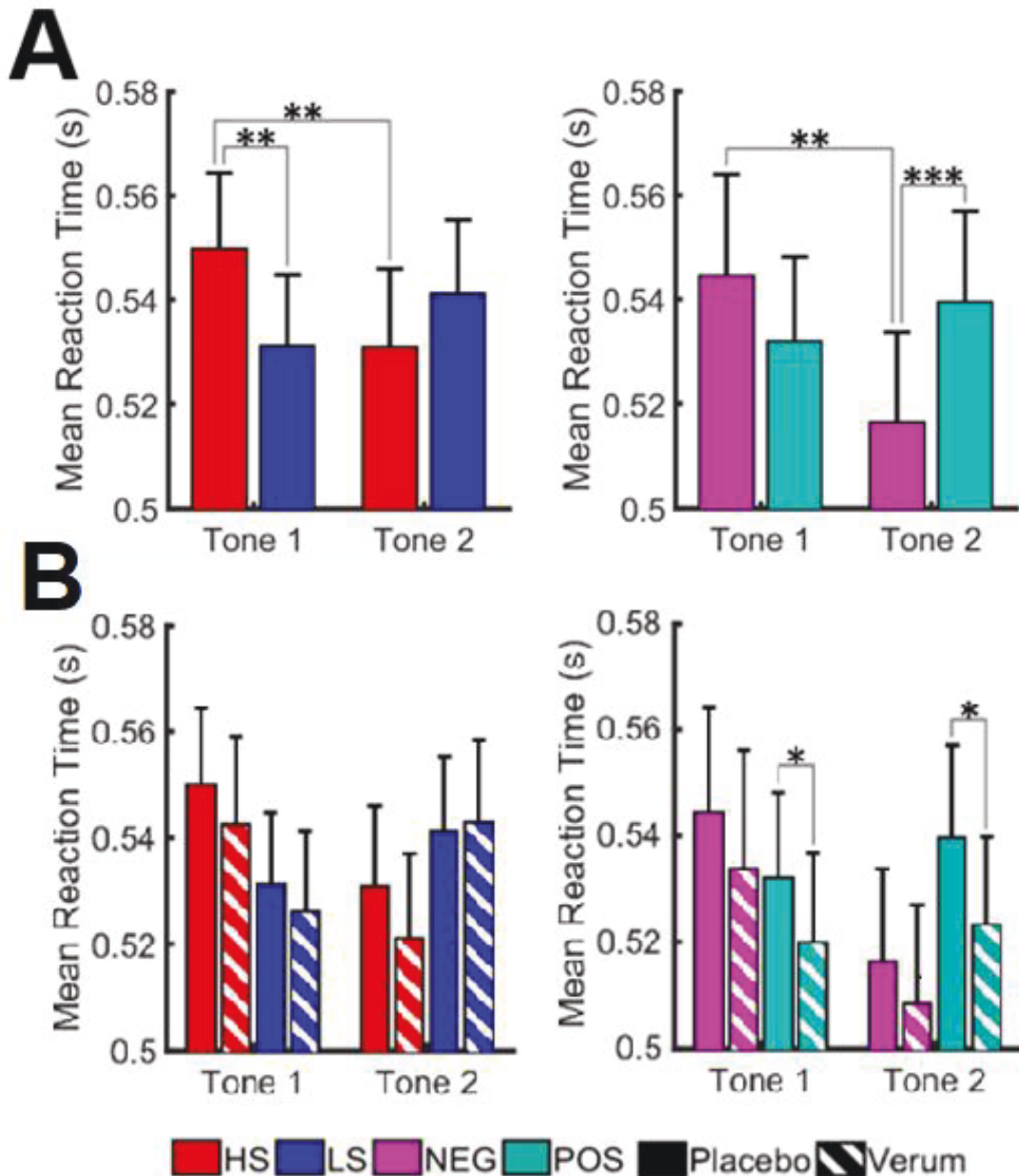
## 5.1. Reaktionszeit

Eine Tabelle mit den Mittelwerten der Reaktionszeiten kann im Anhang (Tabelle 5) eingesehen werden.

Um den Task- und Medikations-Effekt zu untersuchen, wurde eine drei-faktorielle Varianzanalyse mittels ANOVA, mit den Faktoren MEDIKATION (Placebo / Verum), TONNUMMER (T1 / T2) und BILDART (HS / LS; NE / PE) und deren Interaktionen, kalkuliert. In Bezug auf den Task-Effekt zeigt die ANOVA eine signifikante BILDART\*TONNUMMER Interaktion für die Salienz- ( $F(1,32) = 29.05$ ,  $p < 0.000$ ) und Valenz-Bedingung ( $F(1,32) = 26.01$ ,  $p < 0.000$ ). Der Haupteffekt der TONNUMMER ist nur in der Valenz-Bedingung signifikant ( $F(1,32) = 9.72$ ,  $p = 0.004$ ). Die drei-faktorielle ANOVA offenbart einen MEDIKATIONs-Effekt auf trend-Niveau ( $F(1,32) = 3.037$ ,  $p = 0.091$ ), präsent nur in der Valenz-Bedingung. Keine der Interaktionen mit der Medikation erreichte das Signifikanzniveau. Es konnte keine modulierende Wirkung von Nx4 auf die Reaktionszeit auf Töne während unterschiedlicher Salienz gefunden werden.

Post-hoc t-Tests zeigten eine signifikante Erhöhung der Reaktionszeit beim ersten Ton während hoch salienter Bilder ( $t = 3.20$ ,  $p = 0.006$ ) und negativ valenter Bilder ( $t = 3.63$ ,  $p = 0.002$ ) im Vergleich zum zweiten Ton (Abb. 5A). Des Weiteren zeigt die Reaktion auf Ton 1 eine signifikante Verlangsamung während hoch salienter Bilder (charakterisiert durch die Reaktionszeit) im Vergleich zu niedrig salienten Bilder ( $t = 3.84$ ,  $p < 0.001$ ). Dem gegenüber steht ein signifikanter Unterschied zwischen Reaktionen während valenter Bilder. Hier liegt das Timing der Varianz beim zweiten Ton, wobei die Reaktionszeit während positiv valenter Bilder signifikant länger ist als während negativ valenter Bilder ( $t = -4.14$ ,  $p < 0.001$ ) (Abb. 5A). Eine Tabelle mit den Ergebnissen der post-hoc t-Tests, deren p-Werte mit Korrektur nach Bonferroni angepasst wurden, kann im Anhang (Tabelle 3) eingesehen werden.

Post-hoc t-Tests zeigten eine Verringerung der Reaktionszeit nach Einnahme von Nx4 für Töne während positiv valenten Bildern (Abb. 5B). Der Effekt erreichte (unkorrigiert) Signifikanz für den Ton 1 ( $t = 2.21$ ,  $p = 0.034$ ) und Ton 2 ( $t = 2.21$ ,  $p = 0.049$ ). Eine Tabelle mit den Ergebnissen der post-hoc t-Tests, deren p-Werte mit Korrektur nach Bonferroni angepasst wurden, kann im Anhang (Tabelle 4) eingesehen werden.



**Abb. 5:** Das Schaubild zeigt den Effekt salienter und valenter Stimuli auf die Reaktionszeit (A) und den Nx4-Effekt auf die Modulation der Reaktionszeit (B) während des AMST. Die Werte für hoch saliente (HS) Bilder sind in Rot dargestellt, niedrig saliente (LS) in Blau, negativ valente (NE) in Magenta und positiv valente (PE) in Türkis. Die Werte für hoch saliente (HS) Bilder sind in Rot dargestellt, niedrig saliente (LS) in Blau, negativ valente (NE) in Magenta und positiv valente (PE) in Türkis. Die ausgefüllten Balken repräsentieren die Placebo-Bedingung, die gestreiften Balken die Verum-Bedingung. Die Fehlerbalken zeigen den mittleren Standardfehler. Die Sterne entsprechen dem Signifikanzlevel ( $p < 0.001 = ***$ ,  $0.001 < p < 0.01 = **$ ,  $0.01 < p < 0.05 = *$ ) nach Korrektur nach Bonferroni (A) und unkorrigierte Werte (B). A: Zunahme der Reaktionszeit beim ersten Ton während hoch salienter Bilder und Abnahme der Reaktionszeit beim zweiten Ton während negativ valenter Bilder. B: Zu erkennen ist eine allgemeine Verringerung der Reaktionszeit nach Einnahme von Nx4, welche prominenter während emotionaler Bilder ist und während positiver Bilder die Signifikanz erreicht.

Um einen allgemeinen Nx4-Effekt aufzudecken, wurden die Ergebnisse der Reaktionszeitanalyse der Placebo- und Verum-Bedingung für die Salienz- und Valenzbilder bei Ton 1 und 2 in die „Empirical Brown’s Method“ integriert. Dabei werden die p-Werte von abhängigen Tests kombiniert. Diese Methode bestätigt eine signifikante Reduktion der Reaktionszeiten für Töne während positiv valenten Bildern auf Trendniveau ( $p = 0.070$ ).

