

**Depression, Lernen und langsame  
Hirnpotenziale: Eine Untersuchung zur  
Erfassung von Gedächtnisprozessen bei  
depressiven Patienten**

Inauguraldissertation zur Erlangung des Grades eines Dr. phil.  
an der Fakultät für Verhaltens- und Empirische Kulturwissenschaften  
der Universität Heidelberg

von  
**Stefanie Hellwig**

Eingereicht im April 2008  
Tag der mündlichen Prüfung: 20.10.2008

Erstbetreuer:

Prof. Dr. Matthias Weisbrod

SRH-Klinikum, Karlsbad-Langensteinbach

Zweitbetreuer:

Prof. Dr. Peter Fiedler

Psychologisches Institut der Universität Heidelberg

<b>1 Einleitung .....</b>	<b>5</b>
<b>2 Die Major Depression.....</b>	<b>8</b>
2.1 Begriffsbestimmung und Klassifikation .....	8
2.2 Epidemiologie .....	9
2.3 Komorbidität und Risikofaktoren.....	9
2.4 Verlauf der Depression.....	10
2.5 Entstehungsmodelle .....	11
2.5.1 Die Theorie der erlernten Hilflosigkeit (Seligman, 1974) .....	11
2.5.2 Die kognitive Theorie (Beck, 1967).....	12
2.5.3 Die Verstärker-Verlust-Theorie (Lewinsohn, 1974).....	13
2.5.4 Biologische Modellvorstellungen.....	13
2.5.5 Das erweiterte Final-Common-Pathway-Modell der Depression (de Jong-Meyer, 2005) .....	15
2.5.6 Ein neurophysiologisches Modell kognitiver Störungen (Sapolsky, 2001).....	17
<b>3 Kognitive Störungen bei Depression.....</b>	<b>20</b>
3.1 Hirnmorphologische Veränderungen bei depressiven Patienten.....	20
3.2 Neuropsychologische Befunde .....	21
3.2.1 Gedächtnisdefizite beim deklarativen Lernen .....	21
3.2.2 Beeinträchtigungen in Aufmerksamkeit, Arbeitsgedächtnis und exekutiver Kontrolle.....	23
3.3 Einflussfaktoren.....	24
3.4 Gedächtnisstörungen bei Depressionen: Trait- oder State-Marker? .....	25
<b>4 Wege zur Erfassung von Lern- und Gedächtnisprozessen .....</b>	<b>28</b>
4.1 Paradigmen des klassischen Konditionierens .....	28
4.2 Die stimulus preceding negativity (SPN) als Indikator emotionaler Antizipation oder kognitiver Bewertung? .....	29
4.3 Charakteristika der vorliegenden Studie .....	30
<b>5 Entwicklung und Überprüfung eines Paradigmas zur Erfassung von Lernprozessen.....</b>	<b>33</b>
5.1 Methode .....	33
5.1.1 Stichprobenbeschreibung .....	33
5.1.2 Untersuchungsinstrumente.....	34
5.1.2.1 Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV Achse I (SKID-I).....	34
5.1.2.2 Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV Achse II (SKID-II).....	34
5.1.3 Studiendesign und Untersuchungsdurchführung.....	35
5.1.4 Aufzeichnung der EEG – Daten .....	38
5.1.5 Hypothesen .....	39
5.1.6 Statistische Verfahren.....	41
5.1.6.1 Analyse und Auswertung der Kontingenzzratings (Hypothese 1) .....	42
5.1.6.2 Analyse und Auswertung der EEG-Daten (Hypothesen 2-4).....	42

