

**Kognitive Defizite und präfrontale Dysfunktion bei Patienten mit
Major Depression- eine kombinierte neuropsychologische und
fMRI- Studie**

Dissertation
zur Erlangung des akademischen Grades

doctor rerum naturalium
(Dr. rer. nat.)

genehmigt durch die Fakultät für Naturwissenschaften
der Otto- von- Guericke- Universität Magdeburg

von Dipl. Psych. Simone Grimm
geb. am 05.12.1973 in Hagenow

Gutachter: Prof. Dr. Georg Northoff
PD. Dr. Stefanie Krüger

eingereicht am: 23.03.2007

verteidigt am: 11.06.2007

Dank

geht ganz besonders an Prof. Dr. Georg Northoff und PD Dr. Heinz Böker für die fachliche Unterstützung, die hilfreichen Anregungen und die geduldige Betreuung in allen Phasen der Arbeit.

Ich danke PD Dr. med. Stefanie Krüger für die Bereitschaft zur Begutachtung dieser Arbeit.

Mein Dank gilt all jenen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der Psychiatrischen Universitätsklinik Zürich sowie des Institutes für Biomedizinische Technik der ETH und Universität Zürich, die dazu beitrugen, dass diese Arbeit in einer wissenschaftlich anregenden, unterstützenden und freundschaftlichen Atmosphäre durchgeführt werden konnte. André Richter danke ich besonders für die erste Einführung in SPM, und dafür, dass er mir mit Diskussionen über experimentelle Ansätze, grundlegende wissenschaftliche Fragen und die Welt im Allgemeinen weitergeholfen hat. Felix Bempohl, der immer bereit war, meine statistischen und methodischen Fragen zu beantworten, danke ich für seine grosse Hilfsbereitschaft. Danke an Martin Walter und Christian Matthä, deren Hilfe bei der Programmierung unschätzbar wertvoll war und die auch auf sich ständig wiederholende Matlab- Fehlermeldungen mit Humor reagieren konnten. Den Teilnehmern der mittwöchlichen Arbeitsbesprechung sowie der Berliner L.- Gruppe danke ich für die Aufmunterung in schwierigen Phasen und die interessanten Projekte.

Meinen Eltern kann ich für ihre stete Unterstützung und Hilfe bei der Verwirklichung meiner Ziele gar nicht genug danken.

Zusammenfassung

Aus neuropsychologischen Studien ist bekannt, dass Patienten mit Major Depression häufig kognitive Defizite aufweisen, deren Ausmass jedoch nur schwer beurteilt werden kann, da in vielen Untersuchungen zum Zeitpunkt der neuropsychologischen Diagnostik Antidepressiva oder andere psychotrope Medikamente verabreicht wurden bzw. die Symptomschwere der Patienten als nur mittelgradig einzustufen war. Die im Rahmen dieser Dissertation durchgeführte neuropsychologische Untersuchung von unmedizierten Patienten mit einer schwergradig ausgeprägten Episode einer Major Depression zeigte klinisch relevante Beeinträchtigungen insbesondere im Bereich der Lern- und Merkfähigkeit sowie der exekutiven Funktionen. Der Schweregrad der Depression scheint das Ausmass der kognitiven Defizite nicht zu beeinflussen. Um den Zusammenhang zwischen Beeinträchtigungen von Stimmung und Kognitionen zu untersuchen, wurden neuronale Aktivierungsmuster während kognitiv unterschiedlich stark gewichteter emotionaler Verarbeitung mittels fMRI untersucht. Hierbei wurden positive und negative Stimuli präsentiert, die passiv betrachtet oder beurteilt werden sollten. Es zeigte sich eine abnorme reziproke Modulation zwischen medialen und lateralen präfrontalen Regionen während der verschiedenen Aspekte emotionaler Verarbeitung. Emotionale Beurteilung war mit einer verminderten Deaktivierung in medialen präfrontalen Arealen, einer verminderten Aktivierung im linken dorsolateralen präfrontalen Cortex und einer gesteigerten Aktivierung im rechten dorsolateralen präfrontalen Cortex assoziiert. Die veränderten präfrontalen Aktivierungsmuster korrelierten mit dem Schweregrad der Depression und den beeinträchtigten exekutiven Teilfunktionen. Die Ergebnisse belegen eine gestörte funktionelle Interaktion zwischen lateralen und medialen präfrontalen Arealen sowie eine beeinträchtigte Balance zwischen linkem und rechten dorsolateralen präfrontalen Cortex, die mit einer Dominanz negativer Emotionen und kognitiven Defiziten in Zusammenhang gebracht wird. Die durchgeführten Untersuchungen liefern neue Erkenntnisse zu den kognitiven Beeinträchtigungen schwer depressiver Patienten und geben Einblick in die neuronalen Grundlagen der emotionalen Verarbeitung.

Inhaltsverzeichnis

0 GEGENSTAND UND AUFBAU DER ARBEIT.....	1
1 EINLEITUNG	2
1.1 Symptomatik und Verlauf der Major Depression.....	2
1.2 Kognitive Störungen bei Depressionen.....	5
1.2.1 Gedächtnis.....	6
1.2.1.1 Gedächtnisfunktionen bei Depression.....	8
1.2.2 Aufmerksamkeit.....	11
1.2.2.1 Aufmerksamkeitsfunktionen bei Depression.....	14
1.2.3 Exekutive Funktionen.....	16
1.2.3.1 Exekutive Funktionen bei Depression.....	17
1.2.4 Moderatorvariablen.....	20
1.3 Ätiologie der Depression.....	28
1.3.1 Kognitive/ lerntheoretische Konzepte.....	28
1.3.2 Genetische Einflussfaktoren.....	29
1.3.3 Neurobiologische Korrelate.....	30
1.3.3.1 Frontalhirn.....	30
1.3.3.2 Hippocampus und Amygdala.....	34
1.3.3.3 Subkortikale Strukturen und weiße Substanz.....	36
1.3.4 Neurobiochemische Korrelate.....	37
1.3.5 Neuroendokrinologische Korrelate.....	39
1.3.6 Das Netzwerkmodell der Depression	40
1.3.7 Zusammenfassung.....	44
1.4 Magnetresonanztomographie	44
1.4.1 Kernspin und Magnetisierung.....	45
1.4.2 Funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRI).....	48
1.4.2.1 Design von fMRI- Experimenten.....	49
1.4.2.2 Auswertung der fMRI- Daten.....	49

2 FRAGESTELLUNGEN UND HYPOTHESEN.....	56
3 METHODE.....	60
3.1 Datenerhebung.....	60
3.1.1 Patientenstichprobe.....	60
3.1.2 Probandenstichprobe.....	61
3.2 Versuchsplan.....	61
3.3 Operationalisierungen.....	62
3.3.1 Psychopathologie.....	62
3.3.1.1 Selbstbeurteilung.....	62
3.3.1.2 Fremdbeurteilung.....	63
3.3.2 Neuropsychologie.....	63
3.3.2.1 Mehrfachwahl- Wortschatz- Intelligenztest (MWT- B).....	64
3.3.2.2 Cambridge Neuropsychological Testing Automated Battery.....	
(CANTAB).....	64
3.3.3 fMRI- Untersuchung.....	73
3.3.3.1 Untersuchungssetting.....	73
3.3.3.2 Messung.....	74
3.3.3.3 fMRI Paradigma.....	74
3.4 Statistische Auswertung.....	78
3.4.1 Auswertung der neuropsychologischen und psychopathologischen.....	78
Variablen.....	78
3.4.2 Auswertung der fMRI- Verhaltensdaten.....	78
3.4.3 Auswertung der fMRI- Daten.....	79
4 ERGEBNISSE.....	84
4.1 Stichprobenbeschreibung.....	84
4.2 Auswertung der neuropsychologischen Tests.....	86
4.2.1 Intellektuelle Fähigkeiten.....	87

4.2.2 Gedächtnisleistungen.....	87
4.2.3 Aufmerksamkeitsleistung.....	91
4.2.4 Exekutive Funktionen.....	93
4.3 Auswertung der fMRI- Untersuchung.....	104
4.3.1 fMRI- Verhaltensdaten (Reaktionszeiten und Performanz).....	104
4.3.1.1 Bedingung: Emotionale Beurteilung.....	105
4.3.1.2 Bedingung: Emotionale Wahrnehmung.....	106
4.3.2 fMRI- Ergebnisse.....	107
4.3.2.1 Kontrollgruppe.....	107
4.3.2.2 Patientengruppe.....	111
4.3.2.3 Gruppenvergleich.....	115
4.3.2.4 Korrelation mit psychopathologischen Parametern.....	121
4.3.2.5 Korrelation mit neuropsychologischen Parametern.....	125
4.3.2.5.1 Probandengruppe.....	125
4.3.2.5.1.1 IDR.....	125
4.3.2.5.1.2 EDS.....	127
4.3.2.5.2 Patientengruppe.....	129
4.3.2.5.2.1 IDR.....	129
4.3.2.5.2.2 EDS.....	131
5 DISKUSSION.....	135
5.1 Neuropsychologische Ergebnisse.....	135
5.1.1 Gedächtnis.....	135
5.1.2 Aufmerksamkeit.....	137
5.1.3 Exekutive Funktionen.....	139
5.1.4 Zusammenhänge zwischen neuropsychologischen, soziodemographi- schem und psychopathologischen Variablen.....	142
5.2 Ergebnisse der fMRI- Untersuchung.....	145
5.2.1 fMRI- Verhaltensdaten (Reaktionszeiten und Performanz).....	145
5.2.2 fMRI-Ergebnisse.....	147

5.3 Zusammenfassung und Ausblick.....	159
5.4 Methodische Aspekte.....	161
6 LITERATURVERZEICHNIS.....	164
7 CURRICULUM VITAE.....	190

Abkürzungsverzeichnis

ACC	Anteriores Cingulum
ALM	Allgemeines Lineares Modell
ANOVA	Varianzanalyse
BA	Brodman Areal
BDI	Beck Depression Inventory
BOLD	Blood Oxygenation Level-Dependent
DLPFC	Dorsolateraler präfrontaler Cortex
DMPFC	Dorsomedialer präfrontaler Cortex
EDS	Extradimensional Shift (Aufmerksamkeitsverschiebung)
EPI	Echo-Planar-Imaging
fMRI / fMRT	Funktionelle Magnetresonanztomographie
HDRS	Hamilton Depression Rating Scale
HRF	Hemodynamic response function
IAPS	International Affective Picture System
IDR	Intradimensional Reversal (Reaktionsumkehr)
IED	ID/ ED Shift
IGT	Iowa Gambling Task
MNI	Montreal Neurological Institute
MW	Mittelwert
OFC	Orbitofrontaler Cortex
PET	Positronen Emissions Tomographie
PFC	Präfrontaler Cortex
ROI	Region of Interest
SD	Standardabweichung
SPM	Statistical Parametric Mapping
TE	Echozeit
TR	Repetitionszeit
VLPFC	Ventrolateraler präfrontaler Cortex
VMPFC	Ventromedialer präfrontaler Cortex
WCST	Wisconsin Card Sorting Test

0 Gegenstand und Aufbau der Arbeit

In der vorliegenden Arbeit werden unmedizierte Patienten mit einer schwergradig ausgeprägten Episode einer Major Depression hinsichtlich neuropsychologischer Defizite sowie präfrontaler Aktivierungsmuster während emotionaler Verarbeitung untersucht. Kognitive Störungen als wesentliches Merkmal der Major Depression erscheinen insbesondere im Kontext der Pathophysiologie dieser Erkrankung relevant. Der Zusammenhang zwischen Beeinträchtigungen von Stimmung und Kognitionen wird mittels funktioneller Magnetresonanztomographie (fMRI) während kognitiv unterschiedlich stark gewichteter emotionaler Verarbeitung untersucht. Da bei depressiven Störungen vorrangig exekutive Funktionen, die mit der Funktion des präfrontalen Cortexes assoziiert sind, beeinträchtigt erscheinen, liegt der Fokus der Arbeit auf Aktivierungsmustern des präfrontalen Cortex. Zudem erfolgt eine Untersuchung des Zusammenhangs von präfrontalen Aktivierungsmustern mit dem Schweregrad der Depression und der Fähigkeit zur Verlagerung des Aufmerksamkeitsfokus als einer exekutiven Teilfunktion. In Kapitel 1 werden zunächst die Symptome der Depression beschrieben, neuropsychologische Defizite depressiv Erkrankter entlang der kognitiven Funktionsbereiche erörtert sowie ein Überblick über die verschiedenen Theorien zur Ätiologie der Depression gegeben. Ein besonderer Schwerpunkt liegt auf Studien zu den neuronalen Korrelaten der Depression. Zum besseren Verständnis der dargestellten Untersuchungen wird ein kurzer Überblick über die funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRI) gegeben. In Kapitel 2 und 3 werden die Fragestellungen und Hypothesen sowie die Methoden der neuropsychologischen Diagnostik und der fMRI-Untersuchung beschrieben. In den Kapiteln 4 und 5 werden die Ergebnisse dargestellt und diskutiert.

1 Einleitung

1.1 Symptomatik und Verlauf der Major Depression

Die Major Depression gehört zu den affektiven Störungen, die durch Beeinträchtigungen der Stimmung, der Gefühlswelt, des Antriebs und der Interessen gekennzeichnet sind. Laut DSM- IV (1994) liegt das Lebenszeitrisiko an einer Major Depression zu erkranken zwischen 10 und 25% bei Frauen und 5- 12% bei Männern. Die Prävalenzraten zeigen keine Korrelation mit ethnischer Herkunft, Bildungsgrad, Einkommen oder Familienstand. Depressionen treten häufig in Zusammenhang mit chronischen medizinischen Krankheiten (Diabetes, Myokardinfarkt, Apoplex) auf und haben dann je nach Erkrankung noch weit höhere Auftretenswahrscheinlichkeiten. Bei jugendlichen und erwachsenen Frauen tritt die Major Depression doppelt so häufig auf wie bei Männern. In der Vorpubertät unterscheiden sich die Prävalenzraten für die Geschlechter nicht. Die Erkrankungsrate für erwachsene Frauen und Männer ist in der Gruppe der 25- 44jährigen am höchsten, in der Gruppe der über 65jährigen am niedrigsten (DSM- IV, 1994). Die Suizidrate von Patienten mit schweren depressiven Erkrankungen liegt bei ca. 15%, ca. 50% der Depressiven unternimmt im Verlauf der Erkrankung einen Suizidversuch (Kompetenznetz Depression, 2006). Trotz der in den vergangenen Jahrzehnten erheblich verbesserten Therapiemethoden liegt die Rückfallwahrscheinlichkeit nach der ersten Episode einer Major Depression in den ersten beiden Jahren nach der Behandlung bei 50 %. Die Anzahl früherer Episoden gilt als Prädiktor für die Wahrscheinlichkeit einer weiteren Episode. Bei zwei abgelaufenen Episoden liegt diese Wahrscheinlichkeit bei 70%, bei drei abgelaufenen Episoden bei 90 % (DSM- IV, 1994). Brodaty et al. (2001) berichten in einer Studie über den Langzeitverlauf der Major Depression über 25 Jahre, dass nur 12% der untersuchten Patienten eine dauerhafte und stabile Remission zeigten.

Die Major Depression ist durch einen klinischen Verlauf mit einer oder mehreren Episoden einer Major Depression ohne manische, gemischte oder hypomanische Episoden gekennzeichnet. Das wesentliche Merkmal einer Episode der Major Depression ist eine mindestens zweiwöchige Zeitspanne mit entweder depressiver Stimmung oder Verlust des Interesses oder der Freude an fast allen Aktivitäten.

Zudem müssen mindestens vier der unten aufgeführten Symptome über einen Zeitraum von mindestens zwei aufeinanderfolgenden Wochen zutreffen:

- Gewichtsverlust/-steigerung (mindestens 5 % des Körpergewichtes pro Monat; gilt nicht bei Diät) oder Appetitverlust/-steigerung
- Schlaflosigkeit oder vermehrter Schlaf
- psychomotorische Unruhe oder Verlangsamung
- Energieverlust oder Müdigkeit
- Gefühl der Wertlosigkeit oder unangemessene Schuldgefühle
- Konzentrations- oder Denkstörungen
- wiederkehrende Suizidgedanken oder Gedanken an den Tod

Die Episode muss mit klinisch bedeutsamem Leiden oder Beeinträchtigungen in sozialen, beruflichen oder sonstigen wichtigen Funktionsbereichen einhergehen. Als Ausschlusskriterium gelten reine Trauerreaktionen (d.h. nicht länger als 2 Monate nach Todesfall persistierend) sowie substanzinduzierte, organisch bedingt auftretende oder schizophrenietyische Symptome. Wenn die Kriterien für eine Episode einer Major Depression erfüllt sind, werden zudem Schweregrad und Verlaufsaspekte beschrieben. Die neben der depressiven Verstimmung und dem Interessenverlust wesentlichen Symptome der Depression werden im Folgenden kurz beschrieben.

Konzentrations- und Denkstörungen: Von besonderer Bedeutung für die vorliegende Arbeit sind die kognitiven Störungen depressiver Patienten. Das Denken ist meist einförmig, unproduktiv und kreist immer um dieselben Inhalte (eigene Wertlosigkeit, pessimistische Zukunftssicht etc.). Die Patienten berichten häufig von ausgeprägten Konzentrations- und Merkfähigkeitsstörungen. Bei schweren Depressionen können auch Wahnhinhalte auftreten, wobei meist ein stimmungskongruenter Schuld- oder Versündigungswahn im Vordergrund steht.

Suizidalität: Das Spektrum reicht von kurzzeitigen, wiederkehrenden Suizidgedanken bis hin zu expliziten Plänen und Suizidversuchen.

Psychomotorische Veränderungen: Auftreten können sowohl innere Unruhe und Agitiertheit als auch psychomotorische Verlangsamung. Häufig ist der Antrieb insbesondere in den Morgenstunden stark gehemmt oder gar blockiert.

Vegetativ- somatische Symptome: Als charakteristisch wird eine rasche Ermüdbarkeit bei körperlichen und geistigen Tätigkeiten angesehen. Daneben können diffuse körperliche Beschwerden wie Kopfschmerzen, Obstipation, Missempfindungen im Brust- oder Bauchraum, Libidoverlust und Menstruationsstörungen auftreten. Bei stark ausgeprägten Appetitveränderungen können erhebliche Gewichtszunahme bzw. -verlust resultieren. Störungen biologischer Rhythmen sind bei Depressionen ebenfalls sehr häufig. Insbesondere der Schlaf- Wach- Rhythmus ist durch sehr unruhigen, mit häufigen Wachphasen verbundenem Schlaf beeinträchtigt. Diese Beeinträchtigungen lassen sich neurophysiologisch in einem Mangel an Tiefschlaf, einem verfrühten Auftreten sowie einer Zunahme der Dauer und Dichte der REM (Rapid Eye Movement)- Phasen objektivieren. Auch Tagesschwankungen der depressiven Symptomatik werden oft beschrieben. Hierbei sind die Symptome frühmorgens und am Vormittag am stärksten ausgeprägt (Morgentief). Die umgekehrte Symptomatik (Abendtief) tritt eher selten auf.

Die Symptome einer Episode einer Major Depression entwickeln sich normalerweise über einen längeren Zeitraum (DSM- IV, 1994). Eine Prodromalphase mit Angstsymptomen und leichteren depressiven Symptomen kann Wochen bis Monate andauern, bevor die vollaussgeprägte Episode einsetzt. Die Dauer einer unbehandelten Episode beträgt typischerweise sechs Monate oder länger. In der Mehrzahl der Fälle remittieren die Symptome vollständig. Bei 20- 30% der Fälle bleiben einige depressive Restsymptome über Monate und Jahre erhalten. In ca. 5- 10% der Fälle werden die Kriterien für eine Major Depression, die dann als chronisch bezeichnet wird, kontinuierlich über zwei oder mehr Jahre erfüllt. Treten wiederholt depressive Episoden auf, so spricht man von einer rezidivierenden depressiven Störung. Das Ende einer Episode ist als der Zeitpunkt definiert, an dem die vollen Kriterien einer Major Depression für die Dauer von mindestens 2 Monaten nicht mehr erfüllt wurden. In diesem Zeitraum müssen entweder alle Symptome vollständig remittiert sein oder die Restsymptome nicht mehr die vollen Kriterien einer Episode erfüllen.

1.2 Kognitive Störungen bei Depressionen

Über die Häufigkeit neuropsychologischer Auffälligkeiten bei Major Depression gibt es unterschiedliche Angaben: Abas et al. (1990) berichten bei 70 % der untersuchten Patienten von neuropsychologischen Defiziten, während Massman et al. (1992) lediglich bei 35 % der untersuchten Patienten mit Major Depression oder bipolarer Störung neuropsychologische Beeinträchtigungen fanden. In anderen Studien lag der Anteil der Patienten mit kognitiven Defiziten z.T. deutlich unter 20 %. Ein Hauptproblem beim Vergleich der Prävalenzziffern von neuropsychologischen Störungen bei depressiven Erkrankungen liegt - neben den unterschiedlichen neuropsychologischen Testverfahren, verschiedenen Patientenpopulationen und Untersuchungszeitpunkten - vorwiegend in den differierenden Klassifikationsverfahren zur Diagnose einer depressiven Erkrankung bzw. zur Graduierung deren Schweregrades.

Da nicht alle depressiven Patienten von neuropsychologischen Defiziten betroffen zu sein scheinen, wird Moderatorvariablen eine besondere Bedeutung beigemessen. Als mögliche intervenierende Variablen werden die Schwere der depressiven Störung, das Alter, das Alter bei Erstmanifestation der depressiven Erkrankung, der Verlauf nach Remission, psychologische Faktoren wie Motivation und Verarbeitung von Misserfolg, die Art der antidepressiven Medikation, die Dauer der Hospitalisierung, die Anzahl depressiver Episoden und das Geschlecht der Patienten diskutiert.

Die nachfolgend ausgeführten Modelle sollen verdeutlichen, dass die in der vorliegenden Arbeit untersuchten Bereiche Aufmerksamkeit, Gedächtnis und exekutive Funktionen konzeptuell und experimentell nicht eindeutig zu trennen sind. Anschließend werden Befunde zu den neuropsychologischen Defiziten depressiv Erkrankter entlang der kognitiven Funktionsbereiche beschrieben.

1.2.1 Gedächtnis

Aus heutiger psychologischer und neurowissenschaftlicher Perspektive wird Gedächtnis nicht als eindimensionales Konstrukt aufgefasst, sondern hinsichtlich Prozess, Zeit und Inhalt unterteilt.

Auf Prozessebene wird differenziert zwischen der Informationsaufnahme, der Enkodierung (Einspeicherung), der Konsolidierung (Festigung), der Ablagerung und dem Abruf von Informationen (Markowitsch, 2000). Entlang der Zeitachse wird unterschieden zwischen Ultrakurzzeitgedächtnis (Zeitspanne im Millisekundenbereich), Kurzzeitgedächtnis (Sekunden bis maximal Minuten, i.d.R. 20 - 40 Sekunden; alternativ 4 - 7 Informationseinheiten) und Langzeitgedächtnis, das hinsichtlich seiner Aufnahmekapazität zumindest theoretisch unbegrenzt ist. Als eine Art Sonderform des Kurzzeitgedächtnisses wird das Arbeitsgedächtnis verstanden, in dem sowohl eingehende Informationen als auch bereits gespeicherte Inhalte aus dem Langzeitgedächtnis aktiv gehalten und verarbeitet werden können (Baddeley, 2000). Eine weitere, häufig vorgenommene, zeitliche Einteilung des Gedächtnisses unterscheidet zwischen anterograden (d.h. Neuerwerb von Gedächtniseinheiten) und retrograden Gedächtnisleistungen (Abruf von Informationen aus dem Langzeitgedächtnis; Markowitsch et al., 2000). Das Modell des Arbeitsgedächtnisses von Baddeley und Hitch (1974) bzw. Baddeley (1992, 2000) ist eine Weiterentwicklung des Kurzzeitgedächtniskonzeptes, in dem die Vorstellung eines einheitlichen Kurzzeitspeichers zugunsten der Vorstellung eines aus verschiedenen Subkomponenten zusammengesetzten Arbeitsgedächtnisses korrigiert wird. Es wird davon ausgegangen, dass im Arbeitsgedächtnis Informationen nicht nur statisch gespeichert, verarbeitet und dem Langzeitgedächtnis zugeführt, sondern in sehr dynamischer Weise verwaltet und verarbeitet werden (Annahme einer Interaktion der Speicher- und Kontrollfunktionen). Das Arbeitsgedächtnis bietet somit Raum für höhere kognitive Prozesse wie Entscheidungen, Problemlösen etc. und kann als Schnittstelle zwischen dem Gedächtnis und anderen komplexen kognitiven Prozessen verstanden werden. Im Mittelpunkt von Baddeley's Konzept des Arbeitsgedächtnisses steht mit der „Zentralen Exekutive“ ein modalitätsunspezifisches und in seiner Kapazität begrenztes Aufmerksamkeitssystem, dessen Funkti-

on vornehmlich in der Kontrolle und Koordination der anderen Subsysteme des Arbeitsgedächtnisses liegt. Diese kapazitätsbegrenzten Subsysteme sind eine „phonologische Schleife“, die sprachliche Informationen kurzfristig speichert und verarbeitet, ein „visuell- räumlicher Skizzenblock“, der für die Speicherung und Verarbeitung visueller Informationen zuständig ist sowie ein „episodischer Puffer“. Dieser ist ein amodales Speichersystem, das die Integration von Informationen aus den untergeordneten Systemen und dem Langzeitgedächtnis durch die zentrale Exekutive ermöglicht. Dadurch soll ein kohärentes Modell der Umgebung kreiert werden, das es erlaubt, Probleme zu lösen und zukünftiges Verhalten zu planen. Die „Zentrale Exekutive“ ist entscheidend in die Selektion, die Initiation sowie den Abbruch von Prozessroutinen (u.a. Enkodierung, Speicherung und Abruf von Informationen) involviert und kontrolliert eine Vielzahl von Funktionen:

- Orientierung der Aufmerksamkeit auf verhaltensrelevante und Inhibition verhaltensirrelevanter Reize
- Prozessplanung in komplexen Aufgaben, welche die Initiierung von Aufmerksamkeitswechselln zwischen den Aufgaben erfordern
- Planung und Koordinierung von Unteraufgaben, um ein spezifisches Ziel zu erreichen
- Überprüfung und Manipulation des Speicherinhalts des Arbeitsgedächtnisses
- Kodierung der Repräsentation des Arbeitsgedächtnisses bezüglich Zeit und Raum des Erscheinens

Das Konzept der zentralen Exekutive ist dem SAS- Modell von Normann und Shallice (1986) angelehnt, das ein „Supervisory Attentional System“ als übergeordnetes Kontrollsystem postuliert. Auf dieses Modell der Informationsverarbeitung wird im folgenden Abschnitt näher eingegangen.

Das Langzeitgedächtnis wird als ein Speicher mit enormer Kapazität postuliert. In der hierarchischen Organisation des Langzeitgedächtnisses nach Markowitsch (2003) werden fünf Langzeitgedächtnissysteme vorgeschlagen:

- *prozedurales Gedächtnis*: speichert motorische Fertigkeiten und Routinehandlungen
- *Primingssystem*: stellt eine bessere Wiedererkennungslleistung von zuvor (unbewusst) Wahrgenommenem dar
- *perzeptuelles Gedächtnis*: ermöglicht das bewusste Erkennen von Objekten, Geräuschen oder Personen aufgrund ihrer wahrnehmbaren Eigenschaften, ohne dass hierzu eine semantische Zuordnung erforderlich ist
- *semantisches Gedächtnis*: beinhaltet kontextfrei das allgemeine Weltwissen
- *episodisches Gedächtnis*: speichert persönliche Erlebnisse mit klarem räumlichen, zeitlichen und situativen Bezug

Das episodische Gedächtnis, dessen Inhalte zumeist eine emotionale Konnotation aufweisen, stellt das hierarchisch höchste Gedächtnissystem dar.

1.2.1.1 Gedächtnisfunktionen bei Depression

Die verschiedenen Bereiche des Konstruktes Gedächtnis müssen hinsichtlich einer Beeinträchtigung im Rahmen depressiver Erkrankungen getrennt betrachtet werden.

Die Kapazität des Kurzzeitgedächtnisses, die üblicherweise mit Hilfe von Merkspannenprüfungen untersucht wird, erscheint im verbalen Bereich weitgehend unbeeinträchtigt. Richards et al. (1989) sowie Elliott et al. (1996) fanden keine Beeinträchtigungen depressiver Patienten in der verbalen Merkspanne. Auch Veiel (1997) kam in einer Meta-Analyse zu dem Schluss, dass sich die Merkspannen bei Patienten mit Major Depression und altersgleichen gesunden Kontrollpersonen nicht wesentlich unterscheiden. Die unbeeinträchtigte Kapazität des Kurzzeitgedächtnisses scheint unabhängig vom Alter der untersuchten Patienten zu sein (Portella et al., 2003; Grant et al., 2001). Bei Moffoot et al. (1994) ergab sich jedoch eine deutliche Abhängigkeit von der Tageszeit. Patienten mit melancholischer Depression erreichten morgens signifikant schlechtere Ergebnisse in der Zahlenspanne vorwärts und rückwärts als die Probanden der Kontrollgruppe, während die Leistungen abends nicht unterschiedlich waren. Die Leistungen im Be-

reich der nonverbalen Merkspanne erscheinen deutlich stärker beeinträchtigt. Tham et al. (1997) berichten bei Patienten mit Major Depression von einem Anteil von 50%, der Beeinträchtigungen zeigte.

Auch im Bereich der visuell- räumlichen Lern- und Merkfähigkeit berichten viele Studien von deutlichen Beeinträchtigungen. Abas et al. (1990) und Beats et al. (1996) untersuchten ältere Depressive und altersgleiche gesunde Kontrollen und fanden Beeinträchtigungen des Wiedererkennens und des Abrufs in einer visuell-räumlichen Lernaufgabe. In einer Studie von Elliott et al. (1996) werden bei Depressiven herabgesetzte Leistungen im nonverbalen Lernen, die auch unter Wiedererkennensbedingungen nachweisbar waren, beschrieben. Porter et al. (2003) untersuchten eine jüngere Stichprobe von Patienten mit Major Depression und berichten ebenfalls von einer Beeinträchtigung in visuell- räumlichen Gedächtnisanforderungen (Paar- Assoziationslernen, Muster wiedererkennen) im Vergleich zu einer gesunden alters- und bildungsgleichen Kontrollgruppe. Eine relative Beeinträchtigung des räumlichen Arbeitsgedächtnisses ergab sich bei Murphy et al. (2003) nur für die höchste Schwierigkeitsstufe der verwendeten Aufgabe. Grant et al. (2001) konnten für eine Stichprobe jüngerer Depressiver keine Beeinträchtigungen des räumlichen Arbeitsgedächtnisses nachweisen.

Die Befunde hinsichtlich der verbalen Lern- und Merkfähigkeit erscheinen heterogener. In der Studie von Moffoot et al. (1994) zeigte sich wie für die Merkspannen auch für das verbale Lernen eine tageszeitliche Abhängigkeit, insofern, dass Personen mit melancholischer Depression nur morgens schlechtere Ergebnisse zeigten als die Kontrollen und sich abends in keinem der Testparameter signifikant unterschieden. Andere Studien (Brown et al., 1994; Gainotti et al., 1994; Brand et al., 1992; Deijen et al., 1993) zeigten bei Patienten mit Major Depression Beeinträchtigungen im verzögerten Abruf und verzögerten Wiedererkennen einer zuvor gelernten Wortliste sowie einen geringeren Lernerfolg über die verschiedenen Lerndurchgänge und eine höhere Vergessensrate. Im Gegensatz dazu konnten Porter et al. (2003) keine Unterschiede zwischen Depressiven und gesunden Kontrollen feststellen. Auch Sweeney et al. (2000) fanden bei Patienten mit Major Depression lediglich im Bereich des episodischen Gedächtnisses signifikante Beeinträchtigungen. Übereinstimmend kommen Zakzanis et al. (1998) in einer Metaanalyse zu

dem Schluss, dass das episodische deklarative Gedächtnis als die am stärksten beeinträchtigte neuropsychologische Funktion anzusehen ist.

Hasher und Zacks (1979) unterschieden „*effortful*“ und „*automatic processes in memory*“. Unter „*effortful*“ verstanden sie Gedächtnisprozesse, die Aufmerksamkeitskapazitäten beanspruchen, mit anderen neuropsychologischen Prozessen interferieren, intentional eingesetzt werden und sich durch Training verbessern lassen. Als „*automatic*“ wurden Gedächtnisprozesse definiert, die nur minimale Aufmerksamkeitskapazitäten erfordern, nicht mit anderen kognitiven Prozessen interferieren, nicht intentional gesteuert werden und sich durch Übung nicht verbessern. Depressive Patienten seien durch aufgabenirrelevante mentale Prozesse wie etwa depressionstypische Intrusionen- in ihrer Verarbeitungskapazität so eingeschränkt, dass insbesondere kognitive Prozesse, die zusätzliche Aufmerksamkeitskapazitäten erfordern, beeinträchtigt sind. Bezug nehmend auf diese Definition unterschiedlicher Gedächtnisprozesse untersuchten Brand et al. (1992) in einem Wortlisten-Paradigma den freien Abruf und die Wiedererkennungslleistung depressiver Patienten. Während nach dem 1. Lerndurchgang die depressiven Patienten in beiden Bedingungen Defizite zeigten, war nach 5 Lerndurchgängen nur die Leistung im freien Abruf herabgesetzt. Die Autoren interpretierten diese Ergebnisse dahingehend, dass sich unter Wiedererkennensbedingungen Gedächtnisdefizite nur dann zeigen, wenn, wie zu Beginn einer Lernaufgabe, die Anforderungen an die kognitive Verarbeitung hoch seien. Abas et al. (1990) schlossen auf gestörte „*effortful processes*“ depressiver Patienten, da bei diesen im Gegensatz zu gesunden Kontrollpersonen mit zunehmender Komplexität des zu lernenden Materials die Bearbeitungszeit (Enkodierungszeit) nicht anstieg. Auch Deijen et al. (1993) fanden Hinweise dafür, dass depressive Patienten besonders in Aufgaben mit hohen Anforderungen an die kognitive Verarbeitung schlechtere Resultate als gesunde Kontrollpersonen zeigen. Allerdings seien die Gedächtnisdefizite nicht nur auf ein beeinträchtigtes „*effortful processing*“ zurückzuführen, da depressive Patienten nur bei Wörtern mit positiver Valenz eine größere Anzahl falsch positiver Antworten zeigten. Daraus folgerten die Autoren, dass die Gedächtnisleistung außerdem mit der Valenz des zu lernenden Materials zusammenhänge. Rohling et al. (1993) verglichen die Leistungen depressiver Patienten in verschiedenen Ge-

dächntesttests, die hohe oder geringe Anforderungen an die kognitive Verarbeitung des zu lernenden Materials stellten, mit den Leistungen von Patienten mit anderen psychiatrischen Diagnosen und denen gesunder Kontrollpersonen. Sowohl in den Einzelverfahren als auch in den zusammengefaßten Scores („*effortful versus automatic*“) unterschieden sich die drei Untersuchungsgruppen nicht signifikant voneinander. Das Alter der Untersuchungsteilnehmer erwies sich in diesem Zusammenhang als die bedeutendere Variable, da überwiegend ältere Probanden eine spezifische Beeinträchtigung in den „*effortful*“- Aufgabenbedingungen zeigten. Auch Grant et al. (2001) konnten die Annahme, dass Aufgaben mit hohen Anforderungen an die kognitive Verarbeitung stärker beeinträchtigt sein sollten, nicht bestätigen.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass die Befunde zu den Gedächtnisfunktionen depressiver Patienten sowohl in der visuell- räumlichen als auch der verbalen Modalität recht heterogen erscheinen. Auch hinsichtlich der stärkeren Beeinträchtigung bei komplexeren Aufgaben mit hohen Anforderungen an die kognitive Verarbeitung des zu lernenden Materials („*effortful processing*“) liegen bisher keine eindeutigen Ergebnisse vor.

1.2.2 Aufmerksamkeit

Aufmerksamkeit bezeichnet einen Zustand konzentrierter Bewusstheit, der von einer Bereitschaft des zentralen Nervensystems auf Stimulation zu reagieren, begleitet wird (Karnath und Sturm, 2002). Das Aufmerksamkeitssystem stellt jedoch keine einheitliche Funktion dar, sondern umfasst differenzierbare Teilfunktionen. Im Bereich der neuropsychologischen Forschung hat sich die Vorstellung eines Mehrkomponentenmodells der Aufmerksamkeit mit spezifischen Funktionen durchgesetzt. Die derzeit übliche Einteilung von Aufmerksamkeitsprozessen sieht vier zu unterscheidende Aufmerksamkeitskomponenten vor:

- Alertness
- Daueraufmerksamkeit und Vigilanz

- Selektive Aufmerksamkeit
- Geteilte Aufmerksamkeit

Alertness bezieht sich auf den Zustand allgemeiner Wachheit/ Aktiviertheit eines Individuums und wird unterteilt in die tonische und die phasische Aktivierung. Während die tonische Aktivierung vom physiologischen Zustand des Organismus bestimmt wird, beschreibt die phasische Aktivierung die Fähigkeit, das allgemeine Aufmerksamkeitsniveau auf einen Warnreiz hin kurzfristig zu steigern.

Daueraufmerksamkeit bezeichnet die Fähigkeit, die Aufmerksamkeit bei hoher Reizfrequenz unter Einsatz mentaler Anstrengung über einen längeren Zeitraum aufrecht zu erhalten. *Vigilanz* ist eine spezielle Variante der Daueraufmerksamkeit. Hierbei muss die Aufmerksamkeit über einen langen Zeitraum (oft mehrere Stunden) bei selten auftretenden reaktionsrelevanten Reizen aufrechterhalten werden.

Selektive Aufmerksamkeit beschreibt die Fähigkeit, die Aufmerksamkeit auf bestimmte Merkmale einer Aufgabe zu fokussieren und Reaktionen auf irrelevante Merkmale zu unterdrücken.

Geteilte Aufmerksamkeit bezeichnet die simultane Beachtung von mehreren Informationskanälen. Je automatisierter Anteile dieser Aufgabe sind, umso weniger Aufmerksamkeitskapazität wird für die Bearbeitung benötigt.

Wie bei den Gedächtnisfunktionen unterscheiden einige Modelle zwischen *automatisierter* und *kontrollierter* Informationsverarbeitung als dem entscheidenden Kriterium für die gleichzeitige Verarbeitung mehrerer Informationen (Schneider et al., 1977). Kontrollierte, bewusste Informationsverarbeitung gilt als langsam, seriell, anstrengend und erfordert ein hohes Maß an Aufmerksamkeitskapazität (z.B. Erlernen hochkomplexer motorischer Tätigkeiten). Automatische, nicht bewusst erfolgende Informationsverarbeitung gilt als schnell, parallel und erfordert nur wenig Aufmerksamkeitskapazität. Andere Reaktionssysteme können gleichzeitig ohne gegenseitige Störung ablaufen (z.B. geübter Autofahrer, der gleichzeitig Nachrichten im Radio hört).

Die Fähigkeit zur Aufmerksamkeitssteilung wird von Norman und Shallice (1986) als eine Funktion des „*supervisory attentional system*“ (SAS) bezeichnet. Es wer-

den drei Stufen der Informationsverarbeitung postuliert, die durch einen unterschiedlichen Grad an Bewusstheit charakterisiert sind. Auf der untersten Stufe wird eine vollautomatische Verarbeitung gesehen, die reflexhaft durch Hinweisreize in der Umgebung ausgelöst wird. Auf der nächsten Ebene wird eine teilautomatische Verarbeitung angenommen, die bei mehreren sich widerstreitenden Handlungsschemata dem Stärksten den Vortritt verschafft (Reaktionshierarchie). Auf einer übergeordneten Ebene wird das SAS postuliert: durch willentliche Kontrolle werden schwache Schemata bzw. neue Handlungen aktiviert, wenn neue, ungewohnte Reaktionen notwendig sind. Dieses System kommt bei Handlungsfehlern bzw. neuen Situationen, die flexibles Reagieren erfordern, zum Einsatz. Das SAS kombiniert Informationen aus dem Langzeitgedächtnis mit existierenden Stimuli, um neue Lösungen zu planen und sicherzustellen, dass der Plan umgesetzt wird. Aufmerksamkeit kann somit als ein hierarchisch organisiertes System von Instanzen der Kontrolle und Integration von Eingangsinformationen aufgefasst werden, dass mit anderen kognitiven Systemen interagiert.

Neurophysiologisch funktionell diskutieren Fan et al. (2004) verschiedene Aufmerksamkeitsnetzwerke, die sowohl kortikale als auch subkortikale Areale einschließen. Beschrieben werden drei Netzwerke, die mit spezifischen Prozessen (Alertness, Orientierung zum sensorischen Input und exekutive Kontrolle) verbunden sind. Die Netzwerke kontrollieren diese Prozesse und interagieren miteinander.

Eine Separation der dargestellten Modelle von Konzepten des Arbeitsgedächtnisses, die eine zentrale Kontrollinstanz annehmen bzw. von Konzepten der automatisierten vs. intentionalen Gedächtnisprozesse (Hasher und Zacks, 1979) ist nur schwer möglich. Auch in der neuropsychologischen Diagnostik werden Aufmerksamkeitsdefizite häufig als Basisvariable definiert, deren Störung zu Beeinträchtigungen auch in anderen kognitiven Bereichen führen (von Cramon et al., 1993). Ohne Aufmerksamkeit scheint es eine Weiterverarbeitung von Information nicht zu geben (Pessoa et al., 2003). Vor diesem Hintergrund wird deshalb schon länger diskutiert, ob beispielsweise die Gedächtnisdefizite depressiver Patienten tatsächlich Störungen im Gedächtnis reflektieren oder aber auf Beeinträchtigungen in anderen Bereichen, wie etwa der Aufmerksamkeit, beruhen (Beblo et al., 2004).

1.2.2.1 Aufmerksamkeitsfunktionen bei Depression

Aufmerksamkeitsstörungen werden häufig als das zentrale kognitive Defizit depressiver Patienten bezeichnet und meist anhand von Aufgaben zur kognitiven Verarbeitungsgeschwindigkeit (Trail Making Test A, Zahlensymboltest, Tempo bei der Lesebedingung im Stroop-Paradigma, Reaktionszeiten) oder zur Selektivität der Aufmerksamkeit (Durchstreichaufgaben) untersucht. Häufig werden auch die Merkspannen zu den Aufmerksamkeitsprozessen gezählt. Insgesamt ist die Befundlage auch für den Bereich der Aufmerksamkeit heterogen. Die Verwendung sehr unterschiedlicher Aufgaben und die variablen Begrifflichkeiten machen eine Vergleichbarkeit der Studien schwierig. Eine Zuordnung zu den oben erläuterten Aufmerksamkeitsaspekten ist oft kaum möglich. Viele der verwendeten Aufgaben, wie z.B. der Trail Making Test, vermischen unterschiedliche Funktionsaspekte (psychomotorische Geschwindigkeit konfundiert mit visueller Exploration), so dass ein beeinträchtigtes Ergebnis unterschiedliche Funktionsstörungen als Grundlage haben kann. Die Interpretation der Ergebnisse ist hierdurch deutlich erschwert.

Eine Vielzahl von Studien zeigt Defizite depressiver Patienten in der Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit. Christensen et al. (1997) wiesen in einer Metaanalyse auf eine generelle kognitive Verlangsamung Depressiver hin. Mialet et al. (1996) fassten Studien zum Thema Aufmerksamkeit bei Depressionen zusammen und kamen zu dem Ergebnis, dass die meisten Untersuchungen Defizite der einfachen Reaktionszeiten und der Wahlreaktionszeiten, eine geringere Leistung der Depressiven im Zahlensymboltest sowie im Trail Making Test A fanden. So zeigten Abas et al. (1990), dass depressive Patienten bei einer Zahlenkopieraufgabe sogar gegenüber Patienten mit einer Alzheimer-Demenz verlangsamt waren und interpretierten diesen Befund im Kontext einer reduzierten psychomotorischen Geschwindigkeit. Tsourtos et al. (2002) fanden, dass unmedizierte Patienten mit Major Depression sowohl verglichen mit gesunden Kontrollen als auch mit antidepressiv behandelten Patienten eine verlangsamte Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit aufwiesen, die positiv mit der Dauer der Erkrankung korrelierte. Portella et al. (2003) beschreiben bei älteren Depressiven Defizite im Trail Making Test A und im Zahlensymboltest, die sich im Verlauf von 12 Monaten unabhängig

vom Remissionsgrad der Depression nicht veränderten. In einer Studie von Deijen et al. (1993) waren depressive Patienten in einer Aufgabe, die den Vergleich geometrischer Figuren verlangt, zwar deutlich verlangsamt, erreichten aber eine unauffällige Trefferquote. Ein ähnliches Ergebnis berichten Beats et al. (1996). Bei den meisten Reaktionszeitaufgaben sind kognitive und motorische Anteile konfundiert. Werden, wie in der Arbeit von Deijen et al. (1993), die kognitive Entscheidungszeit und die motorische Bewegungszeit für eine Wahlreaktion getrennt ausgewertet, so zeigten depressiven Patienten längere Entscheidungszeiten, führten die Reaktion aber nicht verlangsamt aus.

Weder Grant et al. (2001) noch Purcell et al. (1997) fanden bei jüngeren Patienten mit eher milder bis mittelschwerer depressiver Symptomatik Defizite der Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit und gehen deshalb davon aus, dass die in anderen Untersuchungen berichtete kognitive Verlangsamung vermutlich ein alterskorreliertes Phänomen ist.

Leistungsdefizite im Zahlensymboltest der Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS) werden als Hinweis auf eine eingeschränkte geteilte Aufmerksamkeitskapazität depressiver Patienten interpretiert (Hart et al., 1987). Eine jüngere Gruppe Depressiver zeigte in der Untersuchung von Porter et al. (2003) im Vergleich zu Kontrollpersonen keine Defizite im Zahlensymboltest. Signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen ergaben sich jedoch für eine Daueraufmerksamkeitsaufgabe. Depressive machten hier deutlich mehr Fehler, zeigten aber keine verlängerten Reaktionszeiten. Über Beeinträchtigungen der Daueraufmerksamkeit, die insbesondere die Anzahl von Auslassungen betrafen, berichteten auch Weinberg et al. (1993) und Erickson et al. (2005). Weiland- Fiedler et al. (2004) postulieren Defizite in der Daueraufmerksamkeit als Vulnerabilitätsmarker für eine Major Depression, da diese auch bei remittierten Patienten nachweisbar sind.

Wie bei den Gedächtnis- wird teilweise auch bei den Aufmerksamkeitsfunktionen zwischen Prozessen, die bewusst und intentional eingesetzte Kapazitäten beanspruchen („*effortful*“ bzw. kontrolliert) und solchen, die sehr geringe Aufmerksamkeitskapazitäten benötigen und eher implizit ablaufen („*automatic*“) unterschieden. Hartlage et al. (1993) kamen zu dem Schluss, dass bei Depressiven die kontrollierte, bewusste Informationsverarbeitung beeinträchtigt sei, während die automati-

sche unbeeinträchtigt ist. Übereinstimmend zeigte Hammar (2003), dass Depressive bei höheren Anforderungen langsamere Reaktionszeiten aufweisen als die Kontrollen. Die Ergebnisse von Den Hartog et al. (2003) stehen nicht in Einklang mit der Hypothese der vorrangigen Beeinträchtigung der kontrollierten Informationsverarbeitung. Die Autoren unterschieden Aufgaben mit kontrollierter und automatischer Verarbeitung sowie Aufgaben, die die kognitive Verarbeitungsgeschwindigkeit betrafen. Es sollte überprüft werden, ob die Ergebnisse eher mit einer Reduktion der kognitiven Verarbeitungsgeschwindigkeit oder durch die Annahme, dass kontrollierte Verarbeitungsprozesse bei Depressionen beeinträchtigt sind, erklärt werden können. Die Ergebnisse zeigten für keine der Aufgaben zur kontrollierten Verarbeitung signifikante Unterschiede zur gesunden altersgleichen Kontrollgruppe. Dagegen zeigten sich für die Aufgaben der automatischen Verarbeitung Unterschiede in den Subtests, die am ehesten mit der Verarbeitungsgeschwindigkeit assoziiert waren.

Zusammenfassend ist auch die Befundlage für den Bereich der Aufmerksamkeit als eher heterogen anzusehen. Jedoch zeigen eine Vielzahl von Studien Defizite in der Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit. Unklar erscheint noch, ob Beeinträchtigungen der Aufmerksamkeit insbesondere die kontrollierte, bewusste Informationsverarbeitung betreffen.

1.2.3 Exekutive Funktionen

Unter dem Begriff der exekutiven Funktionen werden eine Vielzahl verschiedener Leistungen zusammengefasst. Nach Karnath und Sturm (2002) werden darunter jene kognitiven Prozesse des Planens und Handelns verstanden, die die menschliche Informationsverarbeitung und Handlungssteuerung entscheidend bestimmen. Exekutive Funktionen dienen dazu, Handlungen über mehrere Teilschritte hinweg auf ein übergeordnetes Ziel zu planen, die Aufmerksamkeit auf hierfür relevante Informationen zu fokussieren und ungeeignete Handlungen zu unterdrücken. Zu den exekutiven Funktionen werden auch die Wortflüssigkeit, teilweise das Arbeitsgedächtnis sowie die Fähigkeit zum Aufmerksamkeitswechsel gezählt (Lezak, 1995).

Smith und Jonides (1999) nehmen fünf Komponenten exekutiver Leistungen an, die es dem Individuum ermöglichen, planerisch und zielorientiert, dabei jedoch flexibel und effizient zu arbeiten:

- *Aufmerksamkeit und Inhibition*, d.h. Fokussierung der Aufmerksamkeit auf relevante Informationen bei gleichzeitiger Unterdrückung irrelevanter Inhalte
- *Ablauforganisation*, d.h. die Erarbeitung einer Reihenfolge von Teilhandlungen bei komplexen Handlungen
- *Planung*, d.h. die Bestimmung von Teilzielen, deren Erreichen zu einem definierten Gesamtziel führen sollen
- *Überwachung (monitoring)*, d.h. die andauernde Prüfung von Einzelhandlungen und gegebenenfalls deren Aktualisierung, um das Gesamtziel zu erreichen und
- *Kodierung* von Repräsentationen im Arbeitsgedächtnis nach Zeit und Ort ihres Auftretens.

Müller et al. (2004) schlagen eine Einteilung der exekutiven Funktionen in die drei Teilbereiche Arbeitsgedächtnis/ Monitoring, kognitive Flexibilität/ Flüssigkeit und Planungsfähigkeit vor. Exekutive Funktionen sind insbesondere dann relevant, wenn Routinehandlungen zum Lösen eines Problems nicht ausreichen oder ein Wechsel des Aufmerksamkeitsfokus notwendig wird.

1.2.3.1 Exekutive Funktionen bei Depression

Auch für den Bereich der exekutiven Funktionen findet sich ein heterogenes Bild in der Literatur. Häufig verwendete Tests sind der Trail Making Test B zur Erfassung des flexiblen Aufmerksamkeitswechsels, Aufgaben zur formallexikalischen (z.B. Controlled Oral Word Association Test) und kategoriellen Wortflüssigkeit (z.B. Tiere nennen). Die „Tower- of- London“ -Aufgabe ist eine Problemlöseaufgabe, bei der farbige Kugeln unter Vorgabe von Regeln in bestimmte Positionen gebracht werden müssen. Der Wisconsin Card Sorting Test (WCST) dient zur Überprüfung der Fähigkeit zur Kategorisierung und Konzeptbildung. Der Farbe- Wort-

Interferenztest (Stroop-Paradigma) wird für die Einschätzung der Interferenzanfälligkeit eingesetzt. Die ID/ ED Shift- Aufgabe (IED) untersucht die Fähigkeit, sowohl spezifische Aspekte mehrdimensionaler Stimuli zu beachten, als auch, falls erforderlich, den Aufmerksamkeitsfokus zu verlagern. Die Fähigkeit, die Aufmerksamkeit zwischen verschiedenen Wahrnehmungsdimensionen zu verlagern, wird als eine „extra-dimensionale“ Verschiebung (EDS), die Verlagerung innerhalb einer Wahrnehmungsdimension als eine „intra- dimensionale“ Verschiebung (Reaktionsumkehr, IDR) bezeichnet. Die extra- dimensionale Verschiebung (EDS) entspricht einem Kategorienwechsel im WCST. Mit Gambling Tasks (z.B. Iowa Gambling Task) werden sogenannte „real life decisions“ simuliert, indem die Aufgaben Bestrafung, Belohnung und Unsicherheit über die Konsequenzen einer Entscheidung beinhalten.

Eine Reihe von Untersuchungen an unterschiedlichen Stichproben depressiver Patienten konnte Defizite im Wisconsin Card Sorting Test zeigen (Austin et al., 1999; Channon et al., 1996; Mofort et al., 1994; Degl’Innocenti et al., 1998; Grant et al., 2001). Die Beeinträchtigungen werden auf Schwierigkeiten bei der Konzeptbildung (konzeptuelle Rigidität) und/ oder Probleme bei der Nutzung von Rückmeldungen durch den Versuchsleiter zurückgeführt. Elliott (1998) vermutet, dass die beeinträchtigten Leistungen im WCST mit einer gesteigerten Sensitivität Depressiver gegenüber negativem Feedback erklärt werden können. Deutliche Beeinträchtigungen werden sowohl bei der intra- als auch der extra-dimensionalen Komponente des IED berichtet (Beats et al., 1996; Murphy et al., 1999). Purcell et al. (1997) fanden bei einer jüngeren Stichprobe, dass die Patienten deutlich mehr Durchgänge als die Kontrollen benötigten und nur 50% von ihnen in der Lage war, eine extra- dimensionale Verschiebung (EDS) durchzuführen. Elliott et al. (1996) konnten in dieser Aufgabe jedoch keine Defizite nachweisen. Neben Defiziten in der reaktiven kognitiven Flexibilität (Untersuchung mittels WCST und IED) weisen depressive Patienten auch Defizite in der spontanen kognitiven Flexibilität auf, die mit Tests zur Wortflüssigkeit untersucht wird. Depressive Patienten zeigen in vielen Studien eine reduzierte Wortflüssigkeit im Vergleich zu gesunden Kontrollen (Beats et al., 1996; Brown et al., 1994; Elliott et al., 1996, 1997; de Groot et al.,

1996; Porter et al., 2003). Tarbuck et al. (1995) verglichen Depressive hinsichtlich der Leistung in einer verbalen Wortflüssigkeitsaufgabe zu zwei Zeitpunkten; die erste Testung fand während der depressiven Episode statt, die zweite nach Remission. Es zeigte sich ein hochsignifikanter Effekt der Depression mit einer deutlich geringeren Anzahl produzierter Wörter in der depressiven Episode. Bei Beblo et al. (1999) zeigten sich in der Gruppe der Depressiven signifikante Unterschiede zur altersgleichen Kontrollgruppe in der kategorialen Wortflüssigkeit und einer Aufgabe zur figuralen Flüssigkeit. Für die formallexikalische Wortflüssigkeit fand sich kein signifikanter Unterschied.

Befunde hinsichtlich des flexiblen Aufmerksamkeitswechsels, des Problemlöseverhaltens und der Interferenzanfälligkeit zeigten widersprüchliche Resultate. Brodaty et al. (2003) fanden bei älteren Patienten keine signifikanten Unterschiede im Trail Making Test B. Auch die Leistung in der „Turm- von- London- Aufgabe“ unterschied sich nicht von der gesunder Kontrollen hinsichtlich der Anzahl benötigter Züge, des Erreichens der korrekten Lösungen, der initialen Denkzeit und der Denkzeit im Verlauf der Aufgabe. Im Gegensatz hierzu fand Beats et al. (1996) bei unipolar Depressiven deutliche Beeinträchtigungen in der „Turm- von- London- Aufgabe“ hinsichtlich der Anzahl benötigter Züge, der Ausführungszeit und der Denkzeit im Verlauf der Aufgabe. Degl’Innocenti et al. (1998) zeigten beim Stroop-Test ein insgesamt langsames Arbeitstempo der Depressiven. Zudem waren die Patienten in der Fähigkeit beeinträchtigt, ihr Verhalten auf Feedback hin angemessen zu verändern. Auch Paradiso et al. (1997) fanden bei Patienten mit Major Depression signifikant schlechtere Ergebnisse sowohl im Trail Making Test B als auch in der Interferenzbedingung des Stroop- Tests.

Das Entscheidungsverhalten erscheint bei Patienten mit Major Depression unbeeinträchtigt. Dunn (2002) sowie Dalgleish et al. (2004) setzten zur Untersuchung die Iowa Gambling Task ein und fanden keine Defizite.

Zusammenfassung: Die dargestellten Studien weisen auf deutliche Defizite depressiver Patienten in unterschiedlichen exekutiven Funktionen hin. In Übereinstimmung hiermit folgert Veiel (1997) aus seiner Metaanalyse zu Studien über ko-

gnitive Defizite bei Depression, dass insbesondere die kognitive Flexibilität verringert sei. Als Ursache hierfür nahm er eine global- diffuse Beeinträchtigung von Hirnfunktionen mit besonderer Beteiligung der Frontallappen an.

1.2.4 Moderatorvariablen

Die heterogene Befundlage zu den beschriebenen Bereichen kognitiver Beeinträchtigungen bei Vorliegen einer depressiven Störung und die Tatsache, dass nur ein Teil der Erkrankten Defizite aufweist, macht es sehr wahrscheinlich, dass eine Reihe weiterer Variablen an ihrer Vermittlung beteiligt sind. Als Moderatorvariablen werden unter anderem diskutiert:

- Psychiatrische Klassifikation
- Schwere der Depression
- Alter und Alter zu Beginn der Depression
- Verlauf nach Remission
- Motivation und der Effekt von Feedback auf die Leistung
- Stimmungskongruente Verzerrung der Informationsverarbeitung
- Art und Effekt der antidepressiven Medikation
- Dauer der Hospitalisierung
- Anzahl depressiver Episoden
- Geschlecht
- Weitere Einflussfaktoren

Psychiatrische Klassifikation

Bei der Beurteilung kognitiver Defizite bei depressiven Erkrankungen ergibt sich das Problem, dass die psychiatrischen Klassifikationssysteme sich durch Weiterentwicklungen und Modifikationen verändern und so die in den verschiedenen Studien definierten Patientengruppen nur bedingt vergleichbar sind. Ein weiterer Faktor ist die Unterscheidung von unipolaren und bipolaren affektiven Störungen, die in den Studien nicht immer getroffen wird. Ein Vergleich der Leistungsprofile unipolar und bipolar Erkrankter, die in der akuten Krankheitsphase untersucht wurden

(depressiv bzw. manisch) zeigte bei Tham et al. (1997) insgesamt mehr Beeinträchtigungen in der bipolaren im Vergleich mit der unipolaren Gruppe. Paradiso et al. (1997) untersuchte euthyme unipolar und bipolar erkrankte Patienten und fand lediglich in der unipolaren Gruppe Defizite. Bei Massmann et al. (1992) wiederum ergaben sich keine Unterschiede zwischen den verschiedenen affektiven Störungen. Auch die Klassifikation der Depression nach Subtypen kann einen Einfluss auf die Interpretation der neuropsychologischen Ergebnisse haben. In der bereits zitierten Studie von Moffoot et al. (1994) wurden Patienten mit melancholischer Depression am Morgen und Abend untersucht, da ein negativer Einfluss auf die kognitive Leistungsfähigkeit durch das für diesen Subtyp charakteristische Morgentief vermutet wurde. Es zeigte sich tatsächlich eine Verbesserung der kognitiven Leistung am Abend, so dass sich in nahezu allen neuropsychologischen Variablen keine signifikanten Unterschiede zu den Kontrollen mehr ergaben.

Schwere der Depression

Verschiedene Studien beschäftigen sich mit der Frage, inwieweit die Schwere der Depression die kognitive Leistungsfähigkeit beeinflusst bzw. die festgestellten kognitiven Einschränkungen moderiert. Einige Studien fanden keine signifikante Korrelation zwischen der Schwere der Depression und den kognitiven Beeinträchtigungen (Abas et al., 1990; Elliott et al., 1996; Degl'Innocenti et al., 1998), während andere Untersuchungen entsprechende Zusammenhänge zeigen konnten (Austin et al., 1992; Brodaty et al., 2003; Porter et al., 2003; Elderkin-Thompson et al., 2003). Besonders häufig wird über eine signifikante Korrelation zwischen exekutiven Funktionen und der Schwere der Depression berichtet (Fossati et al., 2002; Ravnkilde et al., 2003). Austin et al. (2001) kommen in einer Metaanalyse zu dem Schluss, dass die Anzahl der Studien, die einen Zusammenhang zwischen der Schwere der Depression und der Beeinträchtigung von kognitiven Funktionen nachweisen können, etwa der Anzahl der Studien entsprechen, die einen solchen Zusammenhang nicht zeigen konnten.

Alter und Alter zu Beginn der Depression

Viele der Studien, in denen kognitive Beeinträchtigungen bei Vorliegen einer depressiven Erkrankung nachgewiesen wurden, wurden mit ältere Patienten durchgeführt (Beats et al., 1996; Elliott et al., 1996). Es wird vermutet, dass die kognitiven Beeinträchtigungen zumindest teilweise mit einer altersassoziierten Abnahme der kognitiven Leistungsfähigkeit erklärbar sind (Robbins et al., 1994) und nicht primär mit der Depression zusammenhängen. Ältere Patienten leiden häufiger unter kardiovaskulären Erkrankungen, die mit Signalhyperintensitäten im Bereich der weißen Substanz assoziiert sind. Kramer- Ginsberg et al. (1999) wiesen in einer Stichprobe älterer depressiver Patienten Auffälligkeiten der weißen Substanz nach, die mit einer schlechteren Leistung in Gedächtnisaufgaben, exekutiven Funktionen und Sprachaufgaben einhergingen. Beblo et al. (1999) fanden insgesamt nur schwache Zusammenhänge zwischen neuropsychologischen Variablen und dem Schweregrad der Depression, Medikation und Alter der Depressiven. Dagegen war das Ersterkrankungsalter mit einigen Testvariablen signifikant korreliert. Ein höheres Alter bei Beginn der Depression ging mit schlechteren Testleistungen einher.

Verlauf nach Remission

Auch bezüglich der Veränderungssensitivität neuropsychologischer Defizite sind die Forschungsergebnisse recht heterogen. Einige Studien berichten von weiterhin bestehenden kognitiven Leistungseinschränkungen bei Patienten mit unipolarer Depression, die im Bereich der exekutiven Funktionen und der Psychomotorik besonders ausgeprägt sind (Paradiso et al., 1997; Tham et al., 1997; Hammar et al., 2003; Portella et al., 2003; Reischies et al., 2000; Fossati et al., 2002). So fanden Alexopoulos et al. (2000) in einer Stichprobe älterer depressiver Patienten, die sich zum Zeitpunkt der Untersuchung in Remission befanden, dass exekutive Defizite für die Vorhersage des Wiederauftretens depressiver Symptome nach 2 Jahren geeignet waren. Weiland- Fiedler et al. (2004) postulieren Defizite in der Dauer Aufmerksamkeit als Vulnerabilitätsmarker für eine Major Depression, da diese im Gegensatz zu Beeinträchtigungen des Arbeitsgedächtnisses und der Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit auch nach Kontrolle auf residuale depressive Sym-

ptome bei remittierten Patienten nachweisbar waren. Andere Autoren gehen von einer partiellen Remission der kognitiven Defizite aus (Abas et al., 1990; Elliott et al., 1996; Beats et al., 1996). In einer Untersuchung von Beblo et al. (1999) fand sich bei Patienten mit Major Depression, die auf eine antidepressive psycho- und pharmakotherapeutische Behandlung ansprachen („Responder“), eine Leistungssteigerung in den Bereichen Flexibilität und divergentes Denken. Keine Verbesserungen zeigten sich für die einfache Reaktionsgeschwindigkeit, Wahlreaktionen, Neugeächtnis, Kurzzeit- und Arbeitsgedächtnis sowie visuokonstruktive Fertigkeiten.