## 5.2. Ereigniskorrelierte Potentiale

Eine Tabelle mit den Mittelwerten der ERP-Amplituden kann im Anhang (Tabelle 6) eingesehen werden.

Um den Task- und Medikations-Effekt zu untersuchen, wurden drei drei-faktorielle Varianzanalyse mittels ANOVA für die Komponenten N1, N2 und N3 kalkuliert, mit den Faktoren MEDIKATION (Placebo / Verum), TONNUMMER (T1 / T2) und BILDART (HS / LS; NE / PE) und deren Interaktionen.

Die Varianzanalyse der Amplituden ergab eine BILDART\*TONNUMMER Interaktion in der Valenz-Bedingung für die N2- und N3-Komponente (N2:  $F(1,29) = 4.20$ ,  $p = 0.050$ , N3:  $F(1,29) = 4.66$ ,  $p = 0.039$ ). In der Salienz-Bedingung war diese Interaktion nicht signifikant. Der allgemeine TONNUMMER-Effekt in der Valenz-Bedingung ist bei der N3-Komponente ( $F(1,29) = 13.08$ ,  $p = 0.001$ ) signifikant und erreicht für die N2-Komponente ( $F(1,29) = 3.39$ ,  $p = 0.076$ ) Trendniveau. Bei der N1-Komponente konnten keine signifikanten Modulationen gefunden werden. Die Varianzanalyse zeigt einen signifikanten Haupteffekt der MEDIKATION auf Amplituden der N2- ( $F(1,29) = 4.240$ ,  $p = 0.049$ ) und N3-Komponente ( $F(1,29) = 4.882$ ,  $p = 0.035$ ) in der Valenz-Bedingung. Keine der Interaktionen mit der Medikation erreichte das Signifikanzniveau.

Post-hoc t-Tests zeigten eine signifikante Zunahme der Amplitude der N2- und N3-Komponenten beim zweiten Ton während positiv valenter Bilder im Vergleich zum ersten Ton (N2:  $t = 2.70$ ,  $p = 0.023$ , N3:  $t = 4.45$ ,  $p < 0.001$ ) (Abb. 6A). Die Resultate zeigen eine signifikante Steigerung der N3-Amplitude während niedrig salienter Bilder bei Ton 2 im Vergleich zum ersten Ton (N3:  $t = 2.87$ ,  $p = 0.015$ ).



**Abb. 6:** Das Schaubild zeigt den Effekt von salienten und valenten Stimuli auf die ERP-Amplituden (A), als auch den Nx4-Effekt auf die Modulation der ERP-Amplituden (B) während des AMST. Die Werte für hoch saliente (HS) Bilder sind in Rot dargestellt, niedrig saliente (LS) in Blau, negativ valente (NE) in Magenta und positiv valente (PE) in Türkis. Die ausgefüllten Balken repräsentieren die Placebo-Bedingung, die gestreiften Balken die Verum-Bedingung. Die Fehlerbalken zeigen den mittleren Standardfehler. Die Sterne entsprechen dem Signifikanzlevel ( $p < 0.001 = ***$ ,  $0.001 < p < 0.01 = **$ ,  $0.01 < p < 0.05 = *$ ) nach Korrektur nach Bonferroni (A) und unkorrigierte Werte (B). A: N2 und N3 Amplituden sind bei Ton 2 während positive valenter Bilder erhöht. B: Nx4-Effekt auf die Modulierung der N2 und N3 Amplituden. Zu erkennen ist eine allgemeine Verringerung der Amplituden der Ereigniskorrelierten Potentiale nach Einnahme von Nx4, welche prominenter während emotionaler Bilder ist und während positiver Bilder die Signifikanz erreicht.

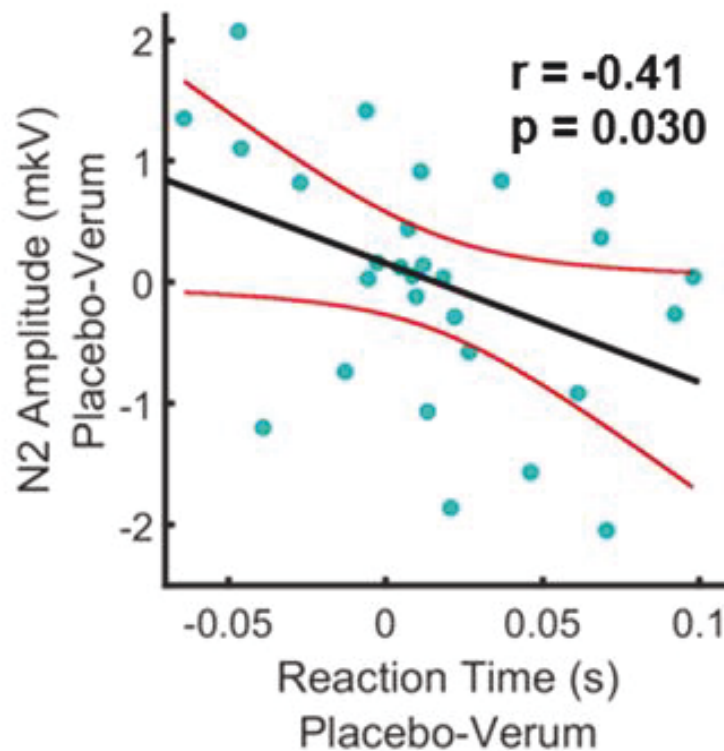
Des Weiteren zeigen die N2- und N3-Komponenten während positiv valenter Bilder eine gesteigerte Amplitude im Vergleich zu den Amplituden während negativ valenter Bilder im zweiten Ton (N2:  $t = 2.29$ ,  $p = 0.058$ , N3:  $t = 2.72$ ,  $p = 0.022$ ). Eine Tabelle mit den Ergebnissen der post-hoc t-Tests, deren p-Werte mit Korrektur nach Bonferroni angepasst wurden, kann im Anhang (Tabelle 3) eingesehen werden.

Post-hoc t-tests zeigen eine Reduktion der Amplituden nach Einnahme von Nx4 für ERPs der Töne während positiv valenter Bilder. Der Effekt erreicht in den Amplituden der N2- ( $t = -2.30$ ,  $p = 0.029$ ) und N3-Komponenten ( $t = -2.87$ ,  $p = 0.008$ ) beim zweiten Ton das Signifikanzniveau (Abb. 6B). Es konnte keine modulierende Wirkung von Nx4 auf die ERP-Amplituden bei Tönen während unterschiedlicher Salienz gefunden werden. Eine Tabelle mit den Ergebnissen der post-hoc t-Tests, deren p-Werte mit Korrektur nach Bonferroni angepasst wurden, kann im Anhang (Tabelle 4) eingesehen werden.

Um einen allgemeinen Nx4-Effekt aufzudecken, wurden die Ergebnisse der Amplitudenanalyse der Placebo- und Verum-Bedingung für die Salienz- und Valenzbilder bei Ton 1 und 2 in die „Empirical Brown $\mathcal{S}$  Method $\mathcal{B}$ “ integriert. Dabei werden die p-Werte von abhängigen Tests kombiniert. Diese Methode bestätigt eine signifikante Reduktion der Amplituden für Töne während positiv valenten Bildern auf Trendniveau ( $p = 0.026$ ).

### 5.3. Korrelation der Ergebnisse

Da ein modulierender Effekt von Nx4 auf die Senkung der Reaktionszeit und der Reduktion der Amplituden der N2- und N3-Komponenten des zweiten Tons während positiv valenter Bilder gefunden wurde, wird eine Pearson-Korrelation angewendet, um eine Assoziation des Nx4-Effekts auf die Reaktionszeit und die ERP-Amplituden zu untersuchen (Abb. 7). Die Ergebnisse lassen vermuten, dass eine stärkere Verkürzung der Reaktionszeit bei Ton 2 während positiv valenter Bilder unter Nx4 (im Vergleich zu Placebo) mit einer stärkeren Reduktion der N2-Amplitude der gleichen Bedingung assoziiert ist ( $r = -0.41$ ,  $p = 0.030$ ).



**Abb. 7:** Zusammenhang des Nx4-Effekts auf Reaktionszeit und N2 Amplitude der Reaktion auf den zweiten Ton während positiv valenter Bilder. Jeder Proband wird durch einen türkisfarbenen Punkt repräsentiert. Die roten Linien zeigen das Konfidenzintervall des linearen Modells an.