<b>5.2 Ergebnisse</b> .....	<b>44</b>
5.2.1 Kontingenzzratings (Hypothese 1).....	44
5.2.2 EEG – Daten (Hypothesen 2-4).....	45
5.2.2.1 SPN-Aktivierung (Hypothese 2) .....	45
5.2.2.2 Lernkurve (Hypothese 3) .....	46
5.2.2.3 Analyse von Funktion und Topographie der SPN (Hypothese 4) .....	47
Einzelelektrodenanalyse an SPN1 und SPN2 bzgl. Fz, Cz, Pz und Oz in beiden Bedingungen .....	48
Qualitative Analyse der SPN-Topographie mittels Isopotenziallinien - Karten.....	50
Statistischer Vergleich von SPN1 und SPN2 in der CS+ Bedingung.....	51
<b>6 Anwendung des Paradigmas: Untersuchung von depressiven Patienten im Krankheitsverlauf</b> .....	<b>53</b>
<b>6.1 Methode</b> .....	<b>53</b>
6.1.1 Stichprobenbeschreibung .....	53
6.1.2 Psychometrische Charakterisierung der depressiven Patienten und der gematchten gesunden Kontrollprobanden .....	56
6.1.2.1 Hamilton Depressionsskala (HAM-D) .....	56
6.1.2.2 Beck Depression Inventory (BDI).....	57
6.1.2.3 Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest (VLMT) .....	57
6.1.2.4 Impliziter Gedächtnistests (IMPLIZIT) .....	58
6.1.3 Erweiterungen in Studiendesign und Untersuchungsdurchführung .....	59
6.1.4 Hypothesen .....	59
6.1.5 Statistische Verfahren.....	61
6.1.5.1 Analyse und Auswertung der Verhaltensdaten (Hypothesen 1 und 2).....	62
6.1.5.2 Analyse und Auswertung der EEG-Daten (Hypothesen 3 - 5).....	63
<b>6.2 Ergebnisse</b> .....	<b>64</b>
6.2.1 Verhaltensdaten (Hypothesen 1 und 2) .....	64
6.2.2 EEG – Daten (Hypothesen 3 - 5).....	71
6.2.2.1 Qualitative Topographieermittlung mittels Isopotenziallinien .....	78
6.2.2.2 Region of interest Analyse (topographischer Schwerpunkt der SPN).....	81
<b>7 Gesamtdiskussion</b> .....	<b>83</b>
7.1 Diskussion der Ergebnisse aus Studie 1 (Abschnitt 5) .....	84
7.2 Diskussion der Ergebnisse aus Studie 2 (Abschnitt 6) .....	89
<b>8 Zusammenfassung</b> .....	<b>96</b>
<b>9 Literaturverzeichnis</b> .....	<b>97</b>
<b>10 Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>105</b>
<b>11 Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>108</b>
<b>12 Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>109</b>
<b>13 Anhang</b> .....	<b>110</b>

# 1 Einleitung

„Ich glaube, mit meinem Kopf ist etwas nicht in Ordnung!“ „Bekomme ich Alzheimer?“ „Alles ist so anstrengend, nichts geht mehr automatisch, ich muss mich konzentrieren, um duschen zu gehen!“

Solche Sätze sind mir im Gespräch mit depressiven Patientinnen und Patienten immer wieder begegnet; der Leidensdruck der Patienten aufgrund ihrer kognitiven Symptome wird in diesen Sätzen sehr deutlich. Auch wird klar, dass viele Patienten die Depression mit affektiven Symptomen gleichsetzen, Konzentrationsstörungen und Merkschwierigkeiten sind für sie jedoch oft sehr irritierend und nicht so klar zur Symptomatik der Depression zuordenbar.

Die vorliegende Arbeit möchte einen Beitrag zum besseren Verständnis dieser kognitiven Symptome leisten, indem sie mittels eines speziellen Konditionierungsparadigmas das Kontingenzlernen bei depressiven Patienten untersucht.

Ziel der hier dargestellten Studien ist es, mittels ereigniskorrelierter Potenziale Unterschiede zwischen gesunden Kontrollpersonen und depressiven Patienten beim Lernen von Zusammenhängen abzubilden, sowie dieses Lernen bei depressiven Patienten über ihren Krankheitsverlauf hinweg zu untersuchen.

Dazu werden im empirischen Teil der Arbeit zwei EEG-Untersuchungen vorgestellt. In einer Studie wird ein Konditionierungsparadigma an gesunden Kontrollen validiert, um sicher zu gehen, dass sich das Design auch eignet, Lernprozesse zu erfassen. Außerdem soll festgestellt werden, wo im Gehirn die Prozesse des Lernens / Erkennens von Kontingenzen lokalisierbar sind. Die bei den gesunden Kontrollpersonen gefundenen Ergebnisse werden dann in einem weiteren Schritt mit den Befunden von depressiven Patienten verglichen. Das wichtigste Ziel ist dabei, bei depressiven Patienten mögliche hirnphysiologische Veränderungen im akuten Krankheitsstadium sowie im Krankheitsverlauf zu erfassen. Daher werden die Patienten und eine nach Geschlecht, Alter und Bildung vergleichbare Kontrollgruppe zu zwei Zeitpunkten untersucht: die erste Untersuchung (T1) findet im akuten Krankheitsstadium statt; die zweite Untersuchung (T2) wird 4-6 Wochen nach T1 durchgeführt, zu diesem Zeitpunkt sollte bei vielen Patienten bereits eine (Teil-) Remission vorliegen.