Motivation und der Effekt von Feedback auf die Leistung

Seligman (1974) ging in seiner Theorie der erlernten Hilflosigkeit davon aus, dass Gefühle der Hilflosigkeit bei der Depressionsgenese eine wichtige Rolle spielen und für eine herabgesetzte Motivation depressiver Patienten verantwortlich sind. Bei recht heterogener Befundlage wird eine reduzierte Motivation bei depressiven Erkrankungen häufig als mögliche Erklärung für neuropsychologische Defizite diskutiert. Richards et al. (1989) untersuchten den Effekt von Motivation auf die Testleistungen. Die diagnostizierten Defizite in den Bereichen räumliches Kurzzeitgedächtnis, räumliches Lernen und verbales Lernen ließen sich nicht auf motivationale Aspekte zurückführen. Zum Effekt von negativem Feedback auf die kognitive Leistungsfähigkeit Depressiver führten Elliott et al. (1996, 1997, 1998) Studien durch, in denen gesunde Kontrollpersonen, Depressive und drei weitere Patientengruppen (Parkinson, Schizophrenie, Temporallappenläsionen) neuropsychologische Aufgaben durchführten und Feedback über die Aufgabenbewältigung erhielten. Obwohl alle Patientengruppen in sämtlichen Aufgaben signifikant schlechtere Leistungen als die Kontrollpersonen aufwiesen, zeigten nur Depressive nach einem Misserfolg bei einer Aufgabe eine deutlich erhöhte Wahrscheinlichkeit, auch bei der darauf folgenden Aufgabe zu scheitern. Die Autoren interpretierten dies als depressionsspezifisches Defizit im Umgang mit negativem Feedback. Während negatives Feedback bei anderen Probanden dazu führt, dass sich die Leistung in den folgenden Aufgaben steigert, ist bei den Depressiven das Gegenteil der Fall und negatives Feedback führt zu einer erheblichen Verschlechterung der Leistung.

Die depressive Gruppe wurde nach Remission der Depression nochmals mit der gesunden Kontrollgruppe hinsichtlich der gleichen Aufgaben verglichen und zeigte trotz signifikanter Verbesserungen weiterhin schlechtere Leistungen und eine höhere Fehlerrate nach Misserfolg und negativem Feedback. Beats et al. (1996) kamen zu vergleichbaren Ergebnissen und beschreiben eine „katastrophale Reaktion auf Fehlermeldung“ bei der Turm- von- London- Aufgabe. Patienten, die initial Fehler machten, zeigten daraufhin eine rapide Verschlechterung der Testleistung. Auch Murphy et al. (2003) untersuchten den Effekt von Feedback auf die Testleistung und verglichen hierzu Patienten mit Major Depression mit gesunden Kontrollpersonen. Sie verwendeten zwei verschiedene Aufgaben. Eine visuelle Diskriminationsaufgabe, bei der eine Entscheidung für einen von zwei dargebotenen Stimuli getroffen werden musste, gefolgt von einer Rückmeldung, ob die Wahl richtig oder falsch war. In 20% der Fälle folgte ein irreführendes Feedback, da der eigentlich richtige Stimulus von einem „Falsch- Feedback“ begleitet wurde und der eigentlich falsche Stimulus von einem „Richtig- Feedback“. Bei der zweiten Aufgabe handelte es sich um eine räumliche Arbeitsgedächtnisaufgabe, die so programmiert war, dass es Durchgänge ohne Feedback oder mit korrektem negativem Feedback gab, das für die Aufgabenbearbeitung informativ war und prinzipiell für die weitere Lösung genutzt werden konnte. Die Ergebnisse der Studie zeigten, dass die Depressiven in Folge des irreführenden Feedbacks mehr Fehler machten als die Gesunden, da sie sich von ihrer eigentlich richtigen Antwortstrategie abbringen ließen. Das korrekte negative Feedback konnten sie genauso gut nutzen wie die Kontrollen, machten jedoch bei den schwierigen Stufen der Arbeitsgedächtnisaufgabe insgesamt mehr Fehler. Die gesteigerte Sensitivität Depressiver auf negatives Feedback soll die Tatsache erklären, dass sie in Aufgaben zum Entscheidungsverhalten (Iowa Gambling Task) eine unbeeinträchtigte Leistungsfähigkeit aufweisen, da Entscheidungen, die mit negativem Feedback verbunden sind, als besonders aversiv erlebt, und deshalb vermieden werden (Dunn, 2002; Dalgleish et al., 2004). Shah et al. (1999) und Purcell et al. (1997) konnten bei Depressiven keinen Einfluss negativen Feedbacks auf die nachfolgende Aufgabenbearbeitung zeigen. Aufgrund der heterogenen Befundlage kommen Austin et al. (2001) zu dem Schluss, dass einige Tests sensitiver gegenüber motivationalen

Defiziten sind und sich somit auch eher ein Effekt auf kognitive Funktionen nachweisen ließe.

Stimmungskongruente Verzerrungen in der Informationsverarbeitung

Besonders in Gedächtnisaufgaben zeigt sich, dass sich depressive Patienten eher an negatives als an positives Material erinnern (Blaney, 1986; Leppanen, 2006). Die Befunde deuten darauf hin, dass stimmungskongruente Verzerrungen einen wichtigen Einfluss auf die kognitiven Leistungen Depressiver haben. Watkins (1996) beschrieb, dass Depressive bei negativen Worten bessere Priming- Leistungen zeigen als bei positiven Worten, während die Kontrollen ein entgegengesetztes Muster aufweisen. In einer Studie von Murphy et al. (1999) fand sich bei depressiven Patienten ein Bias für negative und bei manischen Patienten ein Bias für positive Informationen. Segal et al. (1995) konnten zeigen, dass negative im Gegensatz zu neutralen oder positiven Begriffen einen Interferenzeffekt in der Stroop- Aufgabe verursachen. Bei der Darbietung von emotionalen Bildern negativer und positiver Valenz fanden Dunn et al. (2004) bei Patienten mit Major Depression einen signifikanten Unterschied zu gesunden Kontrollen hinsichtlich der positiven (geringeres Arousal, geringeres Valenz- Rating), aber nicht der negativen Bilder. Erickson et al. (2005) verglichen unmedizierte Patienten und gesunde Kontrollen in einer affektiven Go/ NoGo- Aufgabe. Die Patienten machten bei den positiven Stimuli mehr Auslassungsfehler und hatten längere Reaktionszeiten als bei den negativen Stimuli. Im Gegensatz dazu zeigten die Gesunden bei den negativen Stimuli längere Reaktionszeiten.

Art und Effekt der antidepressiven Medikation

Bei einer Vielzahl von Studien erscheint unklar, ob zum Zeitpunkt der neuropsychologischen Untersuchung Antidepressiva verabreicht wurden. Die Untersuchungen wurden auch an Patienten durchgeführt, die häufig sogar psychotrope Medikamente verschiedener Substanzklassen einnahmen. Tsourtos et al. (2002) konnten zeigen, dass unmedizierte im Vergleich zu antidepressiv behandelten Patienten eine verminderte Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit aufweisen. Ein weiteres Problem ist, dass im Falle der Untersuchung unmedizierter Patienten die

Symptomschwere oft nur mittelgradig ist, und somit ein Vergleich mit stationär behandelten Patienten mit schwerer Depression problematisch erscheint (Porter et al., 2003; Erickson et al., 2005). Auch müssen bei der Beurteilung von Antidepressiva verschiedene Klassen von Medikamenten unterschieden werden. Laut Mirzalan et al. (2000), Brooks et al. (2000) und Peretti et al. (2000) gehören kognitive Beeinträchtigungen nicht zu den unerwünschten Nebenwirkungen der neueren Antidepressiva. Im Vergleich zu den Trizyklika liegt ein Vorteil der modernen Medikamente darin, dass sie keine anticholinergen Nebenwirkungen aufweisen und deshalb insgesamt ein positiveres kognitives Nebenwirkungsprofil haben sollen. Die Befunde zu den kognitiven Nebenwirkungen von Trizyklika sind heterogen. Einige Autoren fanden keinen Einfluss der Medikation (Abas et al., 1990; Brown et al., 1994; Reischies et al., 2000), andere berichteten von Einbußen insbesondere der Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit (Rohling et al., 1993; Thompson et al., 2000) oder auch von positiven Effekten der antidepressiven Medikation (Gerhard et al., 1984; Sternberg et al., 1976). In einer Studie von Brunauer et al. (2003) ging es um die Frage der Beeinflussung psychomotorischer Funktionen und der Aufmerksamkeit durch Antidepressiva. Die neueren Antidepressiva hatten vor allem hinsichtlich der visuellen Orientierungsleistung und der selektiven Aufmerksamkeit insgesamt eine günstigere Wirkung auf die Leistungsfähigkeit als die Trizyklika.

Dauer der Hospitalisierung

Die Hospitalisierung ist ein bei vielen Studien unkontrollierter Faktor. Rohling et al. (1993) und Elliott et al. (1996) zeigten, dass depressive Patienten in stationärer Behandlung ausgeprägtere kognitive Defizite als ambulant behandelte Patienten mit vergleichbar schwerer depressiver Erkrankung aufweisen. Purcell et al. (1997) untersuchten jüngere depressive Patienten und fanden bei 50% der Stichprobe kognitive Beeinträchtigungen. Weder in der getrennten Analyse für die beeinträchtigten und die unbeeinträchtigten Depressiven noch in der Gesamtanalyse ergaben sich signifikante Korrelationen der neuropsychologischen Variablen zur Schwere der Depression, zur Krankheitsdauer, zum Alter, zum Alter bei Depressionsbeginn sowie zur Medikamenteneinnahme. Es konnte jedoch ein signifikanter

Zusammenhang zwischen der Häufigkeit der stationären Behandlungen in der Krankengeschichte und den kognitiven Beeinträchtigungen gezeigt werden. Die Autoren interpretieren die Dauer der bisherigen Hospitalisierungen als Indikator für die Schwere der Depression.

Anzahl depressiver Episoden

Tham et al. (1997) berichten über einen Zusammenhang zwischen der Anzahl depressiver Episoden und neuropsychologischen Defiziten: Bei Patienten mit höherer Episodenzahl waren die allgemeine Intelligenz, räumlich-konstruktive Fertigkeiten, visuelles Scanning und die Flexibilität im Vergleich zu Patienten mit einer geringeren Episodenzahl vermindert. Beats et al. (1996) fanden einen Zusammenhang zwischen der beeinträchtigten Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit und der Anzahl der Episoden. Patienten mit einer geringeren Episodenzahl weisen auch bessere Leistungen in den exekutiven Funktionen auf (Stordal et al., 2005).

Geschlecht

Obwohl sich sowohl die Prävalenzziffern der Major Depression als auch die kognitiven Leistungsprofile von Männern und Frauen unterscheiden, wird in vielen Untersuchungen das Geschlecht nicht als mögliche Moderatorvariable für neuropsychologische Defizite berücksichtigt. Sweeney et al. (2000) fanden bei bipolar erkrankten Männern stärkere Beeinträchtigungen der Gedächtnisleistungen als bei Frauen. Für unipolar erkrankte Patienten war dieser Effekt jedoch nicht nachweisbar.

Weitere Einflussfaktoren

Als weitere Einflussfaktoren können zusätzliche körperliche Erkrankungen, wie z.B. Herz-Kreislauf-Erkrankungen oder Diabetes mellitus angesehen werden, in deren Folge ebenfalls kognitive Defizite auftreten können. Einen entsprechenden Überblick geben Deuschle et al. (2002) und Prestele et al. (2003). Auf diese Aspekte soll in der vorliegenden Arbeit nicht näher eingegangen werden, da bei der Auswahl der Probanden dieser Studie schwere somatische Komorbidität zum Ausschluss führte.

Zusammenfassend weisen die Befunde darauf hin, dass mit zunehmenden Alter, Episodenzahl und Symptomschwere eine stärkere Beeinträchtigung der kognitiven Funktionen einhergeht, so dass ältere Patienten häufig ein generalisiertes Profil neuropsychologischer Defizite aufweisen.

1.3 Ätiologie der Depression

1.3.1 Kognitive/ lerntheoretische Konzepte

Nach dem *Depressionsmodell von Beck* (1963, 1964, 1991) sind drei Annahmen für die Erklärung von Depressionen entscheidend: die kognitive Triade, die kognitiven Schemata und die kognitiven Fehler. Die Komponenten der kognitiven Triade beziehen sich auf das negative Selbstbild der Depressiven, ihrer Neigung, sämtliche Erfahrungen negativ zu interpretieren und die negativen Zukunftserwartungen. Die kognitiven Vorgänge führen zu entsprechenden negativen Affekten. Kognitive Schemata bilden die Grundlage für die Umwandlung von erlebten Tatsachen in Kognitionen. Die kognitiven Schemata von Depressiven sind in hohem Maße dysfunktional und werden nicht mehr situativ angepasst und reflektiert. Die negativen Schemata werden auch von Reizen, die nicht in direktem Zusammenhang mit dem Schema stehen, ausgelöst. Bei schweren depressiven Zuständen ist das Denken zunehmend unabhängig von der Umgebung und Außenreizen. Eine fehlerhafte Informationsverarbeitung und kognitive Fehler halten die negativen Konzepte des Depressiven aufrecht. Beck beschreibt als „systematische Denkfehler“ willkürliche Schlussfolgerungen, selektive Verallgemeinerungen, Übergeneralisierung, Maximierung und Minimierung, Personalisierung sowie verabsolutiertes, dichotomes Denken. Die Grundlage für die Entstehung von Depressionen bzw. für die Entstehung negativer Konzepte bilden frühe Erfahrungen über das Selbst und die Umwelt. Latent vorhandene negative Konzepte können durch aktuelle Erfahrungen reaktiviert werden und dann zu depressiven Symptomen führen. Der Zusammenhang zwischen diesen ungünstigen Erwartungs- und Denkstilen und der Aufrechterhaltung der Depression gilt mittlerweile als gesichert, offen bleibt jedoch die Fra-

ge nach einer Verursachung der depressiven Symptomatik (Hautzinger & de Jong-Meyer, 1998).

Nach der *Theorie der erlernten Hilflosigkeit* von Seligman (1974) kommt es zu depressiven Reaktionen, wenn eine Person zu der Überzeugung gelangt, keine Kontrolle über Ereignisse zu haben. Eine Erweiterung der Theorie (Abramson, Seligman & Teasdale, 1978) bezieht den Attributionsstil der Person als entscheidendes Kriterium für die Entwicklung einer Depression mit ein. Demnach sind globale, stabile und interne Attributionsschemata besonders ungünstig. Menschen, die einen solchen „depressiven Attributionsstil“ pflegen, neigen bei negativen Erfahrungen eher dazu, eine Depression zu entwickeln.

Lerntheoretisch orientierte Depressionsmodelle postulieren die Reduktion von Verstärkern für Aktivität als die Grundlage für die Entwicklung einer Depression. Lewinsohn (1974) geht in seinem lerntheoretischen Modell davon aus, dass depressive Symptome ausgelöst werden, wenn Aktivität oder Verhalten wenig Verstärkung erfährt. Weniger Verstärkung führt zu einer weiteren Reduktion der Aktivität, wodurch die Verstärkung noch seltener wird. Die Menge an erreichbarer Verstärkung hängt von den persönlichen Eigenschaften des Menschen (Alter, Geschlecht, Attraktivität für andere), der Umgebung und den verfügbaren Verhaltensweisen (z.B. soziale Fertigkeiten), die Verstärkung verschaffen können, ab.

1.3.2 Genetische Einflussfaktoren

Genetische Einflussfaktoren werden in der Regel in Familien-, Zwillings- und Adoptionsstudien untersucht. Die Major Depression ist bei Verwandten ersten Grades 1.5- 3 mal häufiger als in der Gesamtbevölkerung (DSM- IV, 1994). Sullivan & Kendler (2000) kamen in einer Metaanalyse zu dem Schluss, dass die familiäre Häufung der Major Depression zu einem großen Teil auf genetische Effekte und weit weniger auf allgemeine Umwelteffekte wie Erziehungsstil oder sozioökonomischen Status zurückzuführen ist. Spezifischere, individuelle Umwelteinflüsse hatten ebenfalls einen deutlichen Einfluss auf die Erkrankung an einer Major Depression. Ein spezifischer Genotyp (Serotonintransporter- Gen mit kurzem Allel) in Kombination mit mehreren schweren Lebensereignissen führt dazu, dass die Gen-

Umwelt- Interaktion zum Tragen kommt und das Depressions- wie auch das Suizidrisiko stark steigen (Caspi et al., 2003).

1.3.3 Neurobiologische Korrelate

In zahlreichen Studien an Depressiven wurden strukturelle und funktionale Veränderungen in kortikalen und subkortikalen Gehirnarealen gezeigt. Die wesentlichen morphometrischen und funktionellen Befunde sollen im Folgenden dargestellt werden.

1.3.3.1 Frontalhirn

Morphometrische Studien

Besonders häufig fanden sich morphometrische Veränderungen mit Volumenreduktion des Frontallappens bei älteren Patienten mit spätem Depressionsbeginn (Almeida et al. , 2003; Kumar et al., 2000; Lai et al., 2000). Drevets et al. (1997) fanden bei unipolar Depressiven eine Volumenminderung von 48% im präfrontalen Cortex und konnten in einer späteren Studie (1998) zeigen, dass das Volumen an grauer Substanz im präfrontalen Cortex unabhängig von der aktuellen Stimmung und der Medikation verringert war. Dies wurde bestätigt durch die Ergebnisse von Botteron et al. (2002), die ebenfalls ein reduziertes Volumen im subgenualen präfrontalen Cortex fanden. Bremner et al. (2002) fanden bei jüngeren Patienten mit Major Depression zwar kein verändertes Gesamtvolumen des präfrontalen Cortex, jedoch eine signifikante Volumenreduktion des orbitofrontalen Cortex, während andere frontale Regionen keine Volumenveränderung aufwiesen. Untersuchungen postmortem zeigten neuropathologische Veränderungen mit einer verminderten Gliazellendichte im dorsolateralen präfrontalen und orbitofrontalen Cortex sowie im anterioren Cingulum. (Cotter et al., 2002; Ongur et al., 1998; Rajkowska et al., 2002, 2003). Eine verminderte Neuronendichte fand sich im ventrolateralen- und dorsolateralen präfrontalen Cortex (Rajkowska et al., 2002, 2003).

Funktionelle Studien

Zur Unterstützung der Annahme gestörter präfrontaler und subkortikaler Strukturen bei depressiven Patienten können Befunde aus der Bildgebung an gesunden Kontrollen herangezogen werden. Ergebnisse dieser Studien legen die Vermutung nahe, dass Emotionen von mehreren miteinander interagierenden Hirnregionen verarbeitet werden und das Frontalhirn wesentlich an der Induktion und Modulation von Gefühlen beteiligt ist. So konnten Simpson et al. (2001) zeigen, dass eine neue kognitive Anforderung (unvorbereitetes Sprechen vor Publikum) das innere Erregungsniveau (Arousal) beträchtlich steigert und den ventromedialen präfrontalen Cortex, der in enger funktioneller Verbindung mit der Amygdala steht, aktiviert. Mit zunehmender Beherrschung der kognitiven Aufgabe reduziert sich auch die Aktivierung im ventromedialen präfrontalen Cortex. Teasdale et al. (1999) zeigten in einer fMRI- Studie bei gesunden Probanden, dass der mediale präfrontale Cortex (mit dem anterioren Cingulum) an der Induktion negativer und positiver Affekte beteiligt ist. Auch Zald et al. (2002) fanden in einer PET- Studie an gesunden Probanden, dass die Ruheaktivität im ventromedialen präfrontalen Cortex (VMPFC) mit dem Ausmass negativer Affektivität korreliert ist. Es wird eine enge Verknüpfung dorsolateraler präfrontaler und limbischer Regelkreise auf der Höhe des medialen präfrontalen Cortex angenommen (Austin et al., 2001).

Studien an depressiven Patienten zeigen eine Hyperaktivierung in VMPFC/ACC (Canli et al., 2004; Lawrence et al., 2004; Surguladze et al., 2005, Beauregard et al., 2006) sowie eine verminderte Aktivierung im linken DLPFC und eine gesteigerte Aktivierung im rechten DLPFC (Phillips et al., 2003; Mayberg, 2003), was die Hypothese der präfrontalen Asymmetrie (Sackeim et al., 1982; Maeda et al., 2000; Davidson et al., 2003) zu unterstützen scheint. Hierbei wird davon ausgegangen, dass der rechte präfrontale Cortex eher mit negativen Emotionen und der linke präfrontale Cortex eher mit positiven Emotionen assoziiert werden kann (Davidson et al., 1990, 1999; Murphy et al., 2003; Wager et al., 2003). Brody et al. (2001) formulieren in einer Übersichtsarbeit eine Dissoziation zwischen dorsolateralem und ventrolateralem Cortex mit verminderter dorsolateraler Aktivierung und erhöhter ventrolateraler Aktivierung. In Remission bildet sich dieses Muster zurück (Kennedy et al. 2001).

PET- Untersuchungen an Depressiven fanden überwiegend eine metabolische Reduktion im (linken) dorsolateralen präfrontalen Cortex, im anterioren Cingulum und im Bereich der Insula (Kennedy et al., 1997), so dass vermutet wird, daß die modulatorische Funktion, die der präfrontale Cortex auf limbische Regionen ausübt, bei Depressiven gestört ist. Auch Drevets et al. (1997) berichten bei Patienten mit unipolarer und bipolarer Depression von einer Durchblutungsreduktion von 18,5% und einem reduzierten Glukosemetabolismus von 16,3% im präfrontalen Cortex, wobei diese Auffälligkeiten mit einer Volumenminderung in dieser Region assoziiert waren. Zudem wird von einem empirischen Zusammenhang zwischen der beobachteten Hypofrontalität und dem Ausprägungsgrad der depressiven Negativsymptomatik (Galynker et al., 1998), dem allgemeinen Schweregrad der Erkrankung sowie den kognitiven Einbußen der Patienten berichtet (Videbech et al., 2002; Navarro et al., 2002).

Besondere Beachtung fand in den letzten Jahren in der Depressionsforschung die Funktion des anterioren Cingulums (ACC), das seit langem als eine Schnittstelle zwischen Emotion, Kognition und Verhalten gilt (Ho et al., 1996). Das Aktivitätsverhalten dieser Region scheint entscheidend mit dem Schweregrad der Erkrankung und dem Ausmaß begleitender neuropsychologischer Defizite zusammenzuhängen (Dunn et al., 2002; Kimbrell et al., 2002; Brody et al., 2001). Die funktionelle Charakterisierung des anterioren Cingulums zeigte sich als besonders gut geeignet, um medikamentöse und verhaltensmedizinische Therapiewirkungen im Verlauf zu kontrollieren und Therapie- Responder von Non- Respondern abzugrenzen (Kennedy et al., 2001; Mayberg et al., 2000). So zeigten Davidson et al. (2003) in einer fMRI- Studie Patienten und Kontrollen neutrale und affektiv negativ besetzte Bilder. Die Patienten mit relativ hoher Aktivität des anterioren Cingulums auf negative Bilder zu Beginn und deutlicher Abnahme dieser Aktivität nach 2 und 8 Wochen Therapie mit Venlafaxin zeigten den robustesten klinischen Therapieer-sponse.

Die kombinierte Durchführung von neuropsychologischen und bildgebenden Verfahren, die einen besseren Schluss von gestörten Funktionen auf cerebrale Dysfunktionen erlauben, stützt die These von veränderten frontalen Aktivierungsmustern. Das Frontalhirn wird in erster Linie mit exekutiven Funktionen, aber auch mit

Aufmerksamkeitsprozessen, wie dem Identifizieren von neuen Zielreizen und der Aufrechterhaltung der Aufmerksamkeit in Verbindung gebracht. Von besonderer Bedeutung für ungestörte exekutive Funktionen scheint das anteriore Cingulum zu sein. Dabei kommt dieser Region die Aufgabe zu, interne und externe Fehler in der Informationsverarbeitung zu erkennen und die Reaktion darauf einzuleiten. Elliot et al. (1997) untersuchten depressive Patienten während der Durchführung einer Aufgabe, die primär Exekutivfunktionen voraussetzt (Turm- von- Hanoi), mittels PET. Die Patienten zeigten gegenüber gesunden Kontrollen nicht nur eine schlechtere Testleistung, sondern auch eine Minderaktivierung im präfrontalen Cortex und Striatum. Goethals et al. (2005) verwendeten die gleiche Aufgabe und fanden eine ungestörte Sorgfalts- bei beeinträchtigter Tempoleistung sowie eine mediale präfrontale Minderperfusion. Okada et al. (2003) fanden während der Durchführung einer Aufgabe zur verbalen Flüssigkeit eine Aktivierung im linken präfrontalen Cortex und anterioren Cingulum bei Gesunden, während alters- und bildungsgleiche Depressive in diesen Regionen eine signifikant verringerte (links präfrontal) bzw. keine messbare Aktivierung (anteriores Cingulum) zeigten. Beeinträchtigte exekutive Funktionen wie konzeptuelle Rigidität und defizitäre Hypothesengenerierung bei Patienten mit Major Depression werden mit einer Minderaktivierung im dorsolateralen präfrontalen Cortex in Zusammenhang gebracht (Fossati et al., 2002). Eine verminderte Aktivierung im ventromedialen präfrontalen Cortex auf Feedback bei Planungs- und Rateaufgaben berichten Abercrombie et al. (1998), während sich bei Rubinsztein et al. (2001) das Aktivierungsmuster im ventromedialen präfrontalen Cortex während der Durchführung einer Entscheidungsaufgabe zwischen Depressiven und Gesunden nicht unterscheidet. Canli et al. (2004) untersuchten Veränderungen in der Emotionsverarbeitung bei Depressiven mittels fMRI und fanden bei positiv besetzten Stimuli eine im Vergleich zu gesunden Kontrollen verminderte Aktivität in frontalen Arealen. Zu anderen Resultaten kamen Keedwell et al. (2005): während gesunde Kontrollen bei der Darbietung positiver Stimuli eine verminderte Aktivierung im ventromedialen präfrontalen Cortex aufwiesen, erschien diese bei Depressiven gesteigert. Die Darbietung negativer Stimuli induzierte ein entgegengesetztes Aktivierungsmuster im ventromedialen Cortex mit verminderter Aktivierung bei Depressiven und gesteigerter Aktivierung

bei gesunden Kontrollen. Die Anhedonie, ein Hauptsymptom der Depression, wies eine positive Korrelation mit der Aktivität des ventromedialen Cortex bei der Darstellung positiver Stimuli auf (Keedwell et al., 2005).

Auch bei der Induktion trauriger Emotionen durch die Methodik der autobiografischen Gedächtnisprotokolle zeigen depressive Patienten im Vergleich zu Kontrollprobanden in den lateralen und basalen Anteilen des Frontallappens ein abweichendes Aktivierungsverhalten. Während traurige Erinnerungen bei Gesunden einen Aktivitätsanstieg im subgenualen Gyrus cinguli und eine Verminderung der Aktivierung in dorsolateralen präfrontalen Cortexanteilen bewirken, reagieren die Patienten mit einer Aktivitätsminderung des medialen orbitofrontalen Cortex. Remittierte Patienten zeigen zudem eine verminderte Aktivierung im anterioren Cingulum. Die beschriebenen Unterschiede werden im Zusammenhang mit der anhaltenden Umstrukturierung emotionaler Regelkreise als „Trait- Marker“, also Anzeichen einer erhöhten Krankheitsvulnerabilität diskutiert (Liotti et al., 2002).

1.3.3.2 Hippocampus und Amygdala

Morphometrische Studien

Wiederholt wurden eine Volumenreduktion und strukturelle Veränderungen des Hippocampus bei depressiven Erkrankungen beschrieben (Sheline et al., 1999; Bremner et al., 2000; Posener et al., 2003; Vythilingam et al., 2002; Colla et al., 2006). In einer Metaanalyse von Campbell et al. (2006) zeigte sich ein reduziertes Hippocampusvolumen jedoch lediglich bei Patienten mit rezidivierender Major Depression. Auch die Datenlage zur benachbarten Amygdala weist Inkonsistenzen im Hinblick auf eine Volumenveränderung auf. Ein reduziertes Volumen der Amygdala bei depressiven Erkrankungen fanden Sheline et al. (1998), während Bremner et al. (2000) und Weniger et al. (2006) von einem größeren Amygdalavolumen berichten. In der oben zitierten Metaanalyse von Campbell et al. (2006) wurde in ca. der Hälfte der Studien ein reduziertes Volumen der Amygdala bzw. eine Volumenasymmetrie zwischen rechter und linker Amygdala nachgewiesen. Bowley et al. (2002) untersuchten postmortem die Amygdala von Patienten mit Major Depression und fanden, insbesondere in der linken Amygdala, eine signifikante Reduktion der Gliazellen.

Funktionelle Studien

Videbech et al. (2002) zeigten eine in der Depression gesteigerte Ruheaktivität im Hippocampus und anterioren Cingulum. Die depressive Symptomatik korrelierte positiv mit einer zunehmenden Aktivierung im Hippocampus und negativ mit einer abnehmender Aktivierung im dorsolateralen präfrontalen Cortex und supraorbitalem präfrontalen Cortex. Eine erfolgreiche medikamentöse Behandlung der Depression geht mit einer Normalisierung der hippocampalen Ruheaktivität einher (Mayberg et al., 2000; Kennedy et al., 2001). Die Durchführung einer verbalen Gedächtnisaufgabe führt bei Depressiven zu einer signifikant geringeren Aktivierung des Hippocampus und des anterioren Cingulums (Bremner et al., 2004). Es fanden sich jedoch weder Unterschiede in den Gedächtnisparametern zwischen Patienten und Kontrollen noch eine signifikante Korrelation zwischen der hippocampalen Aktivierung und der Gedächtnisleistung, was darauf hindeutet, dass eine geringere hippocampale Aktivierung nicht zwangsläufig mit Gedächtnisdefiziten einhergeht.

Die Rolle der Amygdala bei der Emotionsverarbeitung wurde intensiv untersucht, so konnten beispielsweise Surguladze et al. (2005) eine gesteigerte Aktivierung in der linken Amygdala bei der Präsentation negativer Stimuli zeigen. Häufig wird von einer pathologischen Aktivität der Amygdala bei Depressiven berichtet, die positiv mit der Schwere der Depression korreliert und sich im Verlauf einer antidepressiven Behandlung normalisiert (Drevets et al., 1992, 2001; Abercrombie et al., 1998). Wagner et al. (2004) untersuchten Veränderungen in der Emotionsverarbeitung bei Depressiven mittels fMRI und fanden bei positiven Emotionen eine gesteigerte Aktivität im Hippocampus, während negative Emotionen mit einer erhöhten Amygdalaaktivität einhergingen. Bei depressiven Patienten mit ausgeprägter Anhedonie scheint nicht die Schwere der Depression per se, sondern die Anhedonie eine negative Korrelation mit der Amygdalaaktivität bei der Darbietung positiver Stimuli aufzuweisen (Keedwell et al., 2005). Drevets et al. (2000) berichten, dass Depressive bei der Präsentation von Bildern ängstlicher Gesichter eine reduzierte Amygdalaaktivität aufweisen, während die Präsentation trauriger Gesichter zu einer deutlichen Erhöhung der Aktivität führt. Sheline et al. (2001) berichten demgegenüber bei der Präsentation von Bildern ängstlicher Gesichter von einem

Hyperarousal in der linken Amygdala, der sich im Verlauf der antidepressiven Behandlung normalisiert. Die Aktivität der Amygdala in Reaktion auf emotional negative Reize scheint bei Depressiven verlängert, wobei ein Zusammenhang zwischen der verlängerten Aktivität und der depressiven Grübelneigung angenommen wird (Siegle et al., 2002).

1.3.3.3 Subkortikale Strukturen und weiße Substanz

Morphometrische Studien

Die Basalganglien sind im Zusammenhang mit der depressiven Erkrankung ebenfalls intensiv beforscht worden, nicht zuletzt wegen der oft auftretenden depressiven Symptomatik bei Basalganglien- Erkrankungen (z.B. Parkinson oder Chorea Huntington; Mayberg, 2000; Taylor et al., 2003). Eine Volumenminderung des Nucleus caudatus ist der stabilste Befund bei der spät beginnenden Depression, auch das Putamen scheint betroffen (Parashos et al., 1998; Taylor et al., 2003). Basierend auf diesen Befunden wird ein Defizit im frontostriatalen System besonders für die Subgruppe depressiver Patienten angenommen, die eine psychomotorische Verlangsamung zeigen (Rogers et al., 1998). Zu anderen Ergebnissen kamen Lenze et al. (1999), die nach Ausschluss von Patienten mit vaskulären Risikofaktoren keine Unterschiede im Putamen und Nucleus caudatus fanden, so dass sie schlussfolgerten, dass die in anderen Studien gefundenen Auffälligkeiten möglicherweise eher auf vaskulär bedingte Komorbiditäten zurückzuführen sind. Lee et al. (2003) zeigten bei älteren Depressiven und altersgleichen Gesunden signifikante Korrelationen zwischen dem Ausmaß subkortikaler Läsionen und dem Volumen des orbitofrontalen Cortex. Je ausgeprägter die subkortikalen Läsionen, desto geringer das Volumen des orbitofrontalen Cortex. Ferner wird von Signalhyperintensitäten im Bereich der weißen Substanz berichtet, die insbesondere bei älteren Depressiven mit spätem Depressionsbeginn häufig auftreten (Harrison, 2002; Thomas et al., 2002) und mit schlechteren kognitiven Leistungen (Kramer-Ginsberg et al., 1999) und einer ungünstigen Prognose einhergehen (Taylor et al., 2003; Iosifescu et al., 2006).

Funktionelle Studien

Bereits frühe bildgebende Untersuchungen fanden einen verringerten Glukosemetabolismus im Bereich des Nucleus caudatus bei unipolar depressiven Patienten (Baxter et al., 1985; Buchsbaum et al., 1986). Aufgrund ihrer reziproken Verbindungen mit dem präfrontalen Cortex werden die Basalganglien nicht nur mit motorischen Prozessen, sondern auch mit exekutiven Funktionen, speziell mit Flexibilitätsleistungen, in Verbindung gebracht. Beeinträchtigungen des Nc. caudatus führen zu einer Störung des dopaminergen Transmittersystems, das für Flexibilitätsleistungen entscheidend sein soll (Depue et al., 1989). In einer PET-Untersuchung von Elliot et al. (1997) zeigten depressive Patienten gegenüber den Kontrollpersonen bei einer Planungsaufgabe sowohl eine herabgesetzte Leistung in der Aufgabenbearbeitung als auch eine Minderaktivierung von präfrontalem Cortex und Striatum.

Zusammenfassung: Obwohl die referierten Befunde teilweise eine erhebliche Heterogenität aufweisen, konnten bei Patienten mit Major Depression insbesondere im präfrontalen Cortex sowie im Hippocampus- Amygdala- Komplex strukturelle und funktionelle Veränderungen nachgewiesen werden. Läsionen in subkortikalen Strukturen und der weißen Substanz scheinen eher für die Subgruppe der Altersdepressionen relevant zu sein.

1.3.4 Neurobiochemische Korrelate

Die *Monoaminhypothese* besagt, daß depressive Erkrankungen mit einer Verminderung der Neurotransmitter Noradrenalin und/ oder Serotonin zusammenhängen. Vermutet wird eine verringerte Produktion dieser Transmitter und/ oder eine geringere Sensitivität postsynaptischer Rezeptoren in depressiven Zuständen. Unterstützt wurde die Hypothese durch Befunde zur Wirkweise der Antidepressiva, die entweder die Wiederaufnahme von Serotonin und/oder Noradrenalin in das präsynaptische Neuron hemmen oder durch die Blockade der Monoaminoxidase (MAO- Hemmer) die Konzentration von Monoaminen im synaptischen Spalt erhöhen (Aldenhoff, 1997; Möller et al., 2001; Bremner et al., 2003). PET-Studien zei-

gen ein um 23 % erhöhtes Serotonin-Bindungspotenzial im Thalamus depressiver Patienten (Ichimiya et al., 2002) sowie eine Abnahme der striatalen Serotonin-Rezeptordichte unter antidepressiver Medikation (Meyer et al., 2001). Auch konnte ein Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der pessimistischen Einstellung depressiver Patienten und dem Serotonin-Bindungspotenzial im Cortex gezeigt werden (Meyer et al., 2003).

Neben Serotonin und Noradrenalin wird auch Dopamin eine Bedeutung in der Depressionsgenese zugeschrieben. Brunswick et al. (2003) fanden bei Depressiven eine veränderte dopaminerge Aktivität im Bereich der Basalganglien, die dazu führt, dass das verfügbare Dopamin sehr schnell wieder aufgenommen wird und daher intrasynaptisch nicht verfügbar ist.

In den letzten Jahren wird zunehmend die Rolle von Glutamat und GABA bei der Entstehung depressiver Erkrankungen diskutiert. Schon Altamura et al. (1993) und Mauri et al. (1998) zeigten eine deutlich erhöhte Plasmakonzentration von Glutamat, die durch eine erfolgreiche antidepressive Behandlung signifikant reduziert wird (Maes et al., 1998). Auer et al. (2000) zeigten bei einer magnetspektroskopischen Untersuchung des anterioren Cingulums eine verminderte Glutamat-Konzentration. Sanacora et al. (2004) berichten von einer deutlich erhöhten Glutamat-Konzentration sowie einer signifikanten Verminderung der GABA-Konzentration im occipitalen Cortex. Die Durchführung einer Elektrokonvulsionstherapie (EKT) bzw. eine antidepressive Behandlung mit SSRI führte zu einer deutlichen Erhöhung der occipitalen GABA-Konzentration (Sanacora et al., 2003).

Zudem wurde wiederholt über Auffälligkeiten der Cholin-Konzentration in verschiedenen Hirnbereichen depressiver Patienten berichtet. In der Erforschung von Therapiewirkungen verdichten sich die Hinweise darauf, dass die subjektive Verbesserung der Befindlichkeit nach dem Einsatz von Antidepressiva mit einer Normalisierung der Cholin-Konzentration in den Basalganglien einhergeht (Renshaw et al., 1997). Ende et al. (2000) zeigten bei Patienten mit schweren depressiven Störungen eine entsprechende Cholin-Veränderung im Verlauf einer Elektrokonvulsionstherapie-Serie (EKT) für den Hippocampus.

Zusammenfassung: Depressive Patienten weisen eine reduzierte Verfügbarkeit der Transmitter Noradrenalin und Serotonin auf. Auch Veränderungen der Dopa-

min-, Glutamat-, GABA- und CholinKonzentration erscheinen relevant. Eine erfolgreiche antidepressive Behandlung geht mit einer Normalisierung der Transmitterkonzentrationen einher.

1.3.5 Neuroendokrinologische Korrelate

Neuroendokrinologische Modelle der Depression nehmen eine Regulationsstörung der Hypothalamus- Hypophysen- Nebennierenrinden (HHN)- Achse als relevanten pathogenetischen Faktor an. Die HHN- Achse umfasst im Wesentlichen den Hypothalamus, der durch noradrenerge Neuronen des Locus coeruleus reguliert wird, die Hypophyse und die Nebennierenrinde. Die Aktivierung des Systems erfolgt durch Stressoren und circadiane Oszillatoren. Die übergeordnete Regulation übernimmt das limbische System mit besonderer Beteiligung des Hippocampus. Die hypothalamische Freisetzung von Corticotropin- Releasing- Hormon (CRH) und Vasopressin bewirken in der Hypophyse die Ausschüttung von Corticotropin (ACTH). Dieses gelangt über die Blutbahn in die Nebennierenrinde und bewirkt die Freisetzung von Kortisol, einem Glukokortikoid, das metabolische und immunologische, aber auch neuropsychologische Auswirkungen haben kann. Ferner ergibt sich über den Hippocampus und den Hypothalamus ein negatives Feedback auf die Ausschüttung von CRH und ACTH. An dem Rückkopplungsmechanismus sind verschiedene Glukokortikoid- und Mineralokortikoidrezeptoren beteiligt. Depressive zeigen häufig einen erhöhten Kortisolspiegel und einen reduzierten Rückkopplungsmechanismus, was mit Hilfe des Dexamethason- Suppressionstest bzw. des kombinierten Dexamethason- Suppressions/ CRH- Stimulationstest nachgewiesen werden kann (Raadsheer, 1994; Holsboer, 2001; Nestler et al., 2002). Hyperkortisolismus wird auch mit den bei Depressionen beschriebenen kognitiven Störungen und reduziertem Hippocampusvolumen (als mögliche Ursache für Gedächtnisdefizite) in Zusammenhang gebracht. Im Gyrus dentatus des Hippocampus befindet sich eine grosse Anzahl von Glukokortikoid- und Mineralokortikoidrezeptoren, die den Hippocampus besonders anfällig für eine möglicherweise neurotoxische Wirkung eines dauerhaften Hyperkortisolismus machen. Sapolsky (2000) zitiert eine Reihe von tierexperimentellen Befunden, nach denen Disstress und erlebte Hilflosigkeit zu einer gestörten Neurogenese und Zellzahlverminderung in der Hippo-

campusformation führen. Die verminderte Neuronenzahl lässt sich zumindest teilweise auf den anhaltenden Hyperkortisolismus zurückführen. Die strukturelle Schädigung des Hippocampus wiederum hat Auswirkungen auf die Feedback- Inhibition zum Hypothalamus, was den Hyperkortisolismus zusätzlich verstärken würde.

Zusammenfassung: Eine Major Depression geht häufig mit einer Regulationsstörung der Hypothalamus- Hypophysen- Nebennierenrinden (HHN)- Achse einher. Diese Regulationsstörung bedingt einen erhöhten Kortisolspiegel, der mit strukturellen Veränderungen im Hippocampus in Zusammenhang gebracht wird.

1.3.6 Das Netzwerkmodell der Depression

Dieses Modell (Mayberg et al., 1997, 2003) integriert Befunde zu den funktionellen und morphologischen Auffälligkeiten Depressiver und betont die Interaktion zwischen kognitiven und emotionalen Prozessen bei der Entstehung von Depressionen. Das auf bildgebenden Befunden beruhende Modell geht von einer gestörten funktionellen Interaktion zwischen dorsalen/ lateralen kortikalen und ventralen/ medialen (para-) limbischen Strukturen aus. Zwischen den ventralen Strukturen, die mit normalen und pathologischen affektiven Zuständen und den begleitenden vegetativen Symptomen in Verbindung gebracht werden, und den dorsalen Strukturen, die in die Bewältigung kognitiver Aufgaben und die Regulation affektiver Zustände involviert sind, besteht eine reziproke funktionelle Beziehung. Das Modell begründet sich im wesentlichen auf Daten zu sekundärer Depression (Depression in Folge neurologischer Erkrankungen), PET-Ruheaktivitätsuntersuchungen bei uni- und bipolar depressiven Patienten, PET- Untersuchungen zu induzierter Traurigkeit und Daten zu metabolischen Veränderungen nach pharmakologischer antidepressiver Behandlung. Es steht damit für das depressive Syndrombild allgemein und trennt nicht zwischen verschiedenen Ätiologien. Es werden drei Hauptkomponenten definiert:

- (1) Ein dorsales Kompartiment, involviert in Prozesse von Aufmerksamkeit und Kognition, die in der Erkrankung verändert sind. Diesem Kompartiment

werden der dorsolaterale präfrontale Cortex (DLPFC, BA 9 /46), der dorsale Teil des Gyrus Cinguli (dCG), der inferiore Parietalcortex (BA 40) und das Striatum zugeordnet.

- (2) Die zweite Komponente bildet eine ventrale Sektion, die sich aus paralimbischen und subkortikalen Arealen (Hypothalamus, Insula, subgenuales Cingulum) sowie Regionen des Hirnstammes zusammensetzt. Dieses Kompartiment wird mit den vegetativen Symptomen der Depression (Schlaf, Appetit etc.) in Verbindung gebracht.
- (3) Den dritten Hauptbestandteil des Modells bildet das rostrale Cingulum. Aufgrund seiner cytoarchitektonischen Verbindungen in das dorsale und das ventrale anteriore Cingulum und seiner „Potenz“, die Ansprechbarkeit auf pharmakologische antidepressive Therapie vorhersagen zu können, wird diesem Areal eine wichtige regulatorische Rolle in der Interaktion des dorsalen mit dem ventralen Kompartiment zugesprochen.

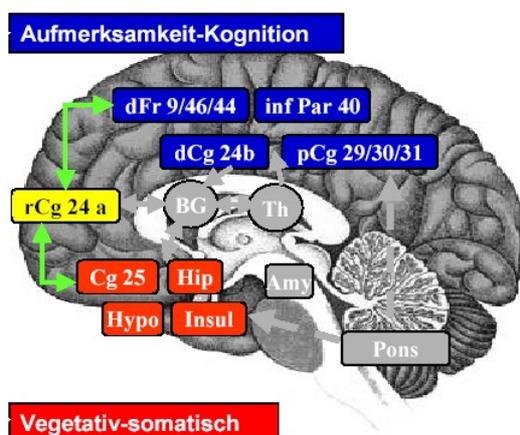


Abbildung 1.1. Depressionsmodell nach Mayberg et al. (1997, 2003). Depressionen resultieren nach diesem Modell aus der verminderten Aktivität einer dorsalen (blaues/ oberes Feld) und der gesteigerten Aktivität einer ventralen (rotes/ unteres Feld) Komponente. dFr = dorsolateral präfrontal; inf Par = inferiorer Parietalcortex; dCG = dorsaler Gyrus Cinguli; pCG = posteriorer Gyrus Cinguli; die Zahlen entsprechen Brodman- Arealen); Cg 25 = subgenuales Cingulum; Hip = Hippocampus; Hypo = Hypothalamus; Insul = Insula; ergänzend die grau unterlegten subkortikalen Areale: BG = Basalganglien; Th = Thalamus; Amy = Amygdala; gelb: rCG 24a = rostrales Cingulum: Areale der reziproken Interaktion der dorsalen und ventralen Komponente.

Eine verminderte metabolische Aktivität in dorsalen kortikalen Arealen und eine gesteigerte Aktivität in ventralen paralimbischen Arealen konnte sowohl bei akut depressiven Patienten als auch nach experimentell induzierter Traurigkeit bei gesunden Probanden nachgewiesen werden (Mayberg et al., 1999). Das abnorme Aktivierungsmuster in der Depression zeigt sich abhängig von der Schwere der Erkrankung. Je stärker ausgeprägt die limbische Hyper- und die frontale Hypoaktivierung, desto schwerer sind die Beeinträchtigungen von Psychomotorik und kognitiven Leistungen. Die Remission der depressiven Episode ist durch eine Umkehr dieses Aktivierungsmusters, d.h. eine gesteigerte kortikale und eine verminderte paralimbische Aktivierung, gekennzeichnet. Die verstärkte kortikale Aktivierung im Verlauf der Genesung spiegelt sich in verbesserten kognitiven Leistungen wieder. In den kortikalen Strukturen soll es sich hierbei um eine Normalisierung der depressionsbedingten Hypofrontalität handeln, während die verminderte Aktivierung in den (para)-limbischen Strukturen einer Reduktion unter das normale Niveau (verglichen mit der Kontrollgruppe) entspricht. Zudem zeigte sich, dass sowohl akut depressive Patienten als auch Patienten in Remission bei induzierter Traurigkeit eine verminderte Aktivierung im medialen präfrontalen Cortex aufweisen. Remittierte Patienten zeigen zusätzlich eine verminderte Aktivierung im rostralen Cingulum, die als „trait marker“ der Depression diskutiert wird (Liotti et al., 2002).

Hinsichtlich der antidepressiven Behandlung konnte gezeigt werden, dass psychotherapeutische und pharmakologische Interventionen an unterschiedlichen Wirkorten eine funktionelle Normalisierung bewirken. Die durch Antidepressiva (Fluoxetin) induzierten Effekte weisen keinen statischen Verlauf auf. Während nach 1- wöchiger Therapie zwar metabolische Veränderungen in subkortikalen und (para)-limbischen Strukturen, jedoch kein antidepressiver Effekt im Sinne einer Symptomreduktion nachweisbar war, zeigten sich nach 6- wöchiger Therapie sowohl eine verhaltensmäßige Manifestation als auch ein dem frühen Behandlungsverlauf entgegengesetztes Aktivierungsmuster in subkortikalen und (para)-limbischen Strukturen sowie metabolische Veränderungen im Sinne einer gesteigerten Aktivierung in kortikalen Arealen. Die Umkehr des Aktivierungsmusters und die kortikale Aktivierung fanden sich jedoch nur bei den Patienten, die auf die antidepres-

sive Behandlung ansprechen (Responder). Die Non- Responder zeigten auch nach 6 Wochen ein unverändertes Aktivierungsmuster. Der Metabolismus im rostralen Cingulum vor Behandlungsbeginn scheint das Ansprechen auf die antidepressive Behandlung zu prädiktieren (Kennedy et al., 2001). Eine psychotherapeutische Behandlung (kognitiv- behaviorale Therapie, CBT) resultierte im Gegensatz zur pharmakologischen Behandlung in einer verminderten kortikalen Aktivierung (Goldapple et al., 2004). Spezifische Wirkorte der CBT sind der mediale und orbitale präfrontale Cortex, die einer Pharmakotherapie der Hirnstamm und Thalamus. Die funktionelle Modulation durch Antidepressiva scheint von Projektionen des Hirnstamms und subkortikalen Arealen zu kortikalen Strukturen auszugehen („bottom- up“), während die psychotherapeutische Behandlung im Sinne eines „top- down“- Prozesses eine kortikal vermittelte Veränderung in (para)- limbischen Strukturen induziert.

In der Depression veränderte Aktivierungsmuster im anterioren Cingulum (ACC), dorsomedialen präfrontalen Cortex (DMPFC), ventromedialen präfrontalen Cortex (VMPFC), rechten und linken ventro- und dorsolateralen präfrontalen Cortex (VLPFC, DLPFC), posterioren Cingulum (PCC) und der Amygdala (Elliott et al. 1998, 2002; Phillips et al. 2003; Mayberg et al. 2003; Keedwell et al. 2005; Kumari et al. 2005; Fu et al. 2004; Davidson et al. 2003; Canli et al. 2004; Lawrence et al. 2004; Surguladze et al. 2005) lassen sich mit der vom Netzwerkmodell postulierten veränderten reziproken Beziehung zwischen ventralen/ medialen und dorsalen/ lateralen Arealen gut in Einklang bringen.

Das Netzwerkmodell integriert eine Vielzahl struktureller, biochemischer und funktioneller Befunde zur Depression. So steht die nachgewiesene dorsale präfrontale Funktionsstörung depressiver Patienten in gutem Einklang mit den volumetrisch belegten Substanzverlusten und den kognitiven Defiziten. Das intensivierete Aktivierungsverhalten von Amygdala und Hippocampus im ventral- limbischen Teil des Netzwerkes verdeutlicht die Entstehung pathologischer emotionaler Zustände und kann sowohl funktionell, volumetrisch als auch über das Zusammenwirken von fehlender Frontalhirnhemmung und neuroendokrinologisch bedingten Neuroplastizitätsdefiziten erklärt werden. Auch in Bezug auf die Annahme einer defizitären Schnittstellenfunktion des anterioren Cingulums reichen die unterstützenden bild-

gebenden Befunde vom dysfunktionalen Aktivierungsverhalten bei der Verarbeitung emotionaler Reize, über die allgemeine Blutflussminderung und Reduktion der grauen Substanz, bis hin zum Nachweis einer reduzierten glutamatergen Neurotransmission (Braus et al., 2005).

1.3.7 Zusammenfassung

Hinsichtlich der Ursachen depressiver Erkrankungen spricht der heutige Stand der Wissenschaft für eine genetisch bedingte Vulnerabilität, die die Adaptationsfähigkeit des Gehirns an die Umwelt nachhaltig beeinflusst. Lange anhaltender, starker Stress, negative Kognitionen, ein depressiver Attributionsstil, ein geringes Ausmaß von Verstärkung, mangelnde Bewältigungsressourcen und erhöhte Glukokortikoid-Ausschüttung wirken sich nachhaltig auf die Neurotransmittersysteme aus, beeinflussen das funktionale Netzwerk zwischen dem präfrontalem Cortex und der Hippocampus- Amygdala- Formation, inhibieren die neuronale Plastizität und können letztlich strukturelle Veränderungen verursachen. Veränderungen im präfrontalen Cortex und Hippocampus bestimmen die kognitiven Aspekte der Depression (Gedächtnisphänomene, Gefühle der Wert- und Hoffnungslosigkeit usw.). Das Striatum und die Amygdala werden verknüpft mit verändertem emotionalen Gedächtnis und Anhedonie, Angst und Antriebsarmut. Die vegetativen Symptome werden assoziiert mit Hypothalamus- Dysfunktionen. Im Netzwerkmodell der Depression von Mayberg et al. (1997, 2003) wird davon ausgegangen, dass die affektive Modulation mit der geordneten Interaktion ventral- limbischer und dorsal- neokortikaler Regionen des Gehirns korreliert, die bei depressiven Störungen in Dysbalance gelangen.

1.4 Magnetresonanztomographie

Da das Wissen um die Funktionsweise und die zugrundeliegenden physikalischen Prinzipien der Magnetresonanztomographie für das Verständnis und die Interpretation der vorliegenden Arbeit unerlässlich sind, soll an dieser Stelle eine kurze Einführung gegeben werden. Weiterführende Informationen finden sich in verschiedenen Übersichtswerken (z.B. Weishaupt et al., 2006). Aus Gründen der

Konsistenz werden in dieser Arbeit die in der Literatur etablierten, aus dem Englischen entlehnten, Abkürzungen *Magnetic Resonance Imaging* (MRI) und *functional Magnetic Resonance Imaging* (fMRI) verwendet.

1.4.1 Kernspin und Magnetisierung

Magnetresonanztomographie ist ein Verfahren, mit dem sowohl anatomische Strukturen in sehr hoher räumlicher Auflösung als auch Aktivierungsmuster des Gehirns dargestellt werden können. Grundlage der MRI- Methode ist die Magnetisierbarkeit von Atomkernen im menschlichen Gewebe. Protonen, die Bausteine des Atomkerns, besitzen einen Eigendrehimpuls (Spin) und ein magnetisches Moment. Außerhalb des Magnetfeldes sind die magnetischen Momente ungeordnet, nehmen in einem äußeren homogenen Magnetfeld jedoch einen geordneten Zustand an und richten sich „parallel“ oder „antiparallel“ zum Magnetfeld aus, indem die Spins Energie an die Umgebung abgeben. Das Verhalten der Spinmagnetisierung lässt sich als Kreiselbewegung (Präzession) mit einer charakteristischen Frequenz (Larmorfrequenz) beschreiben. Die Larmorfrequenz ist direkt proportional zur Magnetfeldstärke. Die Summe aller Elementarmomente stellt einen Magnetisierungsvektor (Längsmagnetisierung in z-Richtung) parallel zum Feld dar. Beim MRI wird eine Resonanzbedingung erzeugt, d.h. der Magnetisierungsvektor (und damit die Kernspins) erfährt durch kurze Hochfrequenzimpulse (HF- Impulse), die mit der Larmorfrequenz eingestrahlt werden, eine genau vorhersagbare Auslenkung (Kippwinkel α) relativ zum statischen Magnetfeld, die von der Pulsdauer und -stärke abhängt. Bei diesem als Anregung bezeichneten Vorgang wird die Ausrichtung der normalerweise parallel zum statischen Magnetfeld ausgerichteten magnetischen Momente der Spins verändert; sie kippen und kreisen nun in der xy-Ebene (Quermagnetisierung/ transversale Magnetisierung). Die transversale Magnetisierung induziert in einer Empfangsspule eine Wechselspannung, die gleich der Larmorfrequenz ist. Dies ist das eigentliche MR- Signal, das von spezialisierten Verstärkern aufgefangen und für die Bildgebung weiterverarbeitet wird. Nach Wegfallen des HF- Impulses kehren die Protonen in ihre ursprüngliche Position zurück. Diese Rückkehr wird als Relaxation bezeichnet. Es werden zwei Relaxati-

onszeiten, T1 und T2, unterschieden. Die T1 (longitudinale Relaxation) beschreibt die Zeit, in der die Atomkerne in ihre longitudinale, geordnete magnetische Ausrichtung zurückkehren. Die T2 (transversale Relaxation) bestimmt die Dauer, bis die veränderte Präzessionsbewegung der Spins zum Ausgangspunkt zurückkehrt, d.h. die Spins aufgrund des Energieaustausches ihr synchrones Präzedieren, die Phasenkohärenz, verlieren (Dephasierung) und sich dadurch auch die transversale Magnetisierung verringert. Lokal unterschiedliche Magnetisierungen, sogenannte Suszeptibilitätsunterschiede, bewirken zusätzliche Dephasierungen, so dass das MR- Signal nicht mit T2, sondern etwas schneller, nämlich mit T2* zerfällt. T1 und T2 sind von den Elektronenverteilungen der lokalen Umgebung, in der sich die Kerne jeweils befinden (Gewebeabhängigkeit), von der Größe der Moleküle und der Feldstärke abhängig. Bei der Erfassung von MR- Bildern des Gehirns wird dieses in viele Schichten aufgeteilt, wobei die Schichtdicke je nach Fragestellung relativ frei gewählt werden kann. Jede Schicht wird mehrere Male nacheinander angeregt und gemessen. Die Zeit zwischen zwei aufeinanderfolgenden Anregungen derselben Schicht wird als Repetitionszeit (TR) bezeichnet. Die Echozeit (TE) ist die Zeitspanne, die nach der Anregung bis zur Messung des MR- Signals (Quermagnetisierung) verstreicht. Das MR- Signal ist die Grundlage der Berechnung von Bildinformationen und repräsentiert den Quermagnetisierungsvektor nach der Gewebeanregung. Anhand dieses Signals werden sämtliche Bildinformationen rekonstruiert, da es die Summe der Resonanzen von allen Teilen des angeregten Gewebes darstellt. Das MR- Signal verfügt jedoch über keine räumlichen Zuordnungen und kann deshalb nicht ohne weiteres zur Berechnung der räumlichen Strukturen herangezogen werden. Um räumliche Information aus dem Signal zu gewinnen, wird das homogene Magnetfeld zu unterschiedlichen Zeitpunkten mit magnetischen Feldgradienten überlagert, die eine Änderung des Magnetfeldes in eine bestimmte Richtung bewirken. Für eine Ortskodierung in allen Raumrichtungen werden also drei unterschiedliche Gradientenfelder, die nacheinander geschaltet werden müssen, benötigt. Der *Schichtselektionsgradient* wird während der Anregung durch den HF- Impuls in z- Richtung angelegt. Während im homogenen statischen Magnetfeld alle Kerne bei derselben Resonanzfrequenz angeregt werden, bewirkt der Gradient ein linear ansteigendes Magnetfeld mit unter-

schiedlichen Resonanzfrequenzen an verschiedenen Orten. Der *Phasenkodiergradient* wird nach der Anregung quer zum Schichtselektionsgradienten geschaltet und nur kurzzeitig aufrechterhalten. Dies führt zu einer unterschiedlichen Präzessionsfrequenz und somit zu einer kontrollierten Dephasierung der Spins in x- oder y-Richtung. Nach Abschalten des Phasenkodiergradienten präzedieren die Spins also in jeder Bildzeile mit der gleichen Frequenz, aber mit einer unterschiedlichen Phasenlage. Der *Frequenzkodiergradient* wird während des Auslesens des Signals senkrecht zu den beiden vorherigen Gradienten angelegt. Dadurch präzedieren die Spins in jeder Bildspalte mit einer unterschiedlichen Larmorfrequenz und senden somit auch ein Signal mit unterschiedlicher Frequenz aus. Die drei Gradienten führen also dazu, dass jeweils nur eine Schicht angeregt wird (Schichtselektionsgradient) und dass innerhalb dieser Schicht zum Zeitpunkt des Auslesens die Spins eines jeden Volumenelementes (Voxel) eine spezifische Phasenlage (Phasenkodiergradient) und Frequenz (Frequenzkodiergradient) aufweisen. Für jedes Voxel wird die Signalintensität bestimmt. Dazu wird mittels einer Fourier-Transformation das zeitliche MR-Signal in sein Frequenzspektrum umgerechnet. Da ein Signal als Überlagerung beliebig vieler Sinusschwingungen dargestellt werden kann, kann anhand der Frequenz und der Phase jeder zum Gesamtsignal beitragenden Sinusfunktion der Ursprungsort des Signals bestimmt werden, wobei die Amplitude der Sinusfunktion der Signalstärke dieses Voxels entspricht. Dem jeweils gefundenen Messwert aus einem Voxel wird im entsprechenden Bildpunkt ein Grauwert oder eine Farbe zugeordnet.

Eine bestimmte Folge von Radiofrequenzimpulsen sowie Gradientenimpulsen in der Z-, Y- und X-Richtung wird als Pulssequenz bezeichnet. Für die vorliegende Studie relevant waren Echoplanare Puls-Sequenzen. Das Echoplanar Imaging (EPI) ist eine besonders schnelle Gradientenecho-Sequenz, die ermöglicht, das gesamte Hirnvolumen mit einer zeitlichen Auflösung von wenigen Sekunden zu messen. Bedingt durch die kurze Messzeit ist diese Methode deutlich weniger empfindlich gegenüber Kopfbewegungen und Blutpulsationen als konventionelle Gradientenechomethoden. Allerdings treten Suszeptibilitätseffekte durch lokale Magnetfeldinhomogenitäten (z. B. in Gewebe, Luft und Knochen) auf. Durch das

wiederholte Schalten der Frequenzkodiergradienten werden zusätzliche Inhomogenitäten erzeugt, die letztlich zu geometrischen Verzerrungen führen können.

1.4.2 Funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRI)

Die funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRI) ist die Anwendung von MR-Techniken zur Untersuchung der cerebralen Physiologie unter Beibehaltung der anatomischen Darstellung. Beim fMRI ist die lokale Oxygenierung des Blutes der entscheidende, die Signalintensität beeinflussende Parameter. Die Oxygenierung ändert sich abhängig von der Perfusion und dem Metabolismus der Cortexareale. Der im fMRI genutzte Kontrastmechanismus nutzt den sogenannten BOLD (Blood Oxygenation Level Dependent)- Effekt aus, wobei der Oxygenierungsgrad des Blutes als intravaskuläres Kontrastmittel dient. Innerhalb der ersten zwei Sekunden nach neuronaler Aktivierung steigt die Sauerstoffextraktion aus dem Blut bei zunächst unverändertem regionalem Blutfluss an. Danach kommt es zu einer raschen Erhöhung des Blutflusses, die nach weiteren 4 - 6 Sekunden in eine Sättigung mündet und bei fortgesetzter neuronaler Stimulation konstant bleibt. Nach Beendigung der neuronalen Erregung erfolgt mit einer Verzögerung von wenigen Sekunden eine Verringerung des Blutflusses, welcher sich innerhalb von etwa 10 Sekunden wieder auf den ursprünglichen Wert vor der neuronalen Erregung einpendelt. Diese verzögerte Reaktion der Blutflussregulation, die durch die so genannte hämodynamische Antwortfunktion (d.h. die Signalantwort auf eine sehr kurze Aktivierung) charakterisiert wird, bestimmt die zeitliche Auflösung des fMRI. Die magnetischen Eigenschaften des Hämoglobins in den Erythrozyten verändern sich mit dem Zustand der Oxygenierung. Die magnetische Suszeptibilität von sauerstoffreichem Oxyhämoglobin liegt nahe der des Gewebes (diamagnetisch), während die von sauerstoffarmen Desoxyhämoglobin höher ist. Während der Aktivierungsphase strömt sauerstoffreiches und damit weniger paramagnetisches Blut in den aktivierten Hirnbereich ein. Da der starke Durchblutungsanstieg nicht mit einem vergleichbar starken Sauerstoffverbrauch verbunden ist, nimmt der relative Anteil an Oxyhämoglobin im venösen Blut zu, während die Desoxygenierung dort gleichzeitig abnimmt. Dies führt zu einer deutlichen Erhöhung der Magnetfeldhomogenität im venösen Bereich des aktivierten Gewebes und somit zu einer Verrin-

gerung der Signaldephasierung. Im Gradientenechobild drückt sich dies in einer Signalerhöhung aus. Der BOLD- Kontrast ist also eine Methode, die auf indirektem Wege neuronale Mechanismen misst. Aufgrund der mehrere Sekunden umfassenden zeitlichen Verzögerung der hämodynamischen Antwortfunktion ist die zeitliche Auflösung der fMRI limitiert und auch wesentlich von der kortikalen Blutgefäßarchitektur in der aktivierten Region abhängig.