## 6. Diskussion

Im Rahmen dieser Arbeit wurde der Effekt task-irrelevanter visueller Stimuli mit unterschiedlicher Salienz-Stärke (hoch oder niedrig) und Valenz-Ausprägung (positiv oder negativ) auf die Verarbeitung auditiver Information der Tonunterscheidung untersucht. Die Anfälligkeit für Ablenkung durch Nx4 wurde dabei auf Verhaltens- und elektrophysiologischer Ebene untersucht. Bei dem „Attention Modulation by Saliency Task (AMST)“ (Musolff 2008; Dinica et al. 2015; Götting et al. 2017) werden die Probanden dazu aufgefordert, zwei verschiedene Tonmodulationen (aufsteigend / absteigend) zu unterscheiden, während sie visuelle Distraktoren mit verschiedener Salienz und Valenz betrachten. Dabei wird untersucht, 1.) inwieweit der unfreiwillige Aufmerksamkeitswechsel sich in Abhängigkeit von der Distraktoren-Eigenschaft (i.e. Bildart und Tonnummer) verändert und 2.) ob Nx4 irgendeinen Effekt auf die Steuerung der Aufmerksamkeit, im Sinne der Reaktionszeit oder den Amplituden der ereigniskorrelierten Potentiale, hat.

Die Ergebnisse zeigen, dass saliente Distraktoren die Prozesse der Aufmerksamkeit zu einem frühen Zeitpunkt (Ton 1) beeinträchtigen, während valente Distraktoren einen modulierenden Effekt auf spätere Prozesse (Ton 2) zu haben scheinen. Des Weiteren reduziert die einmalige Einnahme von Nx4 die Reaktionszeit sowie die Amplitude der ERP-Komponenten N2 und N3 nur während emotionaler Bilder. Spannenderweise ist der modulierende Effekt von Nx4 spezifisch für positiv emotionale Bilder. Die vorliegende Studie, ist die erste ihrer Art, die Verhaltensdaten und elektrophysiologische Aufzeichnungen, während eines AMST mit einbezieht. Gleichzeitig ist es die erste gemeldete Anwendung des AMST Paradigmas mit starkem Augenmerk auf task-irrelevanten emotionalen Bildern mit positiver und negativer Valenz.

Die Ergebnisse zeigen auch, dass die Reaktionszeit sowohl beim Ton 1 während hoch salienter Bilder, gegenüber Ton 2, als auch gegenüber der Reaktionszeit von niedrig salienten Bildern, erhöht ist. Diese Beobachtungen stehen im Einklang zu früheren Studien (Musolff 2008; Dinica et al. 2015; Götting et al. 2017), was bestätigt, dass Probanden während hoch salienter Bilder (im Gegensatz zu niedrig salienter Bilder) zu früheren Zeitpunkten (Ton 1), anfälliger für Ablenkung sind. Allerdings konnten diese Effekte nicht auf der elektrophysiologischen Ebene gefunden werden.

In der Domäne der Valenz, konnte beobachtet werden, dass die Probanden anfälliger für Ablenkung durch negativ emotionale Bilder bei Ton 1 waren, wohingegen sie während positiv emotionaler Bilder beim zweiten Ton schneller reagierten. Tatsächlich führt die Verringerung der Reaktionszeit während negativ emotionaler Bilder bei Ton 2 zu einem deutlicheren modulierenden Effekt valenter Bilder zum zweiten Ton. Diese Beobachtung könnte damit zusammenhängen, dass negative Emotionen wichtig für unseren Kampf-Flucht-Mechanismus in potenziell bedrohlichen Situationen sind und Vermeidung evozieren (Vuilleumier 2005; Schneirla 1959; Cooper und Knutson 2007; Morris et al. 1999; LeDoux 2000; Olofsson et al. 2008).

In früheren Studien wurde gezeigt, dass die Präsentation negative Bilder eine erhöhte Aktivierung der Amygdala, des Thalamus und des Gyrus frontalis medius, im Vergleich zur Präsentation positiver Bilder, hervorruft (Wang et al. 2017). Die Aktivierung dieser Hirnregionen führen zur Einleitung einer schnellen Reaktion (Pessoa et al. 2002; Pessoa und Ungerleider 2004; Lang et al. 1990; Vuilleumier und Huang 2009), was den modulierenden Effekt negativer Bilder auf die Aufmerksamkeit beim ersten Ton erklären könnte. Andererseits zeigen frühere Studien auch, dass, während negative Emotionen Vermeidung hervorrufen, positiv emotionale Inhalte unsere Aufmerksamkeit auf unsere Umgebung leiten und in sozialen Interaktionen eine Anziehung erzeugen (Pessoa et al. 2002; Pessoa und Ungerleider 2004; Lang et al. 1990; Vuilleumier und Huang 2009). Diese Beobachtungen bestätigen die Ergebnisse der erhöhten Anfälligkeit für Ablenkung durch positiv emotionale Stimuli im Vergleich zu negativen bei fortgeschrittener Verarbeitung (Ton 2).

Bei beiden Bedingungen der Salienz und Valenz wurden keine Modulationen der frühen N1-Komponente der ereigniskorrelierten Potentiale gefunden. Dies steht im Einklang mit in der Literatur beschriebenen auditiven N1-Komponenten, welche mit der sensorischen Verarbeitung akustischer Information zusammenhängen und von primären Regionen des auditiven Systems erzeugt werden (Näätänen, R., & Winkler, I. 1999; Giard et al. 1994). Die Amplitude reflektiert dabei hauptsächlich Gewöhnungsprozesse (Budd et al. 1998).

Spannender ist, dass beobachtet werden konnte, dass die Amplituden der späten N2- und N3-ERP-Komponenten des zweiten Tons während positiv emotionaler Bilder, im Vergleich zu negativen, erhöht ist. Die beiden frontalen auditiven Komponenten N2 und N3 hängen laut Literatur mit der Aufmerksamkeit zusammen,

während die Signale auf deviante Stimuli bei einem Odd-Ball Paradigma höhere Amplituden haben (OPITZ et al. 1999). Die Quellen, die die N2-Komponente erzeugt, sind im anterioren Gyrus Cinguli und im medialen Frontallappen lokalisiert (Bekker et al. 2005). Höhere frontale N3-Amplituden werden auch mit der Reaktion auf überraschende Stimuli in Verbindung gebracht (Neville et al. 1982) und reflektieren eine verstärkte Konzentration auf den Stimulus (Mueller et al. 2008). Die Beobachtungen der erhöhten N2- und N3-Amplitude des zweiten Tons während positiv emotionaler Bilder deuten einen unfreiwilligen Aufmerksamkeitswechsel auf die positiv emotionalen Bilder an, was andeutet, dass die Aufmerksamkeit auf den auditiven Stimulus während Bildern mit positiver Valenz zu einem späten Zeitpunkt gehemmt wird.

Im Fall des Medikationseffekts reduziert Nx4 die Reaktionszeit, sowie die Amplituden der N2- und N3-Komponenten, was speziell bei valenten Distraktoren zu beobachten war. Interessant ist, dass mit dem Nx4-Effekt auf die Reduktion der Reaktionszeit beim zweiten Ton während positiv emotionaler Bilder eine Kovarianz zum Nx4-Effekt auf die Reduktion der N2- und N3-Amplituden besteht. Auch wenn die t-Test-Ergebnisse nur bei positiv emotionalen Bildern das Signifikanzniveau erreichen, weist die „Empirical Brown's Method“ auf einen globaleren Effekt hin, der in der valenten Bedingung besteht, wenn negative und positive Stimuli kombiniert betrachtet werden. Auch wenn der gleiche Trend (Reduktion der Reaktionszeit und der N2- und N3-Amplituden nach Nx4-Einnahme) in der Salienz-Bedingung beobachtet werden konnte (Abb. 5/6B), erreichen nur die Ergebnisse in der Valenz-Bedingung das Signifikanzniveau.

Aufgrund der Tatsache, dass Nx4 ein Medikament zur Reduktion von Stress und Nervosität ist, wurde erwartet, dass der modulierende Effekt auf die Unterdrückung task-irrelevanter Information bei emotionalen Bildern eine stärkere Rolle spielt. Die Ergebnisse der gesenkten Reaktionszeit nach Nx4-Einnahme bei positiv emotionalen Bildern lassen annehmen, dass die Probanden weniger damit beschäftigt sind task-irrelevante Informationen zu verarbeiten und damit beim zweiten Ton schneller reagieren. Durch die Annahme, dass Nx4 die neuroendokrine Reaktion reduziert, was zu einem gesenkten Stress-Level führt, wurde erwartet, dass die Probanden während des Tasks weniger anfällig für die Ablenkung durch emotionale Bilder sind. Dies führt zu geringeren Reaktionszeiten nach Nx4-Einnahme im Vergleich zur Placebo-Bedingung. Dies scheint kontraintuitiv, da gezeigt wurde, dass Nx4 eine

schlaffördernde Wirkung hat und erwartet werden würde, dass Schlafmedikamente, wenn überhaupt, eine Reaktionszeit erhöhende Wirkung haben. Obwohl Lavendel- und Rosendüfte zu einer Verlangsamung der Reaktionszeit führen (Moss et al. 2003), verursacht Baldrian, eine weitere schlaffördernde pflanzliche Substanz, keine Veränderung der Reaktionszeit (Kuhlmann et al. 1999). Die Ergebnisse legen nahe, dass Nx4 einen positiven Effekt auf die Unterdrückung task-irrelevanter Information hat und die Probanden weniger anfällig für emotionale Distraktoren sind. Dies wird nicht nur durch die Verhaltensdaten (Reaktionszeit), sondern auch durch die niedrigeren N2- und N3-Amplituden nach Nx4-Einnahme bestätigt. Da höhere Amplituden der N2- und N3-Komponenten höheren Hirn-Ressourcenzuordnung entsprechen (Yuan et al. 2007), weisen reduzierte N2- und N3-Amplituden nach Nx4-Einnahme auf eine verminderte Aufmerksamkeitsverschiebung zu task-irrelevanter emotionaler Information. Die Probanden sind beim Valenz-Task nach Nx4-Einnahme, im Vergleich zur Placebo-Bedingung, konzentrierter.