Viele Studien belegen, dass bei der Spurenkonditionierung (*trace conditioning*) deklarative Lernprozesse erforderlich sind, die mit einer Aktivierung des Hippokampus

einhergehen. Mittels EEG soll die Aktivierung von Kortexarealen, die über Netzwerke mit dem Hippokampus verbunden sind, abgebildet werden. Dadurch soll ein genauerer Einblick in die hirnphysiologischen Korrelate des Spurenkonditionierens bzw. des deklarativen Lernens von Kontingenzen gewonnen werden.

## THEORETISCHE GRUNDLAGEN

## 2 Die Major Depression

Im Folgenden soll ein kurzer Überblick über Klassifikation, Epidemiologie, Komorbidität und Verlauf der Major Depression gegeben werden. Anschließend folgt eine Übersicht über verschiedene Entstehungsmodelle der Depression, wobei der Fokus neben der Darstellung eines aktuellen ätiopathogenetischen Gesamtmodells auf jenen Theorien liegt, die Erklärungen zum Zusammenhang zwischen Depression und kognitiven Prozessen (Lernen und Gedächtnis) liefern.

### 2.1 Begriffsbestimmung und Klassifikation

Die Major Depression ist einzuordnen in den Bereich der affektiven Störungen. Dieser beinhaltet diejenigen psychischen Störungen, deren ausschlaggebendes Merkmal eine pathologische Veränderung der Stimmungslage ist. Diese ist bei der Major Depression meist gekennzeichnet durch starke Niedergeschlagenheit und geht oft einher mit kognitiven, motivationalen, physiologischen und motorischen Veränderungen.

Die Abgrenzung der Depression als klinische Störung ist nicht ganz einfach, da die Übergänge von einer Stimmungsveränderung zu subklinisch depressiven Symptomen, die dann in einer Depression münden, oft fließend sind. Die Klassifikationssysteme DSM-IV (American Psychiatric Association, APA, 1994) und ICD-10 (World Health Organization, WHO, dt. Dilling, Mombour et al., 2005) ziehen u.a. die Kriterien der Schwere und Dauer der Symptomatik heran, die erfüllt sein müssen, um eine klinisch relevante Depression zu beschreiben.

Die Diagnose Major Depression wird nach DSM-IV bei einer über mindestens zwei Wochen anhaltenden depressiven Verstimmung und / oder bei Verlust von Interesse oder Freude an fast allen Aktivitäten gestellt. Außerdem müssen über den gleichen Zeitraum an fast jedem Tag über die meiste Zeit des Tages mindestens vier der folgenden Symptome vorhanden sein: Appetitstörungen; Schlafstörungen; psychomotorische Unruhe oder Gehemmtheit; verminderte Energie; Gefühl der Schuld oder Gefühl von Wertlosigkeit, Selbstvorwürfe oder Grübeln; verminderte Denk-, Konzentrations- oder Entscheidungsfähigkeit; Gedanken an den Tod, Suizidideen, oder Suizidversuche. In schweren Fällen können Wahnideen, Halluzinationen oder depressiver Stupor auftreten; dann wird bei der Diagnose „mit psychotischen Merkmalen“ hinzugefügt. Wichtig für die Diagnose einer Major Depression ist auch,



dass die Episode mit klinisch bedeutsamen Leid oder Beeinträchtigungen in sozialen, beruflichen oder sonstigen wichtigen Funktionsbereichen einhergeht.

Ausschlusskriterien für die Diagnose der Major Depression sind das Bestehen einer manisch-depressiven Episode, die Reaktion auf Drogen- oder Medikamenteneinnahme sowie die Trauerreaktion nach dem Verlust einer geliebten Person.

## **2.2 Epidemiologie**

Während sich der Krankenstand in anderen Krankheitsgebieten insgesamt seit Beginn der Neunziger Jahre fast halbiert hat, nahm der Anteil an Arbeitsunfähigkeit durch psychische Störungen um das Zweieinhalbfache zu. Die psychischen Störungen, insbesondere verschiedene Formen der Depression sowie Angst- und somatoforme Störungen, bilden mittlerweile die viertwichtigste Ursache für Arbeitsunfähigkeit, bei Frauen nimmt diese Krankheitsgruppe sogar den dritten Rang ein (Gesundheitsbericht der BKK, 2005).

Aus einer Analyse von 20 repräsentativen Studien aus der Erwachsenenbevölkerung berichten (Wittchen, Knäuper et al., 1994) mittlere Prävalenzraten von 3,1% (2-4 Wochen), 6,5% (6-12 Monate) und 16,1% (Lebenszeit). Als gesichert gilt, dass die Erkrankungshäufigkeit für Frauen gegenüber Männern etwa 1,5 bis zweimal so hoch ist (z.B. Wittchen, Essau et al., 1992; Kessler, McGonagle et al., 1993; Meyer, Rumpf et al., 2000).