1.4.2.1 Design von fMRI- Experimenten

Die im Rahmen von kognitionswissenschaftlichen Experimenten durchgeführten fMRI- Untersuchungen verwenden entweder ein *Block Design* oder ein *Event- Related- Design*. Ist man daran interessiert, hämodynamische Reaktionen für einzelne Reize zu berechnen, wird, wie in der vorliegenden Arbeit letzteres verwendet. Hierbei werden die einzelnen Bedingungen gemäss des Versuchsplans randomisiert dargeboten. Bei entsprechend gewählten Interstimulusintervallen (ISI) ist es dann möglich, für jede Stimulusklasse die hämodynamischen Reaktionen zu berechnen. Das zeitliche Intervall zwischen zwei aufeinanderfolgenden Bedingungen sollte um einen Mittelwert variieren (Stimulus Onset Asynchronie, SOA), so dass sich der Beginn der verschiedenen Bedingungen gleichmäßig auf die Akquisitionszeitpunkte verschiedener Schichten verteilt (jitter). Dadurch wird eine feste Beziehung zwischen Stimulusdarbietung und EPI- Aufnahme verhindert. Ein weiterer Vorteil liegt auch darin, dass der Verlauf der BOLD- Kurve genauer abgebildet werden kann, da durch eine möglichst breite Verteilung der Intervalle zwischen Stimulus und Aufnahme die Signalintensität zu vielen verschiedenen Zeitpunkten gemessen wird.

1.4.2.2 Auswertung der fMRI- Daten

Bei der Auswertung funktioneller Daten werden signalspezifische Analysen auf der Basis von einzelnen Bildvolumen (voxel) durchgeführt, die dann in parametrischen Aktivierungskarten (Statistical Parametric Map, SPM) des Gehirns dargestellt werden. Da in Abwesenheit eines spezifischen Effektes eine Nullverteilung angenommen werden darf, kann durch die Testung der Nullhypothese, normalerweise mittels t- oder F- Statistik, die Region einer spezifischen Aktivierung bestimmt wer-

den. Die Analyse von fMRI- Daten beinhaltet mehrere Verarbeitungsschritte, die allgemein in:

- (a) Vorverarbeitung (zeitliche Korrektur der Datenakquisition, Bewegungs-korrektur, räumliche Normalisierung, Glätten)
- (b) Parameterschätzung des Statistischen Modells (ALM)
- (c) Rückschlüsse über die Effekte (statistische Folgerung)

unterteilt werden können (Friston, 2000). Im Rahmen der Vorverarbeitung werden Fehlerquellen, wie z.B. thermisches Rauschen oder Kopfbewegungen der Versuchsperson reduziert und der individuelle Datensatz an eine allgemeinere Musterform angepasst. Im Rahmen der statistischen Analyse kommt eine voxelbasierte Auswertestrategie zum Einsatz, bei der die Voxelsignale der Bildmatrix über die Dimensionen Zeit und Raum anhand eines multiplen Regressionsansatzes ausgewertet werden (Friston, 1997). Die Auswertungsschritte des verwendeten Computerprogramms SPM stellt Abbildung 1.2 dar:

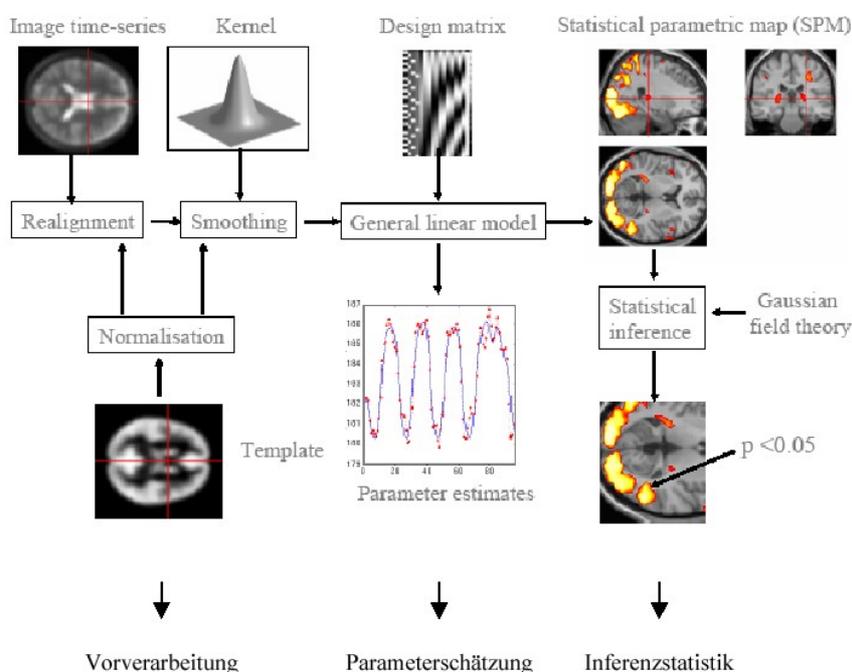


Abbildung 1.2. Überblick über die SPM-Analyse (Wellcome Departement of Cognitive Neurology, London, UK, <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/doc/intro/Figure>)

Der genaue Ablauf und die Hintergründe der einzelnen Bearbeitungsschritte werden im Folgenden dargestellt:

(a) Vorverarbeitung

Zeitliche Korrektur der Schichtakquisition (Slice timing correction)

Bei der Aufnahme des fMRI- Datensatzes wird in jeder Schicht das BOLD- Signal zu einem anderen Zeitpunkt gemessen, so dass ein Ausgleich des Effektes unterschiedlicher Akquisitionszeiten bei der Schichtmessung notwendig ist. Durch die Bestimmung einer Referenzschicht und die Korrektur der weiteren Schichten um die zeitliche Differenz zu dieser Referenzschicht wird der Verlauf des Signals interpoliert.

Bewegungskorrektur (Realignment)

Durch Kopfbewegungen in x-, y- und z-Richtung verändert sich die räumliche Position eines jeden Voxels im 3- D- Raum. Obwohl diese Bewegungen durch Fixation des Kopfes in der Spule minimiert werden können, tragen auch Pulsationen der cerebralen Blutgefäße dazu bei, dass sich die signalgebende Substanz im Messraum zwischen verschiedenen Aufnahmen an unterschiedliche Orte bewegt. Da bei der Analyse des Signalverlaufs nicht unterschieden werden kann, ob die Signalveränderung aufgrund einer hämodynamischen Antwort oder aufgrund der Bewegung einer anderen anatomischen Struktur mit einer anderen Signalintensität an den entsprechenden Ort zustande kam, muss vor der Datenauswertung unbedingt eine Bewegungskorrektur durchgeführt werden (Friston, 1997). Mit dem ersten Bild der Versuchsserie wird für jede Versuchsperson ein Referenzbild bestimmt, das mit den anderen Bildern der Zeitreihe verglichen wird. Hierfür werden über die korrespondierenden Voxel der aufeinander folgenden Bilder Abweichungsquadrate bestimmt. Ist der Kopf in einem dieser Bilder an einer anderen Position, so weisen viele Voxel aufgrund der unterschiedlichen Signalintensität der verschiedenen anatomischen Strukturen eine große Differenz auf. Abweichungen vom Referenzbild werden in sechs Bewegungsparametern dargestellt (drei Translationsbewegungen: x, y, z- Richtung; drei Rotationsbewegungen: Neigung, Sche-

rung, Drehung). Um zu bestimmen, wie weit ein Bild verschoben werden muss, um möglichst wenig Abweichung zum Referenzbild aufzuweisen, muss abgeschätzt werden, wie sich das Signal räumlich zwischen zwei gemessenen Voxeln verteilt. Diese Abschätzung wird mithilfe eines Interpolationsalgorithmus vorgenommen und so oft mit unterschiedlichen Verschiebungsparametern wiederholt, bis die Abweichung vom Referenzbild minimiert ist. Der gleiche Vorgang wird für jede Aufnahme der Zeitreihe wiederholt, so dass eine anatomische Struktur des Gehirns auf allen Aufnahmen eines Experimentes am gleichen Bildpunkt auftaucht.

Räumliche Normalisierung (Stereotactic normalisation)

Um eine Gruppenauswertung der Bilddaten zu ermöglichen, müssen die Positionen der einzelnen Voxel und somit die Lage spezifischer anatomischer Strukturen vergleichbar sein, was aufgrund der variierenden Ausdehnung anatomischer Strukturen in unterschiedlichen Gehirnen zunächst nicht gegeben ist. Durch die Normierung der Bilder an einem „Standardgehirn“ (Talairach & Tournoux, 1988, 1993; Brett et al., 2001) wird eine statistische Analyse der Daten in einem vergleichbaren anatomischen Raum möglich. Im Rahmen der Normalisierung erfolgen Transformationen von Bilddaten, d.h. die Angleichung von Bildstrukturen an die anatomisch korrespondierenden Strukturen des Referenzbildes. Um eine solche Angleichung zu erreichen, sind nichtlineare Transformationen (Drehungen, Scherungen, Streckungen und Stauchungen) erforderlich. Das Koordinatensystem des Referenzbildes (anatomischer/ stereotaktischer Standardraum) basiert auf einer transversalen Grundebene durch die anteriore und posteriore Commissur, einer coronaren Grundebene vertikal dazu durch die anteriore Commissur und einer sagittalen Grundebene durch den Interhemisphärenspalt. Anhand dieser Einteilung der anatomischen Struktur des Gehirns ist es möglich, jeden Punkt im Gehirn anhand der auf diese Ebenen bezogenen Koordinaten zu definieren. Untersuchte Gebiete lassen sich dadurch mit einer Genauigkeit im Millimeterbereich lokalisieren.

Räumliche Glättung (Spatial smoothing)

Die räumliche Glättung trägt dazu bei, die Varianz aufgrund funktioneller wie anatomischer Unterschiede zwischen den Probanden zu verringern und gleichzeitig das Signal- Rausch-Verhältnis zu verbessern. Außerdem werden Messfehler eliminiert, die als räumliches hochfrequentes Rauschen die Fehlervarianz in den Daten erhöhen. Alle Voxelwerte werden neu berechnet, indem der Voxelwert durch den gewichteten Mittelwert über den jeweiligen Voxelwert und seine Nachbarn (in allen drei Raumrichtungen) ersetzt wird. Die Gewichtung erfolgt entsprechend einer Gausskurve, wodurch die Voxelwerte stärker einer Normalverteilung angenähert werden. Die Glättung wird mit einem Filter durchgeführt, dessen Breite (field width at half maximum, FWHM) die räumliche Distanz der benachbarten Voxel in mm angibt, ab der die Werte mit halbem Gewicht in die Glättung eingehen). Den Grad der Glättung bestimmt die Breite des verwendeten Filters.

(b) und (c) Statistische Analyse und Schlussfolgerungen

Bei der voxelweisen statistischen Analyse anhand des Allgemeinen Linearen Modells (ALM) wird das experimentelle Paradigma als lineares Modell definiert und die Modell- Zeitreihe mit dem tatsächlichen Signalverlauf eines jeden Voxels verglichen. Je größer die Abweichung (je größer die Residuen), desto schlechter beschreibt das Modell den Signalverlauf. Man erhält für jedes gemessene Voxel ein Regressionsgewicht, das die Stärke des Zusammenhangs der Voxelzeitreihe mit der vorhergesagten Signaländerung repräsentiert.

Bei der statistischen Analyse wird eine Designmatrix erstellt, in der die Abfolge der Stimulusbedingungen kodiert wird. Jede Zeile der Designmatrix entspricht einem Scan, jede Spalte entspricht einer definierten Testbedingung. Dieses Modell der Designmatrix wird mit einer theoretischen hämodynamischen Responsefunktion konvolviert. Anschließend werden anhand des ALM voxelweise Aktivitätsvergleiche über die Bedingungen durchgeführt. Fragestellungen im SPM werden demnach immer mittels Kontrastbildung beantwortet. Kontraste sind benutzerspezifizierte Vektoren und kodieren den erwarteten Signalverlauf. Im SPM wird für jede

Fragestellung (Kontrast) für jedes einzelne Voxel ein t -Wert berechnet. Je höher dieser Wert ist, desto stärker ist der Hinweis, dass diese Aktivierung nicht zufällig, sondern durch einen paradigmaintuzierten Effekt zustande gekommen ist. In jeden t -Wert geht die Höhe der durch den Kontrast gewichteten Parameter (je höher, desto mehr Effekt) und die geschätzte Fehlervarianz (je kleiner, desto sicherere Aussage) ein. Für jeden Kontrast ergibt sich so eine statistische t -Karte ($SPM\{T\}$) mit einem t -Wert pro Voxel. Die $SPM\{t\}$ kann in eine Normalverteilung in ein Gaussches Feld umgewandelt werden, woraus die $SPM\{Z\}$ resultiert (Friston et al., 1995). Die Signifikanzwerte (p -Werte) der $SPM\{T\}$ -Maps beziehen sich auf (1) jeden Voxel innerhalb eines Clusters (*voxel level*), (2) die Anzahl der aktivierten Voxel, die in einer bestimmten Region enthalten sind (*cluster level*) und (3) die Anzahl der aktivierten Regionen, d.h. die Anzahl der Cluster oberhalb der gewählten Schwelle (*set level*).

Der p -Wert des Voxels wird als *p uncorrected*, *FDR* oder *FWE* angegeben. *Uncorrected* bedeutet, dass die Berechnung der Irrtumswahrscheinlichkeit nur für diesen Voxel erfolgt ist, d.h. ohne zu berücksichtigen, für wie viele Voxel die Irrtumswahrscheinlichkeit bestimmt wird. *FDR (False Discovery Rate)* bestimmt den Anteil falsch positiver Resultate bei den über der Schwelle liegenden Voxeln. *FWE (Family Wise Error Rate)* ist das Resultat einer α -Korrektur für multiple Vergleiche (random field correction) und gibt die Wahrscheinlichkeit von falsch positiven Resultaten im Gesamtvolumen (nicht nur in den über der Schwelle liegenden Voxeln) an.

Bei der Analyse einzelner Versuchspersonen ergeben sich sehr viele Freiheitsgrade, da die vielen Messzeitpunkte der Zeitreihen in die statistische Analyse eingehen. Solche Analysen, die als *fixed effects*-Analysen bezeichnet werden, haben eine hohe statistische Effizienz (Power), da vor allem wegen der großen Anzahl von Freiheitsgraden die Wahrscheinlichkeit statistisch signifikanter Ergebnisse steigt. *Fixed effects*-Analysen sind nur geeignet, um Aussagen über die untersuchten Versuchspersonen zu ermöglichen. Will man auf die Grundgesamtheit schließen und damit allgemeine Aussagen machen, muss eine *random effects*-Analyse durchgeführt werden. Hierbei werden zunächst für jede Versuchsperson und für jeden Kontrast zusammenfassende Statistiken berechnet, die dann einer

weiteren Analyse (*second level*- Analyse) zugeführt werden. Es werden statistische Verfahren angewendet, die auf der Basis von angemessenen Schätzungen der Fehlervarianz Verallgemeinerungen auf die Population erlauben (z.B. t- Test, Regression). Die Freiheitsgrade erhöhen sich hier mit der Größe der Stichprobe (Friston et al., 1999).

Ergebnis der statistischen Analyse sind dreidimensionale inferenzstatistische Karten des gesamten Gehirns (Statistical Parametric Map, SPM), die für jeden Voxel einen entsprechenden t- Wert enthalten. Die SPMs lassen sich farbkodiert auf eine anatomische Referenz projizieren, wobei „aktivierte“ Gehirnregionen als farbige Flecken visualisiert werden.

2 Fragestellungen und Hypothesen

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit kognitiven Störungen und neuronalen Aktivierungsmustern während emotionaler Stimulation bei Patienten mit Major Depression. Der Zusammenhang zwischen Beeinträchtigungen von Stimmung und Kognitionen wird mittels funktioneller Magnetresonanztomographie (fMRI) während kognitiv unterschiedlich stark gewichteter emotionaler Verarbeitung untersucht. Da bei depressiven Störungen vorrangig exekutive Funktionen, die mit der Funktion des präfrontalen Cortex assoziiert sind, beeinträchtigt erscheinen, liegt der Fokus der Untersuchung auf Aktivierungsmustern des präfrontalen Cortex.

Eine Beurteilung des Ausmasses kognitiver Funktionsbeeinträchtigungen bei depressiven Patienten ist nach wie vor schwierig, da vielfach zum Zeitpunkt der neuropsychologischen Untersuchung Antidepressiva verabreicht werden, häufig von den Patienten sogar psychotrope Medikamente verschiedener Substanzklassen eingenommen werden bzw. Untersuchungen an unmedizierten Patienten durchgeführt werden (Porter et al., 2003; Erickson et al., 2005), deren Symptomschwere als nur mittelgradig einzustufen ist und somit einen Vergleich mit stationär behandelten Patienten mit schwerer Depression problematisch erscheinen lässt. Um die mögliche Spezifität der kognitiven Defizite zu testen, ist es notwendig, einen breiteren Bereich an neuropsychologischen Untersuchungsverfahren einzusetzen, von denen einige Verfahren nicht als sensitiv für „frontale“ Dysfunktionen gelten, wie z.B. Untersuchungsverfahren zur Prüfung der Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit. Aufgrund der heterogenen Befundlage zu den kognitiven Beeinträchtigungen bei Vorliegen einer depressiven Störung wird vermutet, dass eine Reihe von psychopathologischen und soziodemographischen Moderatorvariablen an ihrer Vermittlung beteiligt sind.

Bei der fMRI- Untersuchung zur Emotionsverarbeitung werden positive und negative Stimuli präsentiert, die lediglich passiv betrachtet (emotionale Wahrnehmung) oder beurteilt (emotionale Beurteilung) werden sollen. Hinsichtlich der Beurteilung der Stimuli, lassen einige Studien (Murphy et al., 1999; Dunn et al., 2004; Erickson et al., 2005) bei Depressiven stimmungskongruente Verzerrungen der Informati-

onsverarbeitung mit einem Bias für negative Informationen erwarten. Bildgebende Untersuchungen bei Gesunden zeigen eine reziproke Beteiligung medialer/ ventraler und lateraler/ dorsaler Areale während verschiedener Aspekte emotionaler Verarbeitung (emotionale Beurteilung, emotionale Wahrnehmung). Emotionale Wahrnehmung geht mit einer Signalzunahme in medialen präfrontalen Strukturen (VMPFC, DMPFC, ACC) und Signalabnahme in lateralen präfrontalen Regionen (DLPFC, VLPFC) einher (Northoff et al., 2004; Grimm et al., 2006, Goel et al., 2003). Da sich analoge Veränderungen in die entgegengesetzte Richtung mit Signalabnahme in medialen und -zunahme in lateralen Regionen während emotionaler Beurteilung zeigen, spricht man hier von reziproker Modulation. Ruheaktivitätsstudien, die eine Hyperaktivierung in VMPFC/ACC und Hypoaktivierung im linken DLPFC zeigen (Canli et al., 2004; Lawrence et al., 2004; Surguladze et al., 2005), lassen eine veränderte reziproke Beziehung zwischen medialen und lateralen präfrontalem Cortex bei depressiven Patienten vermuten. Ebenfalls in Ruheaktivitätsstudien fand sich eine verminderte Aktivierung im linken DLPFC und eine gesteigerte Aktivierung im rechten DLPFC bei depressiven Patienten (Phillips et al., 2003; Mayberg, 2003), was die Hypothese der präfrontalen Asymmetrie (Sackeim et al., 1982; Maeda et al., 2000; Davidson et al., 2003) zu unterstützen scheint. Hierbei wird davon ausgegangen, dass der rechte präfrontale Cortex eher mit negativen Emotionen und der linke präfrontale Cortex eher mit positiven Emotionen assoziiert werden kann (Davidson et al., 1999; Murphy et al., 2003; Wager et al., 2003). Obwohl auch Untersuchungen während emotionaler Stimulation eine DLPFC- Dysfunktion zeigen konnten, bleibt unklar, welche Komponente der Emotionsverarbeitung (Beurteilung, Wahrnehmung) mit der verminderten Aktivierung im linken DLPFC und der gesteigerten Aktivierung im rechten DLPFC verbunden ist, und ob es einen empirischen Zusammenhang zwischen den Aktivierungsmustern und dem Schweregrad der depressiven Symptomatik gibt. Die Untersuchung des Zusammenhanges von neuropsychologischen Variablen und neuronalen Aktivierungsmustern erlaubt einen eindeutigeren Schluss von einer kognitiven Beeinträchtigung auf cerebrale Dysfunktionen. Da der präfrontale Cortex in erster Linie mit exekutiven Funktionen, wie der Fähigkeit zur Verlagerung des Aufmerksamkeitsfokus, in Verbindung gebracht wird, wird diese Teilleistung als besonders re-

levant für den Zusammenhang mit medialen und lateralen präfrontalen Aktivierungsmustern angesehen.

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit sollen folgende **Fragestellungen** geklärt werden:

1. Welche Beeinträchtigungen von Gedächtnis, Aufmerksamkeit und exekutiven Funktionen bestehen bei unmedizierten Patienten mit einer schweren Ausprägung einer depressiven Episode?
2. Gibt es einen Zusammenhang zwischen den kognitiven Beeinträchtigungen, soziodemographischen und psychopathologischen Variablen?
3. Zeigen depressiven Patienten bei der Beurteilung von positiven und negativen Stimuli stimmungskongruente Verzerrungen in der Informationsverarbeitung mit einem Bias für negative Informationen?
4. Besteht bei depressiven Patienten während emotionaler Beurteilung und emotionaler Wahrnehmung eine abnorme reziproke Modulation zwischen medialen (VMPFC, ACC) und lateralen (DLPFC, VLPFC) präfrontalen Regionen?
5. Welche Komponente der Emotionsverarbeitung (Beurteilung, Wahrnehmung) ist mit einer verminderten Aktivierung im linken DLPFC und einer gesteigerten Aktivierung im rechten DLPFC verbunden?
6. Besteht ein Zusammenhang zwischen präfrontalen Aktivierungsmustern und dem Schweregrad der Depression?
7. Gibt es einen Zusammenhang zwischen medialen und lateralen präfrontalen Aktivierungsmustern und exekutiven Teilleistungen (Reaktionsumkehr, Fähigkeit zur Verlagerung der Aufmerksamkeit zwischen Wahrnehmungsdimensionen/ Stimuluskategorien)?

Ausgehend von den dargestellten empirischen Befunden lassen sich zu den oben genannten Fragestellungen folgende **Hypothesen** formulieren:

1. Bei unmedizierten Patienten mit einer schweren Ausprägung einer depressiven Episode finden sich Defizite in allen untersuchten Funktionsbereichen.

2. Zwischen dem Ausmass der kognitiven Defizite und dem Schweregrad der Depression besteht eine signifikante Korrelation. Zudem gibt es einen Zusammenhang zwischen dem Alter und den neuropsychologischen Defiziten, während für die anderen soziodemographischen und klinischen Parameter keine Korrelationen bestehen.
3. Aufgrund von stimmungskongruenten Verzerrungen in der Informationsverarbeitung besteht ein Bias für negative Informationen, der in der Patientengruppe zu einer besseren Performanz bei negativen als bei positiven Stimuli führt. Zudem weist die Patientengruppe längere Reaktionszeiten bei positiven Stimuli und unbeeinträchtigte oder sogar verkürzte Reaktionszeiten bei negativen Stimuli auf.
4. Bei depressiven Patienten besteht eine abnorme reziproke Modulation zwischen medialen (VMPFC, ACC) und lateralen (DLPFC, VLPFC) präfrontalen Regionen. Die Signalveränderungen, die in medialen und lateralen präfrontalen Regionen auftreten, unterscheiden sich bei emotionaler Wahrnehmung und emotionalen Beurteilungen nicht signifikant.
5. Emotionale Beurteilung führt bei depressiven Patienten zu einer im Vergleich mit Gesunden verminderten Aktivierung im linken DLPFC und einer gesteigerten Aktivierung im rechten DLPFC.
6. Eine bei Depressiven gesteigerte Aktivierung in medialen präfrontalen Regionen (VMPFC, ACC) und rechten DLPFC während emotionaler Beurteilungen korreliert mit dem Schweregrad der Depression.
7. Die gesteigerte Aktivierung in medialen präfrontalen Regionen (VMPFC, ACC) und verminderte Aktivierung im linken DLPFC während emotionaler Beurteilungen korreliert bei Depressiven mit Defiziten bei der Reaktionsumkehr und der Fähigkeit zur Verlagerung der Aufmerksamkeit zwischen Wahrnehmungsdimensionen/ Stimuluskategorien.

3 Methode

3.1 Datenerhebung

Die Studie wurde mit Genehmigung der kantonalen Ethikkommission des Kantons Zürich im Zeitraum von Oktober 2003 bis Dezember 2005 an der Psychiatrischen Universitätsklinik Zürich durchgeführt. Im Rahmen der Untersuchung wurden neuropsychologische, psychopathologische und funktionelle Daten erhoben.

3.1.1 Patientenstichprobe

Es wurden 20 unmedizierte Patienten, die sich in stationärer Behandlung in der Psychiatrischen Universitätsklinik Zürich befanden, untersucht. Ein Patient musste aufgrund struktureller Auffälligkeiten im kernspintomographischen Befund aus der Stichprobe ausgeschlossen werden. Die verbleibende Stichprobe setzte sich aus 11 Frauen (58%) und 8 Männern (42%) zusammen. Das durchschnittliche Alter bei Studieneinschluss betrug 40.00 ± 9.89 Jahre (Altersbereich 25 bis 57 Jahre). Die Rekrutierung der Studienpatienten erfolgte über behandelnde Stationsärzte. Die Voraussetzungen für die Teilnahme an der Studie waren die Erfüllung der Kriterien einer Major Depression nach DSM IV (einzelne depressive Episode oder rezidivierender Verlauf) sowie ein klinisch relevanter Depressionsscore im Beck-Depressions-Inventar ($BDI \geq 24$) und der Hamilton Depressionsskala ($HDRS \geq 24$). Die psychiatrische Diagnose wurde von den behandelnden Ärzten im Rahmen der psychiatrischen Aufnahmediagnostik gestellt. Alle Patienten waren Rechtshänder. Die Händigkeit wurde mit dem Edinburgh Handedness Inventory untersucht (Oldfield, 1971). Als Ausschlusskriterien für die Teilnahme an der Studie galten: (1) depressive Störungen infolge von neurologischen oder internistischen Erkrankungen, (2) Alkoholabhängigkeit und andere Substanzabhängigkeiten, (3) eine zusätzliche psychiatrische Diagnose (wenn diese das Krankheitsbild prägte), (4) dementielle Prozesse, (5) Vorgeschichte von neurologischen Erkrankungen, (6) unzureichende Deutschkenntnisse, (7) strukturelle Auffälligkeiten im kernspintomographischen Befund, (8) Einnahme von Antidepressiva oder Benzodiazepinen, (9) Einnahme

von Medikamenten mit potenziell zentral wirksamen Nebenwirkungen (z.B. β -Blocker), (10) Herzschrittmacher oder metallische Implantate.

3.1.2 Probandenstichprobe

Die Stichprobe umfasste 30 gesunde Kontrollpersonen, die mittels Inseraten rekrutiert wurden. Ein Proband musste aufgrund struktureller Auffälligkeiten im kernspintomographischen Befund aus der Stichprobe ausgeschlossen werden. Die verbleibende Stichprobe setzte sich aus 21 Frauen (72%) und 8 Männern (28%) im Alter von 35.32 ± 7.26 Jahren (Altersbereich 27 bis 56 Jahre) zusammen. Alle Probanden waren Rechtshänder. Als Ausschlusskriterien für die Teilnahme an der Studie galten neben den für die Patientengruppe aufgeführten Kriterien das (1) Vorliegen einer depressiven Symptomatik, (2) psychiatrische Erkrankungen und (3) neurologische oder internistische Erkrankungen.

3.2 Versuchsplan

Entsprechend den Fragestellungen und Hypothesen wurden Daten mittels fMRI sowie auf der kognitiven und psychopathologischen Ebene erhoben. Die kognitive Ebene umfasste die Bereiche Aufmerksamkeit, Gedächtnis, exekutive Funktionen und Entscheidungsverhalten. Auf psychopathologischer Ebene wurde der Schweregrad der Depression evaluiert. Die Datenerhebung erfolgte mittels standardisierter neuropsychologischer Untersuchungsverfahren sowie durch psychiatrische Selbst- und Fremdbeurteilungsverfahren. Die Erhebung der Kontrollpersonendaten entsprach dem Vorgehen bei den Patienten. Für die Teilnahme an der Untersuchung erhielten die Kontrollpersonen eine Aufwandsentschädigung von 30 Franken/ Stunde. Die fMRI- Untersuchung wurde in Kooperation mit dem Institut für Biomedizinische Technik der ETH und Universität Zürich im Universitätsspital Zürich durchgeführt. Die neuropsychologischen Untersuchungen sowie die psychopathologischen Selbst- und Fremdbeurteilungen erfolgten jeweils einen Tag vor der fMRI- Untersuchung in der Psychiatrischen Universitätsklinik Zürich. Um tageszeitliche Einflüsse auf die erhobenen Parameter zu kontrollieren, wurden die fMRI- sowie die neuropsychologischen und psychopathologischen Untersuchungen jeweils zwischen 14 und 17 Uhr durchgeführt. Eine neuropsychologische Un-

tersuchung, mit ausreichend Pausen zwischen den Tests, dauerte im Schnitt 1.5 Stunden, wobei es aufgrund der unterschiedlichen Leistungsvoraussetzungen der Versuchspersonen erhebliche Unterschiede geben konnte. Die fMRI- Untersuchung dauerte ca. 1.5 Stunden.

Die Untersuchung der unmedizierten Patienten fand innerhalb eines Zeitfensters von 3- 5 Tagen nach Klinikeintritt bzw. nach einer mindestens einwöchigen wash-out- Phase aufgrund einer Medikamentenumstellung statt. Während dieser wash-out- Phase nahmen die Patienten keine Antidepressiva oder Benzodiazepine ein. Bei ausgeprägten Unruhe-, Erregungs- und Angstzuständen sowie Schlafstörungen während der wash-out- Phase wurden in Einzelfällen niederpote Neuroleptika verabreicht.

Wird im Folgenden von Versuchspersonen berichtet, bezieht sich diese Beschreibung sowohl auf Patienten als auch auf gesunde Probanden.

3.3 Operationalisierungen

3.3.1 Psychopathologie

Zur psychopathologischen Charakterisierung der Versuchspersonen wurden etablierte und standardisierte psychiatrische Erhebungsinstrumente eingesetzt.

3.3.1.1 Selbstbeurteilung

Das Beck-Depressions-Inventar (BDI) (Beck et al., 1961; Hautzinger et al., 1995) wurde entwickelt, um die verhaltensmäßige Manifestation der Depression bei Heranwachsenden und Erwachsenen zu erfassen und erlaubt die standardisierte Erfassung des Schweregrades einer depressiven Episode. Es beschreibt spezifische Einstellungen und Symptome depressiver Patienten durch 21 Gruppen von Aussagen, denen ein numerischer Wert von 0 bis 3 zugewiesen wird. Die Ziffer 3 stellt die maximale Ausprägung eines Symptoms dar. Die Aussagegruppen beziehen sich auf psychische (Selbstwertgefühl, Zukunftspläne) und somatische (Schlaf, Appetit, Sexualtrieb) Variablen. Die Beurteilung der Symptome bezieht sich auf die Woche vor der Befragung einschließlich des aktuellen Tages. Der Rohwert stellt

die Summe der maximalen Punkte dar. Es können maximal 63 Punkte erreicht werden. Wenn die Diagnosekriterien einer Depression erfüllt sind, sprechen Rohwerte von 12-18 für das Vorliegen einer leichtgradig ausgeprägten depressiven Symptomatik. Ab 19 Punkten wird von einer klinisch relevanten Ausprägung ausgegangen. Das BDI dient nicht zur Diagnose einer depressiven Symptomatik, sondern soll den Schweregrad der Ausprägung bei bestehendem Verdacht auf eine depressive Symptomatik angeben. Die Bearbeitung des BDI nimmt ca. 5- 10 min in Anspruch.

3.3.1.2 Fremdbeurteilung

Die Hamilton Depressionsskala (Hamilton Depression Rating Scale, HDRS) (Hamilton, 1960) ist ein Fremdbeurteilungsverfahren für die Erfassung des Schwere- und Veränderungsgrades der Depression sowie des Wiederauftretens der Symptome. Die Gesamtskala setzt sich aus 21 Items zusammen, die jeweils auf mehrstufigen Categorieskalen (verbale Beschreibungen, die die Intensität der Symptomatik abbilden) bewertet werden. Die Gewichtungen der Aussagen werden zu einem Summenwert der depressiven Symptomschwere addiert. Die Symptomatik wird in einem halbstrukturierten ca. 20- minütigen Interview mit dem Patienten erfasst. Als zeitlicher Bezugsrahmen gilt die letzte Woche vor dem Interview. Die Beurteilung des Schweregrades der Depression mittels der Hamilton Depressionsskala (HDRS) erfolgte durch klinisch und im Umgang mit operationalisierten und standardisierten Erhebungsinstrumenten erfahrene Ärzte oder Psychologen. Ratertrainings zur Gewinnung einer hinreichend hohen Interraterreliabilität fanden regelmässig unter Supervision eines erfahrenen Trainers statt.

3.3.2 Neuropsychologie

Die verwendeten neuropsychologischen Testverfahren und die Zuordnung zu den Funktionsbereichen sind in Tabelle 3.1 aufgeführt. Da eine eindeutige Trennung der kognitiven Funktionsbereiche konzeptuell und experimentell schwer möglich ist, stellt die Zuordnung dieser Testverfahren zu den einzelnen Funktionsbereichen eine Vereinfachung dar, die aus Gründen der Übersichtlichkeit gewählt wurde.

Tabelle 3.1. Übersicht über die neuropsychologischen Testverfahren

Test/ Bereich	Funktion
Aufmerksamkeit	
Rapid Visual Information Processing (CANTAB)	Daueraufmerksamkeit
Lernen und Gedächtnis	
Paired Associates Learning (CANTAB)	visuell- räumliche Lern- und Merkfähigkeit
Pattern Recognition Memory (CANTAB)	visuelle Lern- und Merkfähigkeit
Spatial Working Memory (CANTAB)	visuell- räumliches Arbeitsgedächtnis
Rapid Visual Information Processing (CANTAB)	Arbeitsgedächtnis
Exekutive Funktionen	
ID/ ED Shift (CANTAB)	Wechsel des Aufmerksamkeitsfokus
Spatial Working Memory (CANTAB)	Strategienbildung und -nutzung
Iowa Gambling Task (IGT)	Entscheidungsverhalten
Intellektuelle Fähigkeiten	
Mehrfachwahl- Wortschatz- Intelligenztest (MWT- B)	bildungsabhängige verbale Intelligenz

Anmerkungen. CANTAB = Cambridge Automated Neuropsychological Testing Battery.

3.3.2.1 Mehrfachwahl- Wortschatz- Intelligenztest (MWT- B)

Der Mehrfachwahl- Wortschatz- Test (MWT- B, Lehl, 1995) untersucht die bildungs- und kulturabhängige verbale Intelligenz, indem der verfügbare Wortschatz erfasst wird und beinhaltet Wortzeilen, in denen ein umgangs-, bildungs- oder wissenschaftssprachlich bekanntes Wort unter vier sinnlose Wörter gestellt wurde. Den Versuchspersonen wird die Aufgabe gestellt, die „richtigen“ Wörter herauszufinden. Die Wortzeilen werden zunehmend schwieriger. Die erfolgreiche Bearbeitung des MWT- B erfordert die Fähigkeit, Bekanntes wiederzuerkennen und Bekanntes von Unbekanntem zu unterscheiden. Die Anforderungen an die flüssige Intelligenz bzw. aktuelle geistige Funktionstüchtigkeit sind verhältnismässig gering. Für jede Zeile, in der das richtige Wort angestrichen wurde, wird ein Punkt gegeben. Zeilen mit mehr als einem durchgestrichenen Wort werden nicht gewertet. Die Gesamtpunktzahl liegt in einem Bereich von 0 bis 37.

3.3.2.2 Cambridge Neuropsychological Testing Automated Battery (CANTAB)

Die CANTAB (Robbins et al., 1994) ist eine computergestützte neuropsychologische Testbatterie, die aus 13 Tests zur Untersuchung motorischer Fähigkeiten, vi-

sueller Aufmerksamkeit, exekutiver Funktionen und Gedächtnis besteht. Die eingesetzten Stimuli sind nonverbal und bestehen aus geometrischen Formen oder einfachen Mustern, so dass ausreichende Sprachkenntnisse lediglich für das Instruktionsverständnis notwendig sind. Die Versuchspersonen geben ihre Antworten über einen Touchscreen bzw. eine Taste ein. Die 5 Untertests der CANTAB, die im Rahmen der Untersuchung eingesetzt wurden, werden nachfolgend beschrieben.

ID/ ED Shift (IED): Dieser Test untersucht die Fähigkeit, sowohl spezifische Aspekte mehrdimensionaler Stimuli zu beachten, als auch, falls erforderlich, den Aufmerksamkeitsfokus zu verlagern. Als Dimension wird eine Kategorie von Stimuli definiert, die die gleichen Eigenschaften aufweisen (z.B. Farbe oder Form). Es werden 2 Dimensionen verwandt: farbige Muster und weiße Linien. Auf dem Bildschirm werden 4 Rechtecke gezeigt, von denen jeweils 2 die Teststimuli enthalten.

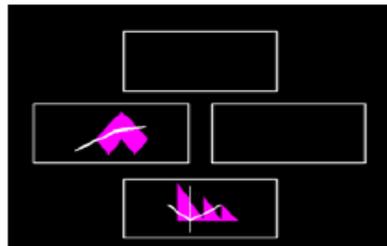


Abbildung 3.1. Teststimuli des ID/ ED Shift (IED).

Die Teststimuli befinden sich in jedem Durchgang in einem anderen der 4 Rechtecke und bestehen zunächst nur aus einer der Dimensionen, später aus beiden. Die Versuchspersonen werden instruiert, dass einer der Stimuli korrekt, der andere falsch ist und ihre Aufgabe darin besteht, den korrekten Stimulus auszuwählen. Für die Auswahl gibt es eine Regel, die, obwohl anfangs nur geraten werden kann, durch die Rückmeldung (die Worte „*correct*“ oder „*wrong*“ erscheinen auf dem Bildschirm) auf ihre Auswahl abgeleitet werden kann. Die Auswahlregel kann sich Testverlauf ändern. Nachdem eine Versuchspersonen 6 aufeinanderfolgende richtige Antworten gegeben hat, ändert sich die Regel. Die Regelveränderungen sind zunächst intradimensional (farbige Muster sind die einzig relevante Dimension),

später extradimensional (weiße Linien sind die einzig relevante Dimension). Die Aufgabe besteht aus 9 Phasen:

- (1)** Einfache Diskrimination (*Simple Discrimination, SD*): Unterscheidung zwischen 2 Mustern (1 und 2). Die Versuchsperson muss lernen, sich für Muster 1 zu entscheiden.
- (2)** Einfache Umkehr (*Simple Reversal, SR*): Präsentation derselben 2 Muster bei umgekehrter Kontingenz. Die Versuchsperson muss lernen, die Reaktion auf Muster 1 zu unterdrücken und sich stattdessen für Muster 2 entscheiden.
- (3)** Diskrimination zusammengesetzter Muster (*Compound Discrimination, C-D*): Zusätzlich zu jedem Muster wird je eine unterschiedlich geformte weiße Linie dargeboten. Dieser Distraktor muss bei Aufrechterhaltung des Antwortverhaltens ignoriert werden. Die Kontingenzen bleiben unverändert. Die Versuchsperson soll sich weiterhin für Muster 2 entscheiden, ungeachtet der Tatsache, dass dieses gemeinsam mit einer Linie dargeboten wird.
- (4)** Diskrimination zusammengesetzter, überlagerter Muster (*Compound Discrimination superimposed, CD*): Die weißen Linien überlagern die Muster bei unveränderten Kontingenzen (Versuchsperson soll sich für Muster 2 entscheiden).
- (5)** Umkehr bei zusammengesetzten, überlagerten Mustern (*Compound Reversal, CR*): Bei umgekehrten Kontingenzen werden die gleichen Muster mit den überlagerten weißen Linien präsentiert. Die Versuchsperson muss ihr Antwortverhalten verändern und sich für Muster 1 entscheiden.
- (6)** Intra- dimensionale Verschiebung (*Intra- dimensional shift, IDS*): Es werden neue Muster (3 und 4) und Linien (3 und 4) dargeboten, die eine Verschiebung des Aufmerksamkeitsfokus innerhalb der bisher verstärkten Wahrnehmungsdimension erforderlich machen. Die Versuchsperson muss lernen, sich für Muster 3 zu entscheiden, wobei gleichgültig ist, ob dieses mit Linie 3 oder 4 kombiniert ist.
- (7)** Intra- dimensionale Umkehr (*Intra- dimensional reversal, IDR*): Präsentation derselben Muster und Linien bei umgekehrter Kontingenz. Die Versuchsperson muss lernen, die Reaktion auf Muster 3 zu unterdrücken und sich stattdessen für Muster 4 entscheiden.
- (8)** Extra- dimensionale Verschiebung (*Extra-dimensional shift, EDS*): Es werden neue Muster (4 und 5) und Linien (4 und 5) dargeboten. Die Aufmerksamkeit muss

auf die ursprünglich irrelevante Stimulusdimension (weiße Linien) verlagert werden. Die Versuchsperson muss lernen, ihre Aufmerksamkeit von den Mustern auf die Linien zu verschieben und Linie 5 auswählen, gleichgültig, ob sie mit Muster 5 oder 6 dargeboten wird.

(9) Extra- dimensionale Umkehr (*Extra-dimensional reversal, EDR*): Präsentation derselben Muster und Linien bei umgekehrter Kontingenz. Die Versuchsperson muss lernen, die Reaktion auf Linie 5 zu unterdrücken und sich stattdessen für Linie 6 entscheiden.

Der Test wird automatisch beendet, sollte die Versuchsperson nach 50 Durchgängen nicht zu 6 aufeinanderfolgenden richtigen Antworten in der Lage gewesen sein. Für die Testphasen, die aufgrund des Abbruchs nicht mehr durchgeführt werden konnten, wird die maximale Fehleranzahl (25) aufgezeichnet. Es werden folgende Indikatoren der Testleistung aufgezeichnet: die Testphase, die erreicht wurde; die Gesamtzahl der Durchgänge; die Gesamtzahl der Fehler; die Anzahl der Durchgänge, die bis zum Erreichen einer Testphase benötigt wurde; die Fehleranzahl pro Testphase.

Paired Associates Learning (PAL): Dieser Test untersucht visuell- räumliche Gedächtnisleistungen. Die Aufgabe der Versuchsperson besteht darin, sich Muster, die mit verschiedenen Positionen auf dem Bildschirm assoziiert sind, einzuprägen, und während der Testphase bei Präsentation eines Musters die entsprechende Position anzuzeigen.

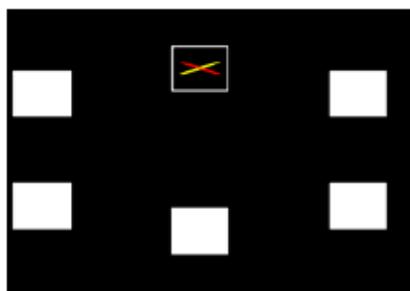


Abbildung 3.2. Teststimuli der Paired Associates Learning (PAL)- Aufgabe.

Wenn eine Versuchsperson 2 Durchgänge mit jeweils einem Muster erfolgreich bewältigt hat (Phase 1 und 2), wird die Anzahl der Muster erhöht. Zunächst wer-

den 2 Durchgänge mit je 2 Mustern (Phase 3 und 4), dann 2 Durchgänge mit je 3 Mustern (Phase 5 und 6) und schließlich je 1 Durchgang mit 6 und 8 Mustern präsentiert (Phase 7 und 8). Sollte die Position eines Musters nicht richtig erinnert werden, werden sämtliche Muster der entsprechenden Testphase bis zu 10 Mal wiederholt. Werden auch nach der 10. Präsentation nicht alle Positionen der Muster richtig erinnert, wird die Aufgabe automatisch beendet. Der Test untersucht 2 Aspekte der Fähigkeit, visuell- räumliche Assoziationen zu bilden. Zum einen wird die Anzahl der Muster, deren Position nach der ersten Präsentation eines Durchgangs richtig erinnert werden konnte, als Indikator für die Merkfähigkeit betrachtet. Die Anzahl der Präsentationen eines Durchgangs, die notwendig waren, bis die Versuchsperson die gezeigten Muster mit den richtigen Positionen assoziierte, wird als Indikator der Lernfähigkeit angesehen. Es werden die folgenden Parameter aufgezeichnet: die erreichte Testphase; die Anzahl der Präsentationen, die benötigt wurden, um alle Muster in den Testphasen korrekt zu lokalisieren (Maximum= 10 pro Testphase; bei vorzeitigem Testabbruch wird der Maximalwert für alle nicht durchgeführten Phasen aufgezeichnet); die Gesamtzahl der Fehler über alle Testphasen (bei vorzeitigem Testabbruch wird ein korrigierter Fehlerwert berechnet); der „*first trial memory score*“, der der Gesamtzahl der Muster entspricht, die über alle Testphasen nach der ersten Präsentation richtig erinnert wurden (Bereich= 0- 26)

Pattern Recognition Memory (PRM): Dieser Test untersucht die visuelle Merkfähigkeit nach der Wiedererkennungsmethode. Den Versuchspersonen wird eine Folge von abstrakten, schwer verbalisierbaren Mustern präsentiert. In der 5 sec später folgenden Testphase muss zwischen dem gesehenen und einem neuen Muster unterschieden werden.



Abbildung 3.3. Teststimuli der Pattern Recognition Memory (PRM)- Aufgabe.

Auf dem Bildschirm erscheint eine Rückmeldung darüber, ob das richtige Muster gewählt wurde. Die Muster werden in umgekehrter Reihenfolge präsentiert, so dass die zuletzt gesehenen Muster zuerst gezeigt werden. Es werden 2 Durchgänge mit je 12 Mustern durchgeführt. Der Testwert der Versuchsperson (Maximum= 24) wird als Anzahl richtiger Antworten angegeben. Zudem wird die durchschnittliche Zeit in Millisekunden (ms), die eine Versuchsperson für die richtige Antwort benötigte, aufgezeichnet.

Rapid Visual Information Processing (RVIP): Untersucht wird die Fähigkeit zur längerfristigen Aufrechterhaltung der Aufmerksamkeit bei hoher Reizfrequenz. Die Aufgabe beinhaltet zudem eine Anforderung an das Arbeitsgedächtnis. Auf dem Bildschirm erscheint ein weißes Viereck, in dem in einer pseudorandomisierten Reihenfolge Zahlen von 2 bis 9 gezeigt werden (100 Zahlen/ min). Die Aufgabe der Versuchsperson besteht darin, auf jeweils definierte Folgen von 3 Zahlen mit einem Tastendruck zu reagieren, sobald die letzte Zahl einer Folge auf dem Bildschirm erscheint. Da sich die Versuchsperson 2 Zahlen merken muss, um die dritte Zahl als der Sequenz zugehörig oder nicht zugehörig beurteilen zu können, beinhaltet die Aufgabe auch Leistungen des Arbeitsgedächtnisses.



Abbildung 3.4. Teststimuli der Rapid Visual Information Processing (RVIP)- Aufgabe.

Die Versuchspersonen müssen insgesamt auf 3 definierte Zahlenfolgen, die während des gesamten Tests auf dem Bildschirm zu sehen sind, mit Tastendruck reagieren. Zu Beginn der Aufgabe (zweiminütige Trainingsphase) werden die Versuchspersonen durch farbige Markierungen (Cues) darauf hingewiesen, wann sie reagieren sollten und erhalten nach jedem Tastendruck eine Rückmeldung, ob

ihre Reaktion richtig oder falsch war. Im Verlauf der Trainingsphase werden sowohl die Cues als auch die Rückmeldungen allmählich ausgeblendet. Die eigentliche Testphase dauert 4 Minuten. Es werden die Gesamtzahl der richtigen Reaktionen, der falschen Reaktionen, der Auslassungen, die Gesamtzahl der Stimuli, auf die korrekterweise nicht reagiert wurde und die durchschnittliche Reaktionszeit in Millisekunden (ms) aufgezeichnet. Der Parameter $RVIP A'$ ist ein Indikator für die Fehlersensitivität (Bereich 0.00 bis 1.00) und gibt an, wie gut die Versuchsperson in der Lage ist, die definierten Zahlenfolgen zu detektieren.

Spatial Working Memory (SWM): Dieser Test untersucht visuelle Arbeitsgedächtnisleistungen und erfordert von den Versuchspersonen strategisches zielgerichtetes Arbeiten. Die Besonderheit der Aufgabe liegt in der Separierung mnestischer und strategischer Komponenten des Arbeitsgedächtnisses. Auf dem Bildschirm werden farbige Boxen präsentiert. Die Aufgabe besteht darin, in diesen Boxen blaue Quadrate zu finden und sie dazu zu verwenden, eine Säule am Bildschirmrand aufzufüllen. Innerhalb eines Suchdurchgangs muss die Versuchsperson die Boxen „öffnen“, bis sie in einer Box ein blaues Quadrat findet. Sie sollte nicht zu einer bereits überprüften leeren Box zurückkehren. Zudem muss sie sich die Boxen merken, in denen sie bereits ein blaues Quadrat gefunden hat und darf sie nicht nochmals zu öffnen. Für die erfolgreiche Bewältigung der Aufgabe sind also sowohl effiziente Suchstrategien als auch ungestörte Funktionen des Arbeitsgedächtnisses notwendig. Eine effiziente Strategie besteht in der Nutzung einer bestimmten Suchreihenfolge (z.B. indem die Suche immer mit derselben Box begonnen wird und sobald ein Quadrat in einer anderen Box gefunden wurde, wieder zur ersten Box zurückgekehrt und dort die nächste Suche begonnen wird). Die Farbe und Position der Boxen wird von Durchgang zu Durchgang variiert. Mit zunehmender Schwierigkeit erhöht sich die Anzahl der Boxen (3, 4, 6 und 8).

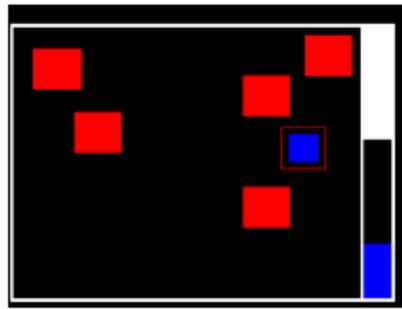


Abbildung 3.5. Teststimuli der Spatial Working Memory (SWM)- Aufgabe.

Der erhaltene Strategie- Score zeigt, wie gut die Versuchsperson in der Lage ist, ihre Suche so zu organisieren, dass der Gedächtnisaufwand minimiert wird. Ein hoher Strategie- Score (viele Suchsequenzen, die an verschiedenen Ausgangspunkten begonnen wurden) zeigt ein ineffizientes Suchverhalten, während ein niedriger Score (viele Suchsequenzen, die am gleichen Ausgangspunkt begonnen wurden) eine konsistente Strategienutzung reflektiert. Es gibt 2 mögliche Fehlertypen: die „*between-search errors*“ (Versuchsperson „öffnet“ innerhalb eines Suchdurchgangs nochmals eine Box, in der bereits ein Quadrat gefunden wurde) und „*within-search errors*“ (Versuchsperson „öffnet“ innerhalb eines Suchdurchgangs nochmals eine Box, die sich bereits als leer herausgestellt hat). Es wird sowohl die Gesamtzahl der Fehler als auch die Anzahl in den einzelnen Schwierigkeitsstufen (bei 4, 6 und 8 Boxen) angegeben.

Iowa Gambling Task (IGT)

Für die Untersuchung des Entscheidungsverhaltens wurde eine computerisierte Version der Gambling Task (Bechara et al., 1994) eingesetzt. Die Aufgabe simuliert sogenannte „*real life decisions*“, indem sie Bestrafung, Belohnung und Unsicherheit über die Konsequenzen einer Entscheidung beinhaltet. Auf dem Bildschirm werden 4 identische Kartenstapel präsentiert. Die Versuchspersonen werden instruiert, dass sie mit jedem Mausklick eine Karte von den Kartenstapeln auswählen sollen und anschließend eine Rückmeldung darüber erhalten, ob sie mit dieser Karte eine bestimmte Summe gewonnen oder verloren haben. Vor Spielbeginn erhalten sie einen virtuellen Kredit von EUR 2000 und werden informiert, dass das Ziel der Aufgabe in einer Maximierung dieser Summe besteht und

das es, obwohl Karten aller Stapel mit Verlusten einhergehen können, Stapel gibt, bei denen diese Verluste größer sind. Eine Gewinnmaximierung ist möglich, wenn keine Karten von diesen Stapeln gewählt werden. Die Versuchspersonen sollten also im Verlauf der Aufgabe herausfinden, wie sich die Gewinne und Verluste in den 4 Kartenstapeln unterscheiden.

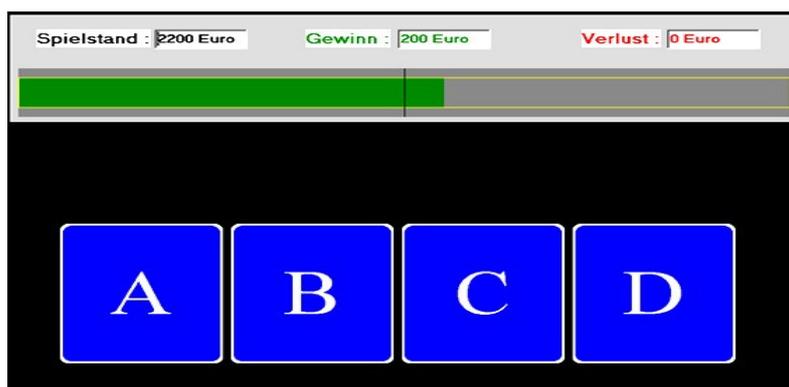


Abbildung 3.6. Teststimuli der Iowa Gambling Task (IGT).

Nach jedem Gewinn oder Verlust wird die entsprechende Veränderung des Guthabens auf dem Bildschirm präsentiert. Die Stapel A und B sind „nachteilig“. Obwohl der Gewinn bei Auswahl einer Karte von diesen Stapeln EUR 100 beträgt, sind die möglichen Verluste um ein Vielfaches höher (EUR 150- 1250), so dass die Bevorzugung dieser Stapel langfristig gesehen zu großen Einbussen führt. Die Stapel C und D sind „vorteilhaft“. Obwohl die Gewinne nur EUR 50 betragen, sind auch die Verluste deutlich geringer (EUR 25- 250), so dass die Bevorzugung dieser Stapel langfristig zu einer Gewinnmaximierung führt. Die Versuchspersonen wissen nicht, wann eine Bestrafung eintritt, kennen nicht den Nettogewinn und -verlust, der mit den verschiedenen Stapeln verbunden ist und wissen nicht, wie viele Karten sie wählen müssen, bevor die Aufgabe beendet ist. Um die Strategie der Versuchsperson abzubilden, wird ein Gesamtwert aus der Differenz der Anzahl „nachteiliger“ (A und B) und „vorteilhafter“ (C und D) Karten berechnet. Zudem wird die Gesamtzahl von 100 gewählten Karten in Blöcke von je 25 Karten aufgeteilt. Der Vergleich der Anzahl „nachteiliger“ (A und B) und „vorteilhafter“ (C und D) Karten im ersten und letzten Block soll den Lerneffekt abbilden. Die durchschnittliche Zeit in

Millisekunden (ms), die eine Versuchsperson für eine Entscheidung benötigte, wird aufgezeichnet.

3.3.3 fMRI- Untersuchung

3.3.3.1 Untersuchungssetting

Die Untersuchung wurde an einem mit einer achtkanaligen Philips SENSE Kopfspule ausgestatteten Philips Intera 3.0 T MR- System am Universitätsspital Zürich durchgeführt. Für die funktionelle Bildgebung wurde eine T2*- gewichtete single-shot Echoplanar- Sequenz (SENSE-sshEPI, Pruessmann et al., 1999) genutzt. Die SENSE (SENSitivity Encoding)- Technik erhöht durch die gleichzeitige Erfassung der MR- Signale, die von den Spulenelementen empfangen werden, die Geschwindigkeit der Bilddatenerfassung um ein Vielfaches und liefert die Aufnahmegeschwindigkeit, die zur Beseitigung der bei 3.0 T auftretenden erhöhten magnetischen Suszeptibilität erforderlich ist. Für die Messung wurden folgende Parameter genutzt: TE = 35 ms, TR = 3000 ms ($\theta = 82^\circ$), FOV = 220 mm, matrix = 80x80 rekonstruiert auf 128 x128, voxel size: 2.75 x 2.75 x 4 mm³, SENSE acceleration factor R = 2.0. Es wurden 32 parallel zur interkommissuralen Ebene (anteriore-posteriore Commissur, AC- PC- Linie) liegende axiale Schichten in abwechselnder Folge (1 bis 31 in Zweierschritten, 2 bis 32 in Zweierschritten, von unten nach oben) aufgenommen. Nach der funktionellen Messung wurde ein T1-gewichteter anatomischer 3D- Scan mit 180 Schichten und den folgenden Parametern gemessen: FOV = 220 mm, matrix = 224 x 224 rekonstruiert auf 256 x 256, voxel size = 0.98 x 0.98 x 1.5 mm³.

Der zur Darbietung des Stimulusmaterials eingesetzte Projektor (Laser-Projektionssystem mit Spezialobjektiv) befand sich im Kontrollraum und projizierte die Stimuli auf eine direkt am Fußende der Patientenliege positionierte Leinwand. Die Versuchsperson konnte im MR- Tunnel liegend die Stimuli über einen an der Kopfspule befestigten Spiegel betrachten. Mittels einer MRI- tauglichen Tastatur (Spezialanfertigung) konnte das Stimulusmaterial beurteilt werden. Für die Stimuluspräsentation wurde eine am Universitätsspital Zürich entwickelte Software verwendet (SCOPE V2.5.4 Display Program, Max R. Duersteler, Universitätsspital Zürich). Der Fortlauf des Experimentes wurde durch SCOPE V2.5.4 an das MR- Trig-

gersignal angepasst, wodurch ein synchroner Ablauf zwischen Paradigma und MR- Aufnahmen gewährleistet war.

3.3.3.2 Messung

Zu Beginn der Untersuchung wurde eine T_1 -gewichtete sogenannte Survey- Messung (20 sec) aufgenommen, die Informationen über die Position der Versuchsperson im Tomographen und eine Darstellung des Gehirns in allen 3 Richtungen lieferte (xyz- Richtung). Eine SENSE- Referenz- Messung (~ 1 min) diente der Kalibrierung der einzelnen Spulenelemente der Kopfspule. Die Schichtenplanung wurde anhand des Sagittalschnitts der Survey- Messung durchgeführt. Parallel zur AC- PC- Linie wurden 32 Schichten á 4 mm erstellt. Schließlich wurde eine Probemessung (~ 10 sec) durchgeführt, um die Qualität der EPI- Messung zu gewährleisten und Artefakte auszuschließen.

Die Untersuchung war in 6 Messdurchgänge (Blöcke) aufgeteilt, die jeweils ca. 8 min in Anspruch nahmen. Die ersten drei Aufnahmen eines jeden Blocks wurden aufgrund der T_1 - Sättigung verworfen (dabei keine Stimuluspräsentation). Insgesamt wurden 1020 Aufnahmen (Volumen) aufgenommen. Nach jedem Block wurde eine kurze Pause eingelegt und das Befinden der Versuchsperson erfragt. Nach Beendigung des letzten Blockes wurde eine dreidimensionale anatomische Aufnahme (T_1 - Bild) erstellt.

3.3.3.3 fMRI Paradigma

Den Versuchspersonen wurden Bilder aus dem International Affective Picture System (IAPS, Lang et al., 1999) präsentiert. Das IAPS ist ein standardisiertes visuelles System zur Emotionsinduktion, das aus einer Anzahl von Farbfotografien besteht. Jedes Bild kann anhand der Dimensionen Valenz (positiv/ negativ), Intensität (ruhig/ erregt) und Dominanz (kontrollierend/ dominiert) beurteilt werden. Die im Rahmen des Paradigmas präsentierten Bilder stellten positive (z.B. lächelndes Baby; IAPS- Normwerte 7.32 ± 2.06) oder negative (z.B. Gesicht, das Angst ausdrückt; IAPS- Normwerte 2.24 ± 2.67) Emotionen dar. Die Anzahl der positiven und negativen Bilder war annähernd gleich. Die Untersuchung beinhaltete 2 Hauptbedingungen, die kognitiv unterschiedlich stark gewichtet waren:

- die *Emotionale Beurteilung* eines Bildes als positiv oder negativ
- die passive *Emotionale Wahrnehmung* eines Bildes

Die in den Versuchsbedingungen präsentierten Bilder entsprachen einander hinsichtlich der Dimensionen Valenz, Intensität und Dominanz sowie hinsichtlich der dargestellten Bildinhalte. Die IAPS- Bilder wurden für jeweils 4 Sekunden präsentiert.

In der Versuchsbedingung *Emotionale Beurteilung* enthielten die Bilder die Buchstaben „P/N“ und sollten hinsichtlich ihrer Valenz beurteilt werden. Bei der Beurteilung musste mit dem rechten Daumen eine Taste für „positiv“ und mit dem linken Daumen eine Taste für „negativ“ gedrückt werden. Die Reaktionszeiten (vom Erscheinen des Bildes bis zum Tastendruck) und die Beurteilungen (positiv/ negativ) wurden aufgezeichnet.

In der Versuchsbedingung *Emotionale Wahrnehmung* enthielten die Bilder die Buchstaben „A/A“ und sollten passiv betrachtet werden. Es sollte keine Beurteilung hinsichtlich ihrer Valenz abgegeben werden. Ein jeweils willkürlicher Tastendruck diente der Aufrechterhaltung der Aufmerksamkeit und der Kontrolle von Bewegungseffekten. Auch hier wurden die Reaktionszeiten (vom Erscheinen des Bildes bis zum Tastendruck) sowie die Reaktion (linker/ rechter Tastendruck) aufgezeichnet.

Die Reihenfolge der positiven und negativen Bilder und der Buchstaben A/A und P/N war zufällig. In der Hälfte der Versuchsdurchgänge wurden die Bilder nach einer *Baseline*- Bedingung (Fixationskreuz) und demzufolge ohne Erwartungsperiode präsentiert. In der anderen Hälfte der Versuchsdurchgänge wurden die Bilder nach einer *Erwartungsperiode*, deren Länge zwischen 8.0 und 11.5 Sekunden (8.0, 8.5, 9.0, 9.5, 10.0, 10.5, 11.0, 11.5 s) variierte, präsentiert. Die *Erwartungsperiode* wurde durch ein Fixationskreuz und einen Buchstaben angezeigt. Der Buchstabe „J“ wies die Versuchspersonen darauf hin, dass sie das folgende Bild bewerten sollten (*Emotionale Beurteilung*, Bild wird mit „P/N“ präsentiert). Der Buchstabe „E“ wies die Versuchspersonen darauf hin, dass sie das folgende Bild nur betrachten sollten, ohne eine Bewertung abgeben zu müssen (*Emotionale Wahrnehmung*, Bild wird mit „A/A“ präsentiert). Die *Erwartungsperiode* diente der

Kontrolle der *Emotionaler Beurteilung/ Emotionaler Wahrnehmung* vorangehenden gerichteten Aufmerksamkeit und lieferte keinen Hinweis auf die Valenz des nachfolgenden Bildes. Nach jeder Bildpräsentation wurde ein Fixationskreuz für einen zwischen 6.0- 8.0 Sekunden (6.0, 6.5, 7.0, 7.5, 8.0 s) variierenden Zeitraum präsentiert. Diese Bedingung sollte zum einen die emotionale Stimulation kontrastieren und zum anderen als experimentelle Baseline dienen, die einen Vergleich der Aktivierungen während der anderen Versuchsbedingungen mit der Hirnaktivität im Ruhezustand und somit eine Unterscheidung von Aktivierung und Deaktivierung ermöglicht. Die Dauer der *Baseline*- Bedingung wurde randomisiert variiert, um Erwartungseffekte und Aufmerksamkeitsvariationen auszugleichen. Die nicht- bildhaften Stimuli (Buchstaben, Fixationskreuz) waren vor einem schwarzen Hintergrund abgebildet und von gleicher Größe und Helligkeit.