## **7. Einschränkungen**

Die folgenden Einschränkungen der präsentierten Studie müssen erwähnt werden. Aufgrund der Stimulus-Auswahl konnten nur männliche Versuchspersonen zur Teilnahme an der Studie zugelassen werden. Um allgemeine Aussagen treffen zu können, müsste die Studie mit Frauen wiederholt werden.

Darüber hinaus wurden die Probanden bei den Versuchen angewiesen, die Computermaus mit ihrer rechten Hand zu bedienen, obwohl sie nicht aufgrund ihrer Händigkeit ausgeschlossen wurden. Dies könnte zu größeren Schwankungen der Reaktionszeit zwischen Probanden (Linkshänder vs. Rechtshänder) geführt haben.

Zusätzlich zur relative schlechten EEG-Signalqualität und einer damit einhergehenden großen Exklusionsrate von 9 Probanden, ist die verbleibende Stichprobengröße von 30 Probanden recht klein. Dies reduziert die Aussagekraft der Studie und erhöht die Fehlerspanne der Ergebnisse.

Dazu kommt eine relativ hohe Anzahl an Bedingungen mit einer geringen Anzahl an Trials (40 Trials pro Bedingung). Dies führt zu einer geringen ERP-Qualität, welche eigentlich von einer hohen Trial-Anzahl profitiert.

Aufgrund der hohen Anzahl der Bedingungen, welche zu einer hohen Anzahl an statistischen Vergleichen führt und einer gleichzeitigen kleinen Effektstärke, übersteht der Hauptanteil der Ergebnisse keine Korrektur für multiple Vergleichstests. Dies wiederum führt zu einer geringen Reliabilität.

Die Reihenfolge der Durchgänge (salient / valent) wurde nicht randomisiert. Der Medikationseffekt könnte somit ein Effekt der Reihenfolge sein, da die Valenz-Bedingung immer nach der Salienz-Bedingung aufgezeichnet wurde und das Präparat (Nx4) womöglich mehr Zeit hatte, seine Wirkung zu entfalten.

Die Bild- und Tonpräsentation wurde nur einmal vor dem Experiment randomisiert. Den Probanden wurde also an beiden Testtagen die gleiche Reihenfolge der Bilder und Töne gezeigt. Dies könnte einen Trainingseffekt zur Folge gehabt haben, welcher die Ergebnisse beeinflussen kann.

## **8. Schlussfolgerung**

Die Ergebnisse lassen vermuten, dass die Einnahme von Nx4, zusätzlich zu den vorausgesetzten top-down Effekten, zu leichten Veränderungen in der Primärverarbeitung von Valenz führt. Die Resultate zeigen einen positiven Einfluss auf die Aufmerksamkeit nach Einnahme von Nx4. Außerdem lassen die Ergebnisse einen Zusammenhang zwischen Verhalten und späten negativen ERP-Komponenten vermuten.

## 9. Literaturverzeichnis

1. Abascal K, Yarnell E (2004) Nervine Herbs for Treating Anxiety. *Alternative and Complementary Therapies* 10:309–315. doi:10.1089/act.2004.10.309
2. Akhondzadeh S, Naghavi HR, Vazirian M, Shayeganpour A, Rashidi H, Khani M (2001) Passionflower in the treatment of generalized anxiety; A pilot double-blind randomized controlled trial with oxazepam. *J Clin Pharm Ther* 26:363–367. doi:10.1046/j.1365-2710.2001.00367.x
3. Altman DG, Bland JM (2005) Standard deviations and standard errors. *BMJ (Clinical research ed.)* 331:903. doi:10.1136/bmj.331.7521.903
4. Anders S (Hrsg) (2007) *Understanding emotions; Qing xu li jie*. Ke xue chu ban she, Beijing
5. Balconi M, Pozzoli U (2009) Arousal effect on emotional face comprehension; Frequency band changes in different time intervals. *Physiology & behavior* 97:455–462. doi:10.1016/j.physbeh.2009.03.023
6. Bekker EM, Kenemans JL, Verbaten MN (2005) Source analysis of the N2 in a cued Go/NoGo task *Cognitive Brain Research*
7. Budd TW, Barry RJ, Gordon E, Rennie C, Michie PT (1998) Decrement of the N1 auditory event-related potential with stimulus repetition; habituation vs. refractoriness. *International Journal of Psychophysiology*,
8. Chatrian GE, Lettich E, Nelson PL (1985) Ten Percent Electrode System for Topographic Studies of Spontaneous and Evoked EEG Activities. *American Journal of EEG Technology* 25:83–92. doi:10.1080/00029238.1985.11080163
9. Christian Nordqvist (2017) *Why stress happens and how to manage it*. <https://www.medicalnewstoday.com/articles/145855.php>. Zugegriffen: 20. März 2019
10. Cohen S, Kamarck T, Mermelstein R (1983) A Global Measure of Perceived Stress. *Journal of Health and Social Behavior* 24:385. doi:10.2307/2136404
11. Cooper JC, Knutson B (2007) Valence and salience contribute to nucleus accumbens activation. *NeuroImage* 39:538–547. doi:10.1016/j.neuroimage.2007.08.009
12. Corbetta M, Shulman GL (2002) Control of goal-directed and stimulus-driven attention in the brain. *Nature reviews. Neuroscience* 3:201–215. doi:10.1038/nrn755

13. Derogatis LR (1994) Symptom checklist-90-R: Administration, scoring & procedure manual for the revised version of the SCL-90
14. Dhawan K, Kumar S, Sharma A (2001) Anti-anxiety studies on extracts of *Passiflora incarnata* Linnaeus. *Journal of Ethnopharmacology* 78:165–170. doi:10.1016/S0378-8741(01)00339-7
15. Dinica K, Demenescu LR, Lord A, Krause AL, Kaiser R, Horn D, Metzger CD, Walter M (2015) Self-directedness and the susceptibility to distraction by saliency. *Cognition & emotion*:1–9. doi:10.1080/02699931.2015.1070792
16. Doering BK, Wegner A, Hadamitzky M, Engler H, Rief W, Schedlowski M (2016) Effects of Neurexan® in an experimental acute stress setting--An explorative double-blind study in healthy volunteers. *Life sciences* 146:139–147. doi:10.1016/j.lfs.2015.12.058
17. Dórea JG, da Costa THM (2005) Is coffee a functional food? *BJN* 93:773. doi:10.1079/BJN20051370
18. EEGLAB (June 7th, 2017) EEGLAB. Swartz Center for Computational Neuroscience, California CA
19. Fossati P (2012) Neural correlates of emotion processing: From emotional to social brain. *European Neuropsychopharmacology* 22:S487-S491. doi:10.1016/j.euroneuro.2012.07.008
20. Franke GH (2002) Die Symptom-Checkliste von LR Derogatis (1977)-Deutsche Version [Symptom Check List 90 Items Revised (Derogatis, LR, 1977)-German version].
21. Fredrickson BL, Branigan C (2005) Positive emotions broaden the scope of attention and thought-action repertoires. *Cognition & emotion* 19:313–332. doi:10.1080/02699930441000238
22. Giard MH, Perrin F, Echallier JF, Thevenet M, Froment JC, Pernier J (1994) Dissociation of temporal and frontal components in the human auditory N1 wave; A scalp current density and dipole model analysis. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/Evoked Potentials Section*
23. Göthel D (2011) Neurexan: The Bioregulatory Approach to the Treatment of Stress and Stress-related Disorders-Preclinical and Clinical Considerations 17.2:32