Weitere epidemiologische Untersuchungen zeigen eine Tendenz zur Zunahme der Erkrankungshäufigkeit unipolarer Depressionen und eine Vorverlagerung des durchschnittlichen Ersterkrankungsalters, das momentan um Mitte 20 liegt (Cross-National Collaborative Group, 1992). Als mögliche Ursachen dieses Kohorteneffektes werden soziale Faktoren wie die zunehmende Urbanisierung, schnelle Veränderungen in den Lebensbedingungen, höhere Mobilität und ein Verlust sozialer Bindungen diskutiert (Bedi, 1999).

## **2.3 Komorbidität und Risikofaktoren**

Depressive Störungen gehen häufig einher mit anderen psychischen Störungen. Sehr häufig sind dies Angststörungen sowie Suchterkrankungen (Weissman, Bland et al., 1996), aber auch viele andere psychische Störungen (z.B. Zwang, PTSD, Essstörungen, somatoforme Störungen, Persönlichkeitsstörungen) treten oft zusammen mit einer Depression auf. Die Frage, ob die Depression der komorbiden Erkrankung vorausging,

bejahte eine Mehrzahl der Befragten (60% - 80%) in einer retrospektiven Befragung (Hautzinger und Bronisch, 2000).

Die Anzahl vorausgegangener Episoden, ein früher Krankheitsbeginn, Verlustereignisse und Einsamkeit können die Gefahr einer erneut auftretenden Depression erhöhen. Allein oder getrennt lebende Menschen weisen ein deutlich erhöhtes Erkrankungsrisiko auf. Das weibliche Geschlecht ist, wie bereits dargestellt, ebenfalls ein Risikofaktor.

Die Wahrscheinlichkeit, im Laufe des Lebens an einer Major Depression zu erkranken, liegt bei Verwandten ersten Grades eines Erkrankten bei 11% - 18%. Die Zahl ist signifikant höher als die Erkrankungsrate bei Verwandten ersten Grades eines Gesunden welche 0.7% - 7% beträgt ( z.B. Gershon, Hamovit et al., 1982; Weissman, Gershon et al., 1984).

Zwillingsstudien ergeben Konkordanzrate bezüglich Depression bei monozygoten Zwillingen von ca. 40% und bei dizygoten von ca. 17% (z. B. Mendlewicz und Baron 1981; Weissman et al., 1984; Bland, Newman et al., 1986; Weissman, Warner et al., 1988; Kupfer, Frank et al., 1989). Somit spricht vieles dafür, dass die Erkrankung an einer Depression wenigstens zu einem Teil auf eine genetische Disposition zurückzuführen ist.

Einschneidende Lebensereignisse und chronische Belastungsfaktoren wie Trennung, Arbeitslosigkeit und finanzielle Not gelten ebenfalls als Risikofaktoren für die Entwicklung einer depressiven Erkrankung. Epidemiologische Studien haben gezeigt, dass das Risiko, an einer Depression zu erkranken, nach dem Erleben eines belastenden Ereignisses um das Zwei- bis Siebenfache steigt (Paykel, 1978).

## **2.4 Verlauf der Depression**

Die Wahrscheinlichkeit, erneut an einer Depression zu erkranken steigt, wie auch die Remissionswahrscheinlichkeit, im zeitlichen Verlauf. Über einen 15-jährigen Zeitraum wurden Wiedererkrankungsraten von 58% nach fünf Jahren und 85% nach 15 Jahren festgestellt (Mueller, Leon et al., 1999). Die Phasendauer vom Beginn einer Episode bis zum Beginn der nächsten verkürzt sich mit zunehmender Phasenzahl. Außerdem erhöht sich die Rückfallwahrscheinlichkeit mit zunehmender Phasenzahl (Übersicht bei Post, 1992).

Viele der Erkrankten sind auch nach dem Abklingen der akuten Episode noch lange in ihrem psychosozialen Funktionsniveau eingeschränkt. Nach einer Studie von Angst (1999) ist bei 15% - 20% der Erkrankten der Verlauf chronisch. Ca. 10% der Patienten

erleben im Krankheitsverlauf einen Wechsel hin zu einer bipolaren Erkrankung (Winokur, Tsuang et al., 1982).

Die Suizidgefahr bei depressiven Erkrankungen ist sehr hoch. Langzeitstudien an stationären Patienten zeigen, dass ca. 10% - 15% der Patienten sich suizidieren, ein vergleichbarer Anteil unternimmt im Krankheitsverlauf erfolglose Suizidversuche (Thornicroft und Sartorius 1993; Angst, Angst et al., 1999).