Insgesamt wurden 158 Bilder (79 für *Emotionale Beurteilung* und 79 für *Emotionale Wahrnehmung*) in 6 Blöcken präsentiert. Die Reihenfolge der Blöcke wurde pseudorandomisiert, um Habituationseffekte auszugleichen. Die IAPS- Bilder und Versuchsbedingungen (*Emotionale Beurteilung*, *Emotionale Wahrnehmung*) wurden innerhalb und zwischen den Blöcken pseudorandomisiert dargeboten. Inklusive der *Erwartungsbedingungen* sowie der *Baseline* beinhaltete das Paradigma also 7 Bedingungen:

- (1) Erwartungsperiode „Emotionale Beurteilung“
- (2) Erwartungsperiode „Emotionale Wahrnehmung“
- (3) „Emotionale Beurteilung“ ohne Erwartungsperiode
- (4) „Emotionale Wahrnehmung“ ohne Erwartungsperiode
- (5) „Emotionale Beurteilung“ nach Erwartungsperiode
- (6) „Emotionale Wahrnehmung“ nach Erwartungsperiode
- (7) Baseline (Fixationskreuz)

Die Versuchsbedingungen des fMRI- Paradigmas sind in Abbildung 3.7 schematisch dargestellt.

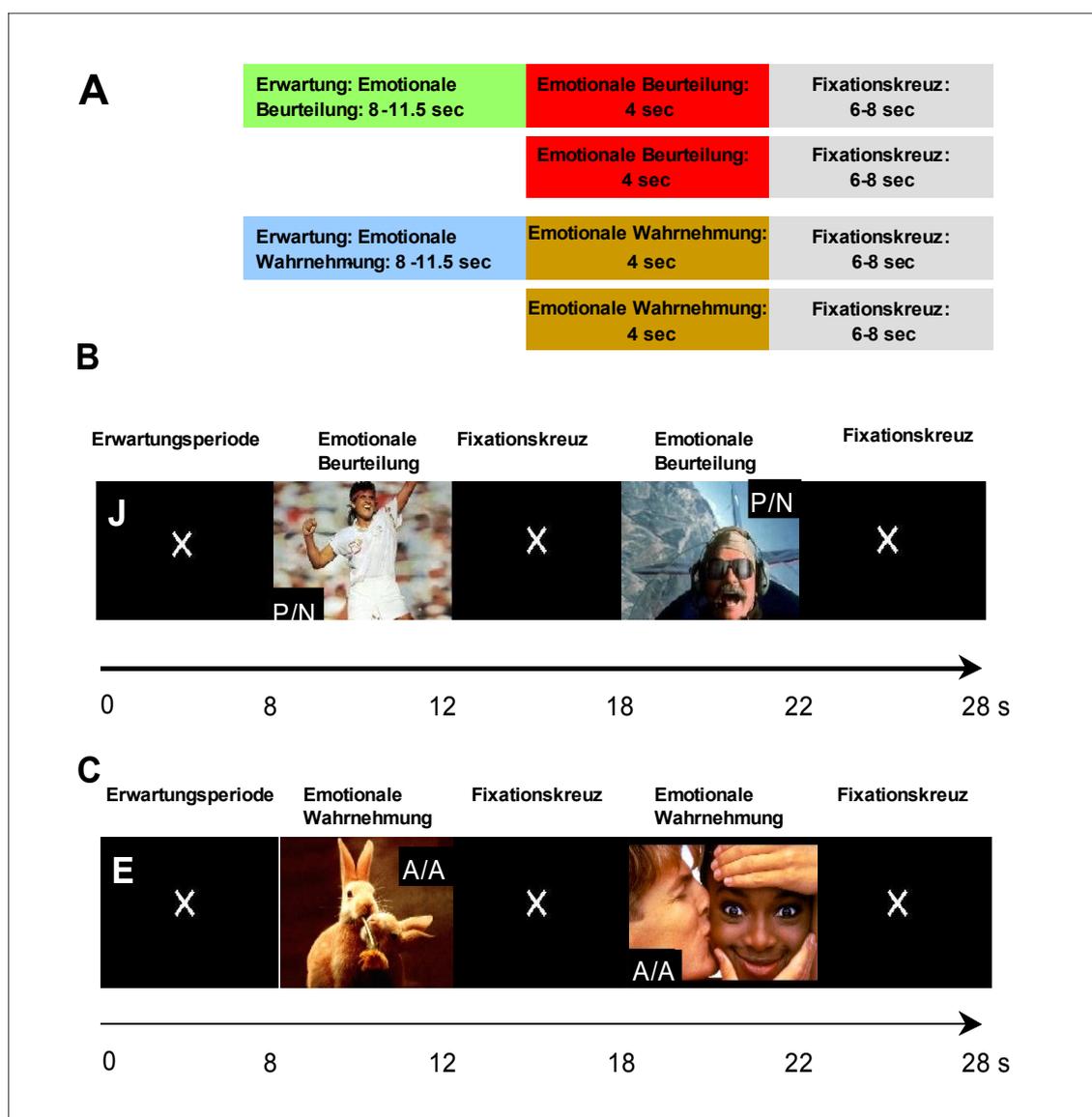


Abbildung 3.7. fMRI- Paradigma.

Anmerkung. Bild A: Versuchsbedingungen *Emotionale Beurteilung* und *Emotionale Wahrnehmung* jeweils mit und ohne vorangehende Erwartungsperiode; Bild B: zeitlicher Ablauf der Versuchsbedingung *Emotionale Beurteilung*; Bild C: zeitlicher Ablauf der Versuchsbedingung *Emotionale Wahrnehmung*.

3.4 Statistische Auswertung

3.4.1 Auswertung der neuropsychologischen und psychopathologischen Variablen

Die Wahl des statistischen Auswertungsverfahrens wurde auf Grundlage des Skalenniveaus der vorliegenden Daten getroffen. Einige der in dieser Studie vorgenommenen Klassifizierungen wie Geschlecht und soziodemographische Merkmale besitzen lediglich Nominal- oder Ordinalskalenniveau. Uneinigkeit bezüglich des Skalenniveaus besteht bei den Summenwerten psychiatrischer Skalen. Psychiatrische Erkrankungen sind jedoch durch viele Symptome gekennzeichnet, die in ihrer Summe die Schwere der Erkrankung bestimmen. In den Messinstrumenten zur Erhebung der Psychopathologie (BDI, HDRS) werden die Symptome in etwa gleichberechtigt abgebildet, so dass der Summenwert der Symptome als eine quasi-intervallskalierte Größe betrachtet werden kann. Auch die neuropsychologischen Testwerte können als quasi-intervallskaliert gelten, da sie allesamt entweder Zeiten oder die Anzahl von Ereignissen (z.B. richtige/ falsche Antworten) abbilden. Bei einer Verletzung der Voraussetzungen (Normalverteilung, Varianzhomogenität) kamen entsprechende nichtparametrische Verfahren zum Einsatz. Die im Ergebnisteil als signifikant dargestellten Ergebnisse und die angegebenen Signifikanzniveaus beziehen sich immer auf die jeweils konservativere Prüfung. Es kamen folgende interferenzstatistische Verfahren zur Anwendung: (1) t-Tests für abhängige und unabhängige Stichproben/ Mann-Whitney-U-Test/ Wilcoxon-Test; (2) univariate Varianzanalysen mit Messwiederholung; (3) χ^2 -Tests für 2*2-Kreuztabellen (bei Zellenbesetzungen mit einer Häufigkeit unter 5 Berechnung mit dem exakten Test nach Fisher); (4) Produkt-Momentkorrelationen nach Pearson/ Rangkorrelationen nach Spearman. Um Beeinträchtigungen in neuropsychologischen Funktionsbereichen zu operationalisieren, wurden die neuropsychologischen Testvariablen der Patientengruppe anhand der Mittelwerte und Standardabweichungen der Kontrollstichprobe in z-Werte transformiert ($z = (x - M) / SD$). Alle z-Werte wurden so gebildet, dass ein negativer z-Wert eine Leistungsabweichung unterhalb des Mittelwertes widerspiegelt. Variablen, die Reaktionszeiten, die Anzahl von Durchgängen oder Fehlerzahlen darstellen, wurden daher mit -1 multipli-

ziert, um eine einheitliche Bedeutung negativer z-Werte zu erreichen. Ein Ergebnis wurde als beeinträchtigt klassifiziert, wenn es mehr als eine Standardabweichung unter dem Mittelwert lag, also ein z-Wert von < -1.0 vorlag. Dieser Wert wurde einerseits gewählt, um nicht zu leichtfertig Leistungen als beeinträchtigt zu klassifizieren, andererseits, um nicht nur sehr schwere Störungen aufzudecken. Eine Abweichung von 1.0 Standardabweichungen vom Mittelwert entspricht einem Prozentrang von 16 und kann als klinische relevante Beeinträchtigung interpretiert werden (Spreen et. al., 1998). Um zu überprüfen, ob sich der relative Anteil beeinträchtigter Patienten signifikant vom erwarteten Anteil unterschied, wurden χ^2 -Tests (Anpassungstests) durchgeführt.

Die Auswertung erfolgte durch das Statistik- Programmpaket SPSS 11.0 (Statistical Package for the Social Sciences, SPSS Inc., Chicago, USA).

3.4.2 Auswertung der fMRI- Verhaltensdaten

Die Reaktionszeiten in Sekunden sowie die Korrektheitsparameter (positive bzw. negative Beurteilung des Bildes entsprechend IAPS- Manual) wurden für die Bedingung *Emotionale Beurteilung* für jede Versuchsperson ausgewertet. Die zur Kontrolle von Bewegungseffekten aufgezeichneten Reaktionszeiten der Bedingung *Emotionale Wahrnehmung* wurden ebenfalls ausgewertet. Bei einer Verletzung der Voraussetzungen (Normalverteilung, Varianzhomogenität) kamen wiederum entsprechende nichtparametrische Verfahren zum Einsatz, so dass sich die im Ergebnisteil als signifikant dargestellten Ergebnisse und die angegebenen Signifikanzniveaus immer auf die jeweils konservativere Prüfung beziehen. Es kamen folgende interferenzstatistische Verfahren zur Anwendung: (1) t-Tests für unabhängige Stichproben/ Mann- Whitney- U- Test; (2) χ^2 - Tests für 2*2- Kreuztabellen (bei Zellenbesetzungen mit einer Häufigkeit unter 5 Berechnung mit dem exakten Test nach Fisher); (3) Mehr- Weg- Varianzanalyse. Die Auswertung erfolgte durch das Statistik- Programmpaket SPSS 11.0.

3.4.3 Auswertung der fMRI- Daten

Nach der Messung wurden die Daten in das ANALYZE- Format umgewandelt. Für die Auswertung der fMRI- Daten wurden die Programme (1) Statistical Parametric

Mapping (SPM2; Wellcome Department of Cognitive Neurology, Institute of Neurology, University College London, UK; <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>), (2) MATLAB 6.5.1 (The Mathworks Inc., Natick, MA, USA) und (3) Marsbar (<http://www.sourceforge.net/projects/marsbar>) verwendet. Die bei der Analyse von fMRI- Daten durchgeführten Verarbeitungsschritte wurden bereits ausführlich im Abschnitt 1.4.2.2 dargestellt. Zunächst wurde eine Vorverarbeitung durchgeführt, die die folgenden Schritte beinhaltet:

- (1) Bei der Aufnahme des fMRI- Datensatzes wurde eine Akquisitionsreihenfolge gewählt, in der von inferior zuerst alle ungeraden (1- 31) dann alle geraden (2- 32) Schichten gemessen wurden. Es wurde eine zeitliche Korrektur der Schichtakquisition (*slice timing correction*) durchgeführt, um den Effekt unterschiedlicher Akquisitionszeiten des BOLD- Signals auszugleichen. Als Referenzschicht wurde die mittlere Schicht (Schicht 16) festgelegt.
- (2) Mit dem ersten Bild der Versuchsserie wurde für jede Versuchsperson ein Referenzbild bestimmt, das als Grundlage der Bewegungskorrektur (*realignment*) diente. Diejenigen Bildinhalte, die sich gegenüber dem Referenzbild aus ihrer ursprünglichen Position (128 x 128- Bildmatrix) bewegt hatten, wurden durch Translation und Rotation mit dem Referenzbild mittels eines mathematischen Optimierungsverfahrens zur Deckung gebracht. Resultierten im Rahmen der Bewegungskorrektur zu große Verschiebungen der Bewegungsparameter (über 3 mm in den 3 Raumachsen bzw. 3° Rotation um diese Achsen), wurden die entsprechenden Versuchsblöcke von der Analyse ausgeschlossen, da ansonsten die Möglichkeit besteht, dass gefundene Aktivierungen auf die nicht korrigierbaren Bewegungen zurückgeführt werden können.
- (3) Im Rahmen der räumlichen Normalisierung (*stereotactic normalisation*) erfolgte eine Transformation der Bilddaten, d.h. die Angleichung von Bildstrukturen an die anatomisch korrespondierenden Strukturen eines Standardraums (Talairach & Tournoux, 1988, 1993; Brett et al., 2001). SPM2 verwendet hierfür das sog. MNI (Montreal Neurological Institute)- Template Die Daten wurden mit einer Auflösung von 2*2*2 mm auf das EPI- Standardtemplate normalisiert.
- (4) Die räumliche Glättung (*spatial smoothing*) zur Verringerung der Varianz aufgrund funktioneller wie anatomischer Unterschiede zwischen den Versuchspersonen

sonen sowie zur Verbesserung des Signal- Rausch-Verhältnisses wurde mit einem Gaussfilter von 8 mm durchgeführt (FWHM).

Die anatomischen Aufnahmen wurden nicht in die weiteren Analysen einbezogen. Nach der Vorverarbeitung wurden im Rahmen des Allgemeinen Linearen Modells (ALM) die Aktivierungsmuster für jede einzelne Versuchsperson getrennt berechnet. Für jede Versuchsperson wurde eine Designmatrix erstellt, in der die Abfolge der 7 Stimulusbedingungen kodiert wurde. Aus den Realignment- Daten (Translationen und Rotationen in jede Raumachsenrichtung) wurden 6 zusätzliche Regressoren als Kovariaten erzeugt, um verbliebene Bewegungsartefakte zu kontrollieren. Eine zeitliche Filterung von 128 s diente dem Ausschluss niederfrequenter Signalkomponenten. Die BOLD- Antwort auf die Stimulusbedingungen wurde als kanonische hämodynamische Antwortfunktion (hemodynamic response function, HRF) modelliert. Bei der statistischen Einzelanalyse (*first level- Analyse*) wurden für jede Versuchsperson Kontrast- Bilder für die Unterschiede zwischen den Bedingungen berechnet. Diese Kontrast- Bilder enthalten somit für jede Versuchsperson die statistische Information (Parameterschätzer), in welchen Arealen sich 2 Bedingungen signifikant voneinander unterscheiden. Bei der Berechnung der relevanten Kontraste wurden jeweils die Bedingungen *Emotionale Beurteilung ohne Erwartungsperiode* und *Emotionale Beurteilung nach Erwartungsperiode* sowie die Bedingungen *Emotionale Wahrnehmung ohne Erwartungsperiode* und *Emotionale Wahrnehmung nach Erwartungsperiode* zusammengefasst, so dass sich die folgenden Kontraste ergaben: (1) Emotionale Beurteilung vs. Baseline, (2) Emotionale Wahrnehmung vs. Baseline und (3) Emotionale Beurteilung vs. Emotionale Wahrnehmung. Die Analyse die *Erwartungsbedingungen* war für die vorliegende Arbeit nicht relevant. Die in der Einzelauswertung gewonnenen Kontrastdarstellungen (*.con- images*) wurden im Rahmen der Gruppenauswertung (*second level- Analyse*) verwendet. Dabei wurden individuell unterschiedliche, Kontrast (Bedingungs) -spezifische funktionelle Effekte in einem t- Test auf ihre Populationssignifikanz untersucht. Für die Auswertung der jeweiligen Gruppe wurde eine t-Test-Analyse für mehrere Subjekte (*one sample t- test*), für den Vergleich zwischen den Gruppen ein *two sample t- test* verwendet. Wenn nicht anders angegeben, beziehen sich die dargestellten Kontraste der Gruppenanalysen auf p- Werte < 0.001

(FDR- korrigiert, min. Clustergrösse 10 Voxel). Für die Gruppenvergleiche wurde eine Schwelle von $p < 0.001$ (unkorrigiert, min. Clustergrösse 5 Voxel) gewählt. Die anatomische Auswertung der resultierenden Maxima erfolgte im Vergleich mit den Referenzwerten aus dem stereotaktischen Atlas von Talairach und Tournoux (Talairach und Tournoux, 1988, 1993). Mittels des Talairach Demon Client 2.0 (<http://ric.uthscsa.edu/resources>) konnten die Koordinaten der Peakvoxel den anatomischen Arealen im Gehirn zugeordnet werden.

In den *Regions of interest* (ROI)- Analysen wurden Signalintensitäten innerhalb einer ROI über multiple Voxel gemittelt, wodurch die statistische Power und das Signal- zu- Rausch- Verhältnis erhöht wird (Maccotta et al., 2004). Es wurden vier dreidimensionale funktionelle ROIs im präfrontalen Cortex definiert und hinsichtlich ihrer hämodynamischen Charakteristik analysiert. Grundlage für die Bestimmung der Lage der ROIs waren die o.g. Kontraste. Die Voxel, die in lateralen und medialen Regionen des präfrontalen Cortex lagen und im Gruppenvergleich Veränderungen der neuronalen Aktivität zeigten ($p < 0.001$ unkorrigiert, min. Clustergrösse 5 Voxel) wurden als spherische ROI mit einem Radius von 10 mm definiert. Das Zentrum der ROI stellte jeweils der Peakvoxel der betreffenden Region mit den folgenden Koordinaten dar: linker dorsolateraler präfrontaler Cortex (-42, 10, 30), rechter dorsolateraler präfrontaler Cortex (48, 28, 0), ventromedialer präfrontaler Cortex (12, 52, -2) sowie anteriores Cingulum (10, 38, 12). Die Signalintensität innerhalb einer ROI (Signaländerung in %) für die verschiedenen Versuchsbedingungen wurde für jede einzelne Versuchsperson bestimmt, pro Bedingung über die Versuchspersonen gemittelt und mittels t- Test zwischen den Bedingungen bzw. den Gruppen verglichen. Für die Definition der ROIs im stereotaktischen Raum und die Bestimmung der Signalintensität wurde das Programm *Marsbar* (<http://www.sourceforge.net/projects/marsbar>) verwendet. Der hämodynamische Signalverlauf in den ROIs wurde basierend auf dem „*Finite Impulse Response Model*“ (FIR), dass keine Annahmen über die Signaländerungen nach Stimuluspräsentation macht, geschätzt. Der Signalverlauf wurde für eine Zeitdauer von 24 Sekunden nach Stimuluspräsentation mit einer zeitlichen Auflösung von 1 TR (d.h. 3 sek) für jede Bedingung berechnet und über die Probanden gemittelt.

Zudem wurde eine Korrelationsanalyse durchgeführt (*simple regression*), indem die verschiedenen neuropsychologischen und psychopathologischen Parameter als Regressor in die Designmatrix der jeweiligen Gruppe eingingen. Für jeden Kontrast ergab sich so eine statistische t- Karte (SPM{T}) für die Korrelation der t- Werte mit den jeweiligen neuropsychologischen und psychopathologischen Parametern. Als Schwelle für eine signifikante Korrelation wurde ein p- Wert < 0.005 (unkorrigiert) und eine minimale Ausdehnung der Aktivierung von 10 Voxeln festgelegt. Mittels *Marsbar* (s.o.) wurde die Signalintensität der verschiedenen Versuchsbedingungen (Signaländerung in %) für die ROIs bestimmt, in denen sich signifikante Korrelationen zeigten. Diese Kennwerte für die Signalintensitätsveränderungen jeder Versuchsperson wurden dann mittels Produkt-Momentkorrelationen nach Pearson mit den entsprechenden individuellen neuropsychologischen und psychopathologischen Parametern korreliert.

4 Ergebnisse

4.1 Stichprobenbeschreibung

Tabelle 4.1 zeigt die soziodemographischen und klinischen Daten der Patienten- und Probandenstichprobe bei Einschluss in die Studie. Hinsichtlich des Alters, der Bildungsdauer und der Geschlechterverteilung zeigten sich keine signifikanten Unterschiede. Für die Patientenstichprobe entsprachen die durchschnittlichen Summenwerte der psychiatrischen Skalen einer schweren (BDI= 29.94; HDRS= 33.12) Ausprägung einer depressiven Episode. Die Gruppen unterscheiden sich hoch signifikant ($p = .00$) hinsichtlich der psychopathologischen Variablen. 3 der Patienten (15.6%) wurden zum Zeitpunkt der Untersuchungen mit niederpotenten Neuroleptika (25- 30 mg/ Tag) behandelt. Von den untersuchten Patienten hatten 3 (15.6%) niemals Antidepressiva eingenommen.

Tabelle 4.1. Soziodemographische und klinische Daten der Patienten- und Probandenstichprobe

	Probanden [N = 29, MW (SD)]	Patienten [N = 19, MW (SD)]	t/ χ^2	p
Alter	35.32 (7.26)	40.00 (9.89)	-1.84	0.07
Geschlecht (Männer/ Frauen, N (%))	8/ 21 (27.6/ 42.4)	8/ 11 (42.1/ 57.9)	1.08	0.35
Bildung (Jahre)	13.93 (2.82)	13.72 (4.70)	0.17	0.86
Alter bei Erkrankungsbeginn		35.4 (11.1)		
Erkrankungsdauer (Jahre)		6.6 (8.1)		
Anzahl der Episoden		1.8 (2.2)		
Dauer der aktuellen Episode (Wochen)		15.83 (16.24)		
Beck- Depression- Inventory (BDI; (Bereich))	3.86 (3.09; (0- 10))	29.94 (4.93; (24- 37))	-19.17	0.00**
Hamilton- Depression- Rating- Scale (HDRS; (Bereich))	3.69 (1.56; (0- 6))	33.12 (7.13; (24- 52))	-16.78	0.00**
Medikation: niederpotentes Neuroleptikum (<i>Levomepromazin, Chlorpromithixenhydrochlorid, Promazin</i>)		N = 3		
Dauer der medikamentenfreien Zeit (Antidepressiva/ Benzodiazepine)		9.12 (7.98)		

Anmerkungen. MW= Mittelwert; SD = Standardabweichung; t- Test für unabhängige Stichproben; Chi- Quadrat- Test (Fisher's exact); **: $p < 0.01$; *: $p < 0.05$ (zweiseitig).

Die Zusammenhänge zwischen den soziodemographischen Variablen in der Patientenstichprobe sind in Tabelle 4.2 dargestellt. In der Patientenstichprobe stand das *Alter bei Depressionsbeginn* in einem signifikanten Zusammenhang zum *Alter* ($p = .00$), der *Bildung* (geringere Anzahl an Ausbildungsjahren, $p = .00$) sowie der *Anzahl der Episoden* (höhere Anzahl von Episoden, $p = .04$). Die *Dauer der Depression* war signifikant mit dem *Geschlecht* (längere Depressionsdauer bei Frauen, $p = .02$) sowie der *Anzahl der Episoden* (höhere Anzahl von Episoden, $p = .00$) korreliert. Die *Anzahl der Episoden* wies einen signifikanten Zusammenhang mit dem *Geschlecht* (mehr Episoden bei Frauen, $p = .00$) sowie der *Dauer der aktuellen Episode* (längere Episodendauer, $p = .00$) auf. Es fanden sich keine signifikanten Korrelationen zwischen den soziodemographischen Variablen und dem *BDI-* oder *HDRS- Score*, der *Medikation* sowie der *Dauer der wash-out- Phase*.

Tabelle 4.2. Korrelation zwischen soziodemographischen und klinischen Variablen in der Patientenstichprobe (N = 19)

	Alter	Geschlecht	Bildung	Alter bei Depressionsbeginn	Dauer der Depression (Jahre)	Anzahl der Episoden
Alter bei Depressionsbeginn	0.72**	-0.19	-0.61**			
Dauer der Depression (Jahre)	0.30	0.56*	0.26	-0.45		
Anzahl der Episoden	0.05	0.64**	0.25	-0.47*	0.71**	
Dauer der aktuellen Episode	-0.26	-0.11	0.34	-0.32	0.12	0.61**

Anmerkungen. **: $p < 0.01$; *: $p < 0.05$ (zweiseitig).

In der Probandenstichprobe fand sich eine signifikante positive Korrelationen zwischen der *Bildung* (Anzahl an Ausbildungsjahren) und dem *BDI- Score* ($p = .01$)

4.2 Auswertung der neuropsychologischen Tests

Tabelle 4.3 zeigt die Ergebnisse der neuropsychologischen Tests.

Tabelle 4.3. Übersicht über die neuropsychologischen Testergebnisse der Probanden und Patienten

Test	Probanden (MW, SD)	Patienten (MW, SD)	t	p
Mehrfachwahl-Wortschatztest (MWT- B)	113.93 (13.66)	109.31 (13.44)	1.15	0.25
ID/ ED Shift (IED)				
erreichte Testphase	8.76 (0.64)	7.74 (1.66)	2.56	0.02*
Anzahl Durchgänge	88.37 (32.42)	131.53 (80.10)	-2.23	0.04*
Fehler	20.90 (17.29)	45.89 (43.77)	-2.37	0.03*
Paired Associates Learning (PAL)				
Memory Score	20.62 (3.90)	15.89 (4.67)	3.80	0.00**
erreichte Testphase	7.96 (0.18)	7.84 (0.37)	1.33	0.19
Fehler	12.65 (19.06)	26.31 (22.76)	-2.24	0.03*
Anzahl Durchgänge	11.86 (4.41)	16.47 (6.78)	-2.62	0.01*
Rapid Visual Information Processing (RVIP)				
Latenz (ms)	451.74 (115.62)	561.02 (200.57)	-2.39	0.04*
keine Reaktion/ korrekt	251.83 (13.34)	237.32 (27.01)	2.47	0.02*
Fehler	2.10 (3.94)	3.58 (6.17)	1.01	0.32
Richtige	18.62 (5.08)	14.79 (5.63)	2.44	0.02*
Auslassungen	8.45 (5.09)	12.21 (5.63)	-2.40	0.02*
RVIP A'	0.92 (0.05)	0.88 (0.06)	2.57	0.02*
Pattern Recognition Memory (PRM)				
Latenz (ms)	2033.92 (409.24)	2390 (592.57)	-2.46	0.03*
Richtige	21.69 (2.82)	18.94 (3.44)	3.02	0.00**
Spatial Working Memory (SWM)				
Strategie	33.17 (5.64)	35.26 (3.77)	-1.41	0.16
Fehler (Gesamt)	27.83 (24.40)	37.68 (21.46)	-1.43	0.16
Fehler (Between)	24.41 (21.92)	35.94 (21.46)	-1.79	0.08
Fehler (Within)	6.86 (10.26)	3.84 (3.67)	1.22	0.22
Iowa Gambling Task (IGT)				
Gesamt	11.93 (31.72)	5.95 (27.13)	0.68	0.50
Latenz (ms)	2864.88 (600.00)	3895.57 (1390.88)	-3.05	0.01**
A	14.93 (6.79)	20.10 (8.81)	-2.29	0.03*
B	28.75 (13.98)	26.73 (9.86)	0.54	0.59
C	21.82 (15.79)	22.10 (8.02)	-0.71	0.94
D	34.48 (13.83)	30.84 (11.78)	0.94	0.35
AB	43.69 (15.70)	46.84 (13.30)	-0.72	0.47
CD	56.31 (15.70)	52.94 (13.60)	0.76	0.45

Anmerkungen. MW= Mittelwert; SD = Standardabweichung; t- Test für unabhängige Stichproben; **: p<0.01; *: p<0.05 (zweiseitig).

4.2.1 Intellektuelle Fähigkeiten

Die Gruppen unterschieden sich nicht signifikant hinsichtlich der Leistung im MWT- B, so dass von vergleichbaren intellektuellen Leistungsvoraussetzungen auszugehen ist.

4.2.2 Gedächtnisleistungen

PAL: Der Memory Score, der der Gesamtzahl der Muster entspricht, die über alle Testphasen hinweg nach der ersten Präsentation richtig erinnert wurden und als Indikator für die Merkfähigkeit betrachtet wird, ist in der Patientengruppe signifikant geringer ($p = .00$). Während es hinsichtlich der erreichten Testphase keine Unterschiede gibt, benötigten die Patienten signifikant mehr Durchgänge ($p = .01$), um die gezeigten Muster mit der richtigen Position zu assoziieren und machten signifikant mehr Fehler ($p = .03$) als die Probanden (Abb. 4.1).

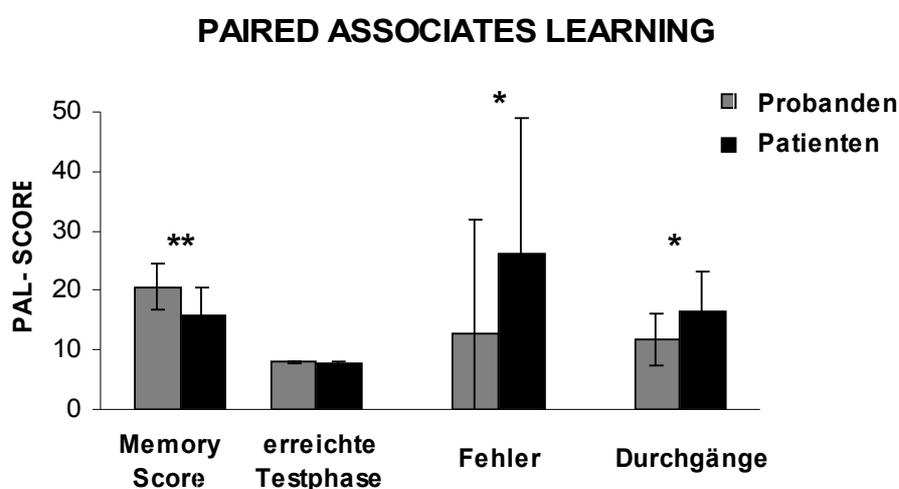


Abbildung 4.1. Vergleich zwischen Probanden- und Patientenstichprobe hinsichtlich der Leistung beim Paired Associates Learning (PAL) (t- Test für unabhängige Stichproben; **: $p < 0.01$; *: $p < 0.05$ (zweiseitig)).

Wie Abb. 4.2 zeigt, können sowohl die Merkfähigkeit (Memory Score) als auch die Lernfähigkeit (Anzahl der Durchgänge, die benötigt wurden, um alle Muster in den Testphasen korrekt zu lokalisieren) als klinisch beeinträchtigt betrachtet werden.

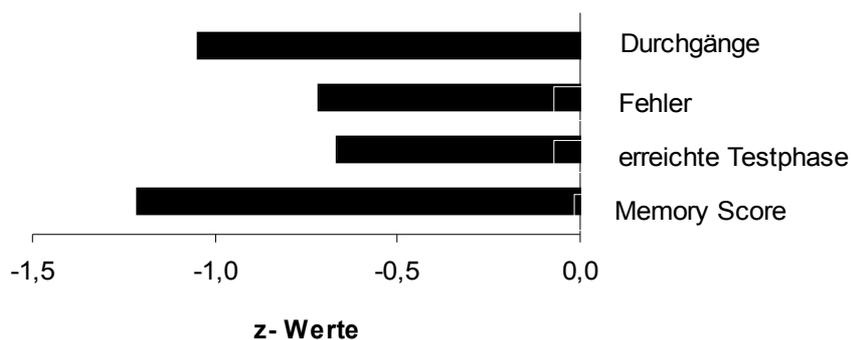


Abbildung 4.2. Vergleich zwischen Probanden- und Patientenstichprobe hinsichtlich der Leistung beim Paired Associates Learning (PAL). Dargestellt sind z- Werte für die Patienten. Die Probandenstichprobe repräsentiert die Nulllinie.

Der relative Anteil kognitiv beeinträchtigter Patienten unterschied sich- abgesehen von der Anzahl der Fehler- in allen Testparametern signifikant vom erwarteten Anteil. Es erzielten überzufällig viele Patienten eine Leistung unterhalb von einer Standardabweichung bezogen auf die Kontrollstichprobe (Memory Score: 58 % beeinträchtigte Patienten; $\chi^2 (1) = 46.34$; $p = .00$; erreichte Testphase: 16%; $\chi^2 (1) = 8.65$; $p = .03$; Durchgänge: 42%; $\chi^2 (1) = 20.67$; $p = .00$). Die Anzahl der Fehler unterschied sich nicht vom entsprechend der Kontrollstichprobe erwarteten Anteil (37% beeinträchtigte Patienten; $\chi^2 (1) = 0.16$; $p = .69$).

PRM: Die Gruppen unterschieden sich signifikant in den Enkodierungs- und Wiedererkennungsleistungen für visuelle Muster. Probanden gaben mehr richtige Antworten ($p = .00$) und benötigten weniger Zeit ($p = .03$) für eine richtige Antwort als die Patienten (Abb. 4.3).

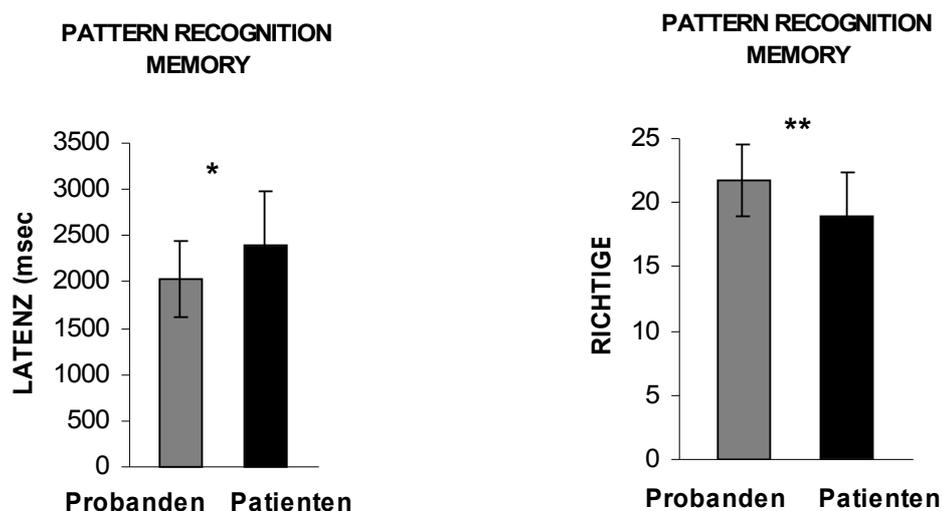


Abbildung 4.3. Vergleich zwischen Probanden- und Patientenstichprobe hinsichtlich der Entscheidungszeiten für eine richtige Antwort und der Anzahl der richtigen Antworten beim Pattern Recognition Memory (PRM) (t- Test für unabhängige Stichproben; **: $p < 0.01$; *: $p < 0.05$ (zweiseitig)).

Wie Abb. 4.4 zeigt, ist hinsichtlich der Enkodierungs- und Wiedererkennungsleistungen von einer klinisch relevanten Beeinträchtigung auszugehen.

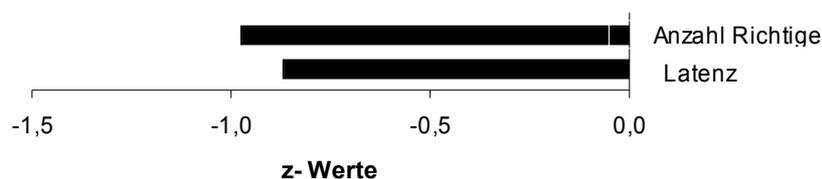


Abbildung 4.4. Vergleich zwischen Probanden- und Patientenstichprobe hinsichtlich der Leistung beim Pattern Recognition Memory (PRM). Dargestellt sind z- Werte für die Patienten. Die Probandenstichprobe repräsentiert die Nulllinie.

Der relative Anteil kognitiv beeinträchtigter Patienten unterschied sich signifikant vom erwarteten Anteil. Sowohl hinsichtlich der Enkodierungs- und Wiedererkennungsleistungen als auch der Entscheidungszeit erzielten überzufällig viele Patienten eine Leistung unterhalb von einer Standardabweichung bezogen auf die Kontrollstichprobe (Anzahl Richtige: 47% beeinträchtigte Patienten; $\chi^2 (1) = 8.24$; $p = .00$; Latenz: 42%; $\chi^2 (1) = 20.67$; $p = .01$).

SWM: Sowohl hinsichtlich des Strategie- Scores, der Gesamtzahl der Fehler als auch hinsichtlich der Gesamtzahl der 2 möglichen Fehlerarten („*between-search errors*“, „*within-search errors*“) ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Probanden und Patienten (Abb. 4.5).

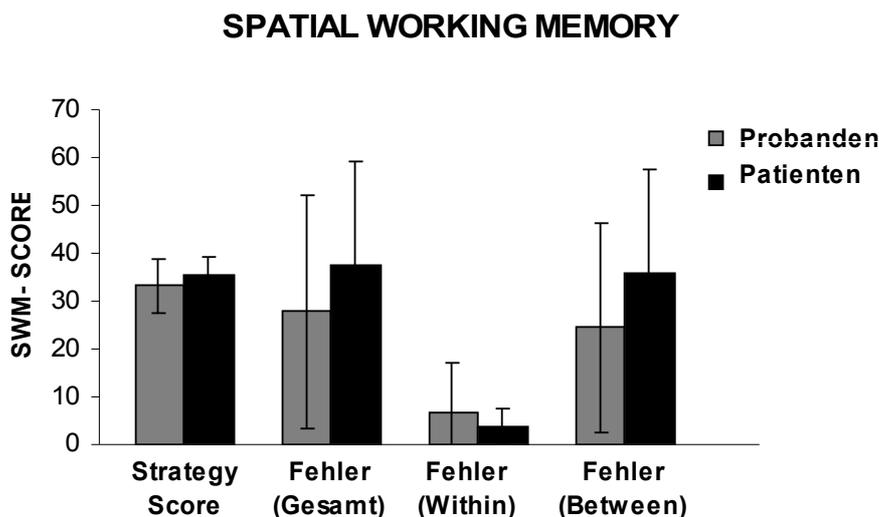


Abbildung 4.5. Vergleich zwischen Probanden- und Patientenstichprobe hinsichtlich der Parameter des Spatial Working Memory (SWM).

Da die Aufgabe mehrere Schwierigkeitsstufen (4, 6 und 8 Boxen) hat, wurde eine ANOVA mit Messwiederholung für die Anzahl der „*between-search errors*“ und „*within-search errors*“ in den einzelnen Schwierigkeitsstufen durchgeführt. Die Schwierigkeitsstufe wurde als Messwiederholungsfaktor, die Gruppe als Zwischensubjektfaktor definiert. Für die „*within-search errors*“ ergaben sich weder signifikante Effekte der Gruppe, der Schwierigkeitsstufe noch ein signifikanter Interaktionseffekt zwischen Gruppe und Schwierigkeitsstufe. Für die „*between-search errors*“ zeigte sich ein signifikanter Effekt der Schwierigkeitsstufe ($F= 73.38$, $df= 2$, $p= .00$) sowie ein signifikanter Interaktionseffekt zwischen der Gruppe und der Schwierigkeitsstufe ($F= 6.14$, $df= 2$, $p= .00$). Der signifikante Interaktionseffekt weist darauf hin, dass die Gruppenunterschiede mit zunehmender Aufgabenschwierigkeit zunehmen. Anschließende Analysen zeigten, dass die Patienten in der höchsten Schwierigkeitsstufe (8 Boxen) signifikant mehr Fehler machten als

die Probanden ($p = .01$), während sich die Fehlerzahl in den anderen Schwierigkeitsstufen nicht signifikant unterscheidet. Wie Abb. 4.6 zeigt, ist hinsichtlich keines der Arbeitsgedächtnisparameter von einer klinisch relevanten Beeinträchtigung auszugehen. Auch die Anzahl der „*between-search errors*“ in der höchsten Schwierigkeitsstufe (8 Boxen) zeigte sich nicht klinisch relevant beeinträchtigt ($z = -0.8$).

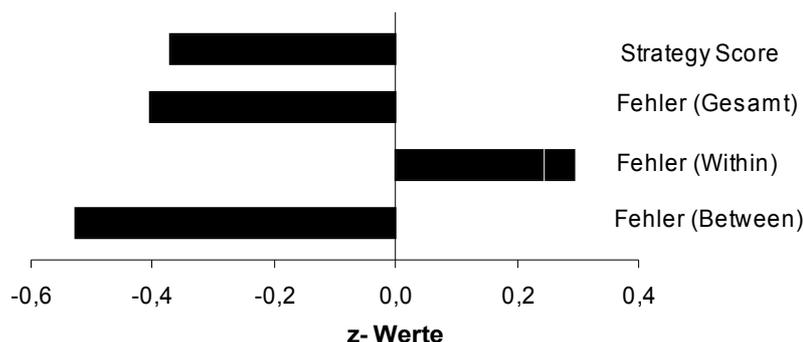


Abbildung 4.6. Vergleich zwischen Probanden- und Patientenstichprobe hinsichtlich der Leistung beim Spatial Working Memory (SWM). Dargestellt sind z- Werte für die Patienten. Die Probandenstichprobe repräsentiert die Nulllinie.

Der relative Anteil kognitiv beeinträchtigter Patienten unterschied sich hinsichtlich der Fehler (Between: 42% beeinträchtigte Patienten; $\chi^2 (1) = 12.81$; $p = .00$) signifikant vom erwarteten Anteil. In den anderen Testparametern gab es keine Unterschiede zum entsprechend der Kontrollstichprobe erwarteten Anteil (Fehler (Within): 0 % beeinträchtigte Patienten; Fehler (Gesamt): 32 % beeinträchtigte Patienten $\chi^2 (1) = 2.73$; $p = .12$; Strategy Score: 16 % beeinträchtigte Patienten $\chi^2 (1) = 0.60$; $p = .44$).

4.2.3 Aufmerksamkeitsleistung

RVIP: Es ergaben sich signifikante Unterschiede hinsichtlich der durchschnittlichen Reaktionszeit in ms ($p = .04$), der Gesamtzahl der richtigen Reaktionen ($p = .02$), der Gesamtzahl der Stimuli, auf die korrekterweise nicht reagiert wurde ($p = .02$) sowie der Auslassungen ($p = .02$). Die Werte für den Parameter RVIP A' als Indikator für die Fehlersensitivität unterschieden sich ebenfalls signifikant zwi-

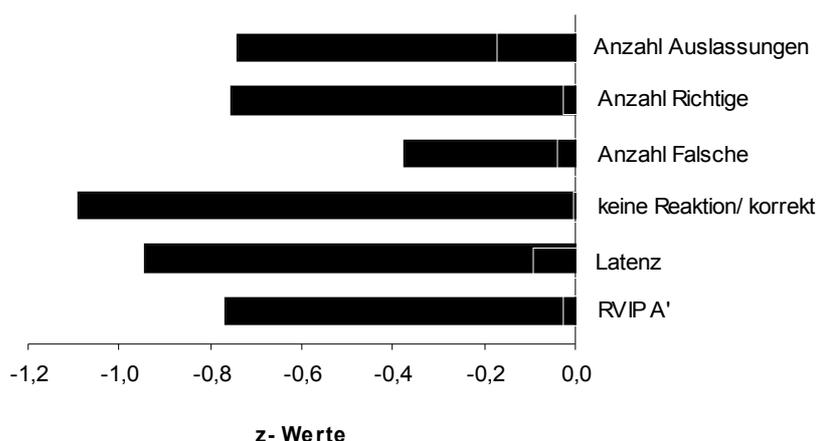


Abbildung 4.9. Vergleich zwischen Probanden- und Patientenstichprobe hinsichtlich der Leistung beim Rapid Visual Information Processing (RVIP). Dargestellt sind z- Werte für die Patienten. Die Probandenstichprobe repräsentiert die Nulllinie.

Der relative Anteil kognitiv beeinträchtigter Patienten unterschied sich- abgesehen von der Anzahl der Fehler- hinsichtlich aller Testparameter signifikant vom erwarteten Anteil (RVIP A': 42 % beeinträchtigte Patienten; $\chi^2 (1) = 12.81$; $p = .00$; Latenz: 42 % beeinträchtigte Patienten; $\chi^2 (1) = 12.81$; $p = .00$; keine Reaktion/ korrekt: 42 % beeinträchtigte Patienten; $\chi^2 (1) = 12.81$; $p = .00$; Richtige: 37 % beeinträchtigte Patienten; $\chi^2 (1) = 5.11$; $p = .03$; Auslassungen: 37 % beeinträchtigte Patienten; $\chi^2 (1) = 5.11$; $p = .03$). Die Anzahl der Fehler unterschied sich nicht vom entsprechend der Kontrollstichprobe erwarteten Anteil (11 % beeinträchtigte Patienten; $\chi^2 (1) = 2.85$; $p = .14$).

4.2.4 Exekutive Funktionen

IED: Die Gruppen unterscheiden sich signifikant hinsichtlich der erreichten Testphase ($p = .02$), der Gesamtzahl der Durchgänge ($p = .04$) und der Gesamtzahl der Fehler ($p = .03$) (s. Tab. 4.3).

Da die Aufgabe mehrere Schwierigkeitsstufen (9 Testphasen) hat, wurde eine ANOVA mit Messwiederholung für die Anzahl der Durchgänge, die bis zum Erreichen einer Testphase benötigt wurden und die Fehleranzahl pro Testphase durchgeführt (Tabelle 4.4). Die Schwierigkeitsstufe wurde als Messwiederholungsfaktor, die Gruppe als Zwischensubjektfaktor definiert. Die ANOVA mit Messwiederholung

für die Anzahl der Durchgänge pro Testphase wurde nicht- kumulativ durchgeführt, d.h. es gingen nur die tatsächlich von dem jeweiligen Probanden/ Patienten in Angriff genommenen Testphasen in die Analyse ein. Es zeigte sich ein signifikanter Effekt der Schwierigkeitsstufe (Testphase) ($F= 5.05$, $df= 8$, $p= .00$), jedoch kein Gruppeneffekt und kein signifikanter Interaktionseffekt. In den Testphasen, die nicht bewältigt werden konnten, wurde die Fehleranzahl auf den Maximalwert von 25 korrigiert. Für die Fehleranzahl pro Testphase zeigte sich ein signifikanter Effekt der Gruppe ($F= 7.72$, $df= 1$, $p= .01$), ein signifikanter Effekt der Schwierigkeitsstufe ($F= 19.57$, $df= 2$, $p= .00$) sowie ein signifikanter Interaktionseffekt zwischen der Gruppe und der Schwierigkeitsstufe ($F= 3.27$, $df= 2$, $p= .00$). Der signifikante Interaktionseffekt weist darauf hin, dass die Gruppenunterschiede mit zunehmender Aufgabenschwierigkeit zunehmen. Anschließende Analysen zeigten, dass die Patienten in der letzten Testphase (EDR) signifikant mehr Fehler machten als die Probanden ($p= .02$), während sich die Fehlerzahl in den anderen Schwierigkeitsstufen nicht signifikant unterscheidet.

Die Leistung in der ID/ ED Shift- Aufgabe wurde hinsichtlich des Anteils der Gruppe (%), der die jeweilige Testphase bewältigte, mittels exakter χ^2 - Tests für 2*2- Kreuztabellen untersucht. Signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen fanden sich in den letzten zwei Testphasen. Wie Tab. 4.4 zeigt, bewältigten signifikant mehr Probanden als Patienten die EDS- ($p= .04$) und die EDR- Phase ($p= .02$).

Tabelle 4.4 Leistung in den Testphasen der ID/ ED Shift- Aufgabe in der Patienten- und Probandenstichprobe

IED- Testphase	Probanden (MW, SD)	Patienten (MW, SD)	t/ χ^2	p
<u>Einfache Diskrimination (SD)</u>	7.79 (1.93)	7.74 (2.54)	0.08	0.93
Anzahl Durchgänge				
SD- Fehler	1.24 (1.15)	1.21 (1.51)	0.08	0.94
%, die Stage bewältigt haben	100	100		
<u>Einfache Umkehr (SR)</u>	8.86 (4.18)	9.89 (5.17)	-0.76	0.45
Anzahl Durchgänge				
SR- Fehler	2.10 (2.82)	2.63 (2.77)	-0.63	0.53
%, die Stage bewältigt haben	100	100		
<u>Diskrimination zusammengesetzter Muster (C-D)</u>	9.75 (4.64)	10.42 (9.70)	-0.31	0.75

Anzahl Durchgänge				
C-D- Fehler	1.89 (2.54)	2.11 (3.80)	-0.22	0.82
% , die Stage bewältigt haben	100	100		
<u>Diskrimination zusammen-gesetzter, überlagerter Muster (CD)</u>				
Anzahl Durchgänge	6 (0)	11.16 (10.88)	-2.06	0.05
CD- Fehler	0 (0)	2.47 (5.36)	-2.00	0.06
% , die Stage bewältigt haben	100	100		
<u>Umkehr bei zusammengesetzten, überlagerten Mustern (CR)</u>				
Anzahl Durchgänge	8.62 (2.62)	10.32 (10.01)	-0.72	0.48
CR- Fehler	1.58 (0.74)	2.84 (5.47)	-0.99	0.33
% , die Stage bewältigt haben	100	95	1.55	0.40
<u>Intra- dimensionale Verschiebung (IDS)</u>				
Anzahl Durchgänge	7.44 (3.68)	8.12 (3.89)	-0.58	0.56
IDS- Fehler	0.58 (1.32)	3.53 (7.67)	-1.65	0.11
% , die Stage bewältigt haben	100	89	3.18	0.15
<u>Intra- dimensionale Umkehr (IDR)</u>				
Anzahl Durchgänge	7.93 (3.36)	10.65 (10.52)	-1.03	0.31
IDR- Fehler	1.27 (0.99)	5.53 (9.54)	-1.93	0.07
% , die Stage bewältigt haben	100	84	4.88	0.06
<u>Extra- dimensionale Verschiebung (EDS)</u>				
Anzahl Durchgänge	18.34 (14.38)	22.31 (18.33)	-0.80	0.43
EDS- Fehler	7.44 (8.77)	12.68 (11.93)	-1.64	0.11
% , die Stage bewältigt haben	90	63	4.88	0.04*
<u>Extra- dimensionale Umkehr (EDR)</u>				
Anzahl Durchgänge	9.42 (8.78)	12.00 (12.74)	-0.71	0.48
EDR- Fehler	4.72 (8.53)	12.89 (12.53)	-2.49	0.02*
% , die Stage bewältigt haben	86	53	6.55	0.02*

Anmerkungen. MW= Mittelwert; SD = Standardabweichung; t- Test für unabhängige Stichproben; Chi- Quadrat- Test (Fisher's exact); *: p<0.05 (zweiseitig).

In Abb. 4.10 sind die klinisch relevant beeinträchtigten Parameter der ID/ ED Shift-Aufgabe dargestellt (Durchgänge (gesamt, IDS, IDR, EDR), Fehler (gesamt, IDS, IDR, EDR), erreichte Testphase).

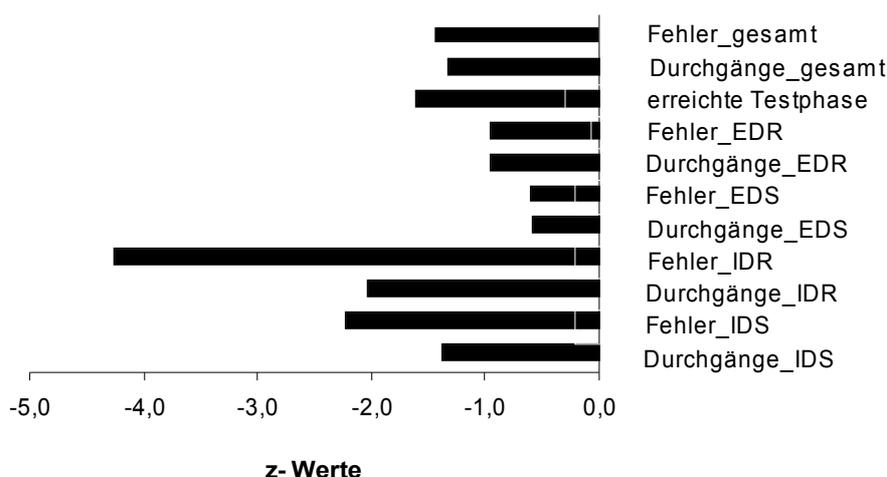


Abbildung 4.10 Vergleich zwischen Probanden- und Patientenstichprobe hinsichtlich der Leistung im ID/ ED Shift (IED). Dargestellt sind z- Werte für die Patienten. Die Probandenstichprobe repräsentiert die Nulllinie.

Der relative Anteil kognitiv beeinträchtigter Patienten unterschied sich hinsichtlich der folgenden Testparameter signifikant vom erwarteten Anteil (Fehler (IDS): 26 % beeinträchtigte Patienten; $\chi^2 (1) = 11.14$; $p = .01$; Durchgänge (IDR): 26 %; $\chi^2 (1) = 5.23$; $p = .04$; Fehler (IDR): 26 % ; $\chi^2 (1) = 29.82$; $p = .00$; Durchgänge (EDS): 42 %; $\chi^2 (1) = 8.23$; $p = .01$; Fehler (EDS): 42 %; $\chi^2 (1) = 5.31$; $p = .03$; Durchgänge (EDR): 47 %; $\chi^2 (1) = 18.01$; $p = .00$; Fehler (EDR): 47 %; $\chi^2 (1) = 18.01$; $p = .00$; erreichte Testphase: 47 %; $\chi^2 (1) = 18.01$; $p = .00$; Durchgänge (gesamt): 47 %; $\chi^2 (1) = 8.21$; $p = .01$; Fehler (gesamt): 47 %; $\chi^2 (1) = 12.08$; $p = .00$).

IGT: Die Patienten benötigten signifikant länger für eine Entscheidung als die Probanden ($p = .01$) und trafen signifikant mehr nachteilige Entscheidungen für Karten vom Stapel A ($p = .03$). Der Gesamtwert aus der Differenz der Anzahl "nachteiliger" (A und B) und "vorteilhafter" (C und D) Karten, der als Indikator für die Strategie angesehen wird, sowie die Anzahl der Karten der anderen Stapel unterschieden sich nicht signifikant zwischen Probanden und Patienten (Abb. 4.11 und 4.12).

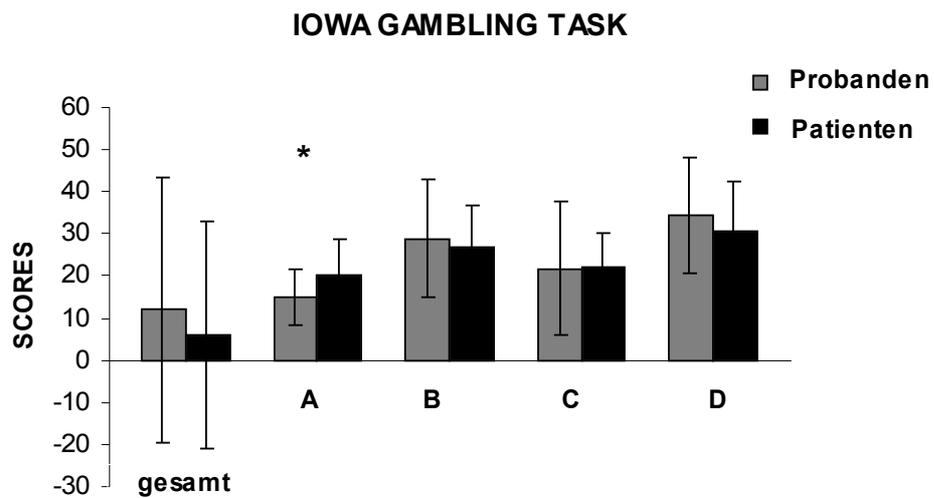


Abbildung 4.11. Vergleich zwischen Probanden- und Patientenstichprobe hinsichtlich der Leistungen in der Iowa Gambling Task (IGT) (t- Test für unabhängige Stichproben; *: $p < 0.05$ (zweiseitig)).

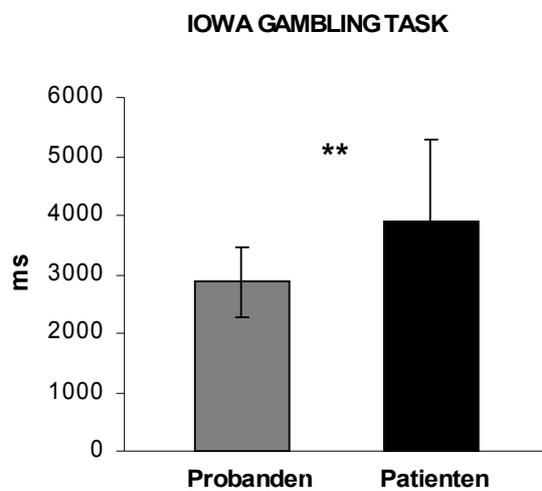


Abbildung 4.12. Vergleich zwischen Probanden- und Patientenstichprobe hinsichtlich der Entscheidungszeiten (ms) in der Iowa Gambling Task (IGT) (t- Test für unabhängige Stichproben; **: $p < 0.01$ (zweiseitig)).

Die Gesamtzahl der 100 Karten wurde in 4 Blöcke mit je 25 Karten aufgeteilt. Während die Probanden im ersten Block signifikant mehr Karten der nachteiligen als der vorteilhaften Stapel wählten ($p = .02$), zeigte sich im letzten Block ein den

Lerneffekt abbildendes, entgegengesetztes Entscheidungsverhalten mit signifikant mehr Karten von den vorteilhaften als den nachteiligen Stapeln ($p = .01$). In der Patientenstichprobe zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen der Anzahl vorteilhafter und nachteiliger Karten im ersten und letzten Block (Tabellen 4.5 und 4.6; Abb. 4.13).

Tabelle 4.5 Leistung im ersten und vierten Block der Iowa Gambling Task (IGT) in der Patienten- und Probandenstichprobe

IGT- Block	Probanden	Patienten
	[N = 29, MW (SD)]	[N = 19, MW (SD)]
AB1	14.03 (4.32)	12.68 (2.82)
AB4	9.55 (5.93)	11.00 (5.48)
CD1	11.31 (4.63)	12.31 (2.82)
CD4	15.44 (5.93)	13.78 (5.72)

Anmerkungen. MW= Mittelwert; SD = Standardabweichung.

Tabelle 4.6 Vergleich der Leistung im ersten und vierten Block der Iowa Gambling Task (IGT) innerhalb der Patienten- und Probandenstichprobe

IGT- Block	Probanden (N = 29)	Patienten (N = 19)
	t (p)	t (p)
AB1 / CD1	1.67 (0.02*)	0.28 (0.78)
AB1 / AB4	3.80 (0.00**)	1.27 (0.22)
AB4 / CD4	-2.67 (0.01*)	-1.08 (0.29)
CD1 / CD4	-3.30 (0.00**)	-1.10 (0.28)

Anmerkungen. t- Test für gepaarte Stichproben; **: $p < 0.01$; *: $p < 0.05$ (zweiseitig).

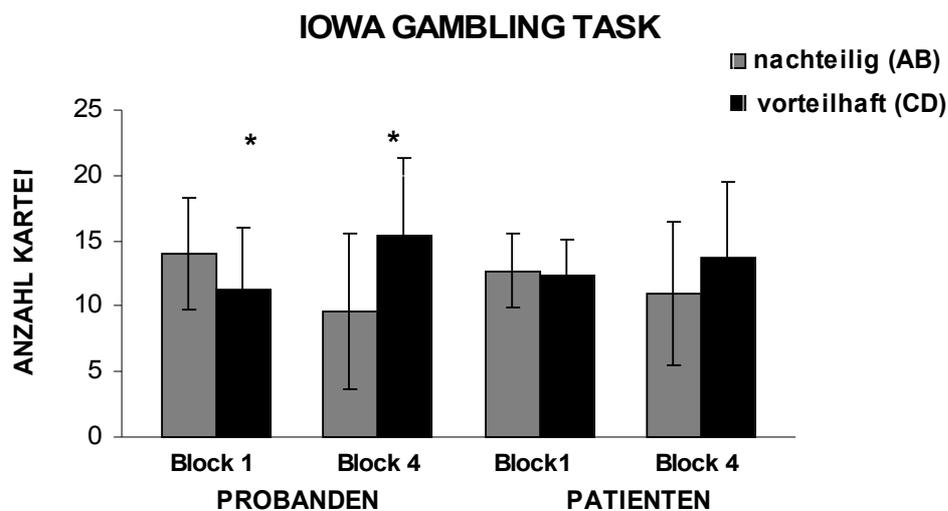


Abbildung 4.13. Vergleich der Leistung im ersten und vierten Block der Iowa Gambling Task (IGT) innerhalb der Probanden- und Patientenstichprobe (t- Test für gepaarte Stichproben; *: $p < 0.05$ (zweiseitig)).

In Abb. 4.14 ist dargestellt, dass lediglich die Entscheidungszeiten als klinisch relevant beeinträchtigt anzusehen sind.

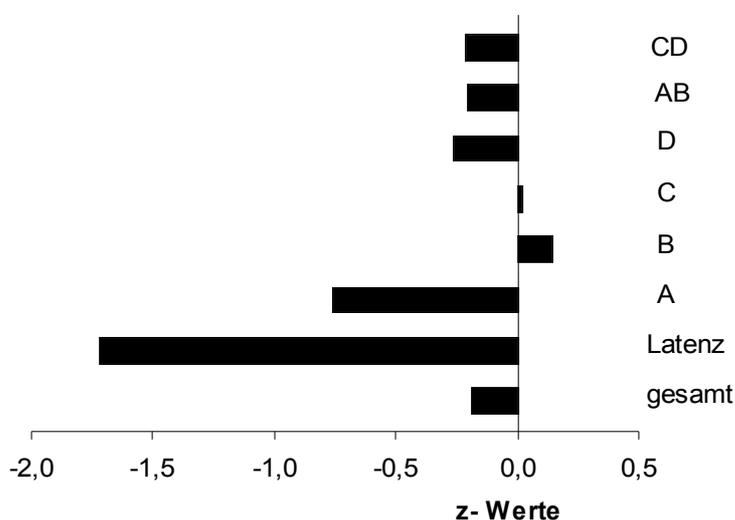


Abbildung 4.14 Vergleich zwischen Probanden- und Patientenstichprobe hinsichtlich der Leistung in der Iowa Gambling Task (IGT). Dargestellt sind z- Werte für die Patienten. Die Probandenstichprobe repräsentiert die Nulllinie.

Der relative Anteil kognitiv beeinträchtigter Patienten unterschied sich lediglich hinsichtlich der Entscheidungszeit (58 % beeinträchtigte Patienten; $\chi^2 (1) = 11.82$; $p =$

.00) und der Anzahl der Karten vom Stapel A (53 % beeinträchtigte Patienten; $\chi^2 (1) = 11.81$; $p = .00$) signifikant vom erwarteten Anteil. Der Gesamtwert (11 % beeinträchtigte Patienten; $\chi^2 (1) = 0.17$; $p = .76$), die Anzahl der Karten vom Stapel B (0 % beeinträchtigte Patienten), Stapel C (5 % beeinträchtigte Patienten; $\chi^2 (1) = 0.18$; $p = .66$), Stapel D (21 % beeinträchtigte Patienten; $\chi^2 (1) = 0.84$; $p = .50$), den Stapeln AB (16 % beeinträchtigte Patienten; $\chi^2 (1) = 0.06$; $p = .80$) sowie den Stapeln CD (16% beeinträchtigte Patienten; $\chi^2 (1) = 0.06$; $p = .80$) unterschied sich nicht vom entsprechend der Kontrollstichprobe erwarteten Anteil.