24. Götting FN, Borchardt V, Demenescu LR, Teckentrup V, Dinica K, Lord AR, Rohe T, Hausdörfer DI, Li M, Metzger CD, Walter M (2017) Higher interference susceptibility in reaction time task is accompanied by weakened functional dissociation between salience and default mode network. *Neuroscience letters* 649:34–40. doi:10.1016/j.neulet.2017.03.035
25. Hansen CH, Hansen RD (1988) Finding the face in the crowd: an anger superiority effect. *Journal of Personality and Social Psychology* 54:917–924
26. Hariri AR, Tessitore A, Mattay VS, Fera F, Weinberger DR (2002) The Amygdala Response to Emotional Stimuli: A Comparison of Faces and Scenes. *NeuroImage* 17:317–323. doi:10.1006/nimg.2002.1179
27. Hattesohl M, Feistel B, Sievers H, Lehnfeld R, Hegger M, Winterhoff H (2008) Extracts of *Valeriana officinalis* L. s.l. show anxiolytic and antidepressant effects but neither sedative nor myorelaxant properties. *Phytomedicine : international journal of phytotherapy and phytopharmacology* 15:2–15. doi:10.1016/j.phymed.2007.11.027
28. Herrmann L, Vicheva P, Kasties V, Szycik GR, Danyeli L, Denzel D, Fan Y, van der Meer J, Vester JC, Eskoetter H, Schultz M, Walter M (2018) Effects of Nx4 on the Emotional Brain Response in Mildly to Moderately Stressed Healthy Male Volunteers – a Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind, Cross-Over fMRI Trial; Under Review
29. Hogrefe Verlag GmbH & Co. KG (o.J.) STAI; Das State-Trait-Angstinventar. <https://www.testzentrale.de/shop/das-state-trait-angstinventar.html>. Zugegriffen: 06. Februar 2020
30. Huang L, Pashler H (2005) Quantifying object salience by equating distractor effects. *Vision Research* 45:1909–1920. doi:10.1016/j.visres.2005.01.013
31. Hubner R, van Haselen R, Klein P (2009) Effectiveness of the homeopathic preparation Neurexan compared with that of commonly used valerian-based preparations for the treatment of nervousness/restlessness - an observational study. *TheScientificWorldJournal* 9:733–745. doi:10.1100/tsw.2009.95
32. Humphrey K, Underwood G, Lambert T (2012) Salience of the lambs; A test of the saliency map hypothesis with pictures of emotive objects. *Journal of vision* 12. doi:10.1167/12.1.22
33. IBM Corp. (2017) IBM SPSS Statistics for Windows. IBM Corp., Armonk, NY

34. Klein EM, Brähler E, Dreier M, Reinecke L, Müller KW, Schmutzer G, Wölfling K, Beutel ME (2016) The German version of the Perceived Stress Scale - psychometric characteristics in a representative German community sample. *BMC psychiatry* 16:159. doi:10.1186/s12888-016-0875-9
35. Kuhlmann J, Berger W, Podzuweit H, Schmidt U (1999) The influence of valerian treatment on "reaction time, alertness and concentration" in volunteers. *Pharmacopsychiatry* 32:235–241. doi:10.1055/s-2007-991100
36. Lang PJ, Bradley MM, Cuthbert BN (1990) Emotion, attention, and the startle reflex. *Psychological review* 97:377–395
37. Lang PJ, Bradley MM, Cuthbert BN (2008) International Affective Picture System (IAPS): Affective ratings of pictures and instruction manual (Technical Report A-8), Gainesville
38. Leathwood PD, Chauffard F, Heck E, Munoz-Box R (1982) Aqueous extract of valerian root (*Valeriana officinalis* L.) improves sleep quality in man. *Pharmacology Biochemistry and Behavior* 17:65–71. doi:10.1016/0091-3057(82)90264-7
39. LeDoux JE (2000) Emotion circuits in the brain. *Annual review of neuroscience* 23:155–184. doi:10.1146/annurev.neuro.23.1.155
40. Luck SJ (2014) *An Introduction to the Event-Related Potential Technique*. MIT Press, Cambridge, Massachusetts
41. Martens L, Fan Y, Fensky L, Tar T, Schultz M, Walter M (2017) Effects of Neurexan® on brain regions associated with emotional expectancy. In: Martens L, Fan Y, Herrmann L, Tar T, Schultz M, Walter M (Hrsg) *Effects of Neurexan® on brain regions associated with emotional expectancy*, S 46–47
42. MATLAB® R2015a (2015) MATLAB®. MathWorks, Natick, Massachusetts, United States
43. MATLAB® R2017a (2017) MATLAB®. MathWorks, Natick, Massachusetts, United States
44. McEwen BS, Sapolsky RM (1995) Stress and cognitive function. *Current Opinion in Neurobiology* 5:205–216. doi:10.1016/0959-4388(95)80028-X
45. McEwen BS, Bowles NP, Gray JD, Hill MN, Hunter RG, Karatsoreos IN, Nasca C (2015) Mechanisms of stress in the brain. *Nature Neuroscience* 18:1353. doi:10.1038/nn.4086

46. Morris JS, Ohman A, Dolan RJ (1999) A subcortical pathway to the right amygdala mediating "unseen" fear. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 96:1680–1685. doi:10.1073/pnas.96.4.1680
47. Moss M, Cook J, Wesnes K, Duckett P (2003) Aromas of rosemary and lavender essential oils differentially affect cognition and mood in healthy adults. *The International journal of neuroscience* 113:15–38. doi:10.1080/00207450390161903
48. Mueller V, Brehmer Y, Oertzen T von, Li SC, Lindenberger U (2008) Electrophysiological correlates of selective attention: A lifespan comparison *BMC neuroscience*
49. Murphy K, Kubin ZJ, Shepherd JN, Ettinger RH (2010) Valeriana officinalis root extracts have potent anxiolytic effects in laboratory rats. *Phytomedicine : international journal of phytotherapy and phytopharmacology* 17:674–678. doi:10.1016/j.phymed.2009.10.020
50. Musolff N (2008) Vergleich von subjektiven und objektiven Korrelaten der Salienz: eine kombinierte behaviorale und 7T-fMRT-Studie. Diploma, Magdeburg
51. Näätänen, R., & Winkler, I. (1999) The concept of auditory stimulus representation in cognitive neuroscience.; . *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/Evoked Potentials Section Psychological bulletin*, 125(6), 826:238–252
52. Neville H, Snyder E, Woods D, Galambos R (1982) Recognition and surprise alter the human visual evoked response. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 79:2121–2123. doi:10.1073/pnas.79.6.2121
53. Nowak G, Szewczyk B (2002) Mechanisms contributing to antidepressant zinc actions
54. Nowak G, Siwek M, Dudek D, Zieba A, Pilc A (2003) Effect of zinc supplementation on antidepressant therapy in unipolar depression: a preliminary placebo-controlled study
55. Olofsson JK, Nordin S, Sequeira H, Polich J (2008) Affective picture processing: an integrative review of ERP findings. *Biological Psychology* 77:247–265. doi:10.1016/j.biopsycho.2007.11.006

56. OPITZ B, MECKLINGER A, CRAMON DY von, KRUGGEL F (1999)  
Combining electrophysiological and hemodynamic measures of the auditory oddball. *Psychophysiology* 36:142–147. doi:10.1017/S0048577299980848
57. Pessoa L, McKenna M, Gutierrez E, Ungerleider LG (2002) Neural processing of emotional faces requires attention. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 99:11458–11463.  
doi:10.1073/pnas.172403899
58. Pessoa L, Ungerleider LG (2004) Neuroimaging studies of attention and the processing of emotion-laden stimuli. In: Heywood CA, Milner AD, Blakemore C (Hrsg) *The roots of visual awareness*. Elsevier, Amsterdam, S 171–182
59. Poole W, Gibbs DL, Shmulevich I, Bernard B, Knijnenburg TA (2016)  
Combining dependent P-values with an empirical adaptation of Brown's method. *Bioinformatics (Oxford, England)* 32:i430-i436.  
doi:10.1093/bioinformatics/btw438
60. Pratto F, John OP (1991) Automatic vigilance: the attention-grabbing power of negative social information. *Journal of Personality and Social Psychology* 61:380–391
61. Qin Y, Xin X, Zhu H, Li F, Xiong H, Zhang T, Lai Y (2017) A Comparative Study on the Dynamic EEG Center of Mass with Different References. *Frontiers in neuroscience* 11:509. doi:10.3389/fnins.2017.00509
62. Quinlan P, Lane J, Aspinall L (1997) Effects of hot tea, coffee and water ingestion on physiological responses and mood; The role of caffeine, water and beverage type. *Psychopharmacology* 134:164–173.  
doi:10.1007/s002130050438
63. Rothgangel S, Schüler J, Müller B (2010) *Kurzlehrbuch Medizinische Psychologie und Soziologie; Mit Faktentrainer* ; 28 Tabellen. Thieme, Stuttgart
64. Rowe G, Hirsh JB, Anderson AK (2007) Positive affect increases the breadth of attentional selection. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 104:383–388. doi:10.1073/pnas.0605198104
65. Russell JA (1980) A circumplex model of affect. *Journal of Personality and Social Psychology* 39:1161–1178. doi:10.1037/h0077714
66. Sandi C (2004) Stress, cognitive impairment and cell adhesion molecules. *Nature Reviews Neuroscience* 5:917. doi:10.1038/nrn1555