Insgesamt lässt sich festhalten, dass sich die Leistungen der Patienten- und Probandenstichprobe in allen untersuchten kognitiven Funktionsbereichen- mit Ausnahme des visuell- räumlichen Arbeitsgedächtnisses- signifikant unterscheiden.

Klinisch relevante Beeinträchtigungen der Patientengruppe mit Ergebnissen von mehr als einer Standardabweichung ($z < -1.0$) unter dem Mittelwert der Kontrollstichprobe fanden sich im Bereich der visuell- räumlichen Lern- und Merkfähigkeit (PAL, PRM). Im Bereich der längerfristigen Aufmerksamkeit (RVIP) erscheint nur ein einzelner Parameter (Gesamtzahl der Stimuli, auf die korrekterweise nicht reagiert wurde) klinisch relevant beeinträchtigt. In den exekutiven Funktionen (IED) fanden sich deutliche Defizite, wobei sowohl die Fähigkeit, die Aufmerksamkeit zwischen Wahrnehmungsdimensionen/ Stimuluskategorien zu verlagern als auch die Reaktionsumkehr beeinträchtigt erscheint. Defizite fanden sich auch hinsichtlich der Anzahl der Durchgänge, die für 6 aufeinanderfolgende richtige Antworten notwendig waren, der Anzahl der Fehler sowie der erreichten Testphase. Defizite im Bereich des Entscheidungsverhaltens (IGT) beziehen sich lediglich auf die Reaktionslatenz.

Um mögliche Moderatorvariablen des Zusammenhangs zwischen kognitiven Defiziten und depressiven Störungen zu eruieren, wurde der Zusammenhang soziodemographischer und klinischer Variablen mit den kognitiven Testleistungen geprüft (Tabellen 4.7 und 4.8).

Tabelle 4.7 Korrelation zwischen neuropsychologischen und soziodemographischen Variablen in der Probandenstichprobe (N = 29)

Test	Alter	Geschlecht	Bildung	BDI	HDRS
MWT- B	0.22	0.31	-0.24	0.25	-0.09
IED					
erreichte Testphase	-0.23	0.42*	0.03	-0.24	0.17
Anzahl Durchgänge	0.22	-0.30	-0.07	0.26	-0.13
Fehler	0.24	-0.29	-0.05	0.26	-0.09
PAL					
Memory Score	-0.20	-0.25	0.30	0.07	0.23
erreichte Testphase	-0.10	-0.12	0.27	-0.13	0.25
Fehler	0.04	0.29	-0.24	-0.02	-0.18
Anzahl Durchgänge	0.07	0.42*	-0.25	-0.09	-0.36
RVIP					
Latenz (ms)	0.23	0.51**	-0.04	0.17	-0.36
total correct rejections	-0.33	-0.30	0.20	0.04	0.27
Fehler	0.07	-0.05	-0.24	0.05	-0.29
Richtige	-0.38*	-0.31	0.17	0.11	0.25
Auslassungen	0.37*	0.33	-0.16	-0.13	-0.24
RVIP A'	-0.35	-0.30	0.21	0.09	0.31
PRM					
Latenz (ms)	0.12	0.24	-0.10	-0.14	-0.29
Richtige	-0.29	-0.14	0.33	-0.09	0.31
SWM					
Strategie	0.14	0.07	0.17	0.08	0.07
Fehler	0.59**	0.15	-0.07	0.03	0.01
Fehler (Between)	0.58**	0.14	-0.05	0.05	0.03
Fehler (Within)	0.46*	0.23	-0.11	0.02	0.01
IGT					
Gesamt	0.06	-0.11	-0.18	-0.20	0.11
Latenz (ms)	0.08	0.20	0.06	-0.08	-0.26
AB	-0.04	0.18	0.15	0.21	-0.11
CD	0.04	-0.18	-0.15	-0.21	0.11

Anmerkungen. MWT- B = Mehrfachwahl- Wortschatztest (Form B); CANTAB = Cambridge Neuropsychological Testing Automated Battery; IED = ID/ ED Shift; PAL = Paired Associates Learning; RVIP = Rapid Visual Information Processing; PRM = Pattern Recognition Memory; SWM = Spatial Working Memory; IGT = Iowa Gambling Task; **: $p < 0.01$; *: $p < 0.05$ (zweiseitig).

Das *Alter* der Probanden stand in einem signifikanten Zusammenhang zu einer Verschlechterung der Leistungen im *visuell- räumlichen Arbeitsgedächtnis* (SWM: Zunahme der Fehlerzahl, $p = .00$) und der *längerfristigen Aufmerksamkeit* (RVIP: weniger Richtige, mehr Auslassungen, $p = .04$).

Das *Geschlecht* war mit verschiedenen Testleistungen korreliert. Frauen zeigten eine signifikant bessere Leistung im Bereich der *exekutiven Funktionen* (IED: hö-

here Testphase erreicht, $p = .02$), eine geringere *visuelle Lern- und Merkfähigkeit* (PAL: Zunahme der Anzahl der Durchgänge, $p = .02$) sowie eine reduzierte Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit in der Aufgabe zur *längerfristigen Aufmerksamkeit* (RVIP: Latenz, $p = .00$). Es fanden sich keine signifikanten Korrelationen zwischen den neuropsychologischen Variablen und dem *BDI/ HDRS- Score* sowie der *Bildung* in der Probandenstichprobe.

Tabelle 4.8 Korrelation zwischen neuropsychologischen und soziodemographischen Variablen in der Patientenstichprobe (N = 19)

Test	Alter	Geschlecht	Bildung	Alter bei Depressionsbeginn	Dauer der Depression (Jahre)	Anzahl der Episoden	Dauer der aktuellen Episode
MWT- B	0.47*	0.00	0.17	0.21	0.34	0.20	0.32
IED							
erreichte Testphase	-0.37	0.27	0.55*	-0.34	0.05	0.27	0.22
Anzahl Durchgänge	0.34	-0.29	-0.52*	0.29	-0.01	-0.19	-0.13
Fehler	0.33	-0.33	-0.47*	0.26	0.01	-0.18	-0.12
PAL							
Memory Score	-0.50*	-0.05	0.53*	-0.33	-0.09	0.06	0.44
erreichte Testphase	-0.10	-0.37	-0.04	0.26	-0.44	-0.10	0.16
Fehler	0.53*	0.19	-0.45	0.25	0.27	-0.02	-0.33
Anzahl Durchgänge	0.56*	0.14	-0.71**	0.54*	-0.09	-0.24	-0.42
RVIP							
Latenz (ms)	0.40	0.19	-0.12	0.19	0.15	-0.13	-0.25
Total correct rejections	-0.04	-0.26	0.29	-0.03	0.14	0.22	0.31
Fehler	-0.10	0.10	-0.18	0.06	-0.30	-0.25	-0.07
Richtige	-0.43	-0.25	0.46	-0.25	-0.07	0.20	0.37
Auslassung	0.43	0.25	-0.46	0.25	0.07	-0.20	-0.37
RVIP A'	-0.35	-0.23	0.46	-0.22	0.02	0.25	0.37
PRM							
Latenz (ms)	0.02	-0.04	-0.45	0.21	-0.20	-0.12	-0.02
Richtige	-0.40	0.25	0.47*	-0.44	0.18	0.14	-0.06
SWM							
Strategie	0.52*	-0.13	-0.37	0.44	-0.09	-0.39	-0.64**
Fehler	0.60**	-0.26	-0.76**	0.63**	-0.19	-0.31	-0.52*
Fehler (Between)	0.57*	-0.27	-0.77**	0.63**	-0.23	-0.34	-0.55*
Fehler (Within)	0.68**	0.16	0.11	0.24	0.52*	0.37	0.13
IGT							
Gesamt	-0.24	0.14	0.20	-0.19	0.05	0.35	0.60**
Latenz (ms)	0.23	-0.02	-0.28	0.34	-0.12	-0.26	-0.36
AB	0.23	-0.14	-0.22	0.22	-0.09	-0.38	-0.62**
CD	-0.24	0.14	0.20	-0.19	0.04	0.35	0.60**

Anmerkungen. MWT- B = Mehrfachwahl- Wortschatztest (Form B); CANTAB = Cambridge Neuropsychological Testing Automated Battery; IED = ID/ ED Shift; PAL = Paired Associates Learning; RVIP = Rapid Visual Information Processing; PRM = Pattern Recognition Memory; SWM = Spatial Working Memory; IGT = Iowa Gambling Task; **: $p < 0.01$; *: $p < 0.05$ (zweiseitig).

Wie Tabelle 4.8 zu entnehmen ist, stand das *Alter* der Patienten in einem signifikanten Zusammenhang zur Zunahme der *bildungsabhängigen verbalen Intelligenz* (MWT- B, $p = .04$), zu einer Abnahme der *visuellen Lern- und Merkfähigkeit* (PAL: weniger Muster nach der ersten Präsentation eines Durchgangs richtig erinnert (Memory Score, $p = .03$), Zunahme der Fehlerzahl, $p = .02$, Zunahme der Anzahl der Durchgänge, $p = .01$), zu einer Abnahme der *exekutiven Leistungen* (SWM: Strategy Score, $p = .02$) sowie zu einer Verschlechterung der Leistungen im *visuell- räumlichen Arbeitsgedächtnis* (SWM: Zunahme der Fehlerzahl, $p = .00$).

Das *Geschlecht* scheint den Zusammenhang zwischen affektiven und kognitiven Veränderungen nicht zu beeinflussen. Es fanden sich keine signifikanten Korrelationen zu den neuropsychologischen Variablen.

Die *Bildung* war hingegen deutlich mit verschiedenen Testleistungen korreliert. Die Anzahl an Ausbildungsjahren korrelierte signifikant mit verbesserten Leistungen in den *exekutiven Funktionen* (IED: höhere Testphase erreicht, $p = .02$; Abnahme der Fehlerzahl, $p = .04$; Abnahme der Anzahl der Durchgänge, $p = .02$), der Zunahme der *visuellen Lern- und Merkfähigkeit* (PAL: mehr Muster nach der ersten Präsentation eines Durchgangs richtig erinnert (Memory Score, $p = .02$), Abnahme der Anzahl der Durchgänge, $p = .00$; PRM: Zunahme der Anzahl der Richtigen, $p = .04$)) sowie einer Verbesserung der Leistungen im *visuell- räumlichen Arbeitsgedächtnis* (SWM: Abnahme der Fehlerzahl, $p = .00$).

Das *Alter bei Depressionsbeginn* stand in einem signifikanten Zusammenhang zu einer verschlechterten *visuellen Lern- und Merkfähigkeit* (PAL: Zunahme der Anzahl der Durchgänge, $p = .02$) sowie zu einer verschlechterten Leistung im *visuell- räumlichen Arbeitsgedächtnis* (SWM: Zunahme der Fehlerzahl, $p = .00$).

Die *Dauer der Depression* korrelierte signifikant mit einer verschlechterten Leistung im *visuell- räumlichen Arbeitsgedächtnis* (SWM: Zunahme der „Within-search errors“, $p = .02$).

Es fanden sich keine signifikanten Korrelationen zwischen der *Anzahl der Episoden* und den neuropsychologischen Variablen.

Die *Dauer der aktuellen Episode* zeigte signifikante Korrelationen mit einigen neuropsychologischen Tests. Die Dauer der Episode in Wochen korrelierte mit einer Zunahme der *exekutiven Leistungen* (SWM: Strategy Score, $p = .00$), einem verbesserten *Entscheidungsverhalten* (IGT: Zunahme der Anzahl vorteilhafter Entscheidungen, $p = .00$) sowie einer Verbesserung der Leistungen im *visuell-räumlichen Arbeitsgedächtnis* (SWM: Abnahme der Fehlerzahl, $p = .02$).

Der *HDRS- Score* korrelierte signifikant mit der *bildungsabhängigen verbalen Intelligenz* (MWT: Zunahme des Punktwertes, $p = .04$).

Es fanden sich keine signifikanten Korrelationen zwischen den neuropsychologischen Variablen, dem *BDI- Score*, der *Medikation* sowie der *Dauer der wash-out-Phase* in der Patientenstichprobe.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass unter den soziodemographischen Variablen in der Kontrollstichprobe das Alter sowie das Geschlecht mit einigen neuropsychologischen Parametern korrelierten, während sich weder für die Bildung noch für psychopathologische Variablen Zusammenhänge zeigten.

In der Patientenstichprobe fanden sich signifikante Korrelationen für das Alter, die Bildung, das Alter bei Depressionsbeginn sowie die Dauer der Depression. Es fand sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen den neuropsychologischen Variablen und dem Geschlecht, der selbstbeurteilten Schwere der Depression, der Medikation, der Dauer der wash-out-Phase sowie der Anzahl der Episoden.

4.3 Auswertung der fMRI- Untersuchung

4.3.1 fMRI- Verhaltensdaten (Reaktionszeiten und Performanz)

Um den Einfluss der Valenz, der verschiedenen Versuchsbedingungen sowie der Erwartungsperiode auf die Reaktionszeit und die Beurteilungen zu eruieren, wurde eine Mehr- Weg- Varianzanalyse mit den Faktoren Gruppe (*Patienten/ Probanden*), Valenz (*positive/ negative Bilder*), Bedingung (*Emotionale Beurteilung/ Emotionale Wahrnehmung*) und Erwartungsperiode (*ohne/ mit Erwartungsperiode*)

durchgeführt. Es zeigte sich ein signifikanter Effekt der Gruppe ($F(1) = 145.37$, $p = .00$) und der Bedingung ($F(1) = 6.68$, $p = .00$), aber nicht der Valenz ($F(1) = 0.93$, $p = .33$) und der Erwartungsperiode ($F(1) = 2.44$, $p = .11$) auf die Reaktionszeit. Bezüglich der Antworten zeigte sich ein signifikanter Effekt der Gruppe ($F(1) = 74.66$, $p = .00$) und der Valenz ($F(1) = 3634.48$, $p = .00$), aber nicht der Erwartungsperiode ($F(1) = 0.59$, $p = .44$) auf die Beurteilungen. Eine weitere Auswertung der Verhaltensdaten wurde für separat für die beiden Versuchsbedingungen durchgeführt.

4.3.1.1 Bedingung: Emotionale Beurteilung

Die Beurteilung der Valenz der IAPS- Bilder unterschied sich zwischen den Gruppen signifikant. Die Patientengruppe beurteilte die positiven Bilder signifikant weniger positiv als die Probandengruppe ($p = .01$), während die negativen Bilder signifikant positiver ($p = .00$) als in der Probandengruppe beurteilt wurden. Die Reaktionszeiten (vom Erscheinen des Bildes bis zum Tastendruck) unterschieden sich sowohl für die Gesamtheit der Bilder ($p = .00$), als auch für positive ($p = .00$) und negative Bilder ($p = .00$) signifikant zwischen den Gruppen. Die Performanz bei der Beurteilung der IAPS- Bilder wurde hinsichtlich des Anteils (%) richtiger Beurteilungen (positive Bilder, die positiv beurteilt wurden; negative Bilder, die negativ beurteilt wurden) mittels exakter χ^2 - Tests für 2*2- Kreuztabellen untersucht. Signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen fanden sich sowohl für die Gesamtheit ($p = .00$), als auch für positive ($p = .00$) und negative Bilder ($p = .00$) Bilder. Die Verhaltensmaße in Form von Reaktionszeiten (in sec) und Performanz (positive/ negative Beurteilung; % der richtig beurteilten Bilder) für die Bedingung *Emotionale Beurteilung* sind für die beiden Gruppen in Tab. 4.9 für die Gesamtheit der Bilder, die positiven und negativen Bilder dargestellt.

Tabelle 4.9 Mittelwerte und Standardabweichungen der IAPS- Verhaltensmasse der Probanden und Patienten für die Bedingung *Emotionale Beurteilung*

	Probanden N = 29	Patienten N = 19	t/ χ^2	p
gesamt				
Reaktionszeit	1.63 (0.63)	1.89 (0.81)	-8.75	0.00**
Antwort	4.28 (3.49)	4.52 (3.47)	-1.77	0.08
% richtige Antworten	90	81	48.9	0.00**
positive Bilder (%)	47	45	0.72	0.39
Reaktionszeit	1.58 (0.64)	1.96 (0.81)	-8.63	0.00**
Antwort	7.24 (2.17)	6.90 (2.54)	-2.45	0.01*
% richtige Antworten	90	85	8.6	0.00**
negative Bilder (%)	53	55	0.72	0.39
Reaktionszeit	1.67 (0.62)	1.89 (0.81)	-6.7	0.00**
Antwort	1.70 (2.10)	4.52 (3.47)	-22.11	0.00**
% richtige Antworten	91	78	44.44	0.00**

Anmerkungen. t- Test für unabhängige Stichproben; Chi- Quadrat- Test (Fisher's exact); **: p<0.01; *: p<0.05 (zweiseitig).

4.3.1.2 Bedingung: Emotionale Wahrnehmung

In dieser Bedingung sollten die IAPS- Bilder passiv betrachtet und nicht hinsichtlich ihrer Valenz beurteilt werden. Der jeweils abgegebene willkürliche Tastendruck diente der Kontrolle von Bewegungseffekten. Die Reaktionszeiten (vom Erscheinen des Bildes bis zum Tastendruck) unterschieden sich sowohl für die Gesamtheit der Bilder (p= .00), als auch für positive (p= .00) und negative Bilder (p= .00) signifikant zwischen den Gruppen. Die Reaktionszeiten (in sec) sind für die beiden Gruppen in Tab. 4.10 für die Gesamtheit, die positiven und negativen Bilder dargestellt.

Tabelle 4.10 Mittelwerte und Standardabweichungen der IAPS- Reaktionszeiten der Probanden und Patienten für die Bedingung *Emotionale Wahrnehmung*

	Probanden N = 29	Patienten N = 19	t/ χ^2	p
gesamt				
Reaktionszeit	1.58 (0.60)	1.80 (0.78)	-7.94	0.00**
positive Bilder (%)	57	55	0.75	0.38
Reaktionszeit	1.58 (0.62)	1.84 (0.80)	-7.06	0.00**
negative Bilder (%)	43	45	0.75	0.38
Reaktionszeit	1.60 (0.60)	1.80 (0.78)	-6.14	0.00**

Anmerkungen. t- Test für unabhängige Stichproben; Chi- Quadrat- Test; **: $p < 0.01$ (zweiseitig).

Zusammenfassend sind die Reaktionszeiten in der Patientengruppe signifikant länger als in der Probandengruppe. Während die Valenz des eingesetzten Stimulusmaterials sowie die Erwartungsperiode keinen Einfluss auf die Reaktionszeit hatten, zeigte sich ein signifikanter Effekt der Versuchsbedingungen. Die Patientengruppe beurteilte die positiven Bilder weniger positiv als die Probandengruppe, während die negativen Bilder positiver als in der Probandengruppe beurteilt wurden. Für die Erwartungsperiode fand sich kein signifikanter Effekt auf die Beurteilungen.

4.3.2 fMRI- Ergebnisse

4.3.2.1 Kontrollgruppe

Kontrastiert mit der *Baseline*- Bedingung führte die *Emotionale Wahrnehmung* zu stärkeren Signaländerungen im bilateralen Gyrus occipitalis inferior, Gyrus temporalis superior, Gyrus frontalis superior und medius sowie superioren parietalem Cortex. Aktivierungen fanden sich zudem im linken und rechten DLPFC sowie im linken VLPFC. In der Bedingung *Emotionale Beurteilung* wurden die gleichen Regionen aktiviert. Die Ergebnisse sind in Tabelle 4.11 zusammengefasst.

Tabelle 4.11 Dargestellt sind Regionen, die bei *Emotionaler Wahrnehmung* und *Emotionaler Beurteilung* im Vergleich zur *Baseline* signifikant aktiviert waren.

Areal	Links/ Rechts	Talairach- Koordinaten			Z- Wert
		x	y	z	
Gyrus occipitalis inferior, BA 17	L	-22	-96	-8	7.70
Gyrus occipitalis inferior, BA 17	R	26	-92	-10	7.02
Gyrus temporalis superior, BA 38	R	46	18	-12	6.09
Gyrus frontalis inferior, BA 9 (DLPFC)	R	50	16	24	5.91
Gyrus frontalis superior, BA 6	R	2	6	50	5.52
Gyrus frontalis inferior, BA 47 (VLPFC)	L	-40	14	-6	5.90
Gyrus temporalis superior, BA 22	L	-58	12	0	4.41
Gyrus frontalis inferior, BA 9 (DLPFC)	L	-40	6	28	4.80
Gyrus frontalis medius, BA 6	L	-52	4	38	4.12
Superiorer parietaler Cortex, BA 7	R	30	-56	52	4.33

Anmerkungen. Die Schwelle lag bei $p < 0.001$ (FDR- korrigiert). Nur Cluster mit > 10 Voxeln sind angegeben. DLPFC= dorsolateraler präfrontaler Cortex, VLPFC= ventrolateraler präfrontaler Cortex.

Der Befund überlappender Regionen bei *Emotionaler Wahrnehmung* und *Emotionaler Beurteilung* wurde durch eine Conjunction- Analyse zwischen (*Emotionale Wahrnehmung > Baseline*) und (*Emotionale Beurteilung > Baseline*) bestätigt. Bei den Kontrasten gemeinsame Aktivierungen fanden sich in den o.g. Regionen ($p < 0.001$, FDR- korrigiert, min. Clustergrösse 10 Voxel; Abb. 4.15).

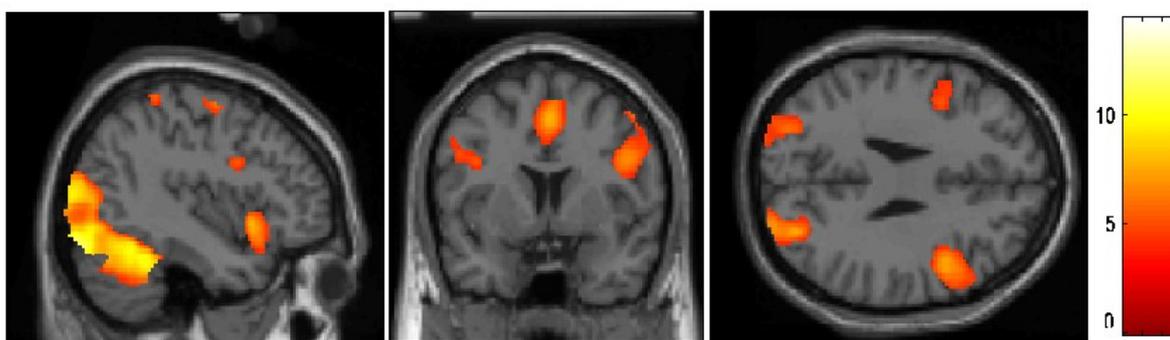


Abb. 4.15. Im Vergleich zur *Baseline* aktivierte Regionen während *Emotionaler Wahrnehmung* und *Emotionaler Beurteilung* ($p < 0.001$, FDR- korrigiert, min. Clustergrösse 10 Voxel).

Um sicherzustellen, dass die Aktivierungen tatsächlich durch *Emotionale Wahrnehmung* bzw. *Emotionale Beurteilung* und nicht durch die vorangehende Erwartungsperiode zustande kommen, wurden die Kontraste mit dem Erwartungskontrast maskiert ($p < 0.001$). Eine Maskierung des Kontrastes (*Emotionale Wahrnehmung > Baseline*) mit dem Kontrast (*Erwartungsperiode „Emotionale Wahrnehmung“ > Baseline*) zeigte nur eine einzige, beiden Kontrasten gemeinsame Aktivierung im Hirnstamm. Eine Maskierung des Kontrastes (*Emotionale Beurteilung > Baseline*) mit dem Kontrast (*Erwartungsperiode „Emotionale Beurteilung“ > Baseline*) zeigte im rechten prämotorischen Cortex sowie im Hirnstamm beiden Kontrasten gemeinsame Aktivierungen ($p < 0.001$, FDR- korrigiert, min. Clustergrösse 10 Voxel)

Der BOLD- Kontrast *Emotionale Wahrnehmung > Emotionale Beurteilung* zeigte signifikante Signalveränderungen im VMPFC, DMPFC, Precuneus, anterioren

und posterioren Gyrus cinguli, rechten Gyrus frontalis medius, rechten temporalen Cortex, linken Gyrus occipitalis inferior, rechten fusiformen Cortex, linken Gyrus parahippocampalis und rechter Amygdala. (Tabelle 4.12, Abbildung 4.16)

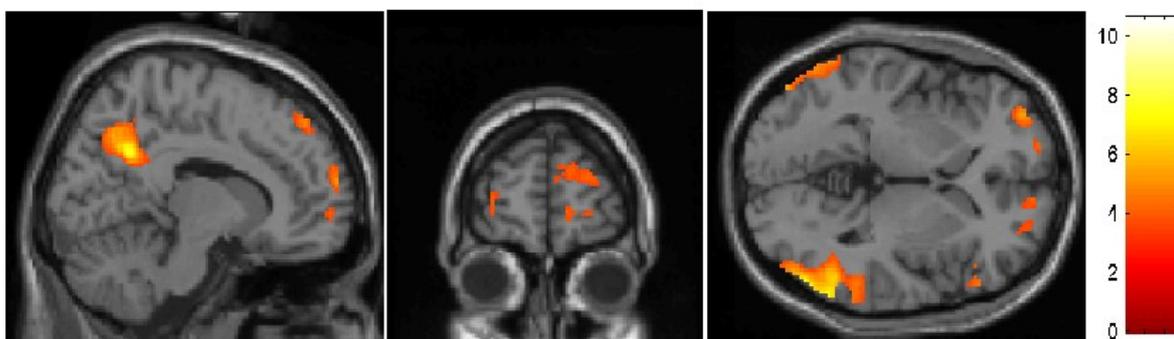


Abb. 4.16. Signifikante Aktivierungen während *Emotionale Wahrnehmung* > *Emotionale Beurteilung* ($p < 0.001$, FDR- korrigiert, min. Clustergrösse 10 Voxel).

Emotionale Beurteilung > *Emotionale Wahrnehmung* führten zu stärkeren Aktivierungen im linken DLPFC, Precuneus, bilateralen occipitalen Cortex, Gyrus frontalis medius, Hirnstamm, Cerebellum und Thalamus (Tabelle 4.12, Abbildung 4.17).

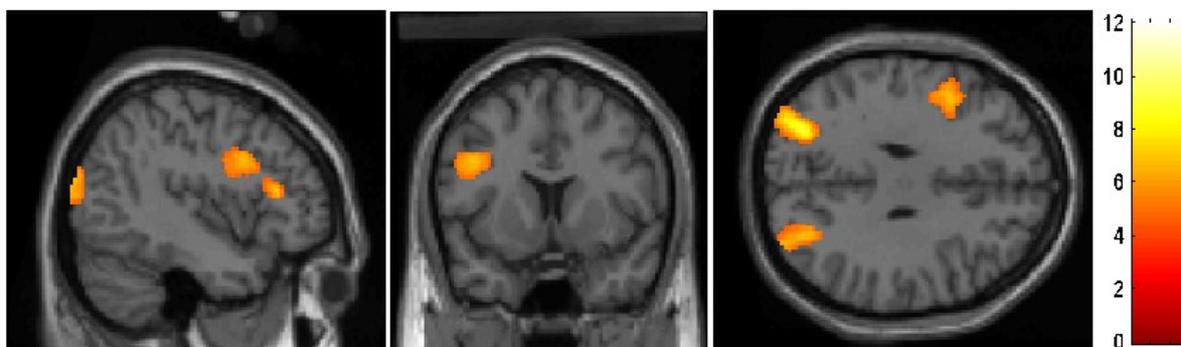


Abb. 4.17. Signifikante Aktivierungen während *Emotionale Beurteilung* > *Emotionale Wahrnehmung* ($p < 0.001$, FDR- korrigiert, min. Clustergrösse 10 Voxel).

Tabelle 4.12 Dargestellt sind Regionen, die bei den Kontrasten (A) *Emotionale Wahrnehmung* > *Emotionale Beurteilung* und (B) *Emotionale Beurteilung* > *Emotionale Wahrnehmung* signifikant aktiviert waren.

(A) *Emotionale Wahrnehmung > Emotionale Beurteilung*

Areal	Links/ Rechts	Talairach- Koordinaten			Z- Wert
		x	y	z	
Fusiformer Cortex, BA 37	R	58	-68	4	6.67
Gyrus temporalis superior, BA 39	R	56	-58	26	6.20
Precuneus, BA 7	R	2	-56	36	6.03
Posteriorer Gyrus cinguli, BA 29	R	4	-42	20	4.20
Gyrus frontalis medius, BA 6	R	46	14	48	5.05
Gyrus occipitalis inferior, BA 18	L	-44	-86	-12	4.40
Gyrus parahippocampalis, BA 28	L	-20	-10	-20	4.46
Gyrus frontalis superior, BA 10 (DMPFC)	R	12	46	48	3.95
Gyrus frontalis medius, BA 10 (VMPFC)	R	12	60	0	3.57
Anteriorer Gyrus cinguli, BA 24	R	6	22	22	3.85
Amygdala	R	18	-2	-20	3.83

(B) *Emotionale Beurteilung > Emotionale Wahrnehmung*

Areal	Links/ Rechts	Talairach- Koordinaten			Z- Wert
		x	y	z	
Cerebellum	R	26	-48	-18	7.09
Gyrus occipitalis lingualis, BA 18	R	12	-54	4	6.89
Precuneus, BA 19	L	-24	-74	34	6.78
Gyrus occipitalis medius, BA 19	L	-34	-88	10	6.19
Gyrus frontalis inferior, BA 9 (DLPFC)	L	-44	10	30	5.13
Gyrus frontalis medius, BA 6	R	6	-4	54	4.60
Hirnstamm	R	6	-26	-10	4.43
Thalamus	L	-12	-18	8	4.22

Anmerkungen. Die Schwelle lag bei $p < 0.001$ (FDR- korrigiert). Nur Cluster mit > 10 Voxeln sind angegeben. DLPFC= dorsolateraler präfrontaler Cortex, DMPFC= dorsomedialer präfrontaler Cortex, VMPFC= ventromedialer präfrontaler Cortex.

In Abb. 4.18 sind die geschätzten hämodynamischen Zeitverläufe, die mit *Emotionaler Beurteilung* und *Emotionaler Wahrnehmung* verbunden waren, für die ROIs im linken DLPFC und VMPFC dargestellt. Während der linke DLPFC mit einer signifikant stärkeren positiven HRF bei emotionaler Beurteilung als bei emotionaler Wahrnehmung ($t = -7.28$, $p = 0.000$) reagiert, zeigt der VMPFC bei beiden Bedingungen eine negative HRF mit einer stärkeren Deaktivierung bei emotionaler Beurteilung ($t = 2.39$, $p = 0.029$). In den ROIs des rechten DLPFC und des anterioren Gyrus cinguli fanden sich keine signifikanten Unterschiede der HRF der beiden Bedingungen, jedoch ein analoges Muster der Signaländerung mit einer positiven HRF lateral (rechter DLPFC) und einer negativen HRF medial (anteriorer Gyrus cinguli).

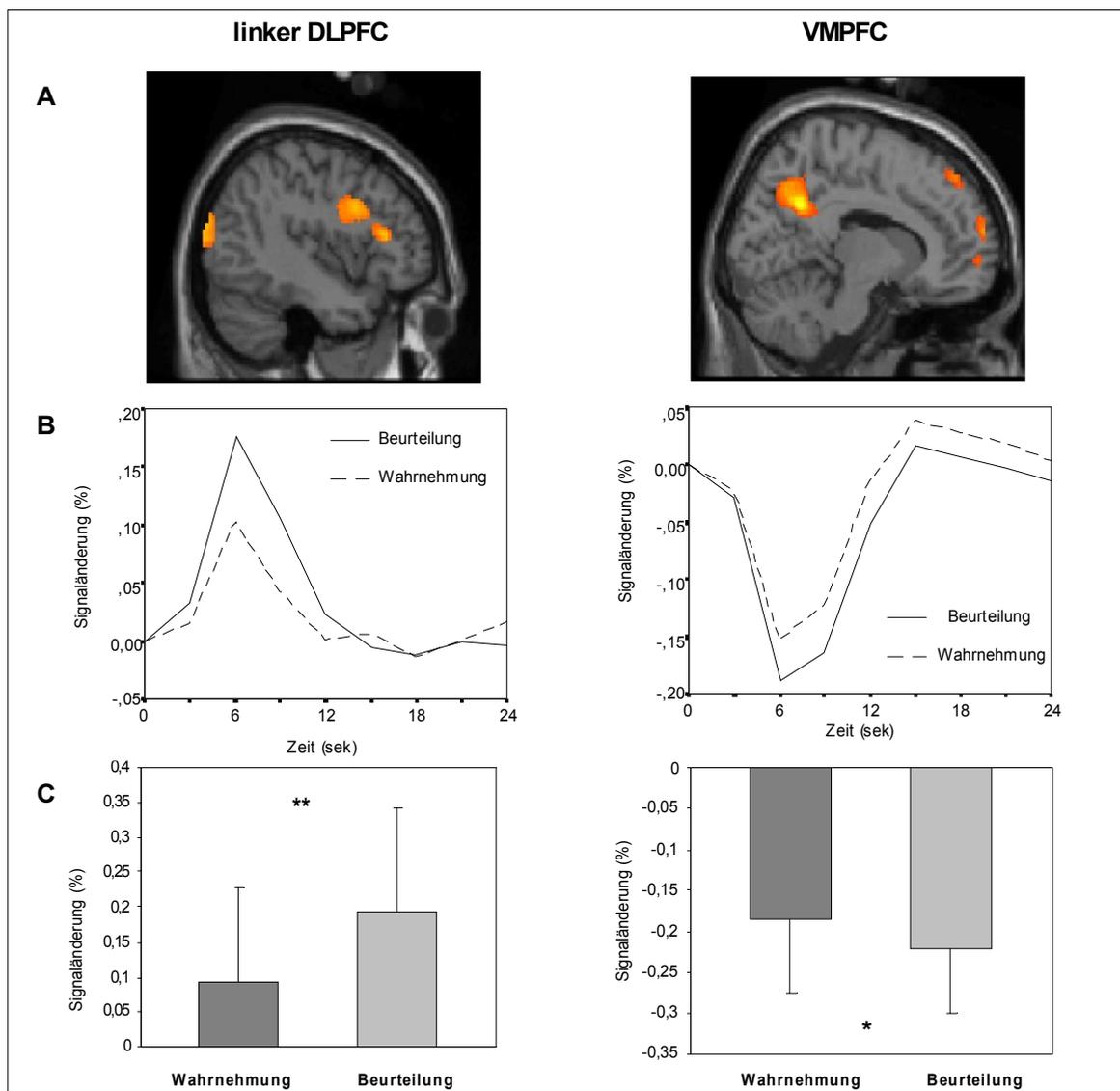


Abb. 4.18. (A) Signifikante Signaländerungen des linken DLPFC während *Emotionaler Beurteilung* und des VMPFC während *Emotionalen Wahrnehmung*. (B) Dargestellt sind die geschätzten hämodynamischen Signalverläufe während *Emotionaler Beurteilung* und *Emotionaler Wahrnehmung* für die ROI innerhalb des linken DLPFC (-44, 10, 30) und des VMPFC (12, 52, -2). (C) Die Balken stellen den Mittelwert und die Standardabweichung der Signaländerungen der beiden Bedingungen dar. * indiziert signifikante Unterschiede der HRF der beiden Bedingungen (**: $p < 0.01$; *: $p < 0.05$). DLPFC= dorsolateraler präfrontaler Cortex, VMPFC= ventromedialer präfrontaler Cortex.

4.3.2.2 Patientengruppe

Kontrastiert mit der *Baseline*- Bedingung aktivierte die *Emotionale Wahrnehmung* den rechten VLPFC und DLPFC, den rechten Gyrus occipitalis inferior, den rechten Gyrus frontalis medius, den Cuneus sowie das Cerebellum. In der Bedingung

Emotionale Beurteilung wurde zusätzlich zu den bereits genannten Regionen der Hirnstamm aktiviert (Tabelle 4.13).

Tabelle 4.13 Dargestellt sind Regionen, die bei *Emotionaler Wahrnehmung* und *Emotionaler Beurteilung* im Vergleich zur *Baseline* signifikant aktiviert waren.

Areal	Links/ Rechts	Talairach- Koordinaten			Z- Wert
		x	y	z	
Cerebellum	L	-34	-86	-20	5.53
Gyrus frontalis medius, BA 6	R	2	4	58	5.42
Gyrus occipitalis inferior, BA 18	R	38	-82	-14	5.40
Gyrus frontalis inferior, BA 47 (VLPFC)	R	36	26	-6	4.95
Gyrus frontalis inferior, BA 9 (DLPFC)	R	48	12	28	4.95
Cuneus, BA 18	L	-16	-104	4	4.64

Anmerkungen. Die Schwelle lag bei $p < 0.001$ (FDR- korrigiert). Nur Cluster mit > 10 Voxeln sind angegeben. DLPFC= dorsolateraler präfrontaler Cortex, VLPFC= ventrolateraler präfrontaler Cortex.

Der Befund weitgehend überlappender Regionen bei *Emotionaler Wahrnehmung* und *Emotionaler Beurteilung* wurde wiederum durch eine Conjunction- Analyse zwischen (*Emotionaler Wahrnehmung* $>$ *Baseline*) und (*Emotionale Beurteilung* $>$ *Baseline*) bestätigt. Beiden Kontrasten gemeinsame Aktivierungen fanden sich in den o.g. Regionen ($p < 0.001$, FDR- korrigiert, min. Clustergrösse 10 Voxel; Abb. 4.19).

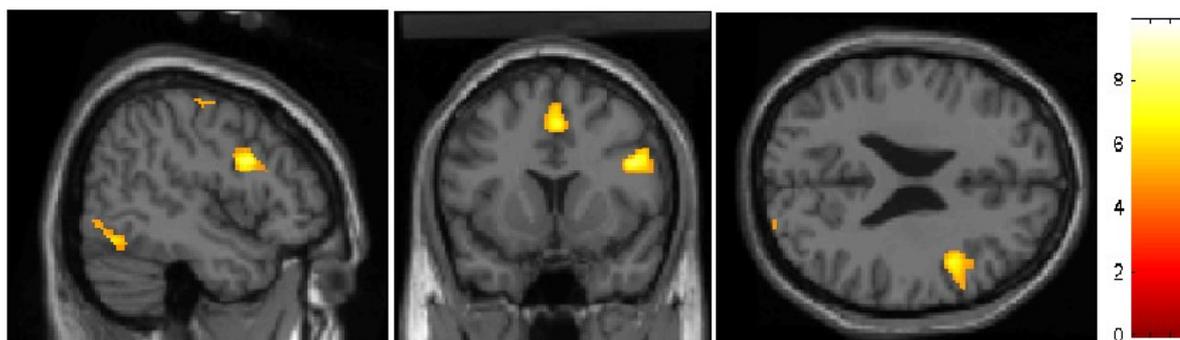


Abb. 4.19 Im Vergleich zur *Baseline* aktivierte Regionen während *Emotionaler Wahrnehmung* und *Emotionaler Beurteilung* ($p < 0.001$, FDR- korrigiert, min. Clustergrösse 10 Voxel).

Um sicherzustellen, dass die Aktivierungen tatsächlich durch *Emotionale Wahrnehmung* bzw. *Emotionale Beurteilung* und nicht durch die vorangehende Erwartungsperiode zustande kommen, wurden die Kontraste mit dem Erwartungskon-

trast maskiert ($p < 0.001$). Weder eine Maskierung des Kontrastes (*Emotionale Wahrnehmung* > *Baseline*) mit dem Kontrast (*Erwartungsperiode „Emotionale Wahrnehmung“* > *Baseline*) noch eine Maskierung des Kontrastes (*Emotionale Beurteilung* > *Baseline*) mit dem Kontrast (*Erwartungsperiode „Emotionale Beurteilung“* > *Baseline*) zeigte beiden Kontrasten gemeinsame Aktivierungen ($p < 0.001$, FDR- korrigiert, min. Clustergrösse 10 Voxel)

Emotionale Wahrnehmung > *Emotionale Beurteilung* führte bei der verwendeten Schwelle (FDR- korrigiert, $p < 0.001$, min. Clustergrösse 10 Voxel) zu keiner Aktivierung. Bei einer Verringerung der Schwelle (FDR- korrigiert, $p < 0.05$, min. Clustergrösse 5 Voxel) zeigten sich Aktivierungen bilateral parietal sowie im Cuneus. Der BOLD- Kontrast *Emotionale Beurteilung* > *Emotionale Wahrnehmung* hingegen zeigte signifikante Aktivierungen im Gyrus occipitalis medius, Cerebellum und Gyrus fusiformis (Tabelle 4.14, Abb. 4.20).

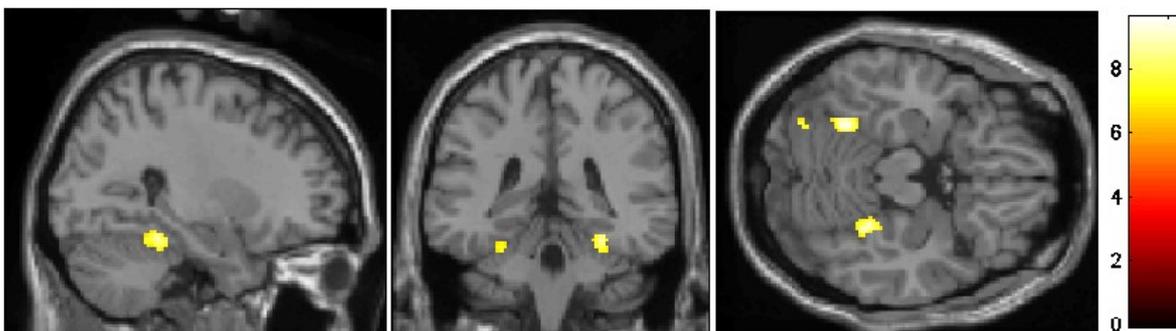


Abb. 4.20. Signifikante Aktivierungen während *Emotionale Beurteilung* > *Emotionale Wahrnehmung* ($p < 0.001$, FDR- korrigiert, min. Clustergrösse 10 Voxel).

Tabelle 4.14 Dargestellt sind Regionen, die bei dem Kontrast *Emotionale Beurteilung* > *Emotionale Wahrnehmung* signifikant aktiviert waren.

Areal	Links/ Rechts	Talairach- Koordinaten			Z- Wert
		x	y	z	
Cerebellum	L	-28	-52	-18	5.64
Gyrus fusiformis, BA 20	R	28	-38	-18	5.45
Gyrus occipitalis medius, BA 18	L	-32	-90	12	5.09

Anmerkungen. Die Schwelle lag bei $p < 0.001$ (FDR- korrigiert). Nur Cluster mit > 10 Voxeln sind angegeben.

Analog zum Vorgehen bei der Kontrollgruppe sind in Abb. 4.21 die geschätzten hämodynamischen Zeitverläufe, die mit *Emotionaler Beurteilung* und *Emotionaler Wahrnehmung* verbunden waren, für die ROIs im linken DLPFC und VMPFC dargestellt. Auch hier reagiert der linke DLPFC mit einer positiven HRF und der VMPFC mit einer negativen HRF auf die beiden Bedingungen. Im Gegensatz zur Kontrollgruppe fanden sich jedoch keine signifikanten Unterschiede der HRF der beiden Bedingungen im linken DLPFC ($t= 0.69$, $p= 0.496$) und VMPFC ($t= -0.36$, $p= 0.718$). Auch in den ROIs des rechten DLPFC und des anterioren Gyrus cinguli fanden sich keine signifikanten Unterschiede der HRF der beiden Bedingungen jedoch wiederum eine positive HRF lateral (rechter DLPFC) und eine negative HRF medial (anteriorer Gyrus cinguli).

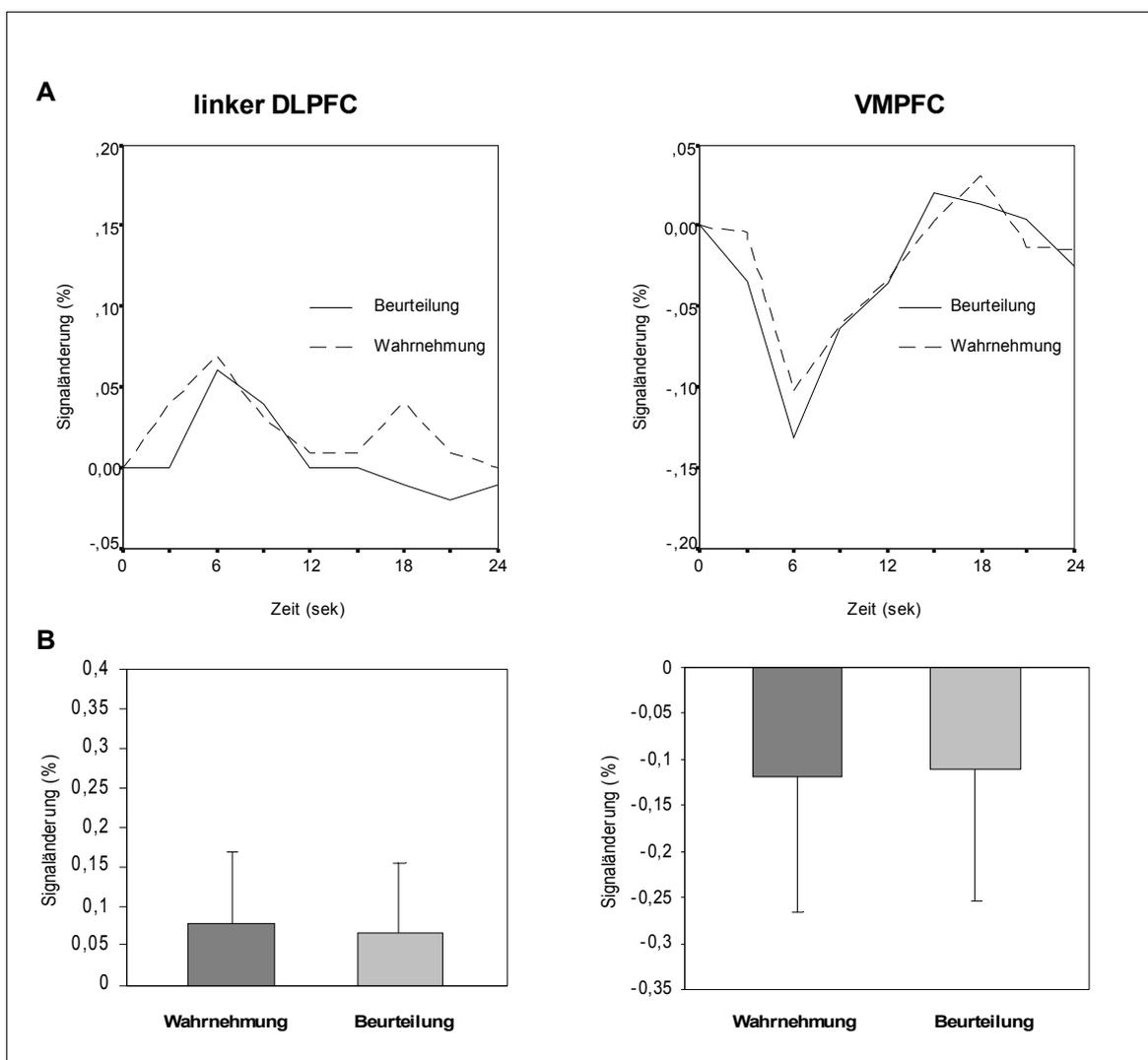


Abb. 4.21. (A) Dargestellt sind die geschätzten hämodynamischen Signalverläufe während *Emotionaler Beurteilung* und *Emotionaler Wahrnehmung* für die ROI innerhalb des linken DLPFC (-44, 10, 30) und des VMPFC (12, 52, -2). (C) Die Balken stellen den Mittelwert und die Standardabweichung der Signaländerungen der beiden Bedingungen dar. DLPFC= dorsolateraler präfrontaler Cortex, VMPFC= ventromedialer präfrontaler Cortex.

4.3.2.3 Gruppenvergleich

Kontrastiert mit der *Baseline*- Bedingung aktivierte die *Emotionale Wahrnehmung* in der Kontrollgruppe signifikant stärker den bilateralen occipitalen Cortex, den linken Gyrus parahippocampalis und Gyrus fusiformis sowie das Cerebellum. In der Patientengruppe zeigte sich eine verstärkte Signaländerung im DMPFC, dem anterioren und posterioren Gyrus cinguli, rechten Gyrus frontalis medius und linken Gyrus temporalis medius (Tabelle 4.15; Abb. 4.22 und 4.23).

Tabelle 4.15 Dargestellt sind Regionen, die im Gruppenvergleich bei dem Kontrast *Emotionale Wahrnehmung > Baseline* signifikant aktiviert waren: In (A) für Probandengruppe > Patientengruppe in (B) für Patientengruppe > Probandengruppe.

(A) Probandengruppe > Patientengruppe

Areal	Links/ Rechts	Talairach- Koordinaten			Z- Wert
		x	y	z	
Cerebellum	R	30	-68	-12	4.89
Gyrus occipitalis lingualis, BA 18	R	24	-98	-4	3.84
Gyrus occipitalis inferior, BA 18	L	-22	-90	-8	4.37
Gyrus parahippocampalis, BA 27	L	-20	-32	-4	4.08
Gyrus fusiformis, BA 37	L	-36	-58	-16	3.83

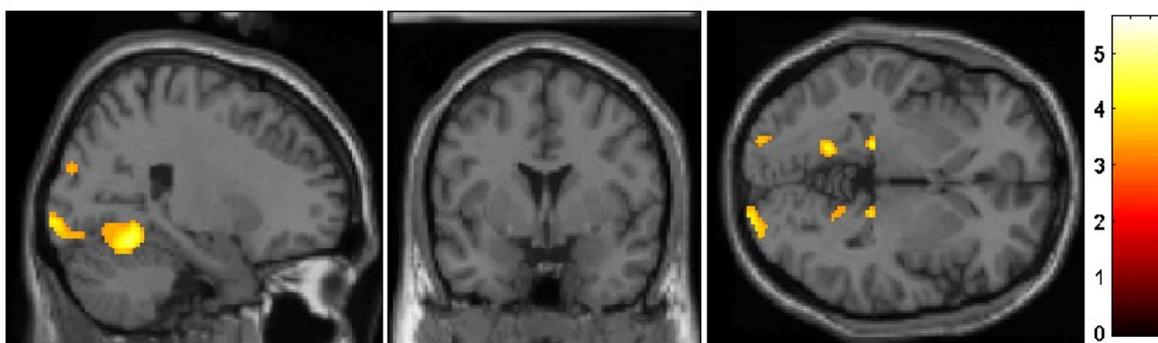


Abb. 4.22. Probandengruppe > Patientengruppe: Signifikante Aktivierungen während *Emotionale Wahrnehmung > Baseline* ($p < 0.001$, unkorrigiert, min. Clustergrösse 5 Voxel).

(B) Patientengruppe > Probandengruppe

Areal	Links/ Rechts	Talairach- Koordinaten			Z- Wert
		x	y	z	
Posteriorer Gyrus cinguli, BA 30	R	8	-10	46	3.73
Gyrus frontalis medius, BA 6	R	0	-12	50	3.31
Gyrus temporalis medius, BA 21	L	-62	-28	-2	3.62
Gyrus frontalis superior, BA 10 (DMPFC)	L	-6	64	18	3.48
Anteriorer Gyrus cinguli, BA 32	R	10	46	-8	3.41

Anmerkungen. Die Schwelle lag bei $p < 0.001$ (unkorrigiert). Nur Cluster mit > 5 Voxeln sind angegeben. DMPFC= dorsomedialer präfrontaler Cortex.

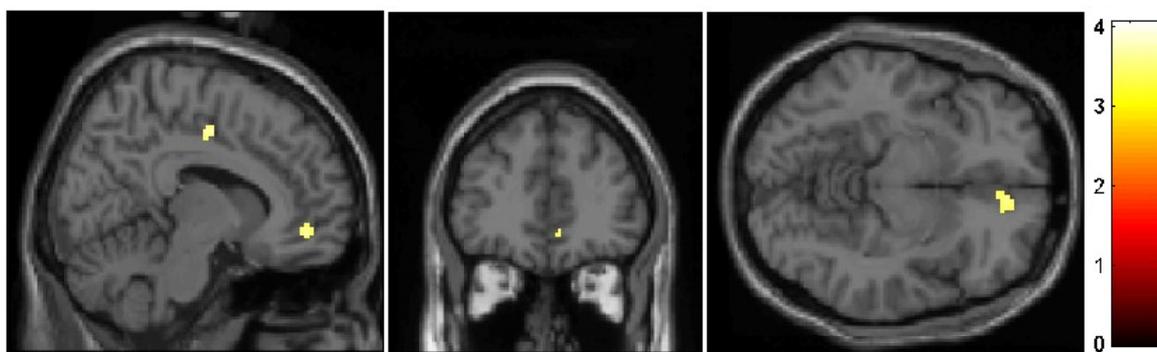


Abb. 4.23 Patientengruppe > Probandengruppe: Signifikante Aktivierungen während *Emotionale Wahrnehmung* > *Baseline* ($p < 0.001$, unkorrigiert, min. Clustergröße 5 Voxel).

Der Gruppenvergleich des BOLD- Kontrastes *Emotionale Beurteilung* > *Baseline* zeigte in der Kontrollgruppe signifikant stärkere Aktivierungen im linken DLPFC, bilateralen occipitalen Cortex, linken Gyrus fusiformis und Thalamus. In der Patientengruppe fanden sich signifikant stärkere Signaländerungen im VMPFC, dem anterioren Gyrus cinguli, Gyrus frontalis medius, parietalen Cortex und dem bilateralen Gyrus temporalis medius (Tabelle 4.16; Abb. 4.24 und 4.25).

Tabelle 4.16 Dargestellt sind Regionen, die im Gruppenvergleich bei dem Kontrast *Emotionale Beurteilung* > *Baseline* signifikant aktiviert waren: In (A) für Probandengruppe > Patientengruppe in (B) für Patientengruppe > Probandengruppe.

(A) Probandengruppe > Patientengruppe

Areal	Links/ Rechts	Talairach- Koordinaten			Z- Wert
		x	y	z	
Gyrus occipitalis lingualis, BA 18	R	30	-70	-10	4.80
Occipitaler Cortex, BA 18	L	-22	-90	-10	4.11
Gyrus frontalis inferior, BA 9 (DLPFC)	L	-42	10	30	3.76
Gyrus fusiformis, BA 37	L	-36	-56	-16	3.67
Thalamus	R	16	-32	0	3.62

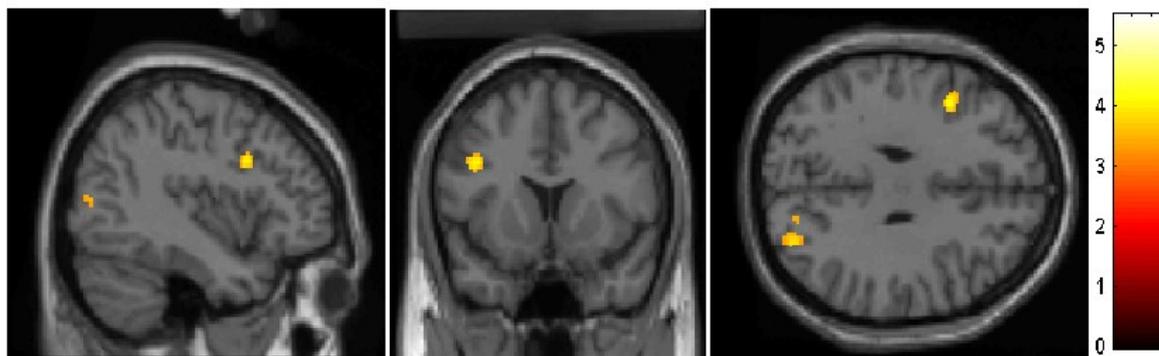


Abb. 4.24. Probandengruppe > Patientengruppe: Signifikante Aktivierungen während *Emotionale Beurteilung* > *Baseline* ($p < 0.001$, unkorrigiert, min. Clustergrösse 5 Voxel).

(B) Patientengruppe > Probandengruppe

Areal	Links/ Rechts	Talairach- Koordinaten			Z- Wert
		x	y	z	
Gyrus frontalis medius, BA 8	R	38	18	46	3.77
Anteriorer Gyrus cinguli, BA 32	R	10	38	12	3.75
Gyrus temporalis medius, BA 21	L	-62	-28	-2	3.64
Gyrus frontalis superior, BA 10 (VMPFC)	R	12	52	-2	3.52
Gyrus temporalis medius (BA 21)	R	50	-6	-12	3.49
Parietaler Cortex, BA 39	R	52	-60	34	3.41

Anmerkungen. Die Schwelle lag bei $p < 0.001$ (unkorrigiert). Nur Cluster mit > 5 Voxeln sind angegeben. DLPFC= dorsolateraler präfrontaler Cortex, VMPFC= ventromedialer präfrontaler Cortex.

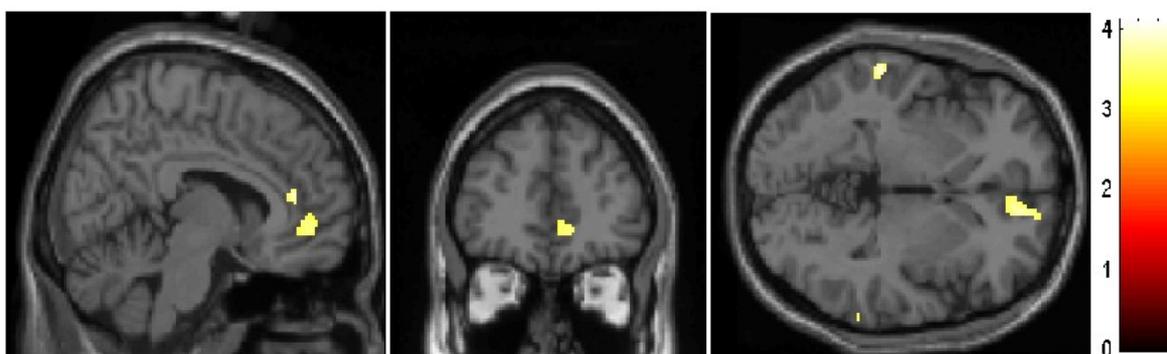


Abb. 4.25 Patientengruppe > Probandengruppe: Signifikante Aktivierungen während *Emotionale Beurteilung* > *Baseline* ($p < 0.001$, unkorrigiert, min. Clustergrösse 5 Voxel).

Der Gruppenvergleich des BOLD- Kontrastes *Emotionale Beurteilung* > *Emotionale Wahrnehmung* zeigte in der Kontrollgruppe signifikant stärkere Aktivierungen im linken DLPFC, linken parietalen Cortex, rechten occipitalen Cortex, Cuneus, Thalamus, rechter Insula sowie dem rechten Gyrus parahippocampalis. In der Patientengruppe fand sich eine verstärkte Aktivierung im rechten DLPFC/ VLPFC, rechten parietalen Cortex, rechten Gyrus frontalis medius und Precuneus (Tabelle 4.17; Abb. 4.26 und 4.27).

Tabelle 4.17 Dargestellt sind Regionen, die im Gruppenvergleich bei dem Kontrast *Emotionale Beurteilung* > *Emotionale Wahrnehmung* signifikant aktiviert waren: In (A) für Probandengruppe > Patientengruppe in (B) für Patientengruppe > Probandengruppe.

(A) *Probandengruppe > Patientengruppe*

Areal	Links/ Rechts	Talairach- Koordinaten			Z- Wert
		x	y	z	
Gyrus frontalis medius, BA 9 (DLPFC)	L	-42	10	30	4.56
Parietaler Cortex, BA 3	L	-38	-30	50	3.88
Occipitaler Cortex, BA 18	R	18	-78	24	3.45
Cuneus, BA 19	L	-26	-78	30	3.74
Thalamus	L	-10	-16	8	3.46
Insula, BA 13	R	40	12	10	3.28
Gyrus parahippocampalis, BA 19	R	26	-54	-4	3.16

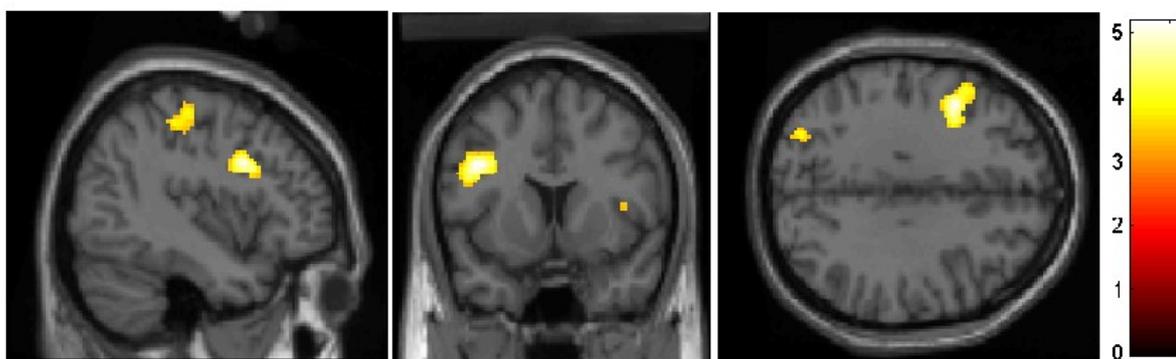


Abb. 4.26. Probandengruppe > Patientengruppe: Signifikante Aktivierungen während *Emotionale Beurteilung* > *Emotionale Wahrnehmung* ($p < 0.001$, unkorrigiert, min. Clustergrösse 5 Voxel).

(B) Patientengruppe > Probandengruppe

Areal	Links/ Rechts	Talairach- Koordinaten			Z- Wert
		x	y	z	
Parietaler Cortex, BA 40	R	56	-56	30	4.49
Gyrus frontalis inferior, BA 46 (DLPFC/ VLPFC)	R	48	28	0	3.77
Gyrus frontalis medius, BA 8	R	40	24	42	3.30
Precuneus, BA 7	R	0	-72	38	3.20

Anmerkungen. Die Schwelle lag bei $p < 0.001$ (unkorrigiert). Nur Cluster mit > 5 Voxeln sind angegeben. DLPFC= dorsolateraler präfrontaler Cortex, VLPFC= ventrolateraler präfrontaler Cortex.

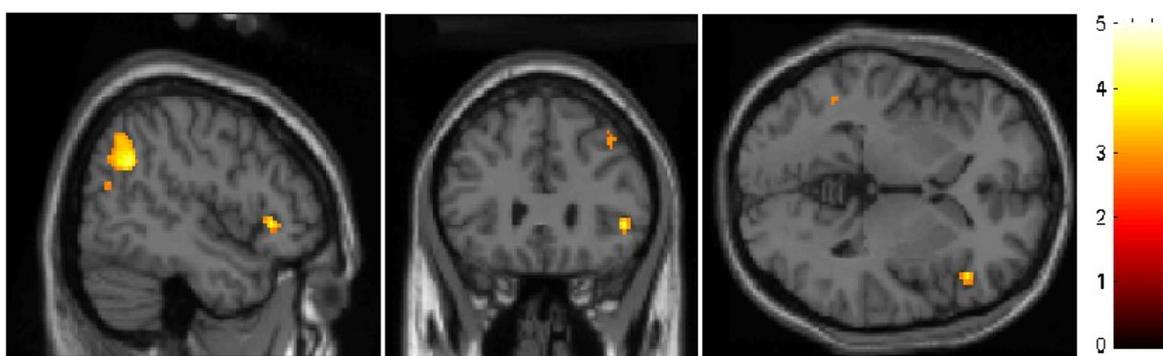
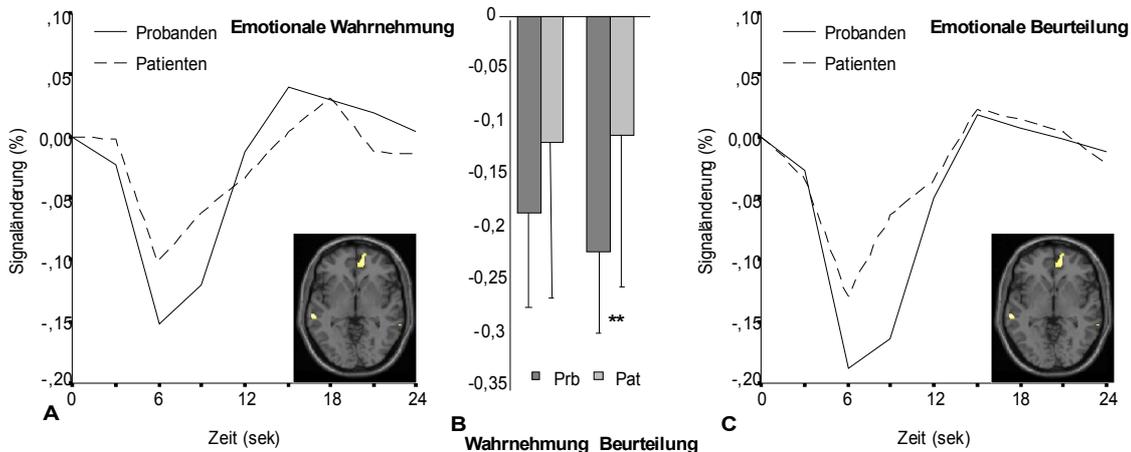


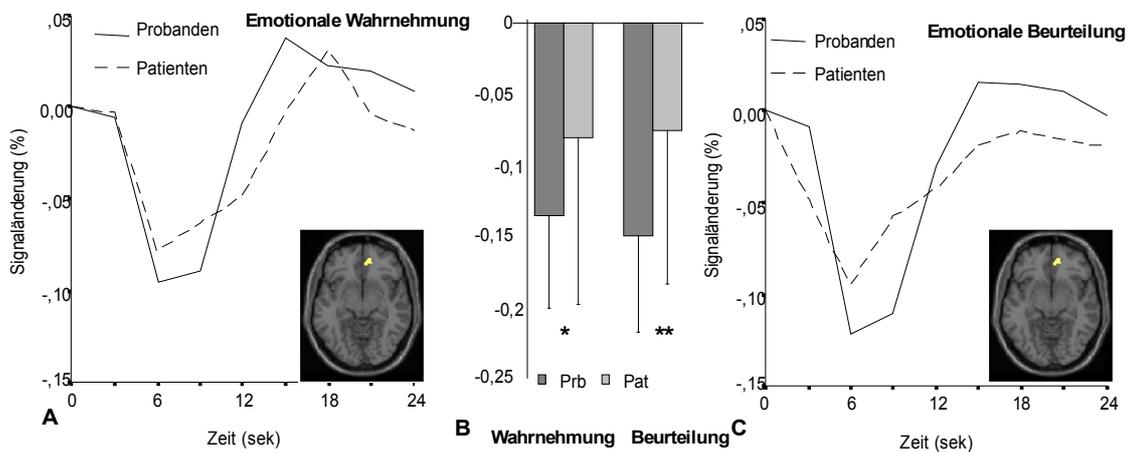
Abb. 4.27 Patientengruppe > Probandengruppe: Signifikante Aktivierungen während *Emotionale Beurteilung* > *Emotionale Wahrnehmung* ($p < 0.001$, unkorrigiert, min. Clustergrösse 5 Voxel).

In Abb. 4.28 sind die geschätzten hämodynamischen Zeitverläufe, die mit *Emotionaler Beurteilung* und *Emotionaler Wahrnehmung* verbunden waren, für die Patienten- und Probandengruppe für die ROIs im linken DLPFC, VMPFC, anterioren Gyrus cinguli und rechten DLPFC/ VLPFC dargestellt. Während der linke und rechte DLPFC auf beide Bedingungen mit einer positiven HRF reagiert, stellt sich der Signalverlauf in medialen Regionen (VMPFC, anteriorer Gyrus cinguli) als negativ dar. Die Gruppenunterschiede in der Signalintensität mit stärkerer Aktivierung im linken DLPFC ($t = 3.69$, $p = 0.001$) und stärkerer Deaktivierung im VMPFC/ anterioren Gyrus cinguli ($t = -3.39$, $p = 0.001$) in der Kontrollgruppe sowie stärkerer Aktivierung im rechten DLPFC/ VLPFC ($t = -2.03$, $p = 0.048$) in der Patientengruppe erscheinen bei emotionaler Beurteilung ausgeprägter als bei emotionaler Wahrnehmung (anteriorer Gyrus cinguli: $t = -2.31$, $p = 0.025$).

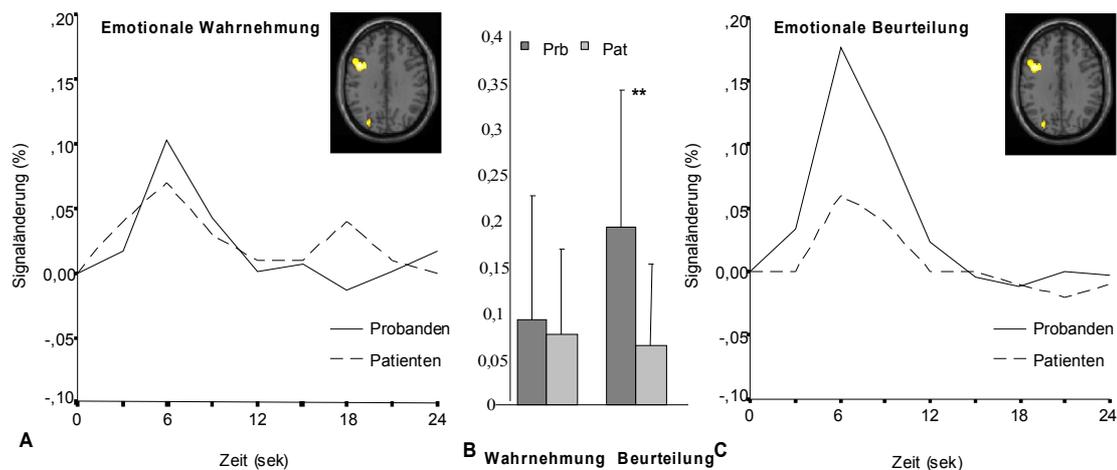
VMPFC



anteriorer Gyrus cinguli



linker DLPFC



rechter DLPFC

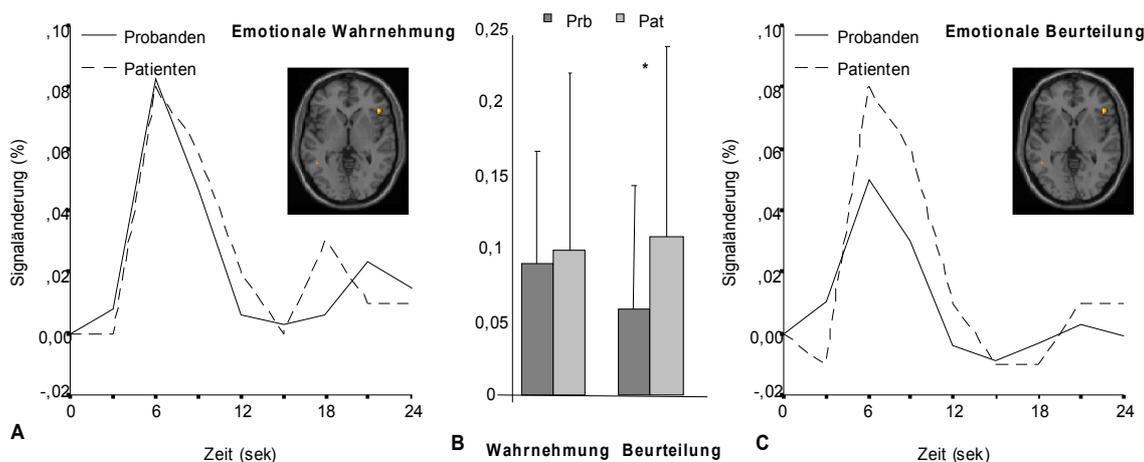


Abb. 4.28. Signaländerungen in den ROIs (linker DLPFC, VMPFC, anteriorer Gyrus cinguli, rechter DLPFC) während *Emotionaler Beurteilung* und *Emotionaler Wahrnehmung* für die Probanden- und Patientengruppe. (A) Dargestellt sind die geschätzten hämodynamischen Signalverläufe während *Emotionaler Wahrnehmung* für die jeweilige ROI. (B) Die Balken stellen den Mittelwert und die Standardabweichung der Signaländerungen der beiden Bedingungen jeweils für die Probanden- und Patientengruppe dar. (C) Dargestellt sind die geschätzten hämodynamischen Signalverläufe während *Emotionaler Beurteilung* für die jeweilige ROI. * indiziert signifikante Unterschiede der HRF der beiden Bedingungen (**: $p < 0.01$; *: $p < 0.05$). DLPFC= dorsolateraler präfrontaler Cortex, VMPFC= ventromedialer präfrontaler Cortex, Prb = Probanden, Pat = Patienten.

Obwohl nicht im Fokus der vorliegenden Arbeit, erfolgte aus Gründen der Vollständigkeit ein analoger Gruppenvergleich der Bedingungen für positive und negative Bilder sowie für männliche und weibliche Versuchspersonen. Es fanden sich keine valenz- bzw. geschlechtsspezifischen Befunde in den o.g. Kontrasten.

4.3.2.4 Korrelation mit psychopathologischen Parametern

Die Signalveränderungen des BOLD- Kontrastes *Emotionale Beurteilung* > *Emotionale Wahrnehmung* zeigten signifikante positive Korrelationen mit dem HDRS-Gesamtwert im anterioren Gyrus cinguli und rechten DLPFC. Negative Korrelationen zeigten sich in Insula und Precuneus. Die Ergebnisse sind in Tabelle 4.18 zusammengefasst.

Tabelle 4.18 Dargestellt sind Regionen, die bei dem Kontrast *Emotionale Beurteilung* > *Emotionale Wahrnehmung* (A) signifikant positiv bzw. (B) negativ mit dem HDRS- Gesamtwert korrelierten.

(A) positive Korrelation

Areal	Links/ Rechts	Talairach- Koordinaten			Z- Wert
		x	y	z	
Gyrus cinguli, BA 31	L	-4	-44	34	3.83
Gyrus fusiformis, BA 37	R	56	-48	-18	3.46
Gyrus frontalis medius, BA 8	L	-8	32	38	3.41
Gyrus frontalis superior, BA 6	L	-10	14	54	3.28
Gyrus temporalis medius, BA 21	L	-64	-30	-10	3.18
Anteriorer Gyrus cinguli, BA 32	R	8	40	10	2.92
Gyrus temporalis inferior, BA 20	L	-52	-6	-28	2.87
Gyrus frontalis medius, BA 9 (DLPFC)	R	40	22	30	2.86

(B) negative Korrelation

Areal	Links/ Rechts	Talairach- Koordinaten			Z- Wert
		x	y	z	
Gyrus postcentralis, BA 43	L	-56	-6	16	3.78
Insula, BA 40	R	50	-24	16	3.32
Cuneus, BA 17	L	-8	-100	2	3.27
Precuneus, BA 7	R	12	-58	64	3.21
Hirnstamm	R	6	-34	2	3.21
Thalamus	L	-8	-32	4	2.96
Cerebellum	L	-18	-58	20	2.99

Anmerkungen. Die Schwelle lag bei $p < 0.005$ (unkorrigiert). Nur Cluster mit > 10 Voxeln sind angegeben. DLPFC= dorsolateraler präfrontaler Cortex.

Der Zusammenhang zwischen dem HDRS- Gesamtwert und den Signalveränderungen im anterioren Gyrus cinguli und rechten DLPFC ist in Abb. 4.29 dargestellt: Je höher der fremdbeurteilte Schweregrad der Depression, desto stärker war die Aktivierung in diesen Regionen im BOLD- Kontrast *Emotionale Beurteilung* > *Emotionales Erleben*.

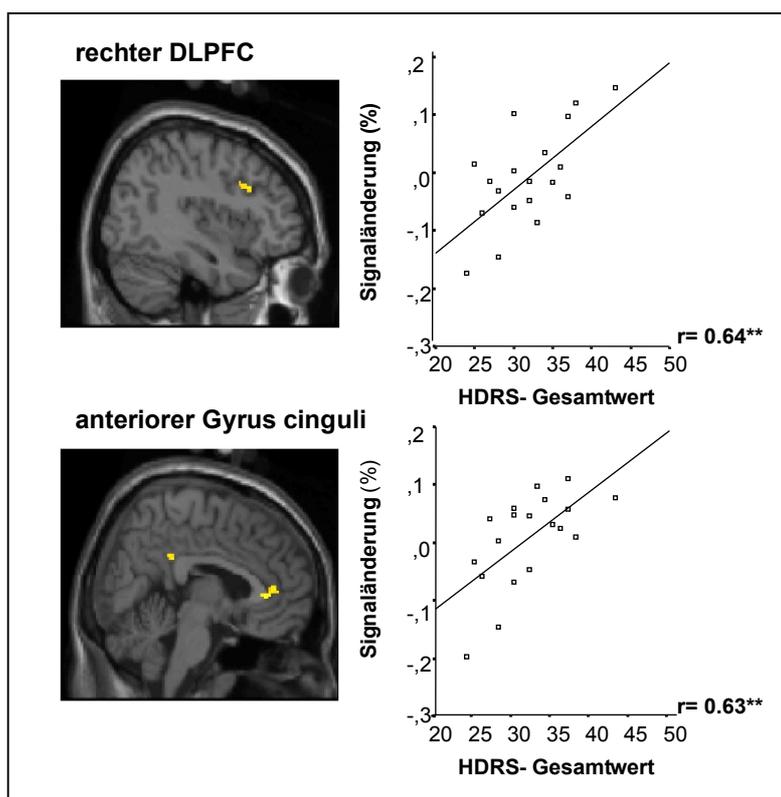


Abb. 4.29 Korrelation der Signaländerungen während *Emotionale Beurteilung* > *Emotionale Wahrnehmung* mit dem HDRS- Gesamtwert ($p < 0.005$, unkorrigiert; min. Clustergrösse 10 Voxel). Dargestellt sind der rechte DLPFC (40, 22, 30) und anteriore Gyrus cinguli (8, 40, 10). ** indiziert signifikante Korrelationen (Produkt- Momentkorrelation nach Pearson; $p < 0.01$). DLPFC= dorsolateraler präfrontaler Cortex, HDRS = Hamilton Depression Rating Scale (Hamilton Depressionsskala).

Der BDI- Gesamtwert korrelierte signifikant positiv mit den Signalveränderungen des BOLD- Kontrastes *Emotionale Beurteilung* > *Emotionale Wahrnehmung* im rechten DLPFC. Der Zusammenhang zwischen dem BDI- Gesamtwert und den Signalveränderungen im rechten DLPFC ist in Abb. 4.30 dargestellt: Je höher der selbstbeurteilte Schweregrad der Depression, desto stärkere Aktivierungen in dieser Region während des o.g. BOLD- Kontrastes. Signifikante negative Korrelationen mit dem BDI- Gesamtscore zeigten sich im Gyrus frontalis superior und medius, Putamen und Gyrus temporalis medius (Tabelle 4.19).

Tabelle 4.19 Dargestellt sind Regionen, die bei dem Kontrast *Emotionale Beurteilung* > *Emotionale Wahrnehmung* (A) signifikant positiv bzw. (B) negativ mit dem BDI- Gesamtwert korrelierten.

(A) positive Korrelation

Areal	Links/ Rechts	Talairach- Koordinaten			Z- Wert
		x	y	z	
Gyrus postcentralis, BA 2	L	-38	-26	38	3.80
Cerebellum	L	-22	-78	-18	3.05
Gyrus frontalis inferior, BA 9 (DLPFC)	R	50	6	12	3.02
Gyrus lingualis, BA 18	R	6	-70	-4	3.02
Gyrus cinguli, BA 31	L	-10	-26	40	3.02
Insula, BA 13	R	46	-16	10	2.95

(B) negative Korrelation

Areal	Links/ Rechts	Talairach- Koordinaten			Z- Wert
		x	y	z	
Putamen	R	28	-12	10	3.61
Gyrus frontalis superior, BA 8	R	12	46	36	3.38
Gyrus temporalis medius, BA 20	R	58	-38	-12	3.32
Gyrus frontalis medius, BA 8	L	-34	22	40	3.15

Anmerkungen. Die Schwelle lag bei $p < 0.005$ (unkorrigiert). Nur Cluster mit > 10 Voxeln sind angegeben. DLPFC= dorsolateraler präfrontaler Cortex.

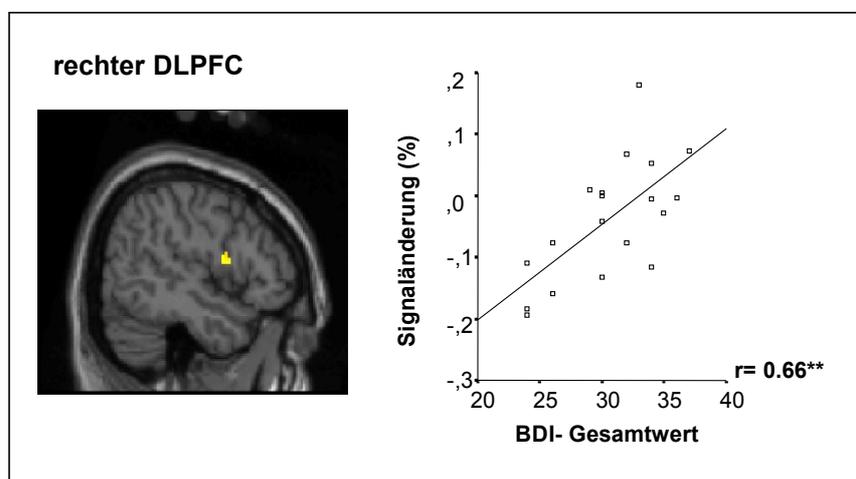


Abb. 4.30. Korrelation der Signaländerungen während *Emotionale Beurteilung > Emotionale Wahrnehmung* mit dem BDI- Gesamtwert ($p < 0.005$, unkorrigiert; min. Clustergrösse 10 Voxel). Dargestellt ist der rechte DLPFC (50, 6, 12). ** indiziert eine signifikante Korrelation (Produkt- Momentkorrelation nach Pearson; $p < 0.01$). DLPFC= dorsolateraler präfrontaler Cortex, BDI = Beck Depression Inventory (Beck- Depressions- Inventar).

4.3.2.5 Korrelation mit neuropsychologischen Parametern

Die Fehleranzahl während der Reaktionsumkehr (IDR) und Verlagerung der Aufmerksamkeit zwischen Stimuluskategorien (EDS) wurde mit den Signalveränderungen des BOLD- Kontrastes *Emotionale Beurteilung > Emotionale Wahrnehmung* korreliert.

4.3.2.5.1 Probandengruppe

4.3.2.5.1.1 IDR

Es zeigten sich signifikante positive Korrelationen mit der Fehleranzahl während der IDR- Testphase im linken DLPFC und negative Korrelationen im VMPFC, DMPFC sowie dem anterioren Cingulum. Die Ergebnisse für weitere Regionen sind in Tabelle 4.20 zusammengefasst.

Tabelle 4.20 Dargestellt sind Regionen, die bei dem Kontrast *Emotionale Beurteilung > Emotionale Wahrnehmung* (A) signifikant positiv bzw. (B) negativ mit der IDR- Fehlerzahl korrelierten.

(A) positive Korrelation

Areal	Links/ Rechts	Talairach- Koordinaten			Z- Wert
		x	y	z	
Gyrus fusiformis, BA 37	L	-48	-58	-18	4.10
Gyrus frontalis medius, BA 6	R	36	-6	62	3.85
Cerebellum	L	-28	-84	-28	3.56
Amygdala	R	26	0	-22	3.54
Gyrus frontalis medius, BA 9 (DLPFC)	L	-48	14	28	3.40
Precuneus, BA 7	L	-26	-74	50	3.36
Gyrus temporalis superior, BA 38	L	-54	8	-12	3.04

(B) negative Korrelation

Areal	Links/ Rechts	Talairach- Koordinaten			Z- Wert
		x	y	z	
Gyrus temporalis medius, BA 21	L	-64	-34	2	4.41
Gyrus frontalis medius, BA 10 (VMPFC)	L	-6	52	0	3.49
Anteriorer Gyrus cinguli, BA 32	L	-4	42	-4	3.07
Gyrus frontalis superior, BA 8	R	28	26	50	3.47
Gyrus frontalis medius, BA 9 (DMPFC)	L	-4	46	26	3.23
Posteriorer Gyrus cinguli, BA 30	L	-20	-56	10	3.18
Precuneus, BA 7	R	16	-46	48	3.00

Anmerkungen. Die Schwelle lag bei $p < 0.005$ (unkorrigiert). Nur Cluster mit > 10 Voxeln sind angegeben. DLPFC= dorsolateraler präfrontaler Cortex, VMPFC = ventromedialer präfrontaler Cortex, DMPFC = dorsomedialer präfrontaler Cortex.

Der Zusammenhang zwischen der IDR- Fehleranzahl und den Signalveränderungen im linken DLPFC, anterioren Gyrus cinguli/ VMPFC und DMPFC ist in Abb. 4.31 dargestellt: Je höher die Fehleranzahl in der IDR- Testphase, desto stärker die Aktivierung im linken DLPFC und desto geringer die Aktivierung in medialen Strukturen während des o.g. BOLD- Kontrastes. Wie der Abbildung zu entnehmen ist, zeigte ein Proband eine besonders hohe Signaländerung im anterioren Gyrus cinguli/ VMPFC. Die Korrelationsanalyse wurde deshalb nochmals ohne diesen Ausreisser durchgeführt und zeigte weiterhin ein signifikant negatives Ergebnis ($r = -0.60$, $p = 0.001$).

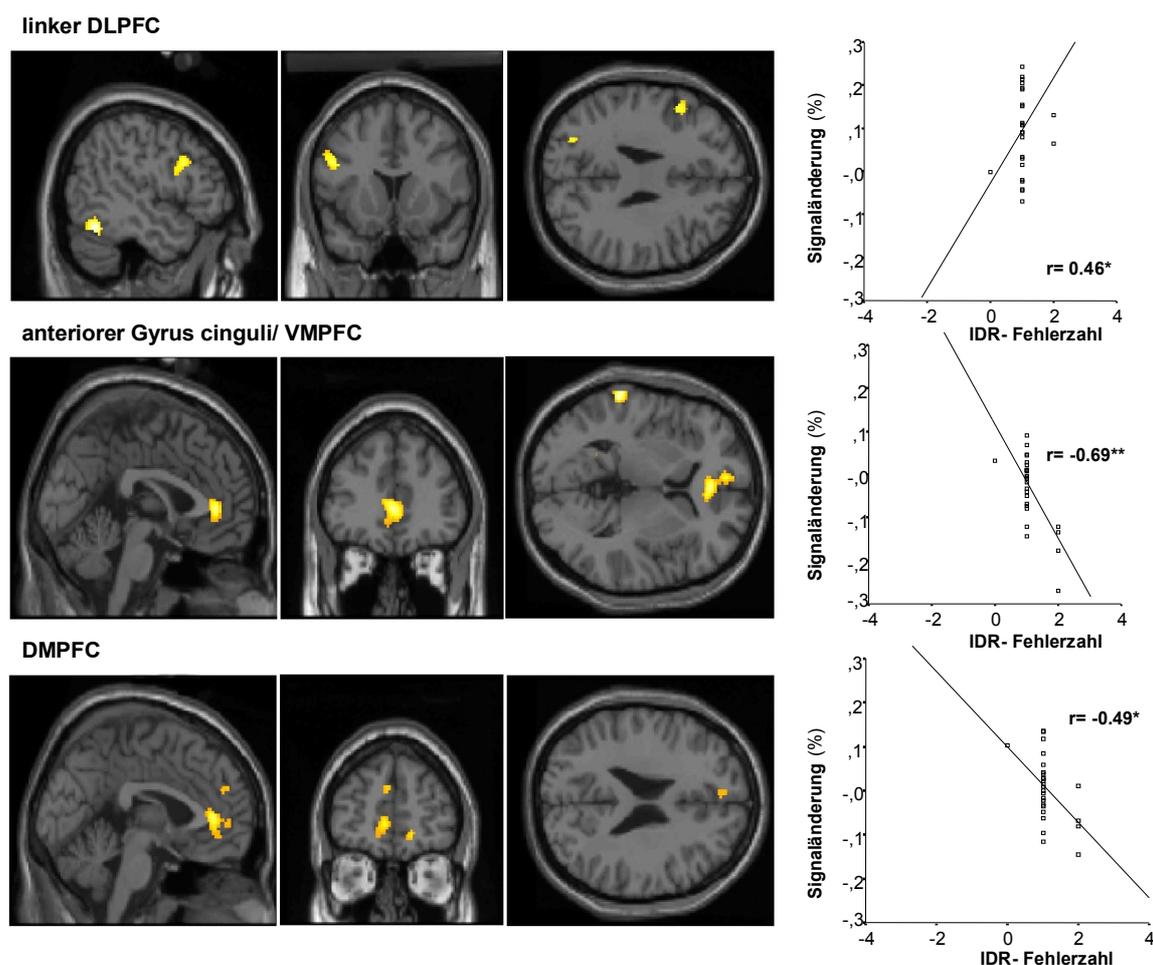


Abb. 4.31. Korrelation der Signaländerungen während *Emotionale Beurteilung > Emotionale Wahrnehmung* mit der IDR- Fehlerzahl ($p < 0.005$, unkorrigiert; min. Clustergrösse 10 Voxel). Dargestellt sind der linke DLPFC (-48, 14, 28), der anteriore Gyrus cinguli/ VMPFC (-6, 52, 0) und der DMPFC (-48, 14, 28;). * indiziert eine signifikante Korrelation (Produkt- Momentkorrelation nach Pearson; ** $p < 0.01$, * $p < 0.05$). DLPFC= dorsolateraler präfrontaler Cortex, VMPFC= ventromedialer präfrontaler Cortex, DMPFC= dorsomedialer präfrontaler Cortex, IDR = Intradimensional Reversal (intradimensionale Umkehr).

4.3.2.5.1.2 EDS

Die EDS- Fehlerzahl korrelierte signifikant positiv mit den Signalveränderungen des BOLD- Kontrastes *Emotionale Beurteilung > Emotionale Wahrnehmung* im rechten VLPFC sowie im rechten OFC. Es fanden sich signifikante negative Korrelationen mit den Signalveränderungen in subkortikalen, jedoch nicht in frontalen Arealen. Die Ergebnisse sind in Tabelle 4.21 zusammengefasst.

Tabelle 4.21 Dargestellt sind Regionen, die bei dem Kontrast *Emotionale Beurteilung > Emotionale Wahrnehmung* (A) signifikant positiv bzw. (B) negativ mit der EDS- Fehlerzahl korrelierten.

(A) positive Korrelation

Areal	Links/ Rechts	Talairach- Koordinaten			Z- Wert
		x	y	z	
Precuneus, BA 7	L	-10	-54	56	3.73
Superiorer parietaler Cortex, BA 7	R	36	-48	62	3.26
Gyrus frontalis inferior, BA 47 (VLPFC)	R	50	32	-2	3.17
Gyrus fusiformis, BA 20	R	44	-10	-26	2.97
Gyrus frontalis medius, BA 6	R	36	8	56	2.88
Gyrus frontalis superior, BA 10 (OFC)	R	28	56	6	2.81

(B) negative Korrelation

Areal	Links/ Rechts	Talairach- Koordinaten			Z- Wert
		x	y	z	
Amygdala	L	-24	0	-18	4.15
Globus Pallidus	L	-18	-2	-8	3.50
Gyrus präcentralis, BA 6	L	-54	-4	48	3.92
Nc. caudatus	L	-12	14	-6	3.59
Gyrus temporalis superior, BA 41	L	-56	-20	6	3.21
Hippocampus	L	-34	-16	-14	3.29
Gyrus parahippocampalis, BA 30	L	-14	-30	-4	3.23
Gyrus temporalis medius, BA 21	R	52	0	-26	3.09
Insula, BA 13	R	48	6	4	3.00

Anmerkungen. Die Schwelle lag bei $p < 0.005$ (unkorrigiert). Nur Cluster mit > 10 Voxeln sind angegeben. DLPFC= dorsolateraler präfrontaler Cortex, OFC = orbitofrontaler Cortex.

Der Zusammenhang zwischen der EDS- Fehleranzahl und den Signalveränderungen im rechten VLPFC und OFC ist in Abb. 4.32 dargestellt: Je höher die Fehlerzahl in dieser Testphase, desto höher war die Aktivierung in frontalen Arealen. Eine Durchführung der Korrelationsanalysen ohne die abgebildeten Ausreisser zeigte weiterhin signifikant positive Korrelationen sowohl im rechten VLPFC ($r= 0.45$, $p= 0.019$) als auch im rechten OFC ($r= 0.46$, $p= 0.016$).

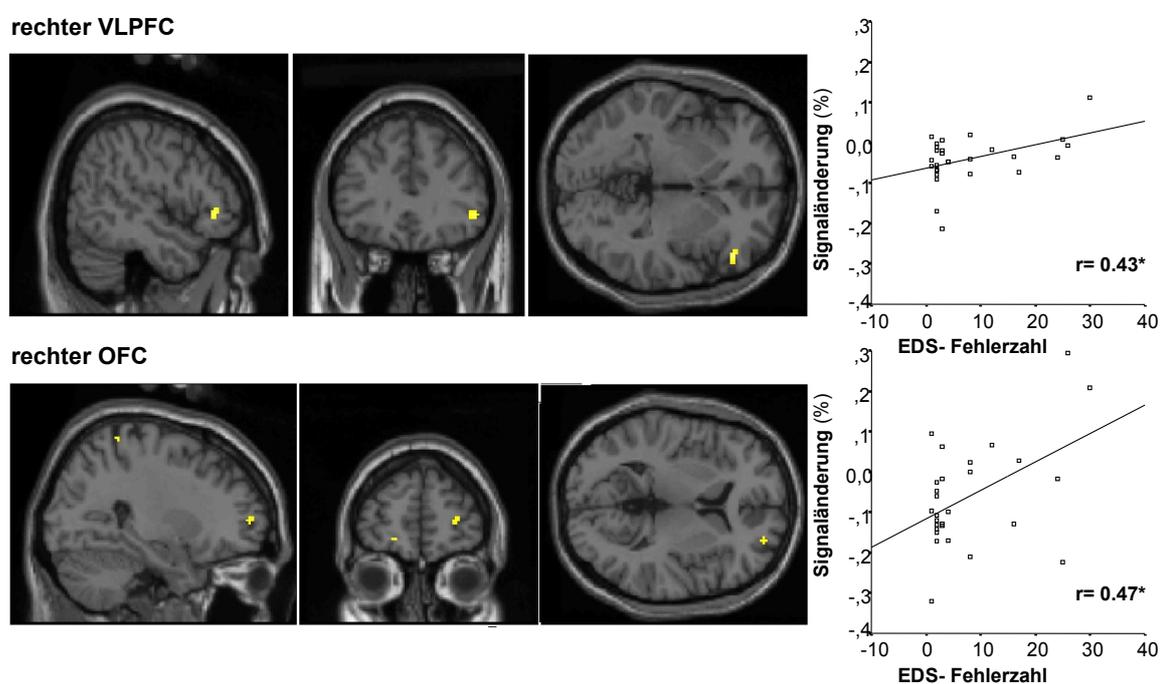


Abb. 4.32. Korrelation der Signaländerungen während *Emotionale Beurteilung > Emotionale Wahrnehmung* mit der EDS- Fehlerzahl ($p < 0.005$, unkorrigiert; min. Clustergrösse 10 Voxel). Dargestellt sind der rechte VLPFC (50, 32, -2) und der rechte OFC (28, 56, 6). * indiziert eine signifikante Korrelation (Produkt- Momentkorrelation nach Pearson; $*p < 0.05$). VLPFC= ventrolateraler präfrontaler Cortex, OFC= orbitofrontaler Cortex, EDS = Extradimensional Shift (extradimensionale Verschiebung).

4.3.2.5.2 Patientengruppe

4.3.2.5.2.1 IDR

Die IDR- Fehlerzahl korrelierte signifikant positiv mit den Signalveränderungen des BOLD- Kontrastes *Emotionale Beurteilung > Emotionale Wahrnehmung* im anterioren Gyrus cinguli und bilateralen OFC. Eine signifikante negative Korrelation fand sich mit den Signalveränderungen im rechten DLPFC. Die Ergebnisse sind in Tabelle 4.22 zusammengefasst.

Tabelle 4.22 Dargestellt sind Regionen, die bei dem Kontrast *Emotionale Beurteilung > Emotionale Wahrnehmung* (A) signifikant positiv bzw. (B) negativ mit der IDR- Fehlerzahl korrelierten.

(A) positive Korrelation

Areal	Links/ Rechts	Talairach- Koordinaten			Z- Wert
		x	y	z	
Gyrus frontalis superior, BA 10 (OFC)	R	30	60	-2	3.21
Gyrus frontalis medius, BA 10 (OFC)	L	-24	54	-10	3.12
Anteriorer Gyrus Cinguli, BA 24	R	0	32	-4	3.11
Gyrus occipitalis medius, BA 37	L	-54	-64	-8	3.10

(B) negative Korrelation

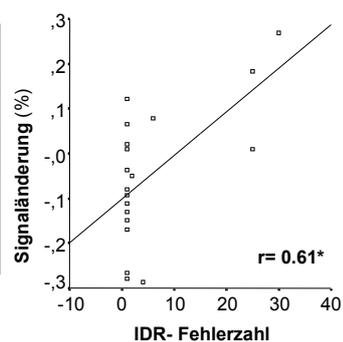
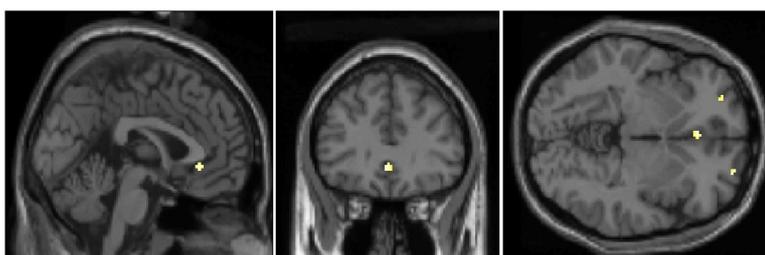
Areal	Links/ Rechts	Talairach- Koordinaten			Z- Wert
		x	y	z	
Precuneus, BA 7	L	-20	-54	54	4.30
Gyrus präcentralis, BA 6	R	42	-8	34	3.97
Thalamus	R	8	-26	14	3.92
Gyrus cinguli, BA 23	L	-4	-12	28	3.52
Gyrus frontalis medius, BA 6	R	8	-8	52	3.51
Parietaler Cortex, BA 40	L	-66	-32	24	3.14
Gyrus frontalis medius, BA 46 (DLPFC)	R	42	44	24	2.75

Anmerkungen. Die Schwelle lag bei $p < 0.005$ (unkorrigiert). Nur Cluster mit > 10 Voxeln sind angegeben. DLPFC= dorsolateraler präfrontaler Cortex.

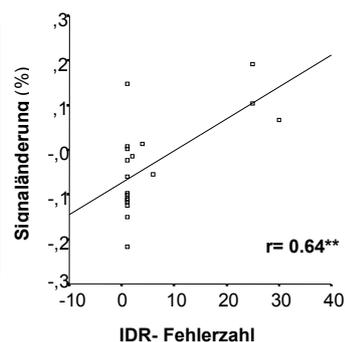
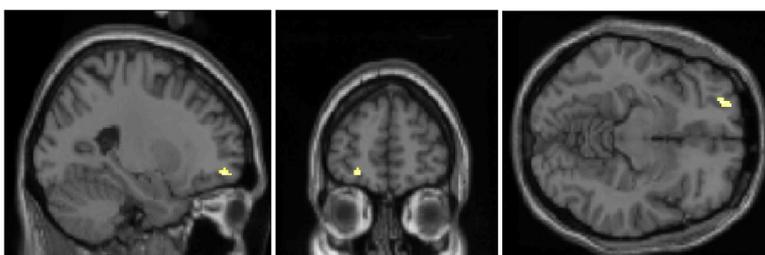
Der Zusammenhang zwischen der IDR- Fehleranzahl und den Signalveränderungen in den o.g. Regionen ist in Abb. 4.33 dargestellt: Je höher die Fehlerzahl in

dieser Testphase, desto höher war die Aktivierung im anterioren Gyrus cinguli sowie dem bilateralen OFC und desto geringer die Aktivierung im rechten DLPFC. Die Durchführung der Korrelationsanalyse ohne die drei Patienten mit besonders hoher IDR- Fehlerzahl bestätigte die Ergebnisse einer signifikant positiven Korrelation im anterioren Gyrus cinguli ($r= 0.57$, $p= 0.015$), linken OFC ($r= 0.61$, $p= 0.008$), rechten OFC ($r= 0.74$, $p= 0.001$) und einer signifikant negativen Korrelation im rechten DLPFC ($r= -0.52$, $p= 0.031$).

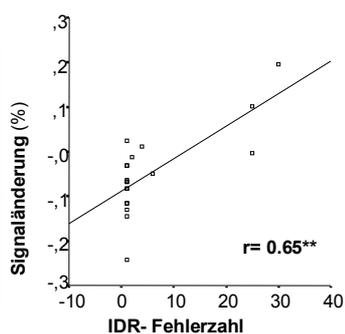
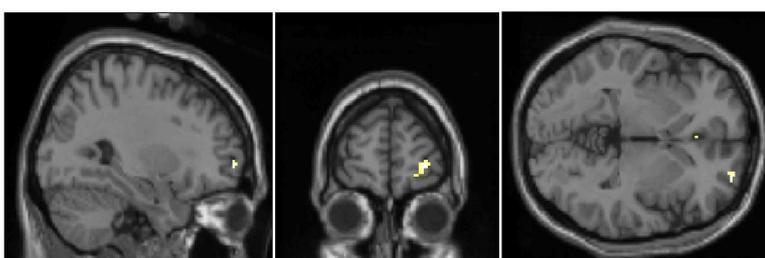
anteriorer Gyrus cinguli



linker OFC



rechter OFC



rechter DLPFC

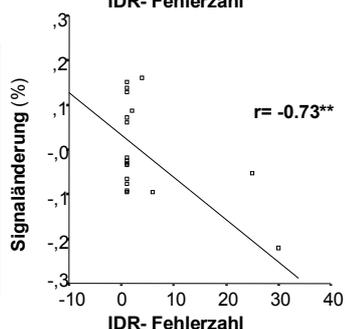


Abb. 4.33. Korrelation der Signaländerungen während *Emotionale Beurteilung > Emotionale Wahrnehmung* mit der IDR- Fehlerzahl ($p < 0.005$, unkorrigiert; min. Clustergrösse 10 Voxel). Dargestellt sind der anteriore Gyrus cinguli (0, 32, -4), der linke OFC (-24, 54, -10), der rechte OFC (30, 60, -2) und der rechte DLPFC (42, 44, 24). * indiziert eine signifikante Korrelation (Produkt- Momentkorrelation nach Pearson; ** $p < 0.01$, * $p < 0.05$). OFC = orbitofrontaler Cortex, DLPFC= dorsolateraler präfrontaler Cortex, IDR = Intradimensional Reversal (intradimensionale Umkehr).

4.3.2.5.2.2 EDS

Die EDS- Fehlerzahl korrelierte signifikant positiv mit den Signalveränderungen des BOLD- Kontrastes *Emotionale Beurteilung > Emotionale Wahrnehmung* im rechten DLPFC und negativ im DMPFC. Die Ergebnisse sind in Tabelle 4.23 zusammengefasst.

Tabelle 23 Dargestellt sind Regionen, die bei dem Kontrast *Emotionale Beurteilung > Emotionale Wahrnehmung* (A) signifikant positiv bzw. (B) negativ mit der EDS- Fehlerzahl korrelierten.

(A) positive Korrelation

Areal	Links/ Rechts	Talairach- Koordinaten			Z- Wert
		x	y	z	
Putamen	L	-28	-14	8	3.57
Thalamus	L	-20	-14	10	3.27
Gyrus präcentralis, BA 44	R	62	8	4	3.26
Gyrus postcentralis, BA 40	L	-54	-34	50	3.26
Insula, BA 13	L	-44	2	12	3.16
Gyrus frontalis medius, BA 9 (DLPFC)	R	34	36	34	3.16
Gyrus fusiformis, BA 36	R	46	-38	-20	3.16

(B) negative Korrelation

Areal	Links/ Rechts	Talairach- Koordinaten			Z- Wert
		x	y	z	
Gyrus frontalis medius, BA 9 (DMPFC)	L	-2	44	20	3.59
Gyrus temporalis superior, BA 38	R	48	22	-18	2.93
Cerebellum	L	-28	-36	-28	3.21
Gyrus temporalis superior, BA 13	R	38	-26	8	3.16

Anmerkungen. Die Schwelle lag bei $p < 0.005$ (unkorrigiert). Nur Cluster mit > 10 Voxeln sind angegeben. DLPFC= dorsolateraler präfrontaler Cortex, DMPFC= dorsomedialer präfrontaler Cortex.

Der Zusammenhang zwischen der EDS- Fehleranzahl und den Signalveränderungen in den o.g. Regionen ist in Abb. 4.34 dargestellt: Je höher die Fehlerzahl in dieser Testphase, desto höher war die Aktivierung im rechten DLPFC und desto geringer die Aktivierung im DMPFC. Die erneute Durchführung der Korrelationsanalyse unter Ausschluss eines Ausreissers mit einer besonders hohen Signaländerung im rechten DLPFC zeigte weiterhin eine signifikante negative Korrelation ($r = 0.47$, $p = 0.05$).

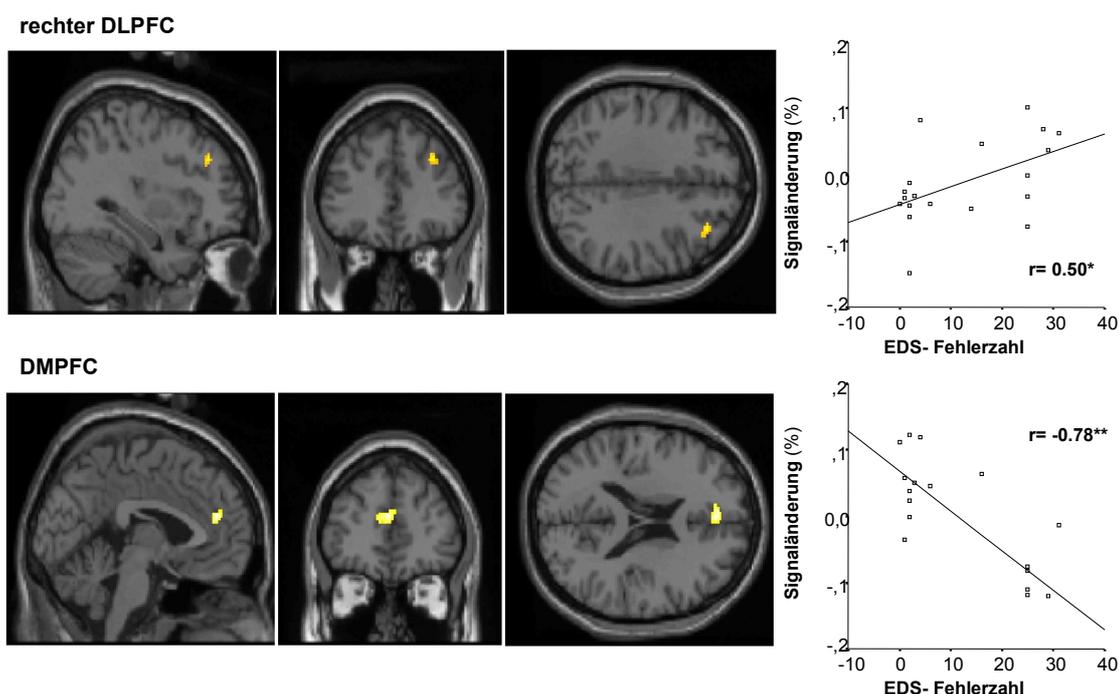


Abb. 4.34. Korrelation der Signaländerungen während *Emotionale Beurteilung > Emotionale Wahrnehmung* mit der EDS- Fehlerzahl ($p < 0.005$, unkorrigiert; min. Clustergrösse 10 Voxel). Dargestellt sind der rechte DLPFC (34, 36, 34) und der DMPFC (-2, 44, 20). * indiziert eine signifikante Korrelation (Produkt- Momentkorrelation nach Pearson; ** $p < 0.01$, * $p < 0.05$). DLPFC= dorsolateraler präfrontaler Cortex, DMPFC= dorsomedialer präfrontaler Cortex, EDS = Extradimensionale Verschiebung).

Es wurde eine explorative Korrelationsanalyse der weiteren neuropsychologischen Parameter mit den Signalveränderungen des BOLD- Kontrastes *Emotionale Beurteilung > Emotionale Wahrnehmung* in den ROIs durchgeführt, die signifikante Korrelationen mit den dargestellten IED- Parametern aufwiesen. In der Probandengruppe fanden sich signifikante Korrelationen für die Leistung in der Iowa Gambling Task (IGT) mit den Signaländerungen im linken DLPFC: je höher die Si-

Signaländerung während des o.g. Kontrastes in dieser Region, desto schlechter die Leistung in der IGT (IGT- Gesamtwert: $r = -0.41$, $p = 0.031$; IGT- AB: $r = 0.40$, $p = 0.033$). Die Signaländerungen im DMPFC korrelierten mit der Leistung im Pattern Recognition Memory (PRM): Je mehr Muster in dieser Aufgabe erinnert wurden, desto höher die Signaländerung im DMPFC ($r = 0.43$, $p = 0.024$). Weder für den anterioren Gyrus cinguli/ VMPFC, noch für den VLPFC oder rechten OFC fanden sich signifikante Korrelationen mit neuropsychologischen Parametern.

In der Patientengruppe fand sich eine signifikante negative Korrelation der Signaländerungen im linken OFC mit der Leistung im Rapid Visual Information Processing (RVIP): Je geringer die Anzahl richtiger Reaktionen in dieser Aufgabe zur längerfristigen Aufmerksamkeit, desto höher die Signaländerungen ($r = -0.51$, $p = 0.023$). Die Signaländerungen im DMPFC korrelierten signifikant mit den Gedächtnisleistungen: je höher die Signaländerung desto besser die Leistung im Paired Associates Learning (PAL; Memory Score: $r = 0.50$, $p = 0.032$; Fehler: $r = -0.51$, $p = 0.027$), im Pattern Recognition Memory (PRM; Richtige: $r = 0.67$, $p = 0.002$) sowie im Spatial Working Memory (SWM; Strategie: $r = -0.52$, $p = 0.025$; Fehler: $r = 0.49$, $p = 0.038$). Eine positive Korrelation der DMPFC- Signaländerungen zeigte sich auch mit der längerfristigen Aufmerksamkeitsleistung (RVIP; Richtige: $r = 0.57$, $p = 0.013$). Für die Signaländerungen im anterioren Gyrus cinguli, rechten OFC und rechten DLPFC fanden sich keine Korrelationen mit neuropsychologischen Parametern.

Zusammenfassung der Ergebnisse

In beiden Gruppen führten emotionale Wahrnehmung und emotionale Beurteilung zu einer positiven HRF in lateralen (rechter und linker DLPFC) und einer negativen HRF in medialen (VMPFC, anteriorer Gyrus cinguli) präfrontalen Arealen. In der Probandengruppe reagierte bei emotionalen Beurteilungen der linke DLPFC mit einer signifikant stärkeren positiven HRF und der VMPFC mit einer signifikant stärkeren negativen HRF als bei emotionaler Wahrnehmung, während sich die Signaländerungen im rechten DLPFC und anterioren Gyrus cinguli bei den beiden Bedingungen nicht signifikant unterschieden. In der Patientengruppe unterschieden sich die Signaländerungen der beiden Bedingungen weder in medialen noch in la-

teralen Arealen signifikant voneinander. Im Gruppenvergleich zeigte sich bei emotionalen Beurteilungen in der Probandengruppe eine stärkere Aktivierung im linken DLPFC und eine stärkere Deaktivierung im VMPFC/ anterioren Gyrus cinguli, während in der Patientengruppe eine stärkere Aktivierung im rechten DLPFC/ VLPFC auftrat. Die Aktivierungen im anterioren Gyrus cinguli und rechten DLPFC korrelierten mit dem selbst- und fremdbeurteilten Schweregrad der Depression (BDI, HDRS).

In der Probandengruppe ging eine höhere Fehleranzahl in der IDR- Testphase mit einer stärkeren Aktivierung im linken DLPFC und einer geringeren Aktivierung in medialen (VMPFC, DMPFC, anteriorer Gyrus cinguli) Strukturen einher. In der Patientengruppe fand sich ein Zusammenhang zwischen einer Zunahme der Fehlerzahl in dieser Testphase und einer höheren Aktivierung im anterioren Gyrus cinguli und bilateralen OFC sowie einer geringeren Aktivierung im rechten DLPFC. Die EDS- Fehlerzahl korrelierte in der Probandengruppe mit einer höheren Aktivierung in VLPFC und OFC. In der Patientengruppe fand sich eine positive Korrelation mit erhöhter Aktivierung im rechten DLPFC und geringerer Aktivierung im DMPFC.

5 Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurde eine Stichprobe unmedizierter Patienten mit einer schwergradig ausgeprägten Episode einer Major Depression mit alters- und bildungsgleichen gesunden Kontrollpersonen hinsichtlich einer Vielzahl neuropsychologischer Variablen sowie der neuronalen Aktivierungsmuster bei emotionaler Verarbeitung verglichen. Darüber hinaus wurde der Zusammenhang zwischen neuronalen Aktivierungsmustern im präfrontalen Cortex, dem Schweregrad der Depression sowie der Fähigkeit zur Verlagerung des Aufmerksamkeitsfokus als einer exekutiven Teilfunktion untersucht.

5.1 Neuropsychologische Ergebnisse

Die untersuchten Patienten zeigten klinisch Symptome einer schweren Depression, was sich auch in den durchschnittlichen Summenwerten der psychiatrischen Skalen (BDI, HDRS) widerspiegelte, die sich hochsignifikant von der Kontrollstichprobe unterschieden. Die Leistungen der Patienten- und Probandenstichprobe unterschieden sich- mit Ausnahme des visuell- räumlichen Arbeitsgedächtnisses und des Entscheidungsverhaltens- signifikant in allen untersuchten kognitiven Funktionsbereichen. Klinisch relevante Beeinträchtigungen der Patientengruppe mit Ergebnissen von mehr als einer Standardabweichung unter dem Mittelwert der Kontrollstichprobe fanden sich im Bereich der visuell- räumlichen Lern- und Merkfähigkeit, der längerfristigen Aufmerksamkeit, der exekutiven Funktionen sowie der Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit.

5.1.1 Gedächtnis

Die Befundlage hinsichtlich des Kurzzeit- und Arbeitsgedächtnisses bei Depressiven ist eher heterogen. Herabgesetzte Leistungen im nonverbalen Lernen, die auch unter Wiedererkennensbedingungen nachweisbar sind, werden jedoch häufiger berichtet als Defizite in der verbalen Lern- und Merkfähigkeit (Abas et al.,

1990; Beats et al., 1996; Elliott et al., 1996; Porter et al., 2003). Unsere Ergebnisse hinsichtlich der visuell- räumlichen Gedächtnisleistungen sprechen sowohl für eine beeinträchtigte Lern- als auch Merkfähigkeit (42% bzw. 58% der untersuchten Patienten lagen im defizitären Bereich bezogen auf die Kontrollstichprobe). Auch hinsichtlich des vergleichsweise einfacheren Wiedererkennens visuellen Materials konnte ein hoher Anteil beeinträchtigter Patienten (47%) nachgewiesen werden. Die Arbeitsgedächtnisleistungen erscheinen (relativ) unbeeinträchtigt (32%).

Die deutlichen Beeinträchtigungen im visuell- räumlichen Kurzzeitgedächtnis sowie der vergleichsweise geringe Anteil von Patienten mit Beeinträchtigungen des Arbeitsgedächtnis sprechen dagegen, dass bei Depressiven die „passive“ Speicherkapazität des Gedächtnisses ungestört ist und Gedächtnisdefizite nur unter Verarbeitungsbedingungen mit hohen Anforderungen an die Informationsverarbeitungskapazität („*effortful processes*“, Hasher & Zacks, 1979) auftreten (Brand et al., 1992; Abas et al., 1990; Deijen et al., 1993). Depressive Patienten sollen durch aufgabenirrelevante mentale Prozesse- wie etwa depressionstypische Intrusionen- in ihrer Verarbeitungskapazität so eingeschränkt sein, dass insbesondere Gedächtnisleistungen, die zusätzliche Aufmerksamkeitskapazitäten erfordern, beeinträchtigt sind. Unsere Ergebnisse weisen darauf hin, dass depressive Patienten keine spezifische Beeinträchtigung in komplexeren Aufgaben mit hohen Anforderungen an die kognitive Verarbeitung aufweisen, und sind insofern konsistent mit den Studien von Rohling et al. (1993) und Grant et al. (2001).

Da in einer Vielzahl von Studien (Elliott et al., 1996; Beats et al., 1996; Harvey et al., 2004) teilweise deutliche Beeinträchtigungen des Arbeitsgedächtnisses gefunden wurden, postulieren Purcell et al. (1997), dass Defizite in diesem Bereich eher bei älteren Patienten mit schwererer Symptomatik auftreten. Bei der hier untersuchten Stichprobe ist zwar von einer schweren Ausprägung einer depressiven Episode auszugehen, jedoch waren die Patienten vergleichsweise jung (40.0 Jahre). Eine andere mögliche Erklärung für die unbeeinträchtigten Arbeitsgedächtnisleistungen liegt in der verwendeten Aufgabe. In vielen Studien zum Arbeitsgedächtnis werden sogenannte n-back- Aufgaben verwendet, in denen die Versuchspersonen entscheiden müssen, ob der gerade präsentierte Reiz mit einem

n- Durchgänge zuvor präsentierten Reiz identisch ist. Die für die Bewältigung dieser Aufgabe notwendige „Updating“ Fähigkeit, d.h. die Beachtung der vorhandenen Informationen und die Bewertung ihrer Relevanz für die Aufgabe sowie die ständige Anpassung der im Arbeitsgedächtnis gespeicherten Inhalte an neue Informationen (*Update*), ist vielleicht eher als exekutive Teilfunktion anzusehen (Harvey et al., 2004) und wird mit der von uns verwandten Arbeitsgedächtnisaufgabe nicht erfasst.

Morphometrische und funktionelle Studien an depressiven Patienten berichten von Veränderungen im Hippocampus (Campbell et al., 2006; Videbech et al., 2002; Mayberg et al., 2000; Kennedy et al., 2001), die mit beeinträchtigten Gedächtnisfunktionen in Zusammenhang gebracht werden. Zudem wurde gezeigt, dass die Durchführung von Gedächtnisaufgaben bei Depressiven zu einer signifikant geringeren Aktivierung des anterioren Cingulums führt (Bremner et al., 2004). Mit der Repräsentation von Aufgaben im Arbeitsgedächtnis wird insbesondere der DLPFC in Verbindung gebracht. (Goldmann- Rakic, 1987). Eine Vielzahl von Studien beschreiben eine in der Depression verminderte dorsolaterale Aktivierung (Brody et al., 2001; Canli et al., 2004; Lawrence et al., 2004; Surguladze et al., 2005), die sich mit der Remission normalisiert (Kennedy et al. 2001) und mit Arbeitsgedächtnisdefiziten in Zusammenhang stehen könnte (Fossati et al., 2002).

Aus methodischer Sicht muss auch die Vermutung berücksichtigt werden, dass eventuell aufgrund der hohen Standardabweichungen der Arbeitsgedächtnisparameter in der Kontrollstichprobe keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen festgestellt werden konnten. In der Patientengruppe könnte die Transformation der neuropsychologischen Testvariablen in z-Werte (anhand der Mittelwerte und Standardabweichungen der Kontrollstichprobe) somit zu falsch negativen Werten bei den Arbeitsgedächtnisparametern geführt haben.

5.1.2 Aufmerksamkeit

Im Bereich der längerfristigen Aufmerksamkeit zeigen unsere Ergebnisse insbesondere hinsichtlich der Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit einen hohen Anteil beeinträchtigter Patienten (42%). Leistungsdefizite fanden sich auch bezüglich der Anzahl der richtigen Reaktionen und Auslassungen (37% beeinträchtigte

Patienten), während sich die Anzahl der falschen Reaktionen nicht signifikant zwischen den Gruppen unterschied und nur bei 11 % der Patienten beeinträchtigt erschien. Dies hängt jedoch vermutlich auch damit zusammen, dass die Patienten insgesamt deutlich seltener reagierten als die Probanden (signifikant mehr Auslassungen) und somit auch weniger Fehler machen konnten.

Beeinträchtigungen der Daueraufmerksamkeit, die insbesondere die Anzahl von Auslassungen betreffen (Weinberg et al., 1993; Erickson et al., 2005), werden als Vulnerabilitätsmarker für eine Major Depression diskutiert, da sie auch bei remittierten Patienten nachweisbar sind (Weiland- Fiedler et al., 2004). Das Ergebnis eines reduzierten psychomotorischen Tempos bestätigt Befunde aus verschiedenen anderen Studien sowie Metaanalysen (Christensen et al., 1997; Tsourtos et al., 2002; Den Hartog et al., 2003; Hammar, 2003), die von einer generellen kognitiven Verlangsamung bei Depressiven ausgehen. Purcell et al. (1997), die bei der Untersuchung jüngerer Depressiver keine Beeinträchtigung der Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit nachweisen konnten, stellten die Hypothese auf, dass die kognitive Verlangsamung ein alterskorreliertes Phänomen ist. Dies konnte in unserer Untersuchung jedoch nicht bestätigt werden, obwohl die hier untersuchten Patienten nur unwesentlich älter als in der von Purcell et al. (37.5 Jahre) beschriebenen Stichprobe waren. Wie bei den meisten Aufmerksamkeitsaufgaben waren auch in der vorliegenden Untersuchung kognitive und motorische Aufgabenanteile konfundiert. Deijen et al. (1993) konnten jedoch zeigen, dass bei getrennter Auswertung für die kognitive Entscheidungszeit und die motorische Bewegungszeit depressive Patienten zwar längere Entscheidungszeiten zeigten, die Reaktion aber nicht verlangsamt ausführten.

Die Fähigkeit zur Fokussierung der Aufmerksamkeit auf relevante Informationen bei gleichzeitiger Unterdrückung irrelevanter Inhalte wird von Smith und Jonides (1999) als Komponente exekutiver Leistungen postuliert und ebenso wie andere Aufmerksamkeitsleistungen vor allem mit präfrontalen Strukturen und dem Cingulum in Verbindung gebracht. Räumliche Aspekte der Aufmerksamkeit werden auch mit dem inferioren Parietalkortex assoziiert (Karnath und Sturm, 2002). Morphometrische und funktionelle Auffälligkeiten des frontalen Cortex und des anterioren

Cingulums (Almeida et al., 2003; Drevets et al., 1997; Botteron et al., 2002; Rajkowska et al., 2002, 2003; Kennedy et al., 2001; Mayberg et al., 2000) können zur Erklärung von Defiziten bei der Aufrechterhaltung der Aufmerksamkeit herangezogen werden.

5.1.3 Exekutive Funktionen

Hinsichtlich der Fähigkeit zum Wechsel des Aufmerksamkeitsfokus (IED), die als Teilbereich der exekutiven Funktionen anzusehen ist, zeigte sich die Patientengruppe zunächst in der Gesamtleistung beeinträchtigt (47%). Wie auch schon in anderen Studien (Beats et al., 1996; Murphy et al., 1999) kam dieses Ergebnis sowohl durch Defizite bei der Verlagerung der Aufmerksamkeit innerhalb (Reaktionsumkehr, IDR) als auch zwischen Wahrnehmungsdimensionen/ Stimuluskategorien (EDS) zustande. Die deutlichsten Beeinträchtigungen fanden sich für die extradiimensionale Komponente der Aufgabe (47% beeinträchtigte Patienten). Übereinstimmend mit einer Untersuchung von Purcell et al. (1997) fanden wir, dass ein relativ grosser Anteil der Patienten nicht in der Lage war, eine extradimensionale Verschiebung (EDS) durchzuführen.

Dies könnte in Zusammenhang mit der von verschiedenen Autoren beschriebenen Einschränkung der kognitiven Flexibilität als dem spezifischen Defizit im Rahmen depressiver Erkrankungen interpretiert werden (Beblo, 1999; Beblo, 2004; Austin et al., 2001; Veiel, 1997; Stordal et al., 2005). Allerdings muss berücksichtigt werden, dass in diesem Zusammenhang meist die „*Fluency*“, also die Wortflüssigkeit bzw. die figurale Flüssigkeit (Beats et al., 1996; Elliott et al., 1996, 1997; de Groot et al., 1996), gemeint ist. Der IED, ebenso wie der WCST, untersucht im Gegensatz zu dieser spontanen kognitiven Flexibilität eher die reaktive kognitive Flexibilität. Eine Reihe von Untersuchungen an unterschiedlichen Stichproben depressiver Patienten konnte Defizite im WCST zeigen (Austin et al., 1999; Channon et al., 1996; Mofoot et al., 1994; Degl'Innocenti et al., 1998). Die Beeinträchtigungen werden auf Schwierigkeiten bei der Konzeptbildung (konzeptuelle Rigidität) und/oder Probleme bei der Nutzung von Rückmeldungen durch den Versuchsleiter zurückgeführt. Eine Einschränkung der kognitiven Flexibilität und der exekutiven

Funktionen Depressiver erscheint sowohl aufgrund von Verhaltensbeobachtungen als auch vor dem Hintergrund des Depressionskonzepts von Beck (1963, 1964, 1991) plausibel und nachvollziehbar. Nach diesem Modell sind drei Annahmen für die Erklärung von Depressionen entscheidend: die kognitive Triade, die kognitiven Schemata und die kognitiven Fehler. Insbesondere die kognitiven Schemata und die kognitiven Fehler bieten einen guten Erklärungsrahmen für eingeschränkte Flexibilitätsleistungen Depressiver. Die kognitiven Schemata von Depressiven sind nach Beck in hohem Maße dysfunktional und werden nicht mehr situativ angepasst oder reflektiert. Zudem werden sie von Reizen, die nicht in direktem Zusammenhang mit dem Schema stehen, ausgelöst. Bei schweren depressiven Zuständen ist das Denken zunehmend unabhängig von der Umgebung und von Außenreizen. Folgt man dieser Annahme, erscheint es nachvollziehbar, dass Depressive auf das „depressive“ Denken fixiert sind und keine Aufmerksamkeitskapazität für flexible Denkleistungen aufbringen können. Die Fixierung auf kognitive Schemata verunmöglicht vermutlich die erfolgreiche Bewältigung von Aufgaben, die eine Verlagerung des Aufmerksamkeitsfokus erfordern. Die von Beck angenommene, mit kognitiven Fehlern einhergehende, gestörte Informationsverarbeitung sollte aufgrund eines eingeeengten, auf bestimmte vorgegebene Muster festgelegten Denkens, ebenfalls mit starrem unflexiblem Verhalten einhergehen.

Auch die neuroanatomischen Korrelate der Depression mit Störungen der präfrontalen Strukturen, würden eine Einschränkung im Bereich der exekutiven Funktionen erwarten lassen. Das Frontalhirn wird in erster Linie mit exekutiven Funktionen, aber auch mit Aufmerksamkeitsprozessen, wie dem Identifizieren von neuen Zielreizen und der Aufrechterhaltung der Aufmerksamkeit in Verbindung gebracht. Von besonderer Bedeutung für ungestörte exekutive Funktionen scheint auch das anteriore Cingulum zu sein. Dabei kommt dieser Region die Aufgabe zu, interne und externe Fehler in der Informationsverarbeitung zu erkennen und die Reaktion darauf einzuleiten. Das Aktivitätsverhalten dieser Region scheint entscheidend mit dem Schweregrad der Erkrankung und dem Ausmaß begleitender neuropsychologischer Defizite zusammenzuhängen (Dunn et al., 2002; Kimbrell et al., 2002; Brody et al., 2001). Depressive Patienten zeigen während der Durchführung von Aufgaben, die primär Exekutivfunktionen voraussetzen, eine präfrontale Minderperfu-

sion sowie teilweise keine messbare Aktivierung im anterioren Cingulum (Elliot et al., 1997; Goethals et al., 2005; Okada et al., 2003). Zudem wird von einem empirischen Zusammenhang zwischen der verminderten Aktivierung und dem Ausprägungsgrad der depressiven Negativsymptomatik (Galynker et al., 1998), dem allgemeinen Schweregrad der Erkrankung sowie den kognitiven Einbußen der Patienten berichtet (Videbech et al., 2002; Navarro et al., 2002). Die konzeptuelle Rigidität und defizitäre Hypothesengenerierung bei Patienten mit Major Depression werden mit Minderaktivierungen im dorsolateralen präfrontalen Cortex in Zusammenhang gebracht (Fossati et al., 2002).