67. Schiffter-Weinle M (09.01.2018) Mit den Kräften am Ende; Selbstmedikation bei Unruhe, Erschöpfung und Schlafstörungen.  
<https://www.ptaheute.de/news/artikel/mit-den-kraeften-am-ende-selbstmedikation-bei-unruhe-und-erschoepfung/>
68. Schneiderman N, Ironson G, Siegel SD (2005) Stress and health: psychological, behavioral, and biological determinants. *Annual review of clinical psychology* 1:607–628. doi:10.1146/annurev.clinpsy.1.102803.144141
69. Schneirla TC (1959) An evolutionary and developmental theory of biphasic processes underlying approach and withdrawal.:1–42
70. Schulz P, Schlotz W, Becker P (2004) Trierer Inventar zum Chronischen Stress (TICS) [Trier Inventory for Chronic Stress (TICS)]
71. Smith A, Brice C, Nash J, Rich N, Nutt DJ (2003) Caffeine and Central Noradrenaline: Effects on Mood, Cognitive Performance, Eye Movements and Cardiovascular Function
72. Spielberger CD, Sydeman SJ (1994) State-Trait Anxiety Inventory and State-Trait Anger Expression Inventory The use of psychological testing for treatment planning and outcome assessment. Lawrence Erlbaum Associates, Inc, Hillsdale, NJ, US, S 292–321
73. Starcevic A (Hrsg) (2019) Chronic stress and its effect on brain structure and connectivity. IGI Global, Medical Information Science Reference, an imprint of IGI Global, Hershey, PA
74. Streit F, Haddad L, Paul T, Frank J, Schäfer A, Nikitopoulos J, Akdeniz C, Lederbogen F, Treutlein J, Witt S, Meyer-Lindenberg A, Rietschel M, Kirsch P, Wüst S (2014) A functional variant in the neuropeptide S receptor 1 gene moderates the influence of urban upbringing on stress processing in the amygdala. *Stress (Amsterdam, Netherlands)* 17:352–361.  
doi:10.3109/10253890.2014.921903
75. Study Protocol (2015) Neuronal correlates of Neurexan action in mildly to moderately stressed probands; A randomized, placebo-controlled, double-blind, cross-over trial of mode of action and response prediction by functional magnetic resonance imaging MRI. Biologische Heilmittel Heel GmbH, Baden-Baden, Germany
76. Techniker Krankenkasse (2016) Entspann dich, Deutschland. TK-Stressstudie 2016

77. Teckentrup V, van der Meer JN, Borchardt V, Fan Y, Neuser MP, Tempelmann C, Herrmann L, Walter M, Kroemer NB (2019) The anterior insula channels prefrontal expectancy signals during affective processing. *NeuroImage* 200:414–424. doi:10.1016/j.neuroimage.2019.06.041
78. The Stress Management Society (2017) What is Stress?; Have you ever found yourself in a situation where your to-do list seems endless, deadlines are fast approaching and you find yourself saying 'Eek! I feel stressed!'? But what is stress really, and how does it affect us? The Stress Management Society UK. <http://www.stress.org.uk/what-is-stress/>. Zugegriffen: 20. März 2019
79. Titchener EB (1908) Lectures on the elementary psychology of feeling and attention. MacMillan Co, New York
80. Vuilleumier P (2005) How brains beware: neural mechanisms of emotional attention. *Trends in cognitive sciences* 9:585–594. doi:10.1016/j.tics.2005.10.011
81. Vuilleumier P, Huang Y-M (2009) Emotional Attention. *Curr Dir Psychol Sci* 18:148–152. doi:10.1111/j.1467-8721.2009.01626.x
82. Waldschütz R, Klein P (2008) The homeopathic preparation Neurexan vs. valerian for the treatment of insomnia; An observational study. *TheScientificWorldJournal* 8:411–420. doi:10.1100/tsw.2008.61
83. Wang Y, Chen J, Yue Z (2017) Positive Emotion Facilitates Cognitive Flexibility: An fMRI Study. *Frontiers in psychology* 8:1832. doi:10.3389/fpsyg.2017.01832
84. Wheatley D (2001) Stress-induced insomnia treated with kava and valerian: singly and in combination. *Human psychopharmacology* 16:353–356. doi:10.1002/hup.299
85. Wittchen, -U H, Wunderlich, U, Gruschwitz, S, Zaudig, M (1997) SKID I. Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV. Achse I: Psychische Störungen. Interviewheft und Beurteilungsheft. Eine deutschsprachige, erweiterte Bearb. d. amerikanischen Originalversion des SKID I :: MPG.PuRe. Hogrefe. <http://pubman.mpg.de/pubman/faces/viewItemOverviewPage.jsp?itemId=escidoc:1646480>. Zugegriffen: 15. Mai 2018
86. Yuan J, Zhang Q, Chen A, Li H, Wang Q, Zhuang Z, Jia S (2007) Are we sensitive to valence differences in emotionally negative stimuli?

Electrophysiological evidence from an ERP study. *Neuropsychologia* 45:2764–2771. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2007.04.018

87. Zink CF, Pagnoni G, Martin ME, Dhamala M, Berns GS (2003) Human Striatal Response to Salient Nonrewarding Stimuli. *J. Neurosci.* 23:8092–8097.

doi:10.1523/JNEUROSCI.23-22-08092.2003

88. Zink CF, Pagnoni G, Chappelow J, Martin-Skurski M, Berns GS (2006) Human striatal activation reflects degree of stimulus saliency. *NeuroImage* 29:977–

983. doi:10.1016/j.neuroimage.2005.08.006

## 10. Anhang

### Anhang Tabelle 1: Einschluss- & Ausschlusskriterien

#### **Einschlusskriterien**

Männlich

---

Alter g31 & f5 9

---

Fließendes Deutsch

---

Nichtraucher

---

Fähig Anweisungen zu folgen

---

Einverständnis sich an Einschränkungen gemäß Protokoll zu halten

---

Gesundheitlich und medizinisch stabil

---

Magnetresonanztomographie (MRT) kompatibel

---

Normales oder korrigiertes Sehvermögen

---

Keine Vorgeschichte mit neurologischen oder psychologischen Störungen

---

Trier Inventory for Chronic Stress (TICS) Score g9 and f3 6

---

Perceived Stress Scale (PSS) >9

---

#### **Ausschlusskriterien**

Aktuelle oder vergangene Vorgeschichte mit psychotischen Symptomen oder Diagnose jeglicher psychoscher Störungen definiert durch DSM-IV Axis I (SCID)

---

Vorgeschichte von depressiven Episoden 3 Monate vor SV

---

Schwere psychische Erkrankung 3 Monate vor SV

---

Einnahme jeglicher Psychopharmaka 3 Monate vor SV

---

Einnahme verschreibungspflichtiger Medikamente gegen Schlafstörungen und Nervosität 1 Monat vor SV

---

Einnahme frei verkäuflicher Medikamente gegen Schlafstörungen und Nervosität 1 Woche vor SV

---

Starker chronischer Stress nachgewiesen mit TICS-SSCS (>36)

---

Schwacher chronischer Stress nachgewiesen durch TICS-SSCS (<9) und PSS (f9 )

---

Blutdruck von  $g160/100$  am Tag der Randomisierung

---

In Behandlung wegen Bluthochdruck

---

Bekannte Allergien und/oder Unverträglichkeiten gegen Inhaltsstoffe von Nx4 oder des Placebos

---

Bekannte Laktoseintoleranz

---

Inanspruchnahme einer psychologischen Stressbewältigungsmaßnahme innerhalb 4 Wochen vor SV

---

Vorgeschichte mit Drogen-, Nikotin- oder Alkoholabusus vor der Randomisierung (Screening-Tests)

---

BMI  $>30 \text{ kg/m}^2$

---

Regelmäßige Nachtschichten

---

Ernsthafte, un stabile Erkrankung (definiert durch das klinische Screening-Interview)

---

Somatische Störungen

---

Erkrankung die die Morphologie und/oder Physiologie des Gehirns beeinflussen könnte (z.B. Diabetes)

---

Vorgeschichte unklarer Krampfanfälle

---

Klaustrophobie

---

Tinnitus

---

Akute Erkrankung innerhalb 7 Tage vor dieser Studie bis zum SV

---

MRI inkompatibel

---

Teilnahme an einer anderen klinischen Studie innerhalb der letzten 30 Tage vor dieser Studie