Konsistent mit Studien von Dunn (2002) sowie Dalglish et al. (2004) zeigte sich in der vorliegenden Studie das Entscheidungsverhalten (IGT) weitgehend ungestört (11% beeinträchtigte Patienten). Deutliche Defizite fanden sich jedoch wiederum hinsichtlich der Reaktionslatenz (58%). Um das Lernverhalten abzubilden, wurde das Entscheidungsverhalten zu Beginn sowie am Ende der Aufgabe untersucht. Während die Probanden im ersten Block signifikant mehr nachteilige als vorteilhafte Karten wählten, zeigte sich im letzten Block ein den Lerneffekt abbildendes, entgegengesetztes Entscheidungsverhalten mit signifikant mehr Karten von den vorteilhaften als den nachteiligen Stapeln. Die Patientengruppe zeigte von vornherein ein weniger risikoreiches Entscheidungsverhalten, so dass sich keine signifikanten Unterschiede zwischen der Anzahl vorteilhafter und nachteiliger Karten im ersten und letzten Block fanden. Eine mögliche Erklärung für das konservativere, risikovermeidende Entscheidungsverhalten der Patienten könnte die gesteigerte Sensitivität Depressiver für negatives Feedback sein (Elliott, 1998; Beats, 1996; Murphy, 2003). Als negatives Feedback muss bei dieser Aufgabe der Geldverlust bei den nachteiligen Kartenstapeln angesehen werden. Die Erfahrung dieses Verlustes bewirkt trotz der Möglichkeit hoher Gewinne eine Vermeidung der entsprechenden Kartenstapel, da Entscheidungen, die mit negativem Feedback verbunden sind, als besonders aversiv erlebt und deshalb vermieden werden. Übereinstimmend mit dem Befund eines ungestörten Entscheidungsverhaltens berichten Rubinsztein et al. (2001), dass sich das Aktivierungsmuster im ventromedialen präfrontalen Cortex während der Durchführung einer Entscheidungsaufgabe zwischen Depressiven und Gesunden nicht unterscheidet.

5.1.4 Zusammenhänge zwischen neuropsychologischen, soziodemographischen und psychopathologischen Variablen

Um mögliche Moderatorvariablen des Zusammenhangs zwischen kognitiven Defiziten und depressiven Störungen zu eruieren, wurden soziodemographische und klinische Variablen mit den kognitiven Testleistungen korreliert. Die psychiatrische Klassifikation als mögliche Moderatorvariable wurde berücksichtigt, indem nur Patienten mit Major Depression (DSM-IV, APA, 1994) in die Studie eingeschlossen wurden. Obwohl keine Klassifikation der Depression nach Subtypen erfolgte, wurden alle Versuchspersonen zur selben Tageszeit (nachmittags zwischen 14 und 17 Uhr) untersucht, da das für den melancholischen Subtyp charakteristische Morgentief einen negativen Einfluss auf die kognitive Leistungsfähigkeit haben kann (Moffoot et al., 1994). Während bei einer Vielzahl von Studien unklar erscheint, ob zum Zeitpunkt der neuropsychologischen Untersuchung Antidepressiva verabreicht wurden und häufig von den Patienten sogar psychotrope Medikamente verschiedener Substanzklassen eingenommen werden, wurden in der vorliegenden Studie nur Patienten untersucht, die seit mindestens 1 Woche (9.12 Tage) keine Antidepressiva oder Benzodiazepine einnahmen. Zudem war in früheren Untersuchungen die Symptomschwere unmedizierter Patienten (Porter et al., 2003; Erickson et al., 2005) als nur mittelgradig einzustufen, was einen Vergleich mit stationär behandelten Patienten mit schwerer Depression problematisch erscheinen liess.

Es fanden sich mit zunehmendem Alter verminderte Testleistungen hinsichtlich der visuellen Lern- und Merkfähigkeit, der exekutiven Leistungen sowie des visuell-räumlichen Arbeitsgedächtnisses. Die Bildung war in diesen Bereichen mit verbesserten Testleistungen korreliert. Kognitive Beeinträchtigungen depressiver Patienten sind vermutlich zumindest teilweise mit einer altersassoziierten Abnahme der kognitiven Leistungsfähigkeit erklärbar (Robbins et al., 1994) und nicht primär durch die Depression bedingt. Ältere Patienten leiden häufiger unter kardiovaskulären Erkrankungen, die mit Signalhyperintensitäten im Bereich der weißen Substanz in Verbindung gebracht werden. Kramer- Ginsberg et al. (1999) wiesen in einer Stichprobe älterer depressiver Patienten Auffälligkeiten der weißen Substanz

nach, die mit einer schlechteren Leistung in Gedächtnisaufgaben, exekutiven Funktionen und Sprachaufgaben einhergingen. Erstaunlicherweise fand sich jedoch in der von uns untersuchten Stichprobe kein Zusammenhang zwischen dem Alter und einer reduzierten psychomotorischen Geschwindigkeit, so dass zumindest in diesem Bereich der Annahme eines alterskorrelierten Phänomens (Purcell et al., 1997) widersprochen werden muss.

Das Geschlecht scheint den Zusammenhang zwischen affektiven und kognitiven Veränderungen nicht zu beeinflussen. Es fanden sich keine signifikanten Korrelationen zu den neuropsychologischen Variablen, was einen Befund von Sweeney et al. (2000) hinsichtlich fehlender geschlechtsspezifischer Unterschiede im kognitiven Defizitprofil Depressiver bestätigt.

Je höher das Alter bei Depressionsbeginn, desto schlechter waren die Leistungen hinsichtlich der visuellen Lern- und Merkfähigkeit sowie des visuell- räumlichen Arbeitsgedächtnisses. Dies bestätigt Ergebnisse von Beblo (1999), der insgesamt nur schwache Zusammenhänge zwischen neuropsychologischen Variablen und dem Schweregrad der Depression, Medikation und Alter der Depressiven fand. Dagegen ging ein höheres Alter bei Beginn der Depression mit schlechteren Testleistungen einher. Eine möglicherweise ohnehin bestehende altersassoziierte Abnahme der kognitiven Leistungsfähigkeit (Robbins et al., 1994) könnte bei einem höheren Ersterkrankungsalter die Ursache dafür sein, dass mit der Depression einhergehende neuropsychologische Beeinträchtigungen nicht mehr kompensiert werden können.

Im Gegensatz zu früheren Studien (Tham et al., 1997; Beats et al., 1996; Stordal et al., 2005) fanden sich keine signifikanten Korrelationen zwischen der Anzahl der Episoden und den neuropsychologischen Variablen, was mit der vergleichsweise geringen Episodenanzahl (1.8 Episoden) in der von uns untersuchten Stichprobe zusammenhängen könnte.

Je länger die Dauer der aktuellen Episode, desto bessere Leistungen zeigten die Patienten im Bereich des Entscheidungsverhaltens und des Arbeitsgedächtnisses. Diese überraschende Verbesserung verschiedener kognitiver Testleistungen mit zunehmender Dauer der depressiven Episode muss vor dem Hintergrund möglicher Kompensationsprozesse diskutiert werden. Mit zunehmender Depressions-

dauer könnte sich so beispielsweise die bei den Patienten ohnehin bestehende Tendenz zu einem eher konservativen, risikovermeidenden Entscheidungsverhalten (Elliott, 1998; Beats, 1996; Murphy, 2003) noch verstärken.

Hinsichtlich der psychopathologischen Variablen fand sich lediglich für den HDRS-Score ein Zusammenhang mit der bildungsabhängigen verbalen Intelligenz. Es wird vermutet, dass Patienten mit höherem Bildungsstand zu einer ausführlicheren und differenzierteren Symptombeschreibung in der Lage sind und deshalb als schwerer depressiv beurteilt werden.

Es fanden sich keine signifikanten Korrelationen zwischen den neuropsychologischen Variablen, dem BDI-Score, der Medikation sowie der Dauer der wash-out-Phase in der Patientenstichprobe. Hinsichtlich der Frage, inwieweit die Schwere der Depression die kognitive Leistungsfähigkeit beeinflusst bzw. die festgestellten kognitiven Einschränkungen moderiert, kamen Austin et al. (2001) in einer Metaanalyse zu dem Schluss, dass die Anzahl der Studien, die einen Zusammenhang zwischen der Schwere der Depression und der Beeinträchtigung von kognitiven Funktionen nachweisen können, etwa der Anzahl der Studien entspreche, die einen solchen Zusammenhang nicht zeigen konnten. Signifikante Korrelationen fanden sich in früheren Studien am ehesten zwischen der fremdbeurteilten Depressionsstärke (HDRS) und Defiziten in den exekutiven Funktionen (Fossati et al., 2002; Thompson et al., 2003; Ravnkilde et al., 2003). Die Tatsache, dass in unserer Untersuchung alle Patienten eine schwere depressive Symptomatik aufwiesen (BDI= 29.94; HDRS= 33.12) und die Gruppe insofern recht homogen war, könnte erklären, warum sich entgegen der Hypothese kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Ausmass der kognitiven Defizite und dem Schweregrad der Depression fand.

Obwohl nicht explizit untersucht, müssen auch eine reduzierte Motivation (Seligman, 1974) sowie der Effekt negativen Feedbacks (Elliott et al., 1998; Beats et al., 1996; Murphy et al., 2003) als mögliche Erklärungen für neuropsychologische Defizite diskutiert werden. Eine verringerte Motivation der Patienten erscheint aber sowohl aufgrund der Verhaltensbeobachtung während der Untersuchungen als auch aufgrund der teilweise unbeeinträchtigten kognitiven Leistungen (Arbeitsgedächtnis, Entscheidungsverhalten) unwahrscheinlich. Insbesondere die Arbeitsge-

dächtnisleistungen, die als „*effortful processes*” (Hasher & Zacks, 1979) mit hohen Anforderungen an die Aufmerksamkeitskapazität und die kognitive Verarbeitung einhergehen, sollten bei einer herabgesetzten Motivation Defizite zeigen. In der IED fanden sich die deutlichsten Beeinträchtigungen für die extradimensionale Komponente der Aufgabe. Nur 53% der Patienten waren in der Lage, die letzte Testphase zu bewältigen, so dass es denkbar erscheint, dass die zunehmende Fehlerzahl und das negative Feedback in den vorangegangenen Testphasen aufgrund eines depressionsspezifischen Defizits im Umgang mit negativem Feedback (Elliott et al., 1998) zu einer Verschlechterung der Leistung führen. Andererseits benötigten die Patienten in der visuell- räumlichen Gedächtnisaufgabe (PAL) zwar signifikant mehr Durchgänge und machten mehr Fehler als die gesunden Probanden, zeigten aber keinen Unterschied hinsichtlich der erreichten Testphase, d.h. das negative Feedback während der Testdurchführung scheint ihre Leistung nicht beeinflusst zu haben.

5.2 Ergebnisse der fMRI- Untersuchung

Mittels funktioneller Magnetresonanztomographie (fMRI) wurden Komponenten emotionaler Verarbeitung mit unterschiedlich starker kognitiver Gewichtung untersucht. Während der fMRI- Untersuchung wurden den Versuchspersonen Bilder aus dem International Affective Picture System (IAPS, Lang et al., 1999) präsentiert, die hinsichtlich ihrer Valenz beurteilt (*Emotionale Beurteilung*) oder passiv betrachtet (*Emotionale Wahrnehmung*) werden sollten. Der Fokus der Studie lag auf den mit emotionalen Beurteilungen und emotionaler Wahrnehmung assoziierten Aktivierungsmustern in medialen und lateralen präfrontalen Regionen.

5.2.1 fMRI- Verhaltensdaten (Reaktionszeiten und Performanz)

Die Beurteilung der Valenz der IAPS- Bilder unterschied sich zwischen den Gruppen signifikant. Die Patientengruppe beurteilte die positiven Bilder signifikant weniger positiv und die negativen Bilder signifikant positiver als die Probandengruppe. Demzufolge fanden sich auch hinsichtlich des Anteils der richtigen Beurteilungen (d.h. Bilder wurden ihrer Valenz entsprechend beurteilt) signifikante Unterschiede

zwischen den Gruppen. Sowohl bei den positiven (85% richtige Antworten) als auch bei den negativen Bildern (78% richtige Antworten) erschien die Performanz in der Patientengruppe beeinträchtigt. Die Befunde bezüglich der positiven Bilder unterstützen die Annahme von stimmungskongruenten Verzerrungen bei Depressiven (Watkins, 1996; Murphy et al., 1999). Überraschend war der Befund hinsichtlich der negativen Bilder, da aufgrund früherer Studien (Dunn et al., 2004; Erickson et al., 2005) ein Bias für negative Informationen und somit eine deutlich bessere Performanz erwartet worden war. Wichtig erscheint es, dass die Beurteilung der Bilder nicht durch ein immer gleiches Antwortverhalten der Patienten (verringerte Motivation) zustande kommen konnte, da die Bilder nur als positiv oder negativ bewertet werden konnten und es kein mittleres Rating gab. Zudem zeigten die Patienten nicht mehr Auslassungen als die Probanden, machten aber mehr Fehler, d.h. sie versuchten, die Aufgabe zu bearbeiten. Wenn ein Motivationsdefizit der kausale Faktor für die schlechtere Leistung wäre, müsste die Leistung der Patienten bei ca. 50% richtigen Antworten (Zufallswahrscheinlichkeit) liegen, da sie einfach einen Knopf drücken würden, ohne zu versuchen, das Bild adäquat zu beurteilen. Obwohl sie jedoch signifikant weniger richtige Antworten gaben als die Probanden, lag der Prozentsatz der richtigen Antworten deutlich über der Zufallswahrscheinlichkeit. Die Patienten scheinen bei dieser Aufgabe also nicht weniger motiviert oder anstrengungsbereit gewesen zu sein, sondern haben insofern einen negativen Bias, als das positive Inhalte nicht als positiv erlebt werden können, aber negative Darstellungen vielleicht in Bezug auf das eigene Erleben und den gegenwärtigen Zustand beurteilt und deshalb als nicht so negativ wie die eigene Lage angesehen werden. Es wird also von einer Verschiebung des internen Bewertungssystems nicht nur für positive, sondern auch für negative Inhalte ausgegangen.

Die Reaktionszeiten (vom Erscheinen des Bildes bis zum Tastendruck) waren in beiden Gruppen in der Bedingung *Emotionale Beurteilung* länger als in der Bedingung *Emotionale Wahrnehmung*, wobei hier der Tastendruck ohnehin eher der Aufrechterhaltung der Aufmerksamkeit und der Kontrolle von Bewegungseffekten diene. In beiden Bedingungen waren die Reaktionszeiten sowohl für die Gesamtheit der Bilder als auch für positive und negative Bilder in der Patientengruppe si-

gnifikant höher. Aufgrund früherer Studien und der postulierten stimmungskongruenten Verzerrungen in der Informationsverarbeitung (Dunn et al., 2004; Erickson et al., 2005; Leppanen, 2006) waren jedoch in der Patientengruppe längere Reaktionszeiten bei positiven Stimuli und unbeeinträchtigte oder sogar verkürzte Reaktionszeiten bei negativen Stimuli erwartet worden. Da die Valenz des eingesetzten Stimulusmaterials keinen Einfluss auf die Reaktionszeit hatte, sprechen die Befunde eher für eine generelle kognitive Verlangsamung bei Depressiven (Christensen et al., 1997; Tsourtos et al., 2002; Den Hartog et al., 2003; Hammar, 2003).

5.2.2 fMRI-Ergebnisse

Der Fokus der Analysen lag auf Aktivierungsmustern des präfrontalen Cortex.

Im Vergleich zur experimentellen Baseline führten *Emotionale Wahrnehmung* und *Emotionale Beurteilung* in der Kontrollgruppe insbesondere zu Aktivierungen im bilateralen DLPFC und linken VLPFC. In der Patientengruppe gingen die beiden Bedingungen mit einer Aktivierung des rechten VLPFC und DLPFC einher. Eine Kontrastierung der Bedingungen *Emotionale Wahrnehmung* und *Emotionale Beurteilung* in der Kontrollgruppe zeigte bei *Emotionaler Wahrnehmung* stärkere Signalveränderungen im VMPFC, DMPFC und ACC. Bei *Emotionaler Beurteilung* fanden sich stärkere Aktivierungen im linken DLPFC. ROI-Analysen zeigten, dass der linke DLPFC mit einer signifikant stärkeren positiven HRF bei emotionaler Beurteilung als bei emotionaler Wahrnehmung reagierte, während der VMPFC bei beiden Bedingungen eine negative HRF mit stärkerer Deaktivierung bei emotionaler Beurteilung zeigte. In den ROIs des rechten DLPFC und des ACC fanden sich zwar keine signifikanten Unterschiede der HRF der beiden Bedingungen, jedoch ein analoges Muster der Signaländerungen mit einer positiven HRF lateral (rechter DLPFC) und einer negativen HRF medial (ACC). Die Ergebnisse stehen in Einklang mit früheren bildgebenden Untersuchungen bei Gesunden, die eine reziproke Modulation mit Beteiligung medialer und lateraler Areale während verschiedener Aspekte emotionaler Verarbeitung zeigten. Emotionale Wahrnehmung ging hier mit einer Signalzunahme in medialen präfrontalen Strukturen (VMPFC, DMPFC, ACC) und einer Signalabnahme in lateralen präfrontalen Regionen (DL-

PFC, VLPFC) einher. Analoge Veränderungen in die entgegengesetzte Richtung mit Signalabnahme in medialen und -zunahme in lateralen Regionen zeigten sich während emotionaler Beurteilung (Northoff et al., 2004; Grimm et al., 2006, Goel et al., 2003). Die Resultate der vorliegenden Untersuchung zeigen, dass in medialen Regionen beide Komponenten emotionaler Verarbeitung zu einer negativen HRF (Deaktivierung) und in lateralen Regionen zu einer positiven HRF (Aktivierung) führen. Emotionale Wahrnehmung ist jedoch mit einer signifikant geringeren negativen HRF in medialen Regionen verbunden, so dass es sich bei der in früheren Studien berichteten Signalzunahme tatsächlich um eine geringere Signalveränderung in negative Richtung (d.h. um eine geringere Deaktivierung und somit relative Aktivierung) zu handeln scheint.

In der Patientengruppe fanden sich bei *Emotionaler Wahrnehmung* stärkere Signalveränderungen lediglich bei einer vergleichsweise liberalen Schwelle (FDR-korrigiert, $p < 0.05$, min. Clustergrösse 5 Voxel) im parietalen Cortex und Cuneus. Bei *Emotionaler Beurteilung* zeigten sich stärkere Aktivierungen im occipitalen Cortex, temporalen Cortex und Cerebellum. Die ROI-Analysen zeigten, dass wie in der Kontrollgruppe der linke DLPFC mit einer positiven HRF und der VMPFC mit einer negativen HRF auf die beiden Bedingungen reagierte. Im Gegensatz zur Kontrollgruppe fanden sich jedoch keine signifikanten Unterschiede der HRF der beiden Bedingungen in diesen beiden Regionen. Auch im rechten DLPFC und ACC fanden sich keine signifikanten Unterschiede der HRF der beiden Bedingungen jedoch wiederum eine positive HRF lateral (rechter DLPFC) und eine negative HRF medial (ACC). Ruheaktivitätsstudien bei Depressiven zeigten eine Hyperaktivierung in VMPFC/ACC und Hypoaktivierung im linken DLPFC (Canli et al., 2004; Lawrence et al., 2004; Surguladze et al., 2005). Die hier berichtete Hyperaktivierung in medialen Arealen stellte sich in unseren Analysen jedoch als eine verminderte Deaktivierung dar. Die reziproke Modulation zwischen medialen (VMPFC, ACC) und lateralen (DLPFC, VLPFC) präfrontalen Regionen erscheint entsprechend der Hypothese abnorm verändert, da sich die in diesen Regionen auftretenden Signalveränderungen nicht signifikant zwischen emotionaler Wahrnehmung und emotionaler Beurteilung unterscheiden.

Im Gruppenvergleich aktivierte die *Emotionale Wahrnehmung* kontrastiert mit der *Baseline*- Bedingung in der Kontrollgruppe stärker den occipitalen Cortex, den fusiformen Cortex, sowie das Cerebellum. In der Patientengruppe zeigte sich eine verstärkte Signaländerung im DMPFC sowie dem anterioren und posterioren Gyrus cinguli. Der Gruppenvergleich des BOLD- Kontrastes zwischen *Emotionaler Beurteilung* und *Baseline* zeigte in der Kontrollgruppe stärkere Aktivierungen im linken DLPFC. In der Patientengruppe fanden sich stärkere Signaländerungen im VMPFC und dem ACC. Der Gruppenvergleich des BOLD- Kontrastes zwischen *Emotionaler Beurteilung* und *Emotionaler Wahrnehmung* zeigte in der Kontrollgruppe stärkere Aktivierungen im linken DLPFC, während sich in der Patientengruppe eine verstärkte Aktivierung im rechten DLPFC/ VLPFC fand. ROI- Analysen zeigten wiederum, dass der linke und rechte DLPFC in beiden Gruppen auf beide Bedingungen mit einer positiven HRF reagieren, während sich der Signalverlauf in medialen Regionen (VMPFC, ACC) als negativ darstellt. Die Gruppenunterschiede in der Signalintensität mit stärkerer Aktivierung im linken DLPFC und stärkerer Deaktivierung im VMPFC/ ACC in der Kontrollgruppe sowie stärkerer Aktivierung im rechten DLPFC/ VLPFC in der Patientengruppe erscheinen bei emotionaler Beurteilung ausgeprägter als bei emotionaler Wahrnehmung. Wie bereits geschildert, stellt sich die in anderen Studien Bei Depressiven (Keedwell et al. 2005; Davidson et al. 2003; Liotti et al. 2002) berichtete Hyperaktivierung in medialen Arealen in unseren Analysen als eine verminderte Deaktivierung dar. Die relativ gesteigerte Aktivierung im VMPFC könnte den Versuch reflektieren, aversive Gedanken und Emotionen zu unterdrücken (Phillips et al., 2003; Drevets et al., 2001). Aufgrund von Läsionsstudien (Bechara et al., 2004, 2005) wird der ventromediale Cortex mit der Fähigkeit in Verbindung gebracht, einen emotionalen Zustand aufrechtzuerhalten und das Verhalten adaptiv in eine bestimmte Richtung zu lenken. Läsionen im VMPFC beeinträchtigen nicht die Reaktivität für die verschiedenen Anreize, sondern die Fähigkeit, die Reaktivität auch dann aufrechtzuerhalten und Reaktionen zu antizipieren, wenn Anreize nicht tatsächlich vorhanden sind. Insofern wird der VMPFC mit der Repräsentation grundlegender positiver und negativer emotionaler Zustände in Abwesenheit unmittelbar vorhandener Anreize in Verbindung gebracht (Teasdale et al., 1999), während der DLPFC relevant

für die Repräsentation der Zielzustände ist, auf die diese grundlegenden emotionalen Zustände gerichtet sind. Das ebenfalls aus Ruheaktivitätsstudien bekannte Phänomen der bei depressiven Patienten verminderten Aktivierung im linken DLPFC und gesteigerten Aktivierung im rechten DLPFC (Phillips et al., 2003; Mayberg, 2003), konnte spezifiziert werden, indem gezeigt wurde, dass diese Aktivierungsmuster mit der kognitiven Komponente der emotionalen Verarbeitung (*Emotionale Beurteilung*) assoziiert sind, während sich die Signalintensität bei emotionaler Wahrnehmung nicht zwischen den Gruppen unterscheidet. Insgesamt stützen die Ergebnisse die Hypothese der präfrontalen Asymmetrie (Sackeim et al., 1982; Maeda et al., 2000; Davidson et al., 2003), in der davon ausgegangen wird, dass der rechte präfrontale Cortex eher mit negativen Emotionen und der linke präfrontale Cortex eher mit positiven Emotionen assoziiert werden kann (Davidson et al., 1999; Murphy et al., 2003; Wager et al., 2003).

Die Signalveränderungen des BOLD- Kontrastes *Emotionale Beurteilung > Emotionale Wahrnehmung* wurden mit der Schwere der Depression (HDRS, BDI) korreliert, um mögliche Zusammenhänge zwischen psychopathologischen Variablen und Aktivierungsmustern im präfrontalen Cortex aufzuzeigen. Die Korrelationen zeigen einen Zusammenhang zwischen dem Schweregrad der Depression (HDRS- und BDI- Gesamtwert) und stärkeren Aktivierungen im ACC und rechten DLPFC. Der Zusammenhang mit der Aktivierung im rechten DLPFC kann wiederum vor dem Hintergrund von Theorien beurteilt werden, die den rechten präfrontalen Cortex vorrangig mit negativen Emotionen in Verbindung bringen (Liotti et al., 2001; Murphy et al., 2003). Neuropsychologischen Untersuchungen konnten zeigen, dass sowohl traurige Stimmung bei gesunden Probanden (Ladavas et al., 1984) als auch eine akute Depression (Liotti et al., 1991) zu einer gestörten rechtshemishpäriellen Verarbeitung führen. Die Unterschiede im Aktivierungsverhalten von rechtem und linkem DLPFC werden auch in den therapeutischen Effekten transkranieller Magnetstimulation (rTMS) reflektiert. Eine Reduktion der depressiven Symptomatik tritt bei hochfrequenter, d.h. die neuronale Aktivität erhöhender, rTMS über dem linken DLPFC und niedrigfrequenter, d.h. die neuronale Aktivität vermindender, rTMS über dem rechten DLPFC ein (Burt et al. 2002; Gershon et al., 2003; Fitzgerald et al., 2003; Bermpohl et al., 2006). Die gestörte

Balance zwischen linkem und rechten DLPFC lässt vermuten, dass die verminderte Aktivität im linken DLPFC transhemisphärische Inhibitionsmechanismen beeinflusst und somit sekundär eine gesteigerte Aktivität im rechten DLPFC induziert. Das Aktivitätsverhalten im rechten DLPFC könnte also kompensatorische Mechanismen reflektieren, die letztlich zu einer Dominanz negativer Emotionen und somit zur depressiven Symptomatik führen. Das anteriore Cingulum (ACC), wird als Schnittstelle zwischen Emotion, Kognition und Verhalten angesehen (Ho et al., 1996). So konnten Teasdale et al. (1999) in einer fMRI- Studie bei gesunden Probanden zeigen, dass das anteriore Cingulum an der Induktion negativer und positiver Affekte beteiligt ist. Bei depressiven Patienten scheint das Aktivitätsverhalten dieser Region nicht nur mit dem Ausmaß begleitender neuropsychologischer Defizite (Dunn et al., 2002; Kimbrell et al., 2002; Brody et al., 2001), sondern auch, wie in der vorliegenden Untersuchung gezeigt, mit dem Schweregrad der Erkrankung zusammenzuhängen. Es fanden sich keine signifikanten Korrelationen zwischen der Signalintensität im VMPFC und der Ausprägung der depressiven Symptomatik. Zwar zeigten Zald et al. (2002) in einer PET- Studie an gesunden Probanden, dass die Ruheaktivität im VMPFC mit dem Ausmass negativer Affektivität korreliert ist, jedoch zeigte sich entgegen der Hypothese in der vorliegenden Untersuchung kein entsprechender Zusammenhang bei depressiven Patienten. Eine mögliche Ursache könnte sein, dass die Symptomschwere mit der Signalintensität während der stärker kognitiv gewichteten *Emotionalen Beurteilung* korreliert wurde, diese Region aber weniger stark in kognitive Prozesse involviert ist als das ACC, das als Schnittstelle sowohl für kognitive als auch für emotionale Aufgaben relevant ist (Braus et al., 2005).

Insgesamt unterstützen die Befunde das Netzwerkmodell der Depression von Mayberg et al. (1997, 2003), in dem davon ausgegangen wird, dass die affektive Modulation mit der geordneten Interaktion ventral/ medial- paralimbischer und dorsal/ lateral- neokortikaler Regionen des Gehirns korreliert, die bei depressiven Störungen in Dysbalance gelangen. Das ventrale/ mediale System wird sowohl mit normalen als auch mit pathologischen affektiven Zuständen in Verbindung gebracht, während das dorsale/ laterale System mit kognitiven Aufgaben und der Regulation affektiver Zustände assoziiert wird. Die postulierte, und auch in der vorlie-

genden Untersuchung nachgewiesene, (links)dorsolaterale präfrontale Funktionsstörung depressiver Patienten steht in gutem Einklang mit den volumetrisch belegten Substanzverlusten (Cotter et al., 2002; Ongur et al., 1998; Rajkowska et al., 2002, 2003), der veränderten Ruheaktivität (Elliott et al. 1998, 2002; Phillips et al. 2003) und den kognitiven Defiziten. Eine reduzierte DLPFC- Aktivität bei der Bewältigung kognitiver Aufgaben verdeutlicht ebenfalls die gestörte funktionelle Beziehung zwischen ventralen/ medialen- paralimbischen und dorsalen/ lateralen-neokortikalen Regionen (Siegle et al., 2006). Das intensiviertere Aktivierungsverhalten im rechten DLPFC / VLPFC reflektiert den pathologischen affektiven Zustand mit vorherrschend negativen Emotionen (Phillips et al. 2003; Mayberg et al., 2003). Die aufgrund einer Volumenreduktion möglicherweise gestörten synaptischen Verbindungen zwischen diesen Regionen und paralimbischen und subkortikalen Arealen (Amygdala, Hippocampus, Striatum, Hypothalamus) könnten zu einer gestörten Inhibitionsfähigkeit für pathologische emotionale, kognitive und behaviorale Reaktionen führen (Beauregard et al., 2006). Ein solches Defizit könnte zur Erklärung der emotionalen und kognitiven Reaktionen auf Stressoren bei Depressiven beitragen (Drevets et al., 2001). Die verminderte Deaktivierung in ventralen/medialen Teil des Netzwerkes (VMPFC, ACC) verdeutlicht ebenfalls die Entstehung pathologischer emotionaler Zustände und erweitert die Ergebnisse von PET- Ruheaktivitätsstudien (Mayberg, 2002, 2003; Phillips et al., 2003; Dunn et al., 2004) und fMRI Studien (Davidson et al., 2003; Elliott et al., 2002; Mayberg et al., 2000; Canli et al., 2004, 2005; Fu et al., 2004; Keedwell et al., 2005; Wagner et al., 2004), die eine gesteigerte Signalintensität in diesen Regionen zeigten. Es war jedoch bisher nicht klar, ob diese eine gesteigerte Aktivierung oder eine verminderte Deaktivierung reflektierte. Die in der vorliegenden Untersuchung gezeigte, bei emotionaler Verarbeitung reduzierte negative HRF könnte durch eine erhöhte Ruheaktivität in diesen Regionen begründet sein oder unabhängig von einer möglicherweise veränderten Ruheaktivität auftreten. Eine kombinierte fMRI/PET- Studie könnte zeigen, ob die verminderte Deaktivierung eine abnorm gesteigerte Ruheaktivität oder eine reduzierte negative HRF bei der emotionalen Verarbeitung widerspiegelt.

Eine verminderte Deaktivierung in ventralen/ medialen Regionen war bisher nur bei kognitiver Verarbeitung gezeigt worden (McKiernan et al., 2003, 2006; Raichle et al., 2001; Simpson et al., 2001; Shulman et al., 2002). Die vorliegende Untersuchung zeigt, dass eine verminderte Deaktivierung (negative HRF) in diesen Regionen nicht als spezifisch für die kognitive Verarbeitung angesehen werden kann, sondern auch durch die verschiedenen Komponenten emotionaler Verarbeitung (emotionale Wahrnehmung, emotionale Beurteilung) induziert wird. Da die stärker kognitiv gewichtete emotionale Beurteilung auch mit einer stärkeren Deaktivierung einhergeht, scheint die kognitive Gewichtung der entscheidende Faktor für die Ausprägung der negativen HRF zu sein. Dem ACC, in dem die vorliegende Studie ebenfalls ein verändertes Aktivierungsmuster mit verminderter Deaktivierung zeigen konnte, wird im Netzwerkmodell eine Schnittstellenfunktion zwischen der ventralen/ medialen und der dorsalen/ lateralen Komponente zugesprochen. Frühere Befunde zeigen in dieser Region ein dysfunktionales Aktivierungsverhalten bei der Verarbeitung emotionaler Reize, eine allgemeine Blutflussminderung und Reduktion der grauen Substanz sowie eine reduzierte glutamaterge Neurotransmission (Braus et al., 2005). Es gibt Hinweise auf eine reziproke Inhibition zwischen affektiven und kognitiven Komponenten des ACC, die mit der verminderten medialen Deaktivierung und lateralen Aktivierung in Zusammenhang stehen könnten. Aufgrund seiner Schnittstellenfunktion könnte das veränderte Aktivierungsmuster im ACC aufzeigen, wie pathologische emotionale Zustände mit kognitiven Prozessen interferieren (Wagner et al., 2006). Die Tatsache, dass eine gesteigerte Aktivierung bzw. verminderte Deaktivierung in dieser Region z.T. mit einem positiven Behandlungsresponse in Verbindung gebracht wird (Kennedy et al., 2001), könnte reflektieren, dass eine gesteigerte Aktivierung in dieser Region dazu dient, die „depressive Dysbalance“ zwischen lateralen und medialen Regionen rückgängig zu machen.

Die Signalveränderungen des BOLD- Kontrastes *Emotionale Beurteilung > Emotionale Wahrnehmung* wurden mit der Fehleranzahl bei der IDR- und EDS- Komponente der IED korreliert, um Zusammenhänge zwischen exekutiven Funktionen und Aktivierungsmustern im präfrontalen Cortex aufzuzeigen. Die IED untersucht die Fähigkeit zum Wechsel des Aufmerksamkeitsfokus, die als Teilbereich der

exekutiven Funktionen anzusehen ist. In dieser Aufgabe zeigte die Patientengruppe deutliche Defizite sowohl bei der bei der Reaktionsumkehr (IDR) als auch bei der Verlagerung der Aufmerksamkeit zwischen Wahrnehmungsdimensionen/ Stimuluskategorien (EDS). Reaktionsumkehr, die auch als Reversal Learning bezeichnet wird, erfordert die Fähigkeit, das Verhalten bei Veränderung der Verstärkerkontingenzen zu modifizieren. Die Reaktion auf einen ursprünglich belohnten Stimulus muss inhibiert werden, während auf einen ursprünglich irrelevanten Stimulus reagiert werden muss. Die Fähigkeit zur Reaktionsumkehr (IDR) wird mit Funktionen des ventralen/ orbitofrontalen Cortex (VPFC, OFC), die extradimensionale Verschiebung (EDS) mit Funktionen des dorsolateralen präfrontalen Cortex (DLPFC) in Verbindung gebracht. In Läsionsstudien an Tieren zeigte sich eine doppelte Dissoziation dahingehend, dass DLPFC- Läsionen nur EDS, aber nicht IDR beeinträchtigen, während sich OFC/ VPFC- Läsionen nur auf IDR, aber nicht auf EDS auswirken (Dias et al., 1996, 1997).

In der Probandengruppe zeigte sich mit zunehmender Fehleranzahl in der IDR-Testphase eine verstärkte Aktivierung im linken DLPFC und verminderte Aktivierung in medialen Strukturen (VMPFC, DMPFC). In der Patientengruppe fand sich mit einer höheren Fehlerzahl eine gesteigerte Aktivierung im ACC sowie dem bilateralen OFC und eine verringerte Aktivierung im rechten DLPFC. Eine unbeeinträchtigte Reaktionsumkehr scheint also bei gesunden Probanden eine geringe Aktivierung in dorsolateralen präfrontalen Arealen und eine hohe Aktivierung in medialen präfrontalen (VMPFC, DMPFC, ACC) Arealen zu erfordern, während sich dieses Muster bei den Patienten mit einer geringen Aktivierung in medialen präfrontalen und orbitofrontalen Arealen sowie einer hohen Aktivierung dorsolateral präfrontal umkehrt. Läsionsstudien (Fellows et al., 2003, 2005) konnten zeigen, dass Patienten mit VMPFC-, nicht jedoch mit DLPFC- Läsionen deutliche Beeinträchtigungen der Reaktionsumkehr aufwiesen. Das impulsive Entscheidungsverhalten bei Patienten mit VMPFC- Läsionen reflektiert wahrscheinlich die Unfähigkeit, das Verhalten in Reaktion auf negatives Feedback zu modifizieren. Auch bei gesunden Probanden fand sich in früheren fMRI- Studien bei der Reaktionsumkehr eine gesteigerte Aktivierung in medialen Regionen (Rogers et al., 2000; Remijne et al., 2005). O' Doherty et al. (2001) berichten eine gesteigerte mediale

präfrontale Aktivität bei Belohnung. Somit erscheint es auch denkbar, dass die Korrelation zwischen gesteigerter medialer Signalintensität und geringer Fehlerzahl nicht durch einen Zusammenhang zwischen dem Aktivierungsverhalten dieser Region und der Reaktionsumkehr zustande kommt, sondern vielmehr das positive Feedback, das die Probanden aufgrund ihrer geringen Fehlerzahl erhielten, reflektiert. Der Befund bei gesunden Probanden spricht gegen die Annahme von Goldmann- Rakic (1987), dass Defizite bei der Reaktionsumkehr mit einer verminderten DLPFC- Aktivierung assoziiert sind. Die Rolle des DLPFC bei der Reaktionsumkehr besteht ihrer Ansicht nach darin, die für die Aufgabenbewältigung relevanten Informationen im Arbeitsgedächtnis zu halten. In der vorliegenden Untersuchung war es aber vielmehr so, dass eine gesteigerte DLPFC- Aktivität die Reaktionsumkehr beeinträchtigte. Da die Reaktionsumkehr für die Probanden eine vergleichsweise geringe Anforderung darstellt, könnte man mutmassen, dass zu ihrer Bewältigung der DLPFC nicht notwendig ist. Die DLPFC- Aktivierung bei den Patienten könnte wiederum auch mit der Aufgabenschwierigkeit zusammenhängen (Nagahama et al., 2001) und darauf hinweisen, dass Depressive mehr neuronale Ressourcen benötigen, um diese Aufgabe zu bewältigen und die gleiche Performanz wie Gesunde zu erreichen. Ausgehend von dieser Vermutung würde eine Depression die kognitiven Leistungen insofern beeinträchtigen, als dass die Patienten für dieselben kognitiven Prozesse mehr Kapazität als Gesunde benötigen (Harvey et al., 2004; Walter et al., 2006; Matsuo et al., 2006). Eine gesteigerte DMPFC- Aktivierung wurde von Evers et al. (2005) bei der Verarbeitung aversiver Informationen (Fehlerrückmeldungen) gezeigt. Der von uns gefundene Zusammenhang zwischen gesteigerter dorsomedialer Aktivität und ungestörter Reaktionsumkehr in der Probandengruppe könnte also auch vor diesem Hintergrund interpretiert werden: Die Fehlerrückmeldung und der daraus resultierende Reaktionskonflikt führen zu verstärkter DMPFC- Aktivierung. Sekundär kommt es dann zu einer Aktivierung in VMPFC und ACC und zur Reaktionsumkehr.

Hinsichtlich der extradimensionalen Komponente (EDS) fand sich in der Probandengruppe eine mit zunehmender Fehlerzahl gesteigerte Aktivierung in frontalen (rechter VLPFC und rechter OFC) und verminderte Aktivierung in subkortikalen

Arealen (Nc. caudatus). In der Patientengruppe ging eine höhere Fehlerzahl mit einer verstärkten Aktivierung im rechten DLPFC und einer verminderten Aktivierung im DMPFC einher. Der Zusammenhang von geringer EDS- Fehlerzahl und Aktivierung im ventralen Striatum (Nc. caudatus) wird auch von Monchi et al. (2001) berichtet, während Rogers et al. (2000) einen entsprechenden Zusammenhang als spezifisch für IDR beschreiben. Eine gesteigerte Aktivierung dieser Region wurde jedoch auch bei negativen Feedback gezeigt (Davidson et al., 1999; Drevets et al., 2001) und könnte somit die Notwendigkeit einer Verhaltensänderung (IDR oder EDS) bei veränderten Stimulus- Reaktions- Kontingenzen bzw. das Erlernen neuer Assoziationen reflektieren (Cools et al., 2002). Denkbar erscheint auch, dass die Aktivierung des ventralen Striatums nicht mit der Aufmerksamkeitsverschiebung, sondern mit der in dieser Testphase stattfindenden Präsentation neuer Stimuli zusammenhängt (Cools et al., 2004). Überraschend war das Fehlen korrelativer Zusammenhänge zwischen Aufmerksamkeitsverschiebung und DLPFC- Aktivität in der Probandengruppe sowie der Zusammenhang zwischen DLPFC- Aktivität und erhöhter Fehlerzahl in der Patientengruppe. Frühere fMRI- Studien konnten z.T. den aus Tier- und Läsionsstudien bekannten Befund einer gesteigerten lateralen EDS- Beteiligung replizieren und zeigen, dass Läsionen im DLPFC die EDS- Leistungen beeinträchtigen, da sie es unmöglich machen, die Aufmerksamkeit von den Eigenschaften der Stimuli, die für die bisherige Auswahlregel relevant waren, zu verlagern (Rogers et al., 2000). Defizite beim EDS werden auch mit der Unfähigkeit zur Aufrechterhaltung einer Repräsentation der Aufgabe im Arbeitsgedächtnis erklärt. Ein Arbeitsgedächtnisdefizit würde somit das Erkennen einer veränderten Auswahlregel verhindern (Goldmann- Rakic, 1987). Eine gesteigerte orbitofrontale Aktivierung korrelierte in der Probandengruppe mit einer beeinträchtigten Aufmerksamkeitsverschiebung, in der Patientengruppe mit einer beeinträchtigten Reaktionsumkehr. Auch Rogers et al. (2000) beschreiben eine Beteiligung dieser Region an beiden Aufgabenkomponenten. Der orbitofrontale Cortex wird insbesondere mit belohnungsorientiertem Verhalten, Stimulus- Verstärker- Lernen und der Entwicklung persönlichen Wissens, das auf der Verarbeitung von Belohnung/ Bestrafung basiert, in Verbindung gebracht (Rolls et al., 2000; Dolan et al., 2002; Öngur et al., 2000). Remijnse et al. (2005) fanden in

einer fMRI- Studie, dass Bestrafung mit erhöhter orbitofrontaler Aktivität assoziiert ist. Da in der vorliegenden Studie Zusammenhänge zwischen OFC- Aktivität und erhöhter Fehleranzahl in beiden Aufgabenkomponenten gefunden wurden, könnte dies eher auf den Effekt negativen Feedbacks im Sinne einer Bestrafung hinweisen und nicht mit der Reaktionsumkehr bzw. Aufmerksamkeitsverschiebung in Verbindung stehen. Denkbar erscheint auch eine Inhibition zuvor erlernter Reaktionen durch den OFC (Elliott et al., 2000).

Hinsichtlich der Assoziation der verschiedenen Regionen des präfrontalen Cortex mit den Komponenten der IED werden von Shafritz et al. (2005) ein dorsales Netzwerk, bestehend aus DLPFC, ACC und intraparietalem Sulcus sowie ein ventrales Netzwerk, das den VLPFC, ACC und das Striatum umfasst, diskutiert. Das dorsale Netzwerk wird bei der Reaktionsumkehr, das ventrale Netzwerk bei der Aufmerksamkeitsverschiebung aktiviert. Der DLPFC kontrolliert das Verhalten, indem er das gegenwärtige Stimulus- Reaktions- Muster repräsentiert (Cohen et al., 1997; Smith et al., 1999), Stimulus- Reaktions- Kontingenzen oder Antwortstrategien modifiziert (Huettel et al., 2004) und Reaktionen inhibiert. Das ACC stellt die Schnittstelle zwischen den beiden Netzwerken dar, indem es durch Konflikt- und Fehlerdetektion insbesondere dem DLPFC signalisiert, wann eine zusätzliche kognitive Kontrolle notwendig ist (Botvinick et al., 2001). Im ventralen Netzwerk kommt dem VLPFC die Aufgabe zu, das bisherige Stimulus- Reaktions- Muster zu inhibieren, so dass eine Verschiebung der Aufmerksamkeit möglich wird (Konishi et al., 1999; Smith et al., 2004). Die sowohl inhibitorische als auch exzitatorische Rolle des Striatums bei der Initiation angemessener behavioraler Reaktionen (Alexander et al., 1986) ermöglicht die simultane Inhibition der nicht länger aufgabenrelevanten Reaktionen und die Ausführung der den Aufgaben angemessenen Verhaltensweisen. Die Annahme eines dorsalen und ventralen Netzwerkes wird durch Ergebnisse bei Parkinson- Patienten gestützt. Hier fand sich ein positiver L-Dopa- Effekt auf die EDS- Komponente, der vermutlich eine Normalisierung der Dopamin- Konzentration im dorsalen fronto- striatalen Netzwerk reflektiert. Im ventralen fronto-striatalen Netzwerk, das bei leichtem M. Parkinson noch nicht betroffen ist, führt die L- Dopa- Gabe zu einer übermässigen Erhöhung der Dopamin- Konzentration, was wiederum den negativen Effekt auf die IDR- Komponente er-

klären könnte (Cools et al., 2006). In anderen Modellen (Nagahama et al., 2001) wird ebenfalls eine hierarchische Organisation des Aufmerksamkeitswechsels mit einer spezifischen DLPFC- Aktivierung bei EDS beschrieben. Der VLPFC soll sowohl durch einen Aufmerksamkeitswechsel geringerer Komplexität, der lediglich eine Reorganisation der Stimulus- Reaktions- Assoziation erfordert (IDR), als auch durch EDS aktiviert werden. Aufgrund dieser unspezifischen Aktivierung wird vermutet, dass die Zunahme der Signalintensität eher Arbeitsgedächtnisleistungen reflektiert, die beiden Aufmerksamkeitskomponenten zugrunde liegen. Es wird auch diskutiert, dass sowohl VLPFC als auch DLPFC gleichermassen zur Reaktionsumkehr und zur Aufmerksamkeitsverschiebung beitragen und es somit innerhalb des präfrontalen Cortex keine funktionell distinkten Regionen gibt (Duncan et al., 2000; Cools et al., 2004).

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie lassen eher auf ein mediales Netzwerk aus VMPFC, ACC und DMPFC sowie ein laterales Netzwerk, das den DLPFC und VLPFC umfasst, schliessen. Das mediale Netzwerk wird in der Probandengruppe bei der Reaktionsumkehr, in der Patientengruppe bei der Aufmerksamkeitsverschiebung aktiviert. Die Aktivierung des lateralen Netzwerks ist in der Patientengruppe mit der Reaktionsumkehr assoziiert. Das ACC hat vermutlich eine Schnittstellenfunktion zwischen den beiden Netzwerken, da es bei der Reaktionsumkehr bei Patienten und Probanden ein entgegengesetztes Aktivierungsverhalten zeigt. Die erhöhte OFC- Aktivität in beiden Aufgabenkomponenten ist vermutlich auf den Effekt negativen Feedbacks (Fehlerrückmeldung) zurückzuführen. Neben der Annahme eines medialen und lateralen Netzwerkes, das von Gesunden und Depressiven bei der Reaktionsumkehr und der Aufmerksamkeitsverschiebung unterschiedlich aktiviert wird, erscheint es auch denkbar, dass Depressive andere Strategien bei der Bewältigung kognitiver Aufgaben verwenden und somit auch andere korrelative Zusammenhänge zwischen exekutiven Leistungen und neuronalen Aktivierungsmustern auftreten (Rogers et al., 2004). Zur weiteren Untersuchung dieser Annahmen könnten depressive Patienten während der Durchführung der IED mittels fMRI untersucht werden.

5.3 Zusammenfassung und Ausblick

Die untersuchten unmedizierten Patienten zeigten entgegen der Hypothese nicht in allen untersuchten kognitiven Funktionsbereichen Defizite. Während die visuell-räumliche Lern- und Merkfähigkeit, die längerfristige Aufmerksamkeit, die exekutiven Funktionen sowie die Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit klinisch relevant beeinträchtigt erscheinen, zeigten sich hinsichtlich der Arbeitsgedächtnisleistungen und des Entscheidungsverhaltens keine Defizite. Es fanden sich ebenfalls keine Zusammenhänge zwischen dem Ausmass der kognitiven Defizite und dem Schweregrad der Depression. Das Alter war entsprechend der Hypothese mit verminderten Testleistungen in einigen Leistungsbereichen korreliert, jedoch muss hinsichtlich der psychomotorischen Geschwindigkeit der Annahme eines alterskorrelierten Phänomens (Purcell et al., 1997) widersprochen werden. Die angenommenen stimmungskongruenten Verzerrungen in der Informationsverarbeitung mit einem Bias für negative Informationen (Watkins, 1996; Murphy et al., 1999; Dunn et al., 2004; Erickson et al., 2005) und längeren Reaktionszeiten bei positiven Stimuli sowie unbeeinträchtigten oder sogar verkürzten Reaktionszeiten bei negativen Stimuli konnten nicht bestätigt werden. Zwar beurteilte die Patientengruppe die positiven Bilder signifikant weniger positiv, jedoch wurden die negativen Bilder signifikant positiver als in der Probandengruppe beurteilt. Es wird vermutet, dass negative Darstellungen in Bezug auf den eigenen gegenwärtigen Zustand beurteilt werden und sich somit das Bewertungssystem für negative Inhalte verschoben hat. Die valenzunspezifisch erhöhte Reaktionszeit bei den Patienten spricht ebenfalls gegen eine stimmungskongruent verzerrte Informationsverarbeitung und weist eher auf eine generelle kognitive Verlangsamung bei Depressiven hin (Christensen et al., 1997; Tsourtos et al., 2002; Den Hartog et al., 2003; Hammar, 2003). Die postulierte abnorme reziproke Modulation zwischen medialen (VMPFC, ACC) und lateralen (DLPFC, VLPFC) präfrontalen Regionen während verschiedener Aspekte emotionaler Verarbeitung konnte bestätigt werden. Die Signalveränderungen, die in medialen und lateralen präfrontalen Regionen auftreten, unterscheiden sich nicht signifikant zwischen emotionaler Wahrnehmung und emotionalen Beurteilungen. Die in früheren Studien bei Depressiven gezeigte Hyperaktivierung in VMPFC/ACC (Canli et al., 2004; Lawrence et al., 2004; Surguladze et al.,

2005) stellte sich in unseren Analysen als eine verminderte Deaktivierung dar. Das bekannte Phänomen der bei depressiven Patienten verminderten Aktivierung im linken DLPFC und gesteigerten Aktivierung im rechten DLPFC (Phillips et al., 2003; Mayberg, 2003), konnte spezifiziert werden, indem gezeigt wurde, dass diese Aktivierungsmuster mit der kognitiven Komponente der emotionalen Verarbeitung (*Emotionale Beurteilung*) assoziiert sind, während sich die Signalintensität bei emotionaler Wahrnehmung nicht zwischen den Gruppen unterscheidet. Die veränderten Aktivierungsmuster im ACC und rechten DLPFC korrelieren wie vermutet mit dem Schweregrad der Depression, was Theorien bestätigt, die den rechten präfrontalen Cortex mit negativen Emotionen (Davidson et al., 1999; Murphy et al., 2003; Wager et al., 2003) und das anteriore Cingulum mit der Induktion negativer und positiver Affekte (Teasdale et al., 1999) assoziieren. Insgesamt unterstützen die Befunde das Netzwerkmodell der Depression von Mayberg et al. (1997, 2003). Die hier postulierte, und auch in der vorliegenden Untersuchung nachgewiesene, (links)dorsolaterale präfrontale Funktionsstörung depressiver Patienten steht in gutem Einklang mit den kognitiven Defiziten insbesondere im Bereich der visuell-räumlichen Gedächtnisleistungen, der Fähigkeit zur Fokussierung der Aufmerksamkeit sowie der exekutiven Funktionen. Das veränderte Aktivierungsmuster im ventralen/medialen Teil des Netzwerkes (VMPFC, ACC) verdeutlicht ebenfalls die Entstehung pathologischer emotionaler Zustände und erweitert die Ergebnisse von PET- Ruheaktivitätsstudien (Mayberg, 2002, 2003; Phillipps et al., 2003; Dunn et al., 2004) und fMRI Studien (Davidson et al., 2003; Elliott et al., 2002; Mayberg et al., 2000; Canli et al., 2004, 2005; Fu et al., 2004; Keedwell et al., 2005; Wagner et al., 2004), indem die bisher berichtete gesteigerte Signalintensität in diesen Regionen als eine verminderte Deaktivierung identifiziert wurde. Während eine verminderte Deaktivierung in ventralen/ medialen Regionen bisher nur bei kognitiver Verarbeitung gezeigt worden war (McKiernan et al., 2003, 2006; Raichle et al., 2001; Simpson et al., 2001; Shulman et al., 2002) verdeutlicht die vorliegende Untersuchung, dass diese nicht als spezifisch für die kognitive Verarbeitung angesehen werden kann, sondern auch durch die verschiedenen Komponenten emotionaler Verarbeitung (emotionale Wahrnehmung, emotionale Beurteilung) induziert wird. Um zu untersuchen, ob die in dieser Studie gezeigte verminderte mediale

Deaktivierung eine erhöhte Ruheaktivität oder eine reduzierte negative HRF bei emotionaler Verarbeitung widerspiegelt, sollte eine kombinierte fMRI/PET- Studie durchgeführt werden. Hinsichtlich des postulierten Zusammenhangs von präfrontalen Aktivierungsmustern und exekutiven Funktionen (Reaktionsumkehr, Fähigkeit zur Verlagerung der Aufmerksamkeit) zeigte sich zwischen medialen und lateralen Regionen eine Dissoziation dahingehend, dass verstärkte Aktivierung in medialen Arealen (ACC, DMPFC) bei den Probanden mit einer verbesserten Reaktionsumkehr einhergeht, während die Patienten eine Verschlechterung der Leistungen zeigen bzw. diese Regionen erst für die Aufmerksamkeitsverschiebung relevant werden. Aktivität in lateralen Regionen (DLPFC, VLPFC) korrelierte bei den Probanden mit einer beeinträchtigten Reaktionsumkehr und Aufmerksamkeitsverschiebung, verbesserte bei den Patienten jedoch die Reaktionsumkehr. Um die Rolle der von Gesunden und Depressiven unterschiedlich aktivierten medialen und lateralen Netzwerke zu untersuchen, sollten depressive Patienten während der Durchführung der IED mittels fMRI untersucht werden.

5.4 Methodische Aspekte

Die vorliegende Studie unterliegt mehreren Einschränkungen: (1) Ein Problem für die Auswertung und Interpretation der Ergebnisse ergibt sich aus der relativ geringen Gruppengröße von 19 Patienten und 29 Kontrollen. Die gegebene Stichprobengröße führt dazu, dass nur relativ starke Effekte signifikant werden. (2) Eine ungleiche Gruppengröße von 19 Patienten und 29 Kontrollen könnte die Ergebnisse beeinflusst haben. Es wurde eine explorative Analyse der neuropsychologischen Testergebnisse und fMRI- Ergebnisse mit angeglichenen Gruppen (19 Kontrollen) durchgeführt. Obwohl die Ergebnisse die dargestellten Resultate replizieren, kann ein Einfluss der unterschiedlichen Gruppengröße nicht vollständig ausgeschlossen werden. (3) Die Selektivität der Stichprobe ist bei der Interpretation der Ergebnisse zu berücksichtigen. Die Patientengruppe bestand aus hospitalisierten, schwer depressiven Patienten mittleren Alters, die schon mehrere Behandlungen hinter sich hatten. Die Ergebnisse können somit nicht auf leichtere depressive

Erkrankungsformen, auf ältere Patienten sowie auf Patienten mit depressiver Erstkrankung generalisiert werden. (4) Die Altersunterschiede zwischen Patienten- und Kontrollgruppe waren zwar nicht signifikant, trotzdem besteht ein Trend zu einem höheren Alter in der Patientengruppe und ein Einfluss des Alters auf die Ergebnisse kann nicht ausgeschlossen werden. (5) Eine wash-out-Phase von einer Woche ist vermutlich nicht lang genug, um alle Medikamentenwirkungen ausschließen zu können. Weiterführende Studien sollten längere wash-out-Phasen berücksichtigen bzw. Antidepressiva-naive Patienten untersuchen. (6) Das fMRI-Paradigma enthielt keine nicht-emotionale Kontrollbedingung (neutrale IAPS-Bilder), da der Fokus der Arbeit auf der Untersuchung von emotionaler Beurteilung und emotionaler Wahrnehmung lag und nicht auf dem Vergleich von Aktivierungsmustern, die mit emotionalen bzw. neutralen Stimuli assoziiert sind. Neutrale Bilder weisen eine geringere Intensität auf als emotionale Bilder, so dass dieser Intensitätsunterschied vermutlich den Vergleich zwischen emotionaler Beurteilung und emotionaler Wahrnehmung beeinflusst hätte. (7) Die Valenz des eingesetzten Bildmaterials wurde lediglich in einer explorativen Analyse berücksichtigt, da der Fokus der Studie auf der Untersuchung der verschiedenen Komponenten emotionaler Verarbeitung lag. Da sich weder hier noch bei der Auswertung der behavioralen Daten valenzspezifische Effekte zeigten, wurde auf weitergehende Analysen verzichtet. (8) Bei der Bedingung „*Emotionale Wahrnehmung*“ kann nicht vollständig ausgeschlossen werden, dass die Bilder ebenfalls (unbewusst) beurteilt werden. Obwohl wahrscheinlich aufgrund der Aufgabenstellung und -instruktion eine explizite Beurteilung der Bilder verhindert wurde, ist es wohl nicht möglich, implizite, unbewusste kognitive Tätigkeit im Sinne einer Beurteilung komplett zu unterbinden. (9) Die Baseline-Bedingung bestand aus der Darbietung eines Fixationskreuzes, das visuelle und kognitive Prozesse induzieren könnte. Insofern muss unsere Baseline-Bedingung klar von einer tatsächlichen Ruheaktivität unterschieden werden. (10) Bei der emotionalen Verarbeitung, die als multidimensionales Konstrukt angenommen wird, werden durch die Darbietung emotionaler Stimuli vermutlich auch Gedächtnisprozesse induziert. Der Abruf autobiographischer Gedächtnisinhalte wurde mit dem posterioren Cingulum und angrenzenden Arealen wie dem Retrosplenium und dem Precuneus in Verbindung gebracht (Maddock et

al., 2003; Piefke et al., 2003; Gilboa, 2004; Lou et al., 2004; Northoff et al., 2005). Es erscheint denkbar, dass die auch in der vorliegenden Untersuchung gefundenen Aktivierungen in diesen Arealen mit dem Abruf autobiographischer Erinnerungen in Verbindung stehen. (11) Der Fokus der Studie lag auf präfrontalen Aktivierungsmustern und ihren Zusammenhängen mit neuropsychologischen und psychopathologischen Variablen. Signalveränderungen in paralimbischen und subkortikalen Arealen sowie Regionen des Hirnstammes wurden nicht explizit untersucht. Das Netzwerkmodell der Depression (Mayberg, 2003) geht von einem intensivierten Aktivierungsverhalten insbesondere der Amygdala und des Hippocampus aus. Eine in früheren Studien an depressiven Patienten berichtete gesteigerte Aktivierung in diesen Regionen (Videbech et al., 2002; Surguladze et al., 2005; Wagner et al., 2004; Keedwell et al., 2005) konnte in dieser Untersuchung jedoch nicht gezeigt werden. (12) Der Zusammenhang der neuropsychologischen Ergebnisse mit dem Geschlecht wurde lediglich in einer Korrelationsanalyse untersucht. Da es jedoch keine signifikanten Zusammenhänge zwischen Geschlecht, neuropsychologischen und psychopathologischen Variablen gab und zudem die explorative Auswertung der fMRI- Ergebnisse keine geschlechtsspezifischen Befunde zeigte, wurde auf weitergehende Analysen verzichtet. (13) Obwohl es bekannt ist, dass neuropsychologischen Funktionen im Verlauf des Menstruationszyklus variieren, war es aus praktischen Gründen nicht möglich, die weiblichen Versuchspersonen in der gleichen Zyklusphase zu untersuchen. Zudem nahmen einige Versuchspersonen Kontrazeptiva ein, was die neuropsychologischen Resultate ebenfalls beeinflusst haben könnte. (14) Ein Einfluss der Transmitterspiegel (Noradrenalin, Serotonin, Dopamin, Glutamat und GABA) sowie einer mögliche Regulationsstörung der Hypothalamus- Hypophysen- Nebennierenrinden (HHN)- Achse auf die neuropsychologischen Funktionen und neuronalen Aktivierungsmuster wurde nicht berücksichtigt.

6 Literaturverzeichnis

- Abas, M.A., Sahakian, B.J. & Levy, R. (1990). Neuropsychological deficits and CT scan changes in elderly depressives. *Psychol. Med.* 20, 507-520.
- Abercrombie, H.C., Schaefer, S.M., Larson, C.L., Oakes, T.R., Lindgren, K.A., Holden, J.E., Perlman, S.B., Turski, P.A., Krahn, D.D., Benca, R.M. & Davidson, R.J. (1998). Metabolic rate in the right amygdala predicts negative affect in depressed patients. *Neuroreport* 9, 3301-3307.
- Abramson, L.Y., Seligman, M.E.P. & Teasdale, J.D. (1978). Learned helplessness in humans. Critique and reformulation. *Journal of Abnormal Psychology* 87, 49-74.
- Aldenhoff, J.B. (1997). Überlegungen zur Psychobiologie der Depression. *Der Nervenarzt* 68, 379-389.
- Alexander, G.E., DeLong, M.R. & Strick, P.L. (1986). Parallel Organization of Functionally Segregated Circuits Linking Basal Ganglia and Cortex. *Annual Review of Neuroscience* 9, 357-381.
- Alexopoulos, G.S., Barnett, S., Meyers, B.S., Young, R.C., Kalayam, B., Kakuma, T., Gabrielle, M., Sirey, J.A. & Hull, J. (2000). Executive Dysfunction and Long-term Outcomes of Geriatric Depression. *Arch Gen Psychiatry* 57, 285-290.
- Almeida, O.P., Burton, E.J., Ferrier, N., McKeith, I.G. & O'Brien, J.T. (2003). Depression with late onset is associated with right frontal lobe atrophy. *Psychological Medicine* 33, 675-681.
- Altamura, C.A., Mauri, M.C., Ferrara, A., Moro, A.R., D'Andrea, G. & Zamberlan, F. (1993). Plasma and platelet excitatory amino acids in psychiatric disorders. *Am J Psychiatry*. 150, 1731-1733.
- American Psychiatric Association (1994). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*.
- Auer, D.P., Putz, B., Kraft, E., Lipinski, B., Schill, J. & Holsboer, F. (2000). Reduced glutamate in the anterior cingulate cortex in depression: an in vivo proton magnetic resonance spectroscopy study. *Biological Psychiatry* 47, 305-313.

- Austin, M.P., Mitchell, P., Wilhelm, K., Parker, G., Hickie, I., Brodaty, H., Chan, J., Eyers, K., Milic, M. & Hadzi-Pavlovic, D. (1999). Cognitive function in depression: a distinct pattern of frontal impairment in melancholia? *Psychol Med.* 29, 73-85.
- Austin, M.-P., Ross, M., Murray, C., O'Carroll, R.E., Ebmeier, K.P. & Goodwin, G.M. (1992). Cognitive function in major depression. *Journal of Affective Disorders* 25, 21-29.
- Austin, M.P., Dougall, N., Ross, M., Murray, C., O'Carroll, R.E., Moffoot, A., Ebmeier, K.P. & Goodwin, G.M. (1992). Single photon emission tomography with ^{99m}Tc-exametazime in major depression and the pattern of brain activity underlying the psychotic/neurotic continuum. *Journal of Affective Disorders* 26, 31-43.
- Austin, M.P., Mitchell, P. & Goodwin, G.M. (2001). Cognitive deficits in depression: Possible implications for functional neuropathology. *Br J Psychiatry* 178, 200-206.
- Baddeley, A.D. & Hitch, G. (1974). Working memory. In *The psychology of learning and motivation*, G.A.Bower, ed. (New York: Academic Press).
- Baddeley, A. (2000). The episodic buffer: a new component of working memory? *Trends in Cognitive Sciences* 4, 417-423.
- Baxter, L.R., Phelps, M.E., Mazziotta, J.C., Schwartz, J.M., Gerner, R.H., Selin, C.E. & Sumida, R.M. (1985). Cerebral metabolic rates for glucose in mood disorders. Studies with positron emission tomography and fluorodeoxyglucose F 18. *Arch Gen Psychiatry.* 42, 441-447.
- Beats, B.C., Sahakian, B.J. & Levy, R. (1996). Cognitive performance in tests sensitive to frontal lobe dysfunction in the elderly depressed. *Psychol. Med.* 26, 591-603.
- Beauregard, M., Paquette, V. & Levesque, J. (2007). Dysfunction in the neural circuitry of emotional self-regulation in major depressive disorder. *Neuroreport* 17, 843-846.
- Beblo, T., Macek, C., Brinkers, I., Hartje, W. & Klaver, P. (2004). A new approach in clinical neuropsychology to the assessment of spatial working memory: the block suppression test. *J Clin Exp Neuropsychol.* 26[1], 105-114.

- Beblo, T., Baumann, B., Bogerts, B., Wallesch, C.W. & Herrmann, M. (1999). Neuropsychological Correlates of Major Depression: A Short-term Follow-up. *Cognitive Neuropsychiatry* 4, 333-341.
- Bechara, A., Damasio, A.R., Damasio, H. & Anderson, S.W. (1994). Insensitivity to future consequences following damage to human prefrontal cortex. *Cognition* 50, 7-15.
- Bechara, A. (2004). The role of emotion in decision-making: evidence from neurological patients with orbitofrontal damage. *Brain Cogn* 55, 30-40.
- Bechara, A., Damasio, H., Tranel, D. & Damasio, A.R. (2005). The Iowa Gambling Task and the somatic marker hypothesis: some questions and answers. *Trends in Cognitive Sciences* 9, 159-162.
- Beck, A.T., Ward, C.H., Mendelson, M., Mock, J. & Erbaugh, J. (1961). An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry*. 4, 561-571.
- Beck, A.T. (1963). Thinking and depression 1: Idiosyncratic content and cognitive distortions. *Arch Gen Psychiatry* 9, 324-333.
- Beck, A.T. (1964). Thinking and depression 2: Theory and therapy. *Arch Gen Psychiatry* 10, 561-571.
- Beck, A.T. (1991). *Kognitive Therapie der Depression*. (Beltz)
- Bermpohl, F., Fregni, F., Boggio, P.S., Thut, G., Northoff, G., Otachi, P.T.M., Rigonatti, S.P., Marcolin, M.A. & Pascual-Leone, A. (2006). Effect of low-frequency transcranial magnetic stimulation on an affective go/no-go task in patients with major depression: Role of stimulation site and depression severity. *Psychiatry Research* 141, 1-13.
- Blaney, P.H. (1986). Affect and memory: a review. *Psychol Bull.* 99, 229-246.
- Botteron, K.N., Raichle, M.E., Drevets, W.C., Heath, A.C. & Todd, R.D. (2002). Volumetric reduction in left subgenual prefrontal cortex in early onset depression. *Biological Psychiatry* 51, 342-344.
- Botvinick, M.M., Braver, T.S., Barch, D.M., Carter, C.S. & Cohen, J.D. (2001). Conflict monitoring and cognitive control. *Psychol Rev.* 108, 624-652.
- Bowley, M.P., Drevets, W.C., Ongur, D. & Price, J.L. (2002). Low glial numbers in the amygdala in major depressive disorder. *Biological Psychiatry* 52, 404-412.

- Brand, A.N., Jolles, J. & Gispen-de Wied, C (1992). Recall and recognition memory deficits in depression. *Journal of Affective Disorders* 77-86.
- Braus, D.F. (2004). *EinBlick ins Gehirn. Moderne Bildgebung in der Psychiatrie.* (Stuttgart: Thieme).
- Bremner, J.D., Narayan, M., Anderson, E.R., Staib, L.H., Miller, H.L. & Charney, D.S. (2000). Hippocampal Volume Reduction in Major Depression. *Am J Psychiatry* 157, 115-118.
- Bremner, J.D., Vythilingam, M., Vermetten, E., Nazeer, A., Adil, J., Khan, S., Staib, L.H. & Charney, D.S. (2002). Reduced volume of orbitofrontal cortex in major depression. *Biological Psychiatry* 51, 273-279.
- Bremner, J.D., Vythilingam, M., Ng, C.K., Vermetten, E., Nazeer, A., Oren, D.A., Berman, R.M. & Charney, D.S. (2003). Regional Brain Metabolic Correlates of {alpha}-Methylparatyrosine-Induced Depressive Symptoms: Implications for the Neural Circuitry of Depression. *JAMA* 289, 3125-3134.
- Bremner, J.D., Vythilingam, M., Vermetten, E., Vaccarino, V. & Charney, D.S. (2004). Deficits in Hippocampal and Anterior Cingulate Functioning During Verbal Declarative Memory Encoding in Midlife Major Depression. *Am J Psychiatry* 161, 637-645.
- Brett, M., Christoff, K., Cusack, R. & Lancaster, J.L. Using the Talairach atlas with the MNI-Template. Paper presented at the Human Brain Mapping. 2001.
- Brodaty, H., Luscombe, G., Peisah, C., Anstey, K. & Andrews, G. (2001). A 25-year longitudinal, comparison study of the outcome of depression. *Psychol Med.* 31, 1347-1359.
- Brodaty, H., Luscombe, G., Anstey, K.J., Cramsie, J., Andrews, G. & Peisah, C. (2003). Neuropsychological performance and dementia in depressed patients after 25-year follow-up: a controlled study. *Psychol. Med.* 33, 1263-1275.
- Brody, A.L., Barsom, M.W., Bota, R.G. & Saxena, S. (2001). Prefrontal-subcortical and limbic circuit mediation of major depressive disorder. *Semin Clin Neuropsychiatry* 6, 102-112.
- Broocks, A., Junghanns, K., Thiel, A., Gleiter, C.H. & Bandelow, B. (2000). Neue Antidepressiva im Vergleich zu klassischen Trizyklika. *Fortschritte der Neu-*

- rologie und Psychiatrie 17-24.
- Brown, R.G., Scott, L.C., Bench, C.J. & Dolan, R.J. (1994). Cognitive function in depression: its relationship to the presence and severity of intellectual decline. *Psychol. Med.* 24, 829-847.
- Brunnauer, A. & Laux, G. (2003). Fahrtüchtigkeit und Antidepressiva. *Psychiatrische Praxis* 102-105.
- Brunswick, D.J., Amsterdam, J.D., Mozley, P.D. & Newberg, A. (2003). Greater Availability of Brain Dopamine Transporters in Major Depression Shown by [^{99m}Tc]TRODAT-1 SPECT Imaging. *Am J Psychiatry* 160, 1836-1841.
- Buchsbaum, M.S. (1986). Brain imaging in the search for biological markers in affective disorder. *J Clin Psychiatry. Suppl.*, 7-12.
- Burt, T, Lisanby, S.H. & Sackeim, H.A. (2002). Neuropsychiatric applications of transcranial magnetic stimulation: a meta analysis. *Int J Neuropsychopharmacol.* 5[1], 73-103.
- Campbell, S. & Macqueen, G. (2006). An update on regional brain volume differences associated with mood disorders. *Curr Opin Psychiatry* 19, 25-33.
- Canli, T., Sivers, H., Thomason, M.E., Whitfield-Gabrieli, S., Gabrieli, J.D. & Gotlib, I.H. (2004). Brain activation to emotional words in depressed vs healthy subjects. *Neuroreport* 15, 2585-2588.
- Caspi, A., Sugden, K., Moffitt, T.E., Taylor, A., Craig, I.W., Harrington, H., McClay, J., Mill, J., Martin, J., Braithwaite, A. & Poulton, R. (2003). Influence of Life Stress on Depression: Moderation by a Polymorphism in the 5-HTT Gene. *Science* 301, 386-389.
- Channon, S. (1996). Executive dysfunction in depression: The Wisconsin Card Sorting Test. *Journal of Affective Disorders* 39, 107-114.
- Christensen, H., Griffiths, K., Mackinnon, A. & Jacomb, P. (1997). A quantitative review of cognitive deficits in depression and Alzheimer-type dementia. *J Int Neuropsychol Soc* 3, 631-651.
- Cohen, J.D., Perlstein, W.M., Braver, T.S., Nystrom, L.E., Noll, D.C., Jonides, J. & Smith, E.E. (1997). Temporal dynamics of brain activation during a working memory task. *Nature* 386, 604-608.
- Colla, M., Kronenberg, G., Deuschle, M., Meichel, K., Hagen, T., Bohrer, M. &

- Heuser ,I. Hippocampal volume reduction and HPA-system activity in major depression. *Journal of Psychiatric Research* (In Press).
- Cools, R., Clark, L., Owen, A.M. & Robbins, T.W. (2002). Defining the Neural Mechanisms of Probabilistic Reversal Learning Using Event-Related Functional Magnetic Resonance Imaging. *J. Neurosci.* 22, 4563-4567.
- Cools, R., Clark, L. & Robbins, T.W. (2004). Differential Responses in Human Striatum and Prefrontal Cortex to Changes in Object and Rule Relevance. *J. Neurosci.* 24, 1129-1135.
- Cools, R. (2006). Dopaminergic modulation of cognitive function-implications for L-DOPA treatment in Parkinson's disease. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 30, 1-23.
- Cotter, D., Landau, S., Beasley, C., Stevenson, R., Chana, G., MacMillan, L. & Everall, I. (2002). The density and spatial distribution of gabaergic neurons, labelled using calcium binding proteins, in the anterior cingulate cortex in major depressive disorder, bipolar disorder, and schizophrenia. *Biological Psychiatry* 51, 377-386.
- Dalgleish, T., Yiend, J., Bramham, J., Teasdale, J.D., Ogilvie, A.D., Malhi, G. & Howard, R. (2004). Neuropsychological Processing Associated With Recovery From Depression After Stereotactic Subcaudate Tractotomy. *Am J Psychiatry* 161, 1913-1916.
- Davidson, R.J., Ekman, P., Saron, C.D., Senulis, J.A. & Friesen, W.V. (1990). Approach-withdrawal and cerebral asymmetry: emotional expression and brain physiology. *J Pers Soc Psychol.* 58, 330-341.
- Davidson, R.J. & Irwin, W. (1999). The functional neuroanatomy of emotion and affective style. *Trends in Cognitive Sciences* 3, 11-21.
- Davidson, R.J., Irwin, W., Anderle, M.J. & Kalin, N.H. (2003). The Neural Substrates of Affective Processing in Depressed Patients Treated With Venlafaxine. *Am J Psychiatry* 160, 64-75.
- de Groot, M.H., Nolen, W.A., Huijsman, A.M. & Bouvy, P.F. (1996). Lateralized neuropsychological functioning in depressive patients before and after drug therapy. *Biological Psychiatry* 40, 1282-1287.
- Degl'Innocenti, A., Agren, H. & Backman, L. (1998). Executive deficits in major de-

- pression. *Acta Psychiatr Scand.* 97, 182-188.
- Deijen, J.B., Orlebeke, J.F. & Rijdsdijk, F.V. (1993). Effect of depression on psychomotor skills, eye movements and recognition-memory. *Journal of Affective Disorders* 33-40.
- Den Hartog, H.M., Derix, M.M., Van Bemmelen, A.L., Kremer, B. & Jolles, J. (2003). Cognitive functioning in young and middle-aged unmedicated out-patients with major depression: testing the effort and cognitive speed hypotheses. *Psychol Med* 33, 1443-1451.
- Depue, R.A. & Iacono, W.G. (1989). Neurobehavioral aspects of affective disorders. *Annu Rev Psychol.* 457-492.
- Deuschle, M. & Lederbogen, F. (2002). Depression und koronare Herzerkrankung: pathogenetische Faktoren vor dem Hintergrund des Stresskonzeptes. *Fortschritte der Neurologie und Psychiatrie*, 268-275.
- Dias, R., Robbins, T.W. & Roberts, A.C. (1996). Dissociation in prefrontal cortex of affective and attentional shifts. *Nature* 380, 69-72.
- Dias, R., Robbins, T.W. & Roberts, A.C. (1997). Dissociable forms of inhibitory control within prefrontal cortex with an analog of the Wisconsin Card Sort Test: restriction to novel situations and independence from "on-line" processing. *J Neurosci.* 17, 9285-9297.
- Dolan, R.J. (2002). Emotion, cognition, and behavior. *Science* 298, 1191-1194.
- Drevets, W.C. & Raichle, M.E. (1992). Neuroanatomical circuits in depression: implications for treatment mechanisms. *Psychopharmacol Bull.* 28, 261-274.
- Drevets, W.C., Price, J.L., Simpson, J.R., Todd, R.D., Reich, T., Vannier, M. & Raichle, M.E. (1997). Subgenual prefrontal cortex abnormalities in mood disorders. *Nature* 386, 824-827.
- Drevets, W.C. (2000). Neuroimaging studies of mood disorders. *Biological Psychiatry* 48, 813-829.
- Drevets, W.C. (2001). Neuroimaging and neuropathological studies of depression: implications for the cognitive-emotional features of mood disorders. *Current Opinion in Neurobiology* 11, 240-249.
- Duncan, J. & Owen, A.M. (2000). Common regions of the human frontal lobe recruited by diverse cognitive demands. *Trends in Neurosciences* 23, 475-

483.

- Dunn, B.D. (2002). Exploring the Interaction of Mind and Body in Depression. University of Cambridge, School of Biology. (Dissertation)
- Dunn, B.D., Dalgleish, T., Lawrence, A.D., Cusack, R. & Ogilvie, A.D. (2004). Categorical and dimensional reports of experienced affect to emotion-inducing pictures in depression. *J Abnorm Psychol.* 113, 654-660.
- Elderkin-Thompson, V., Kumar, A., Bilker, W.B., Dunkin, J.J., Mintz, J., Moberg, P.J., Mesholam, R.I. & Gur, R.E. (2003). Neuropsychological deficits among patients with late-onset minor and major depression. *Archives of Clinical Neuropsychology* 18, 529-549.
- Elliott, R., Sahakian, B.J., McKay, A.P., Herrod, J.J., Robbins, T.W. & Paykel, E.S. (1996). Neuropsychological impairments in unipolar depression: the influence of perceived failure on subsequent performance. *Psychol. Med.* 26, 975-989.
- Elliott, R., Baker, S.C., Rogers, R.D., O'Leary, D.A., Paykel, E.S., Frith, C.D., Dolan, R.J. & Sahakian, B.J. (1997). Prefrontal dysfunction in depressed patients performing a complex planning task: a study using positron emission tomography. *Psychol. Med.* 27, 931-942.
- Elliott, R., Frith, C.D. & Dolan, R.J. (1997). Differential neural response to positive and negative feedback in planning and guessing tasks. *Neuropsychologia* 35, 1395-1404.
- Elliott, R., Sahakian, B.J., Herrod, J.J., Robbins, T.W. & Paykel, E.S. (1997). Abnormal response to negative feedback in unipolar depression: evidence for a diagnosis specific impairment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 63, 74-82.
- Elliott, R., Sahakian, B.J., Michael, A., Paykel, E.S. & Dolan, R.J. (1998). Abnormal neural response to feedback on planning and guessing tasks in patients with unipolar depression. *Psychol. Med.* 28, 559-571.
- Elliott, R., Rubinsztein, J.S., Sahakian, B.J. & Dolan, R.J. (2002). The neural basis of mood-congruent processing biases in depression. *Arch Gen Psychiatry* 59, 597-604.
- Elliott, R. (1998). The neuropsychological profile in unipolar depression. *Trends in Cognitive Sciences* 2, 447-454.

- Elliott, R., Friston, K.J. & Dolan, R.J. (2000). Dissociable Neural Responses in Human Reward Systems. *J. Neurosci.* 20, 6159-6165.
- Ende, G., Braus, D.F., Walter, S., Weber-Fahr, W. & Henn, F.A. (2000). The Hippocampus in Patients Treated With Electroconvulsive Therapy: A Proton Magnetic Resonance Spectroscopic Imaging Study. *Arch Gen Psychiatry* 57, 937-943.
- Erickson, K., Drevets, W.C., Clark, L., Cannon, D.M., Bain, E.E., Zarate, C.A., Charney, D.S. & Sahakian, B.J. (2005). Mood-Congruent Bias in Affective Go/No-Go Performance of Unmedicated Patients With Major Depressive Disorder. *Am J Psychiatry* 162, 2171-2173.
- Evers, E.A.T., Cools, R., Clark, L., van der Veen, F.M., Jolles, J., Sahakian, B.J. & Robbins, T.W. (2005). Serotonergic Modulation of Prefrontal Cortex during Negative Feedback in Probabilistic Reversal Learning. *Neuropsychopharmacology* 30, 1138-1147.
- Fan, J. & Posner, M. (2004). Human attentional networks. *Psychiatr Prax.* 31 Suppl 2, S210-S214.
- Fellows, L.K. & Farah, M.J. (2003). Ventromedial frontal cortex mediates affective shifting in humans: evidence from a reversal learning paradigm. *Brain* 126, 1830-1837.
- Fellows, L.K. & Farah, M.J. (2005). Different underlying impairments in decision-making following ventromedial and dorsolateral frontal lobe damage in humans. *Cereb. Cortex* 15, 58-63.
- Fitzgerald, P.B., Brown, T.L., Marston, N.A.U., Daskalakis, Z.J., de Castella, A. & Kulkarni, J. (2003). Transcranial Magnetic Stimulation in the Treatment of Depression: A Double-blind, Placebo-Controlled Trial. *Arch Gen Psychiatry* 60, 1002-1008.
- Fossati, P., Coyette, F., Ergis, A.M. & Allilaire, J.F. (2002). Influence of age and executive functioning on verbal memory of inpatients with depression. *J Affect. Disord.* 68, 261-271.
- Fossati, P., Ergis, A.M. & Allilaire, J.F. (2002). Executive functioning in unipolar depression: a review. *Encephale* 28, 97-107.
- Friston, K.J., Holmes, A.P., Price, C.J., Buchel, C. & Worsley, K.J. (1999).

- Multisubject fMRI studies and conjunction analyses. *NeuroImage* 10, 385-396.
- Friston, K.J. (2000). Experimental design and statistical issues. In *Brain Mapping. The Disorders.*, J.C. Mazziotta, A.W. Toga, and R.S. Frackowiak, eds. (San Diego: Academic Press), 33-59.
- Fu, C.H.Y., Williams, S.C.R., Cleare, A.J., Brammer, M.J., Walsh, N.D., Kim, J., Andrew, C.M., Pich, E.M., Williams, P.M., Reed, L.J., Mitterschiffthaler, M.T., Suckling, J. & Bullmore, E.T. (2004). Attenuation of the Neural Response to Sad Faces in Major Depression by Antidepressant Treatment: A Prospective, Event-Related Functional Magnetic Resonance Imaging Study. *Arch Gen Psychiatry* 61, 877-889.
- Gainotti, G.M.C. (1994). Some aspects of memory disorders clearly distinguish dementia of the Alzheimer's type from depressive pseudodementia. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology* 65-78.
- Galynker, I.I., Cai, J., Ongseng, F., Finestone, H., Dutta, E. & Sersen, D. (1998). Hypofrontality and negative symptoms in major depressive disorder. *J Nucl Med* 39, 608-612.
- Gerhard, U. & Hobi, V. (1984). Cognitive-psychomotor functions with regard to driving of psychiatric patients treated with neuroleptics and antidepressants. *Neuropsychobiology* 39-47.
- Gershon, A.A., Dannon, P.N. & Grunhaus, L. (2003). Transcranial Magnetic Stimulation in the Treatment of Depression. *Am J Psychiatry* 160, 835-845.
- Gilboa, A. (2004). Autobiographical and episodic memory--one and the same?: Evidence from prefrontal activation in neuroimaging studies. *Neuropsychologia* 42, 1336-1349.
- Goel, V. & Dolan, R.J. (2003). Explaining modulation of reasoning by belief. *Cognition* 87, B11-B22.
- Goethals, I., Audenaert, K., Jacobs, F., Van de Wiele, C., Ham, H., Pyck, H., Vandierendonck, A., Van Heeringen, C. & Dierckx, R. (2005). Blunted prefrontal perfusion in depressed patients performing the Tower of London task. *Psychiatry Research: Neuroimaging* 139, 31-40.
- Goldapple, K., Segal, Z., Garson, C., Lau, M., Bieling, P., Kennedy, S. & Mayberg,

- H. (2004). Modulation of Cortical-Limbic Pathways in Major Depression: Treatment-Specific Effects of Cognitive Behavior Therapy. *Arch Gen Psychiatry* 61, 34-41.
- Goldman-Rakic, P.S. (1987). Circuitry of primate prefrontal cortex and the organization of behavior by representational memory. In *Handbook of Physiology*, Plum F, and Mountcastle V, eds. (Bethesda: American Physiological Society).
- Grant, M.M., Thase, M.E. & Sweeney, J.A. (2001). Cognitive disturbance in outpatient depressed younger adults: evidence of modest impairment. *Biological Psychiatry* 50, 35-43.
- Grimm, S., Schmidt, C.F., Bermpohl, F., Heinzl, A., Dahlem, Y., Wyss, M., Hell, D., Boesiger, P., Boeker, H. & Northoff, G. (2006). Segregated neural representation of distinct emotion dimensions in the prefrontal cortex--an fMRI study. *NeuroImage* 30, 325-340.
- Hamilton, M. (1960). A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 23, 56-62.
- Hammar, A. (2003). Automatic and effortful information processing in unipolar major depression. *Scandinavian Journal of Psychology* 44, 409-413.
- Harrison, P.J. (2002). The neuropathology of primary mood disorder. *Brain* 125, 1428-1449.
- Hart, R.P. & Kwentus, J.A. (1987). Psychomotor slowing and subcortical-type dysfunction in depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1263-1266.
- Hartlage, S., Alloy, L.B., Vazquez, C. & Dykman, B. (1993). Automatic and effortful processing in depression. *Psychol Bull* 113, 247-278.
- Harvey, P.O., Le Bastard, G., Pochon, J.B., Levy, R., Allilaire, J.F., Dubois, B. & Fossati, P. (2004). Executive functions and updating of the contents of working memory in unipolar depression. *Journal of Psychiatric Research* 38, 567-576.
- Hasher, L. & Zacks, R.T. (1979). Automatic and effortful processing in memory. *Journal of Experimental Psychology* 108, 356-388.
- Hautzinger, M., Bailer, M., Worall, H. & Keller, F. (1995). *Beck-Depressions-Inventar*. (Hogrefe- Verlag, Göttingen).

- Hautzinger, M. & de Jong-Meyer, R. (1998). Depressionen. In Lehrbuch der klinischen Psychologie, H. Reinecker, ed. (Göttingen: Hogrefe-Verlag), 207-248.
- Ho, A.P., Gillin, J.C., Buchsbaum, M.S., Wu, J.C., Abel, L. & Bunney, W.E. (1996). Brain glucose metabolism during non-rapid eye movement sleep in major depression. A positron emission tomography study. *Arch Gen Psychiatry* 53, 645-652.
- Holsboer, F. (2001). Stress, hypercortisolism and corticosteroid receptors in depression: implications for therapy. *Journal of Affective Disorders* 62, 77-91.
- Huettel, S.A. & Misiurek, J. (2004). Modulation of prefrontal cortex activity by information toward a decision rule. *Neuroreport* 15, 1883-1886.
- Ichimiya, T., Suhara, T., Sudo, Y., Okubo, Y., Nakayama, K., Nankai, M., Inoue, M., Yasuno, F., Takano, A., Maeda, J. & Shibuya, H. (2002). Serotonin transporter binding in patients with mood disorders: a PET study with [¹¹C](+)-McN5652. *Biological Psychiatry* 51, 715-722.
- Iosifescu, D.V., Renshaw, P.F., Lyoo, I.K., Lee, H.K., Perli, R.H., Papakostas, G.I., Nierenberg, A.A. & Fava, M. (2006). Brain white-matter hyperintensities and treatment outcome in major depressive disorder. *Br J Psychiatry* 188, 180-185.
- Karnath, H.O. & Sturm, W. (2002). Störungen von Planungs- und Kontrollfunktionen. In *Klinische Neuropsychologie*, Hartje W. & Poeck K. (Stuttgart: Thieme).
- Keedwell, P.A., Andrew, C., Williams, S.C.R., Brammer, M.J. & Phillips, M.L. (2005). The Neural Correlates of Anhedonia in Major Depressive Disorder. *Biological Psychiatry* 58, 843-853.
- Keedwell, P.A., Andrew, C., Williams, S.C.R., Brammer, M.J. & Phillips, M.L. (2005). A Double Dissociation of Ventromedial Prefrontal Cortical Responses to Sad and Happy Stimuli in Depressed and Healthy Individuals. *Biological Psychiatry* 58, 495-503.
- Kennedy, S.H., Javanmard, M. & Vaccarino, F.J. (1997). A review of functional neuroimaging in mood disorders: positron emission tomography and depression. *Can J Psychiatry* 42, 467-475.

- Kennedy, S.H., Evans, K.R., Kruger, S., Mayberg, H.S., Meyer, J.H., McCann, S., Arifuzzman, A.I., Houle, S. & Vaccarino, F.J. (2001). Changes in Regional Brain Glucose Metabolism Measured With Positron Emission Tomography After Paroxetine Treatment of Major Depression. *Am J Psychiatry* 158, 899-905.
- Kimbrell, T.A., Ketter, T.A., George, M.S., Little, J.T., Benson, B.E., Willis, M.W., Herscovitch, P. & Post, R.M. (2002). Regional cerebral glucose utilization in patients with a range of severities of unipolar depression. *Biological Psychiatry* 51, 237-252.
- Kompetenznetz Depression (2006). www.kompetenznetz-depression.de
- Konishi, S., Nakajima, K., Uchida, I., Kikyo, H., Kameyama, M. & Miyashita, Y. (1999). Common inhibitory mechanism in human inferior prefrontal cortex revealed by event-related functional MRI. *Brain* 122, 981-991.
- Kramer-Ginsberg, E., Greenwald, B.S., Krishnan, K.R.R., Christiansen, B., Hu, J., Ashtari, M., Patel, M. & Pollack, S. (1999). Neuropsychological Functioning and MRI Signal Hyperintensities in Geriatric Depression. *Am J Psychiatry* 156, 438-444.
- Kumar, A., Bilker, W., Jin, Z. & Udupa, J (2000). Atrophy and high intensity lesions: complementary neurobiological mechanisms in late-life major depression. *Neuropsychopharmacology* 22, 264-274.
- Kumari, V., Mitterschiffthaler, M.T., Teasdale, J.D., Malhi, G.S., Brown, R.G., Giampietro, V., Brammer, M.J., Poon, L., Simmons, A. & Williams, S.C.R. (2003). Neural abnormalities during cognitive generation of affect in Treatment-Resistant depression. *Biological Psychiatry* 54, 777-791.
- Ladavas, E., Nicoletti, R., Umiltà, C. & Rizzolatti, G (1984). Right hemisphere interference during negative affect: a reaction time study. *Neuropsychologia* 22, 479-485.
- Lai, T.J., Payne, M.E., Byrum, C.E., Steffens, D.C. & Krishnan, K.R. (2000). Reduction of orbital frontal cortex volume in geriatric depression. *Biological Psychiatry* 48, 971-975.
- Lang, P.J., Bradley, M.M. & Cuthbert, B.N. (1999). International Affective Picture System (IAPS). The Center for Research in Psychophysiology, University of

- Florida.
- Lawrence, N.S., Williams, A.M., Surguladze, S., Giampietro, V., Brammer, M.J., Andrew, C., Frangou, S., Ecker, C. & Phillips, M.L. (2004). Subcortical and ventral prefrontal cortical neural responses to facial expressions distinguish patients with bipolar disorder and major depression. *Biological Psychiatry* 55, 578-587.
- Lee, S.H., Payne, M.E., Steffens, D.C., McQuoid, D.R., Lai, T.J., Provenzale, J.M. & Krishnan, K.R.R. (2003). Subcortical lesion severity and orbitofrontal cortex volume in geriatric depression. *Biological Psychiatry* 54, 529-533.
- Lehrl, S. (1995). Mehrfachwahl-Wortschatz-Test (MWT). (Balingen: PERIMED-spitta).
- Lenze, E., Cross, D., McKeel, D., Neuman, R.J. & Sheline, Y.I. (1999). White Matter Hyperintensities and Gray Matter Lesions in Physically Healthy Depressed Subjects. *Am J Psychiatry* 156, 1602-1607.
- Leppanen, J.M. (2006). Emotional information processing in mood disorders: a review of behavioral and neuroimaging findings. *Curr Opin Psychiatry* 19, 34-39.
- Lewinsohn, P.H. (1974). A behavioural approach to depression. In *The psychology of depression*, Friedman R.J., and Katz M.M., eds. (Washington DC: Winston: Wiley.).
- Lezak, M. (1995). *Neuropsychological Assessment* (New York: Oxford University Press).
- Liotti, M., Sava, D., Rizzolatti, G. & Caffarra, P. (1991). Differential hemispheric asymmetries in depression and anxiety: a reaction-time study. *Biol Psychiatry*. 29, 887-899.
- Liotti, M. & Mayberg, H.S. (2001). The role of functional neuroimaging in the neuropsychology of depression. *J Clin Exp Neuropsychol*. 23, 121-136.
- Liotti, M., Mayberg, H.S., McGinnis, S., Brannan, S.L. & Jerabek, P. (2002). Unmasking Disease-Specific Cerebral Blood Flow Abnormalities: Mood Challenge in Patients With Remitted Unipolar Depression. *Am J Psychiatry* 159, 1830-1840.
- Lou, H.C., Luber, B., Crupain, M., Keenan, J.P., Nowak, M., Kjaer, T.W., Sackeim,

- H.A. & Lisanby, S.H. (2004). Parietal cortex and representation of the mental Self. *PNAS* 101, 6827-6832.
- Maccotta, L. & Buckner, R.L. (2004). Evidence for neural effects of repetition that directly correlate with behavioral priming. *J Cogn Neurosci*. 16, 1625-1632.
- Maddock, R.J., Garrett, A.S. & Buonocore, M.H. (2003). Posterior cingulate cortex activation by emotional words: fMRI evidence from a valence decision task. *Hum Brain Mapp*. 18[1], 30-41.
- Maeda, F., Keenan, J.P. & Pascual-Leone, A. (2000). Interhemispheric asymmetry of motor cortical excitability in major depression as measured by transcranial magnetic stimulation. *Br J Psychiatry* 177, 169-173.
- Maes, M., Verkerk, R., Vandoolaeghe, E., Lin, A. & Scharpe, S. (1998). Serum levels of excitatory amino acids, serine, glycine, histidine, threonine, taurine, alanine and arginine in treatment-resistant depression: modulation by treatment with antidepressants and prediction of clinical responsiveness. *Acta Psychiatr Scand*. 97, 302-308.
- Markowitsch, H.J. (2000). Memory and amnesia. In *Principles of behavioral and cognitive Neurology*, Mesulam M.M., ed. (New York: Oxford University Press), 257-293.
- Markowitsch, H.J. (2000). The anatomical bases of memory. In *The new cognitive Neurosciences*, Gazzaniga M.S., ed. (Cambridge: MIT Press), 781-795.
- Markowitsch, H.J. (2003). The functional anatomy of learning and memory. In *The Oxford handbook of memory*, Tulving, E. & Craik, F., eds., 465-484.
- Massman, P.J., Delis, D.C., Butters, N., Dupont, R.M. & Gillin, J.C. (1992). The subcortical dysfunction hypothesis of memory deficits in depression: neuropsychological validation in a subgroup of patients. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology* 14, 687-706.
- Matsuo, K., Glahn, D.C., Peluso, M., Hatch, J.P., Monkul, E., Najt, P., Sanches, M., Zamarripa, F., Li, J., Lancaster, J.L., Fox, P.T., Gao, J.H. & Soares, J.C. (2006). Prefrontal hyperactivation during working memory task in untreated individuals with major depressive disorder. *Mol Psychiatry* 12, 158-166.
- Mauri, M.C., Ferrara, A., Boscati, L., Bravin, S., Zamberlan, F., Alecci, M. & Invernizzi, G. (1998). Plasma and Platelet Amino Acid Concentrations in Patients

- Affected by Major Depression and under Fluvoxamine Treatment. *Neuropsychobiology* 37, 124-129.
- Mayberg, H.S. (2003). Positron emission tomography imaging in depression: a neural systems perspective. *Neuroimaging Clin N Am.* 13, 805-815.
- Mayberg, H.S. (1997). Limbic-cortical dysregulation: a proposed model of depression. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 9, 471-481.
- Mayberg, H.S., Liotti, M., Brannan, S.K., McGinnis, S., Mahurin, R.K., Jerabek, P.A., Silva, J.A., Tekell, J.L., Martin, C.C., Lancaster, J.L. & Fox, P.T. (1999). Reciprocal Limbic-Cortical Function and Negative Mood: Converging PET Findings in Depression and Normal Sadness. *Am J Psychiatry* 156, 675-682.
- Mayberg, H.S., Brannan, S.K., Tekell, J.L., Silva, J.A., Mahurin, R.K., McGinnis, S. & Jerabek, P.A. (2000). Regional metabolic effects of fluoxetine in major depression: serial changes and relationship to clinical response. *Biological Psychiatry* 48, 830-843.
- Mayberg, H.S. (2003). Modulating dysfunctional limbic-cortical circuits in depression: towards development of brain-based algorithms for diagnosis and optimised treatment. *Br Med Bull* 65, 193-207.
- McKiernan, K.A., Kaufman, J.N., Kucera-Thompson, J. & Binder, J.R. (2003). A Parametric Manipulation of Factors Affecting Task-induced Deactivation in Functional Neuroimaging. *Journal of Cognitive Neuroscience* 15, 394-408.
- McKiernan, K.A., D'Angelo, B.R., Kaufman, J.N. & Binder, J.R. (2006). Interrupting the "stream of consciousness": An fMRI investigation. *NeuroImage* 29, 1185-1191.
- Menon, R.S. & Goodyear, B.G. (2006). Spatial and temporal resolution in fMRI. In *Functional MRI - an introduction to methods.*, P. Jezzard, P.M. Matthews & S.M. Smith, eds. (Oxford: Oxford University Press).
- Meyer, J.H., Kapur, S., Eisfeld, B., Brown, G.M., Houle, S., DaSilva, J., Wilson, A.A., Rafi-Tari, S., Mayberg, H.S. & Kennedy, S.H. (2001). The Effect of Paroxetine on 5-HT_{2A} Receptors in Depression: An [¹⁸F]Setoperone PET Imaging Study. *Am J Psychiatry* 158, 78-85.
- Meyer, J.H., Wilson, A.A., Ginovart, N., Goulding, V., Hussey, D., Hood, K. &

- Houle, S. (2001). Occupancy of Serotonin Transporters by Paroxetine and Citalopram During Treatment of Depression: A [¹¹C]DASB PET Imaging Study. *Am J Psychiatry* 158, 1843-1849.
- Meyer, J.H., McMain, S., Kennedy, S.H., Korman, L., Brown, G.M., DaSilva, J.N., Wilson, A.A., Blak, T., Eynan-Harvey, R., Goulding, V.S., Houle, S. & Links, P. (2003). Dysfunctional Attitudes and 5-HT₂ Receptors During Depression and Self-Harm. *Am J Psychiatry* 160, 90-99.
- Mialet, J.P., Pope, H.G. & Yurgelun-Todd, D. (1996). Impaired attention in depressive states: a non-specific deficit?. *Psychological Medicine* 1009-1020.
- Mirzalan, E. & Gastpar, M. (2000). Neue Antidepressiva. *Aktuelle Neurologie* 132-137.
- Moffoot, A.P., O'Carroll, R.E., Bennie, J., Carroll, S., Dick, H., Ebmeier, K.P. & Goodwin G.M. (1994). Diurnal variation of mood and neuropsychological function in major depression with melancholia. *J Affect Disord.* 32, 257-269.
- Monchi, O., Petrides, M., Petre, V., Worsley, K. & Dagher, A. (2001). Wisconsin Card Sorting Revisited: Distinct Neural Circuits Participating in Different Stages of the Task Identified by Event-Related Functional Magnetic Resonance Imaging. *J. Neurosci.* 21, 7733-7741.
- Möller, H.-J., Laux, G. & Deister, A. (2001). *Psychiatrie und Psychotherapie.* (Stuttgart: Thieme-Verlag.).
- Murphy, F.C., Sahakian, B.J., Rubinsztein, J.S., Michael, A., Rogers, R.D., Robbins, T.W. & Paykel, E.S. (1999). Emotional bias and inhibitory control processes in mania and depression. *Psychol. Med.* 29, 1307-1321.
- Murphy, F.C., Michael, A., Robbins, T.W. & Sahakian, B.J. (2003). Neuropsychological impairment in patients with major depressive disorder: the effects of feedback on task performance. *Psychol. Med.* 33, 455-467.
- Murphy, F.C., Nimmo-Smith, I. & Lawrence, A.D. (2003). Functional neuroanatomy of emotions: a meta-analysis. *Cogn Affect. Behav. Neurosci.* 3, 207-233.
- Müller, S.V., Hildebrandt, H. & Münte, T.F. (2004). *Kognitive Therapie bei Störungen der Exekutivfunktionen. Ein Therapiemanual.* Hogrefe - Verlag für Psychologie.
- Nagahama, Y., Okada, T., Katsumi, Y., Hayashi, T., Yamauchi, H., Oyanagi, C.,

- Konishi, J., Fukuyama, H. & Shibasaki, H. (2001). Dissociable Mechanisms of Attentional Control within the Human Prefrontal Cortex. *Cereb. Cortex* 11, 85-92.
- Navarro, V., Gasto, C., Lomena, F., Mateos, J.J., Marcos, T. & Portella, M.J. (2002). Normalization of Frontal Cerebral Perfusion in Remitted Elderly Major Depression: A 12-Month Follow-Up SPECT Study. *NeuroImage* 16, 781-787.
- Nestler, E.J., Barrot, M., DiLeone, R.J., Eisch, A.J., Gold, S.J. & Monteggia, L.M. (2002). Neurobiology of Depression. *Neuron* 34, 13-25.
- Norman, D.A. & Shallice, T. (1986). Attention to action: Willed and automatic control of behaviour. In *Consciousness and self-regulation*, Davidson R.J., Schwartz G.E., and Shapiro D., eds. (New York: Plenum Press), 1-18.
- Northoff, G., Heinzl, A., Bempohl, F., Niese, R., Pfennig, A., Pascual-Leone, A. & Schlaug, G. (2004) Reciprocal modulation and attenuation in the prefrontal cortex: an fMRI study on emotional-cognitive interaction. *Hum Brain Mapp.* 21[3], 202-212.
- Northoff, G., Richter, A., Bempohl, F., Grimm, S., Martin, E., Marcar, V.L., Wahl, C., Hell, D. & Boeker, H. (2005). NMDA hypofunction in the posterior cingulate as a model for schizophrenia: an exploratory ketamine administration study in fMRI. *Schizophrenia Research* 72, 235-248.
- O'Doherty, J., Kringelbach, M.L., Rolls, E.T., Hornak, J. & Andrews, C. (2001). Abstract reward and punishment representations in the human orbitofrontal cortex. *Nat. Neurosci.* 4, 95-102.
- Okada, G., Okamoto, Y., Morinobu, S., Yamawaki, S. & Yokota, N. (2003). Attenuated Left Prefrontal Activation during a Verbal Fluency Task in Patients with Depression. *Neuropsychobiology* 47, 21-26.
- Oldehinkel, A.J., van den Berg, M.D., Flentge, F., Bouhuys, A.L., ter Horst, G.J. & Ormel, J. (2001). Urinary free cortisol excretion in elderly persons with minor and major depression. *Psychiatry Research* 104, 39-47.
- Oldfield, R.C. (1971). The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia* 9, 97-113.
- Ongur, D., Drevets, W.C. & Price, J.L. (1998). Glial reduction in the subgenual pre-

- frontal cortex in mood disorders. *PNAS* 95, 13290-13295.
- Owen, A.M., Morris, R.G., Sahakian, B.J., Polkey, C.E. & Robbins, T.W. (1996). Double dissociations of memory and executive functions in working memory tasks following frontal lobe excisions, temporal lobe excisions or amygdalo-hippocampectomy in man. *Brain* 119, 1597-1615.
- Paradiso, S., Lamberty, G.J., Garvey, M.J. & Robinson, R.G. (1997). Cognitive Impairment in the Euthymic Phase of Chronic Unipolar Depression. *Journal of Nervous & Mental Disease*. 185, 748-754.
- Parashos, I.A., Tupler, L.A., Blitchington, T. & Krishnan, K.R. (1998). Magnetic-resonance morphometry in patients with major depression. *Psychiatry Res.* 84, 7-15.
- Peretti, S., Judge, R. & Hindmarch, I. (2000). Safety and tolerability considerations: tricyclic antidepressants vs. selective serotonin reuptake inhibitors. *Acta Psychiatr Scand Suppl.* 17-25.
- Pessoa, L., Kastner, S. & Ungerleider, L.G. (2003). Neuroimaging Studies of Attention: From Modulation of Sensory Processing to Top-Down Control. *J. Neurosci.* 23, 3990-3998.
- Phillips, M.L., Drevets, W.C., Rauch, S.L. & Lane, R. (2003). Neurobiology of emotion perception II: implications for major psychiatric disorders. *Biological Psychiatry* 54, 515-528.
- Piefke, M., Weiss, P.H., Zilles, K., Markowitsch, H.J. & Fink, G.R. (2003). Differential remoteness and emotional tone modulate the neural correlates of autobiographical memory. *Brain* 126, 650-668.
- Portella, M.J., Marcos, T., Rami, L., Navarro, V., Gasto, C. & Salamero, M. (2003). Residual cognitive impairment in late-life depression after a 12-month period follow-up. *Int J Geriatr Psychiatry* 18, 571-576.
- Porter, R.J., Gallagher, P., Thompson, J.M. & Young, A.H. (2003). Neurocognitive impairment in drug-free patients with major depressive disorder. *Br J Psychiatry* 182, 214-220.
- Posener, J.A., DeBattista, C., Williams, G.H. & Schatzberg, A.F. (2001). Cortisol Feedback During the HPA Quiescent Period in Patients With Major Depression. *Am J Psychiatry* 158, 2083-2085.

- Posener, J.A., Wang, L., Price, J.L., Gado, M.H., Province, M.A., Miller, M.I., Babb, C.M. & Csernansky, J.G. (2003). High-Dimensional Mapping of the Hippocampus in Depression. *Am J Psychiatry* 160, 83-89.
- Prestele, S., Aldenhoff, J. & Reiff, J. (2003). Die HPA-Achse als mögliches Bindeglied zwischen Depression, Diabetes mellitus und kognitiven Störungen. *Fortschritte der Neurologie und Psychiatrie*, 24-36.
- Pruessmann, K.P., Weiger, M., Scheidegger, M.B. & Boesiger, P. (1999). SENSE: sensitivity encoding for fast MRI. *Magn Reson. Med.* 42, 952-962.
- Purcell, R., Maruff, P., Kyrios, M. & Pantelis, C. (1997). Neuropsychological function in young patients with unipolar major depression. *Psychol. Med.* 27, 1277-1285.
- Raadsheer, F.C., Hoogendijk, W.J., Stam, F.C., Tilders, F.J. & Swaab, D.F. (1994). Increased numbers of corticotropin-releasing hormone expressing neurons in the hypothalamic paraventricular nucleus of depressed patients. *Neuroendocrinology* 60, 436-444.
- Raichle, M.E., MacLeod, A.M., Snyder, A.Z., Powers, W.J., Gusnard, D.A. & Shulman, G.L. (2001). A default mode of brain function. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A* 98, 676-682.
- Rajkowska, G. (2002). Cell pathology in mood disorders. *Semin. Clin. Neuropsychiatry* 7, 281-292.
- Rajkowska, G. (2003). Depression: what we can learn from postmortem studies. *Neuroscientist*. 9, 273-284.
- Ravnkilde, B., Videbech, P., Clemmensen, K., Egander, A., Rasmussen, N.A., Gjedde, A., Rosenberg, R. & Gade, A. (2003). The Danish PET/depression project: cognitive function and regional cerebral blood flow. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 108, 32-40.
- Reischies, F.M. & Neu, P. (2000). Comorbidity of mild cognitive disorder and depression- a neuropsychological analysis. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neurosciences* 186-193.
- Remijnse, P.L., Nielen, M.M.A., Uylings, H.B.M. & Veltman, D.J. (2005). Neural correlates of a reversal learning task with an affectively neutral baseline: An event-related fMRI study. *NeuroImage* 26, 609-618.

- Renshaw, P.F., Lafer, B., Babb, S.M., Fava, M., Stoll, A.L., Christensen, J.D., Moore, C.M., Yurgelun-Todd, D.A., Bonello, C.M. & Pillay, S.S. (1997). Basal ganglia choline levels in depression and response to fluoxetine treatment: An in vivo proton magnetic resonance spectroscopy study. *Biological Psychiatry* 41, 837-843.
- Richards, P.M. & Ruff, R.M. (1989). Motivational effects on neuropsychological functioning: comparison of depressed versus nondepressed individuals. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 396-402.
- Robbins, T.W., James, M., Owen, A.M., Sahakian, B.J., McInnes, L. & Rabbitt, P. (1994). Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery (CANTAB): a factor analytic study of a large sample of normal elderly volunteers. *Dementia* 5, 266-281.
- Rogers, R.D., Andrews, T.C., Grasby, P.M., Brooks, D.J. & Robbins, T.W. (2000). Contrasting cortical and subcortical activations produced by attentional-set shifting and reversal learning in humans. *J Cogn Neurosci*. 12, 142-162.
- Rogers, M.A., Bradshaw, J.L., Pantelis, C. & Phillips, J.G. (1998). Frontostriatal deficits in unipolar major depression. *Brain Research Bulletin* 47, 297-310.
- Rogers, R.D., Ramnani, N., Mackay, C., Wilson, J.L., Jezzard, P., Carter, C.S. & Smith, S.M. (2004). Distinct portions of anterior cingulate cortex and medial prefrontal cortex are activated by reward processing in separable phases of decision-making cognition. *Biol. Psychiatry* 55, 594-602.
- Rohling, M.L. & Scogin, F. (1993). Automatic and effortful memory processes in depressed persons. *Journal of Gerontology* 48, 87-95 87-95.
- Rolls, E.T. (2000). The orbitofrontal cortex and reward. *Cereb. Cortex* 10, 284-294.
- Rubinsztein, J.S., Fletcher, P.C., Rogers, R.D., Ho, L.W., Aigbirhio, F.I., Paykel, E.S., Robbins, T.W. & Sahakian, B.J. (2001). Decision-making in mania: a PET study. *Brain* 124, 2550-2563.
- Sackeim, H.A., Greenberg, M.S., Weiman, A.L., Gur, R.C., Hungerbuhler, J.P. & Geschwind, N. (1982). Hemispheric asymmetry in the expression of positive and negative emotions. Neurologic evidence. *Archives of Neurology* 39[210], 218.
- Sanacora, G., Mason, G.F., Rothman, D.L., Hyder, F., Ciarcia, J.J., Ostroff, R.B.,

- Berman, R.M. & Krystal, J.H. (2003). Increased Cortical GABA Concentrations in Depressed Patients Receiving ECT. *Am J Psychiatry* 160, 577-579.
- Sanacora, G., Gueorguieva, R., Epperson, C.N., Wu, Y.T., Appel, M., Rothman, D.L., Krystal, J.H. & Mason, G.F. (2004). Subtype-Specific Alterations of $\{\gamma\}$ -Aminobutyric Acid and Glutamate in Patients With Major Depression. *Arch Gen Psychiatry* 61, 705-713.
- Sapolsky, R.M. (2000). Glucocorticoids and Hippocampal Atrophy in Neuropsychiatric Disorders. *Arch Gen Psychiatry* 57, 925-935.
- Schneider, W. & Shiffrin, R.M. (1977). Controlled and automatic human information processing: 1. Detection, search, and attention. *Psychological Review* 84, 1-66.
- Segal, Z.V., Gemar, M., Truchon, C., Guirguis, M. & Horowitz, L.M. (1995). A priming methodology for studying self-representation in major depressive disorder. *J Abnorm Psychol.* 104, 205-213.
- Seligman, M.E.P. (1974). Depression and learned helplessness. In *The psychology of depression: Contemporary theory and research*, Friedman, R.J. & Katz, M.M., eds. (Washington D.C.: Winston-Wiley), 83-125.
- Shafritz, K.M., Kartheiser, P. & Belger, A. (2005). Dissociation of neural systems mediating shifts in behavioral response and cognitive set. *NeuroImage* 25, 600-606.
- Shah, P.J., O'Carroll, R.E., Rogers, A., Moffoot, A.P. & Ebmeier, K.P. (1999). Abnormal response to negative feedback in depression. *Psychol. Med.* 29, 63-72.
- Sheline, Y.I., Gado, M.H. & Price, J.L. (1998). Amygdala core nuclei volumes are decreased in recurrent major depression. *Neuroreport* 22, 2023-2028.
- Sheline, Y.I., Sanghavi, M., Mintun, M.A. & Gado, M.H. (1999). Depression Duration But Not Age Predicts Hippocampal Volume Loss in Medically Healthy Women with Recurrent Major Depression. *J. Neurosci.* 19, 5034-5043.
- Sheline, Y.I., Barch, D.M., Donnelly, J.M., Ollinger, J.M., Snyder, A.Z. & Mintun, M.A. (2001). Increased amygdala response to masked emotional faces in depressed subjects resolves with antidepressant treatment: an fMRI study. *Biological Psychiatry* 50, 651-658.

- Shulman, G.L., d'Avossa, G., Tansy, A.P. & Corbetta, M. (2002). Two Attentional Processes in the Parietal Lobe. *Cereb. Cortex* 12, 1124-1131.
- Siegle, G.J., Steinhauer, S.R., Thase, M.E., Stenger, V.A. & Carter, C.S. (2002). Can't shake that feeling: event-related fMRI assessment of sustained amygdala activity in response to emotional information in depressed individuals. *Biological Psychiatry* 51, 693-707.
- Siegle, G.J., Thompson, W., Carter, C.S., Steinhauer, S.R. & Thase, M.E. (2006). Increased Amygdala and Decreased Dorsolateral Prefrontal BOLD Responses in Unipolar Depression: Related and Independent Features. *Biological Psychiatry* 61, 198-209.
- Simpson, J.R., Drevets, W.C., Snyder, A.Z., Gusnard, D.A. & Raichle, M.E. (2001). Emotion-induced changes in human medial prefrontal cortex: II. During anticipatory anxiety. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A* 98, 688-693.
- Smith, A.B., Taylor, E., Brammer, M. & Rubia, K. (2004). Neural correlates of switching set as measured in fast, event-related functional magnetic resonance imaging. *Hum Brain Mapp.* 21, 247-256.
- Smith, E.E. & Jonides, J. (1999). Storage and Executive Processes in the Frontal Lobes. *Science* 283, 1657-1661.
- Spreen, O. & Strauss, E. (1998). A compendium of neuropsychological tests: Administration, norms, and commentary (New York: Oxford University Press).
- Sternberg, D.E. & Jarvic, M.E. (1976). Memory functions in depression. *Arch Gen Psychiatry* 219-224.
- Stordal, K.I., Lundervold, A.J., Mykletun, A., Asbjornsen, A., Biringer, E., Egeland, J., Hammar, A., Roness, A., Rund, B.R., Sundet, K. & Lund, A. (2005). Frequency and characteristics of recurrent major depressed patients with unimpaired executive functions. *World J Biol Psychiatry* 6, 36-44.
- Sullivan, P.F., Neale, M.C. & Kendler, K.S. (2000). Genetic Epidemiology of Major Depression: Review and Meta-Analysis. *Am J Psychiatry* 157, 1552-1562.
- Surguladze, S.A., Young, A.W., Senior, C., Brebion, G., Travis, M.J. & Phillips, M.L. (2005). Recognition accuracy and response bias to happy and sad facial expressions in patients with major depression. *Neuropsychology* 18, 212-218.

- Surguladze, S., Brammer, M.J., Keedwell, P., Giampietro, V., Young, A.W., Travis, M.J., Williams, S.C.R. & Phillips, M.L. (2005). A differential pattern of neural response toward sad versus happy facial expressions in major depressive disorder. *Biological Psychiatry* 57, 201-209.
- Sweeney, J.A., Kmiec, J.A. & Kupfer, D.J. (2000). Neuropsychologic impairments in bipolar and unipolar mood disorders on the CANTAB neurocognitive battery. *Biological Psychiatry* 48, 674-684.
- Talairach, J. & Tournoux, P. (1993). Referentially oriented cerebral MRI anatomy. (New-York: Georg Thieme Verlag).
- Talairach, J. & Tournoux, P. (1988). Co-planar Stereotaxic Atlas of the Human Brain. (Thieme).
- Tarback, A.F. & Paykel, E.S. (1995). Effects of major depression on the cognitive function of younger and older subjects. *Psychol Med* 25, 285-295.
- Taylor, W.D., Steffens, D.C., MacFall, J.R., McQuoid, D.R., Payne, M.E., Provenzale, J.M. & Krishnan, K.R.R. (2003). White Matter Hyperintensity Progression and Late-Life Depression Outcomes. *Arch Gen Psychiatry* 60, 1090-1096.
- Teasdale, J.D., Howard, R.J., Cox, S.G., Ha, Y., Brammer, M.J., Williams, S.C.R. & Checkley, S.A. (1999). Functional MRI Study of the Cognitive Generation of Affect. *Am J Psychiatry* 156, 209-215.
- Tham, A., Engelbrektson, K., Mathe, A.A., Johnson, L., Olsson, E. & Aberg-Wistedt, A. (1997). Impaired neuropsychological performance in euthymic patients with recurring mood disorders. *J Clin Psychiatry* 58, 26-29.
- Thomas, A.J., O'Brien, J.T., Davis, S., Ballard, C., Barber, R., Kalaria, R.N. & Perry, R.H. (2002). Ischemic Basis for Deep White Matter Hyperintensities in Major Depression: A Neuropathological Study. *Arch Gen Psychiatry* 59, 785-792.
- Thompson, C., Peveler, R.C., Stephenson, D. & McKendrick, J. (2000). Compliance With Antidepressant Medication in the Treatment of Major Depressive Disorder in Primary Care: A Randomized Comparison of Fluoxetine and a Tricyclic Antidepressant. *Am J Psychiatry* 157, 338-343.
- Tsourtos, G., Thompson, J.C. & Stough, C. (2002). Evidence of an early informa-

- tion processing speed deficit in unipolar major depression. *Psychol Med* 32, 259-265.
- v Cramon, D.Y., Mai, N. & Ziegler, W. (1993). *Neuropsychologische Diagnostik* (Weinheim: VCH Verlagsgesellschaft).
- v Gorp, W.G. & Cummings, J.L. (1996). Depression and reversible dementia in an HIV-1 seropositive individual: implications for the dementia syndrome of depression. *Neurocase* 455-459.
- Van Zomeren, A.H. & Brouwer, W.H. (1994). *Clinical Neuropsychology of Attention*. (Oxford: Oxford University Press).
- Veiel, H.O. (1997). A preliminary profile of neuropsychological deficits associated with major depression. *J Clin Exp Neuropsychol.* 19, 587-603.
- Videbech, P., Ravnkilde, B., Pedersen, T.H., Hartvig, H., Egander, A., Clemmensen, K., Rasmussen, N.A., Andersen, F., Gjedde, A. & Rosenberg, R. (2002). The Danish PET/depression project: clinical symptoms and cerebral blood flow. A regions-of-interest analysis. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 106, 35-44.
- Vythilingam, M., Heim, C., Newport, J., Miller, A.H., Anderson, E., Bronen, R., Brummer, M., Staib, L., Vermetten, E., Charney, D.S., Nemeroff, C.B. & Bremner, J.D. (2002). Childhood Trauma Associated With Smaller Hippocampal Volume in Women With Major Depression. *Am J Psychiatry* 159, 2072-2080.
- Wager, T.D., Phan, K.L., Liberzon, I. & Taylor, S.F. (2003). Valence, gender, and lateralization of functional brain anatomy in emotion: a meta-analysis of findings from neuroimaging. *NeuroImage* 19, 513-531.
- Wagner, V., Sommer, M., Klein, H.E. & Hajak, G. (2004). Changes in the emotional processing in depressive patients: a study with functional magnetic resonance tomography under the employment of pictures with affective contents. *Psychiatr Prax.* 31, 70-72.
- Wagner, G., Sinsel, E., Sobanski, T., Kohler, S., Marinou, V., Mentzel, H.J., Sauer, H., & Schlosser, R.G.M. (2006). Cortical Inefficiency in Patients with Unipolar Depression: An Event-Related fMRI Study with the Stroop Task. *Biological Psychiatry* 59, 958-965.

- Walter, H., Wolf, R.C., Spitzer, M. & Vasic, N. Increased left prefrontal activation in patients with unipolar depression: An event-related, parametric, performance-controlled fMRI study. *Journal of Affective Disorders*, (In Press, Corrected Proof).
- Watkins, P.C., Vache, K., Verney, S.P., Muller, S. & Mathews, A. (1996). Unconscious mood-congruent memory bias in depression. *J Abnorm Psychol.* 105, 34-41.
- Watson, S., Gallagher, P., Del-Estal, D., Hearn, A., Ferrier, I.N. & Young, A.H. (2002). Hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in patients with chronic depression. *Psychol Med.* 32, 1021-1028.
- Weiland-Fiedler, P., Erickson, K., Waldeck, T., Luckenbaugh, D.A., Pike, D., Bonne, O., Charney, D.S. & Neumeister, A. (2004). Evidence for continuing neuropsychological impairments in depression. *Journal of Affective Disorders* 82, 253-258.
- Weinberg, W.A. & Harper, C.R. (1993). Vigilance and its disorders. *Behavioral Neurology* 59-78.
- Weishaupt, D., Köchli, V. & Marincek, B. (2006). *Wie funktioniert MRI?* (Berlin: Springer).
- Weniger, G., Lange, C. & Irlé, E. (2006). Abnormal size of the amygdala predicts impaired emotional memory in major depressive disorder. *Journal of Affective Disorders* 94, 219-229.
- Zakzanis, K.K., Leach, L. & Kaplan, E. (1998). On the nature and pattern of neurocognitive function in major depressive disorder. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol.* 11, 111-119.
- Zald, D.H., Mattson, D.L. & Pardo, J.V. (2002). Brain activity in ventromedial prefrontal cortex correlates with individual differences in negative affect. *PNAS* 99, 2450-2454.

7 Curriculum Vitae

Zur Person

Name: Simone Grimm
Geburtsdatum: 5. Dezember 1973
Geburtsort: Hagenow
Familienstand: ledig
Wohnort: Witellikerstr. 22/ 204
CH- 8008 Zürich

Schulbildung

1980-1990 POS Hagenow
1990-1991 Gymnasium Boizenburg
1991-1992 Sierra High School, Tollhouse, CA, USA
1992- 1993 Gymnasium Hagenow

Studium

1993- 1994 Archäologiestudium an der Universität Rostock
1994- 1999 Psychologiestudium an der Humboldt-Universität Berlin

Berufspraxis

1999- 2002 Psychologin in der Abteilung für Neurologie der BBK Bernau
2002- heute Wissenschaftliche Mitarbeiterin an der Psychiatrischen Universitäts-
klinik Zürich

Publikationen

Northoff G., Richter A., BERPPOHL F., Grimm S., Martin E., Marcar V.L., Wahl C., Hell D., and Boeker H. (2005). *NMDA hypofunction in the posterior cingulate as a model for schizophrenia: an exploratory ketamine administration study in fMRI*. Schizophrenia Research 72, 235-248.

Grimm S., Schmidt C., BERPPOHL F., Heinzel A., Dahlem Y., Wyss M., Hell D., Boesiger P., Boeker H., Northoff G. (2006) *Segregated neural representation of distinct emotion dimensions in the prefrontal cortex – An fMRI study*. Neuroimage 30 (1): 325-40.

Northoff G., Grimm S., Boeker H., Schmidt C., BERPPOHL F., Heinzel A., Hell D., Boesiger P. (2006) *Affective judgment and beneficial decision making: Ventromedial prefrontal activity correlates with performance in the Iowa Gambling Task*. Human Brain Mapping (7): 572- 87.

Grimm S., Beck J., Schuepbach D., Hell D., Boesiger P., Niehaus L., Boeker H., Northoff G. (submitted) *Imbalance between left and right dorsolateral prefrontal cortex in major depression is linked to negative emotional judgement. An fMRI study in severe major depressive disorder*.

Grimm S., Boesiger P., Beck J., Schuepbach D., BERPPOHL F., Walter M., Ernst J., Hell D., Boeker H., Northoff G. (submitted) *Negative BOLD- responses in the ventral default- mode network during emotion processing- a fMRI study in healthy and depressed subjects*.

Präsentationen

Grimm S., Böker H., Schmidt C., Schulte R., Beck J., Hell D., Boesiger P., Richter A., Northoff G. (2004) *The neural correlates of abnormal expectancy: A fMRI/ neuropsychological study in Major Depression*. Association of European Psychiatry (AEP), Genf

Northoff G., Grimm S., Böker H., Schmidt C., Schulte R., Beck J., Hell D., Boesiger P. (2004) *Klinische Symptome und Physiologie der Depression*. Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Neurologie (DGPPN), Berlin

- Grimm S. (2005) *Abnormal emotional expectancy and prefrontal dysfunction in depression - an fMRI study*. Association of European Psychiatry (AEP), München
- Grimm S., Northoff G., Beck J., Schmidt C., Boesiger P., Hell D., Boeker H. (2005) *Neural activity in prefrontal cortex and cognitive symptoms in depression*. 8th World Congress of Biological Psychiatry, Wien
- Grimm S., Northoff G., Beck J., Schmidt C., Boesiger P., Boeker H. (2005) *Präfrontale Dysfunktionen und kognitive Symptome der Depression: eine kombinierte neuropsychologische und fMRI- Studie*. Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Neurologie (DGPPN), Berlin
- Northoff G., Grimm S., Schmidt C., Beck J., Boesiger P., Boeker H., Hell D. (2005) *Affektiv- kognitive Symptome und medial-laterale präfrontale kortikale Dysbalance bei Depression*. Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Neurologie (DGPPN), Berlin
- Grimm S., Northoff G., Hell D., Boeker H. (2006) *Cognitive Deficits in Major Depression*. International Society for Affective Disorders (ISAD), Lissabon
- Grimm S., Beck J., Walter M., Schmidt C., Schnepf B., Schulte R., Hell D., Northoff G., Boesiger P., Boeker H. (2006) *Neural activity in prefrontal cortex and cognitive symptoms in depression*. 26th Annual meeting of the Swiss Society of Biological Psychiatry, Lausanne
- Grimm S., Northoff G., Beck J., Schmidt C., Hell D., Boesiger P., Hell D., Boeker H. (2006) *Neuropsychological Deficits and Prefrontal Dysfunction in severe Major Depression*. World Psychiatric Association (WPA), Istanbul
- Grimm S., Northoff G., Hell D., Boeker H. (2006) *Executive Deficits and Prefrontal Dysfunction in Major Depression*. Neuroscience Center Zurich- Symposium
- Grimm S., Schulze J. (2006) *Depression und Angst: Psychopathologische Befunde, neuropsychologische Funktionen und Persönlichkeitsmerkmale bei depressiv Erkrankten im Verlauf*. Jahrestagung der Gesellschaft für Angstforschung und der Schweizerischen Gesellschaft für Angststörungen, Zürich
- Grimm S. (2006) *Aufmerksamkeit und Emotionen bei Depression*. Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Neurologie (DGPPN), Berlin