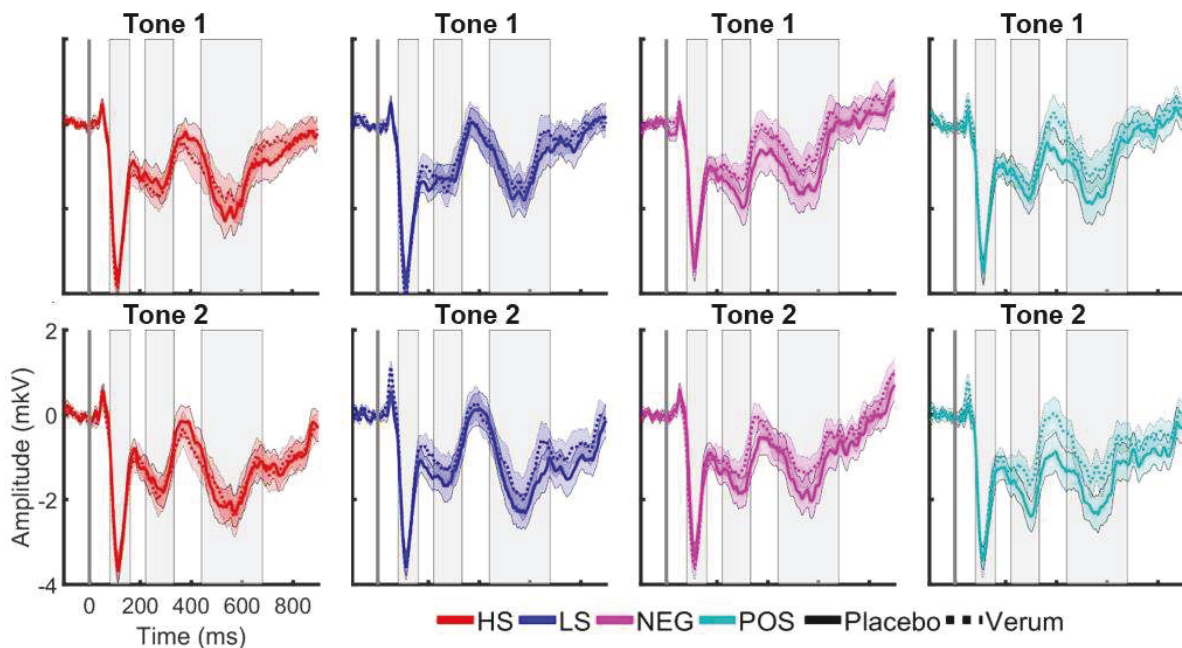
## Anhang Tabelle 2: IAPS Bildcodes der verwendeten Bilder

**hoch salient:** 8232, 8034, 8300, 8350, 2311, 4002, 4210, 4300, 4599, 4670, 2616, 8065, 4770, 8475, 2220, 4235, 4649, 4008, 4669, 4698, 9070, 8161, 8340, 2391, 8400, 4180, 4290, 4302, 4664, 4680, 2655, 8191, 8251, 4090, 8250, 8341, 4007, 8206, 4001, 8178

**niedrig salient:** 2190, 2372, 2383, 2516, 2749, 2870, 2550, 2530, 2501, 2165, 2026, 2235, 2384, 2514, 2396, 2397, 7020, 5410, 4605, 2791, 2200, 2381, 2495, 2570, 2850, 7550, 2890, 2209, 2091, 4603, 2038, 2593, 7493, 2594, 7507, 2393, 2745, 4100, 5875, 4536

**positiv valent:** 2070, 2391, 2530, 2550, 5831, 8200, 8420, 8461, 8470, 8496, 7325, 2347, 4626, 4622, 2598, 2650, 2398, 4599, 2314, 2224, 8180, 8190, 8370, 5623, 8080, 5600, 2058, 2080, 8210, 5629, 8380, 5830, 1340, 5621, 5700, 8490, 8185, 2345, 5660, 2340

**negativ valent:** 2141, 2205, 2095, 2276, 2278, 2312, 2456, 2490, 2455, 2700, 2703, 2750, 2795, 2799, 2800, 2900, 3005, 9421, 3015, 9430, 3181, 3300, 3301, 6212, 6311, 6315, 6520, 6563, 6570, 9040, 9041, 9050, 9075, 9220, 9250, 9254, 9332, 9341, 9342, 9410



**Anhang Abbildung 1:** Grand-Average der Ereigniskorrelierten Potentiale (ERPs) in der frontalen Gruppe der Kanäle (gemittelt über die Fz, F1, F2, FC1, FC2 Kanäle). Abgebildet sind die Potentiale für zwei Töne während der 4 Bildtypen (hoch salient – rot, niedrig salient – Blau, negativ – Magenta, positiv – Türkis) für die Placebo- (durchgängig) und Verum- (gestrichelte) Bedingung. Die dicken Linien zeigen das Gruppen-Average, die Schatten geben den Standardfehler des Mittelwerts an. Die grauen Boxen zeigen die gewählten Zeitintervalle für N1 (80-160ms), N2 (230-330 ms) und N3 (440-680) an. Die Zeitintervalle sind abhängig von den Peaks der ERP-Komponenten sowohl der Placebo- als auch der Verum-Bedingung gewählt worden.

**Anhang Tabelle 3:** Paired t-Test Ergebnisse für den Saliens- und Valenzeffekt auf die Reaktionszeit (RT) und die ERP Amplituden des AMST für die Placebo-Bedingung. P-Werte wurden mit Korrektur nach Bonferroni angepasst. Sterne zeigen das Signifikanzlevel an ( $p < 0.001 = ***$ ,  $0.001 < p < 0.01 = **$ ,  $0.01 < p < 0.05 = *$ ) nach Korrektur nach Bonferroni.

	Saliens				Valenz			
	HS vs LS		Ton 1 vs Ton 2		NEG vs POS		Ton 1 vs Ton 2	
	Ton 1	Ton 2	HS	LS	Ton 1	Ton 2	NEG	POS
<b>RT</b>	t = 3.84, p = 0.001***	t = -1.81, p = 0.159	t = 3.20, p = 0.006**	t = -2.06, p = 0.095	t = 1.34, p = 0.379	t = -4.14, p < 0.001***	t = 3.63, p = 0.002**	t = -1.99, p = 0.111
<b>N2</b>	t = -0.58, p > 1	t = -1.66, p = 0.216	t = 0.89, p = 0.760	t = 0.41, p > 1	t = -0.39, p > 1	t = 2.29, p = 0.058	t = -0.04, p > 1	t = 2.70, p = 0.023*
<b>N3</b>	t = -1.87, p = 0.143	t = -0.15, p > 1	t = 1.05, p = 0.603	t = 2.87, p = 0.015*	t = 0.87, p = 0.786	t = 2.72, p = 0.022*	t = 1.30, p = 0.411	t = 4.45, p < 0.001***

**Anhang Tabelle 4:** Paired t-Test Ergebnisse für den Nx4 Effekt auf die Reaktionszeit und die Amplituden der ERP-Komponenten. Signifikante Ergebnisse ( $p < 0.05$ , unkorrigiert) sind fett markiert. Sterne zeigen das Signifikanzlevel an ( $p < 0.001 = ***$ ,  $0.001 < p < 0.01 = **$ ,  $0.01 < p < 0.05 = *$ ).

	Reaktionszeit		N2 Amplitude		N3 Amplitude	
<b>NEG Ton 1</b>	t = 0.82	p = 0.418	t = -1.52	p = 0.139	t = -1.52	p = 0.140
<b>NEG Ton 2</b>	t = 1.13	p = 0.265	t = -1.85	p = 0.075	t = -1.89	p = 0.069
<b>POS Ton 1</b>	t = 2.21	p = 0.034*	t = -1.13	p = 0.266	t = -1.51	p = 0.142
<b>POS Ton 2</b>	t = 2.05	p = 0.049*	t = -2.30	p = 0.029*	t = -2.87	p = 0.008*

**Anhang Tabelle 5:** Mittlere Reaktionszeit (RT) mit Standardfehler (SE) für Responses während hoch salienten (HS), niedrig salienten (LS), positiv valenten (PE) und negativ valenten (NE) Bildern bei Tönen 1-4 für die Placebo- (PI) und Verum- (Ve) Bedingung.

	<b>PI_HS_T1</b>	<b>PI_HS_T2</b>	<b>PI_HS_T3</b>	<b>PI_HS_T4</b>	<b>Ve_HS_T1</b>	<b>Ve_HS_T2</b>	<b>Ve_HS_T3</b>	<b>Ve_HS_T4</b>
<b>RT:</b>	0.551	0.534	0.551	0.516	0.538	0.516	0.533	0.499
<b>SE:</b>	0.002	0.003	0.003	0.002	0.003	0.002	0.003	0.002
	<b>PI_LS_T1</b>	<b>PI_LS_T2</b>	<b>PI_LS_T3</b>	<b>PI_LS_T4</b>	<b>Ve_LS_T1</b>	<b>Ve_LS_T2</b>	<b>Ve_LS_T3</b>	<b>Ve_LS_T4</b>
<b>RT:</b>	0.534	0.544	0.545	0.508	0.520	0.535	0.529	0.497
<b>SE:</b>	0.002	0.002	0.003	0.002	0.002	0.002	0.002	0.002
	<b>PI_PE_T1</b>	<b>PI_PE_T2</b>	<b>PI_PE_T3</b>	<b>PI_PE_T4</b>	<b>Ve_PE_T1</b>	<b>Ve_PE_T2</b>	<b>Ve_PE_T3</b>	<b>Ve_PE_T4</b>
<b>RT:</b>	0.532	0.539	0.538	0.504	0.521	0.521	0.523	0.494
<b>SE:</b>	0.002	0.003	0.003	0.002	0.002	0.002	0.003	0.002
	<b>PI_NE_T1</b>	<b>PI_NE_T2</b>	<b>PI_NE_T3</b>	<b>PI_NE_T4</b>	<b>Ve_NE_T1</b>	<b>Ve_NE_T2</b>	<b>Ve_NE_T3</b>	<b>Ve_NE_T4</b>
<b>RT:</b>	0.542	0.518	0.533	0.504	0.532	0.506	0.529	0.496
<b>SE:</b>	0.003	0.003	0.002	0.002	0.003	0.003	0.003	0.002

**Anhang Tabelle 6:** Mittlere ERP Amplitude der Komponenten N1, N2 and N3 mit Standardfehler (SE) für ERPs während hoch salienten (HS), niedrig salienten (LS), positiv valenten (PE) und negativ valenten (NE) Bildern bei Tönen 1-4 für die Placebo- (PI) und Verum- (Ve) Bedingung.

	PI_HS_T1	PI_HS_T2	PI_HS_T3	PI_HS_T4	Ve_HS_T1	Ve_HS_T2	Ve_HS_T3	Ve_HS_T4
<b>N1:</b>	-3.113	-2.917	-3.136	-2.991	-3.107	-2.786	-3.171	-3.125
<b>SE:</b>	0.207	0.224	0.204	0.260	0.292	0.239	0.245	0.310
<b>N2:</b>	-1.543	-1.605	-1.988	-1.940	-1.510	-1.446	-2.173	-1.944
<b>SE:</b>	0.274	0.301	0.296	0.350	0.327	0.310	0.334	0.323
<b>N3:</b>	-1.614	-2.075	-2.329	-2.563	-1.347	-1.626	-2.182	-2.206
<b>SE:</b>	0.279	0.294	0.321	0.335	0.340	0.416	0.398	0.379
	PI_LS_T1	PI_LS_T2	PI_LS_T3	PI_LS_T4	Ve_LS_T1	Ve_LS_T2	Ve_LS_T3	Ve_LS_T4
<b>N1:</b>	-2.878	-2.918	-3.160	-3.221	-3.034	-2.926	-3.106	-2.947
<b>SE:</b>	0.241	0.192	0.233	0.229	0.249	0.274	0.255	0.251
<b>N2:</b>	-1.658	-1.839	-2.136	-2.051	-1.758	-1.834	-2.045	-1.749
<b>SE:</b>	0.318	0.301	0.328	0.348	0.296	0.355	0.319	0.314
<b>N3:</b>	-1.918	-2.103	-2.645	-2.389	-1.749	-2.030	-2.042	-1.838
<b>SE:</b>	0.314	0.288	0.304	0.342	0.390	0.402	0.381	0.398
	PI_PE_T1	PI_PE_T2	PI_PE_T3	PI_PE_T4	Ve_PE_T1	Ve_PE_T2	Ve_PE_T3	Ve_PE_T4
<b>N1:</b>	-2.778	-2.919	-2.797	-2.748	-2.708	-2.693	-2.774	-2.864
<b>SE:</b>	0.219	0.221	0.257	0.244	0.220	0.233	0.213	0.229
<b>N2:</b>	-1.713	-2.169	-2.074	-2.106	-1.442	-1.604	-1.990	-2.027
<b>SE:</b>	0.310	0.293	0.318	0.279	0.281	0.264	0.305	0.232
<b>N3:</b>	-1.525	-2.160	-2.171	-2.182	-1.002	-1.429	-1.915	-1.846
<b>SE:</b>	0.357	0.338	0.384	0.282	0.348	0.261	0.302	0.304
	PI_NE_T1	PI_NE_T2	PI_NE_T3	PI_NE_T4	Ve_NE_T1	Ve_NE_T2	Ve_NE_T3	Ve_NE_T4
<b>N1:</b>	-2.754	-2.594	-2.972	-2.690	-2.549	-2.792	-2.918	-2.601
<b>SE:</b>	0.256	0.228	0.262	0.253	0.207	0.230	0.214	0.174
<b>N2:</b>	-1.775	-1.770	-2.295	-2.010	-1.330	-1.346	-2.021	-1.735
<b>SE:</b>	0.309	0.271	0.321	0.301	0.241	0.253	0.296	0.284
<b>N3:</b>	-1.401	-1.633	-2.607	-2.311	-0.895	-1.117	-1.884	-1.672
<b>SE:</b>	0.378	0.328	0.338	0.307	0.300	0.262	0.365	0.303

## 11. English Abstract

### **Effects of pharmacological stimulation on electrophysiological correlates of salience and valence perception** by Kathrin Mayer

**Background:** Social stress, especially when it gets chronic, can turn into a health hazard and is generally associated with cognitive impairments. Neurexan® (Nx4), a medicinal product sold over the counter, has been found to modulate stress responses. Nx4 has been investigated in patients with stress-related symptoms, nervousness/restlessness, and insomnia. Although there is supporting evidence that Nx4 attenuates neuroendocrine stress response, it is not clear if it has any modulatory effect on attention. This study explores the effect of Nx4 on cognitive performance of the subjects during Attention Modulation by Salience Task (AMST) to see how subjects' susceptibility to distraction by task-irrelevant visual stimuli with different salience (high or low) or valence (negative or positive) content is influenced by Nx4.

**Methods:** In a randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover trial, 39 healthy males were measured twice during an AMST via 64-channel EEG after intake of either Nx4 or placebo. Participants who took placebo at the first day, received Nx4 at the second day and vice versa. Participants had to discriminate two different tone modulations (ascending or descending) presented in a pseudo-randomized order while simultaneously perceiving pictures with different salience (high or low) or valence (positive or negative) as distractors. Nx4 effect on selective attention was investigated using subjects' reaction times (RT) and Event-Related Potentials (ERP). The effect of properties of visual distractor (i.e. picture type: high/low salient or positive/negative emotional, and timing: early or late tone) on the RT and amplitudes of N1, N2 and N3 ERP components was investigated using three-way repeated measures ANOVA with TREATMENT (placebo/Nx4), PICTURE TYPE (Salience: high/low, Valence: positive/negative) and TONE NUMBER (tone1/tone 2) main factors.

**Results:** It was found that salient distractors are affecting attentional processes earlier (with increased RT under high compared to low salient pictures at tone1) while valent distractors show modulatory effects later in time (with increased RT for positive compared to negative emotional pictures at tone 2). On the electrophysiological level, a significant increase in the amplitude of the N2 and N3 ERP components for the second tone presented during positive emotional pictures compared to negative ones, was observed. Importantly, a significant treatment effect on reduction of the amplitudes of N2 and N3 ERP components, and borderline on reaction time, which is specific to valence condition, was found. This modulatory effect of Nx4 on inhibiting task-irrelevant information was specific to positive emotional stimuli. Interestingly, Nx4 effect on reducing RT to the second tone under positive emotional stimuli correlates with Nx4 effect on reducing the amplitude of N2 component.

**Conclusion:** The results suggest that Nx4 has positive effects to inhibit involuntary attentional switch to task-irrelevant information and being less susceptible to emotional distracting stimuli. Results also suggest that Nx4 leads to subtle changes during primary emotion processing. Findings show a positive impact on attention regulation after intake of Nx4.

**Research Support:** The study was funded by Biologische Heilmittel Heel GmbH, Baden-Baden, Germany.

## **12. Publikationen**

Teile der vorliegenden Dissertationsschrift werden veröffentlicht.

Teile der vorliegenden Arbeit wurden am 28.11.2019 auf dem DGPPN Kongress 2019 in Form eines Posters vorgetragen.

## Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität bekannt ist,  
ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,  
mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben: Marina Krylova und Sarah Alizadeh, Prof. Dr. Martin Walter,  
die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,  
dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

---

Ort, Datum

---

Unterschrift des Verfassers

## Danksagungen

Mein besonderer Dank für die Unterstützung während der Anfertigung der vorliegenden Arbeit, richtet sich an folgende Personen:

Dr. Tim Rohe für die Einführung in die Welt des EEG Pre-Processing und Grundlagen der Programmiersprache für das Programm MATLAB®, sowie Hilfe durch wichtige Skripte.

Marina Krylova und Sarah Alizadeh für die intensive Co-Betreuung und Begleitung meiner Analysen, als auch der Unterstützung bei jeglichen Problematiken.

Marina Krylova, da sie immer für mich da war, wenn ich Hilfe brauchte. Sie wird hier zweimal genannt, da sie unersetzbar ist.

Die Mitglieder des CANLAB Teams für die schöne Zusammenarbeit. Es war mir eine Ehre euch alle kennen lernen zu dürfen.

Luisa Herrmann, Anne Kühnel und Vanessa Teckentrupp, die mir dabei halfen, mich in der Datenstruktur zurecht zu finden.

Dr. Nils B. Krömer, der mir immer Feedback gab, wenn ich Fragen hatte und

Prof. Dr. Martin Walter, für die langjährige und geduldige Betreuung meiner Doktorarbeit.

Zu guter Letzt möchte ich meinen Eltern, für die Unterstützung und ihre Geduld, sowie den nötigen Druck während meiner Arbeit danken.