## **2.5 Entstehungsmodelle**

Im Folgenden wird ein kurzer Überblick über ätiopathogenetische Modelle zur Depression gegeben, wobei das Hauptaugenmerk auf Veränderungen kognitiver Strukturen liegt. Zunächst werden bekannte psychosoziale Entstehungsmodelle, wie das Konzept der erlernten Hilflosigkeit (Seligman, 1974), die kognitive Theorie von Beck (1967) sowie das Verstärker-Verlust-Modell (Lewinsohn, 1974) dargestellt, dann folgt, nach einer kurzen Vorstellung verschiedener biologischer Modellvorstellungen, ein integratives biopsychosoziales Vulnerabilitäts-Streß-Modell nach de Jong-Meyer (2005) sowie das neuropsychologische Modell kognitiver Störungen der Depression von Sapolsky (2001).

### **2.5.1 Die Theorie der erlernten Hilflosigkeit (Seligman, 1974)**

Die grundlegende Annahme der Theorie der erlernten Hilflosigkeit (Seligman, 1974) ist, dass eine Person durch das Erfahren von unangenehmen Lebensereignissen, in denen sie sich hilflos fühlt oder tatsächlich hilflos ist, gelernt hat, das Eintreten dieser Ereignisse als unausweichlich und unbeeinflussbar anzusehen. Dieses Gefühl der Hilflosigkeit hat im weiteren Leben des Menschen einen nachteiligen Einfluss auf sein Verhalten in Problemsituationen: Er unternimmt immer weniger oder gar keine Versuche mehr, Probleme zu lösen, auch wenn diese objektiv lösbar wären.

In den folgenden Jahren wurde Seligmans Konzept mehrfach erweitert, indem die Konzepte der Attribution (Abramson, 1989) sowie der Hoffnungslosigkeit (Alloy, Abramson et al., 1988) mit aufgenommen wurden: Wenn eine Person eine Situation nicht erfolgreich bewältigt hat, wird sie Erklärungen für diesen Misserfolg suchen und sich die Frage stellen, ob das Versagen persönliche (internale Attribution) oder umweltbedingte (externale Attribution) Gründe hat. Wichtig ist auch, ob der Betreffende das Versagen, wenn er es internal attribuiert, als dauerhaft oder vorübergehend ansieht (stabile vs. variable internale Attribution), und ob er die gesamte Problematik als situationsabhängig oder als global bewertet. Mit der

attributionorientierten Fassung der Hilflosigkeitstheorie wird behauptet, dass die *Art* der Mißerfolgsattribution deren Auswirkung bestimmt. Jemand, der ständig internal attribuiert, macht Versagenseffekte dauerhaft, schiebt sich selbst die „Schuld“ zu. Die Folge ist, dass das Selbstwertgefühl des Betroffenen sinkt bis es zusammenbricht und die Person an einer Depression erkrankt (Peterson und Seligman, 1984). Den Autoren Alloy et al. (1988) fiel außerdem auf, dass einige Formen der Depression durch einen Zustand der Hoffnungslosigkeit verursacht zu werden scheinen: Wünschenswerte Ereignisse, wie beispielsweise eine Besserung des momentanen Zustands, treten nicht ein und das Individuum fühlt sich nicht in der Lage, an seiner Situation etwas zu verändern. Mit negativen Lebensereignissen interagieren bei diesem Modell gewisse Eigenschaften der betreffenden Person (z.B. ein negatives Selbstwertgefühl oder ein negativer Attributionsstil). Beides kann, diesen Autoren zufolge, zur Ableitung von negativen Konsequenzen für das zukünftige Leben und im Weiteren zu einem Zustand der Hoffnungslosigkeit führen.

### **2.5.2 Die kognitive Theorie (Beck, 1967)**

Vertreter dieses Ansatzes gehen davon aus, dass ein Mensch aufgrund seiner dysfunktionalen Überzeugungen und negativen Selbstbewertungen logische Denkfehler macht und deshalb an einer Depression erkrankt: Die Person denkt, sie sei minderwertig, unfähig, wertlos, und sie fühlt und verhält sich entsprechend. Dieses negative Grundkonzept wird stets aufrechterhalten, auch wenn Gegenbeweise vorliegen, die einen psychisch gesunden Menschen aus seiner vorübergehend pessimistischen Verstimmung befreien würden. Diese Gegenbeweise nimmt der depressive Mensch jedoch nicht wahr.

Negative Denkschemata stabilisieren zusammen mit kognitiven Vorurteilen oder Verzerrungen das, was Beck als kognitive Triade bezeichnet: Negative Ansichten über sich selbst (z.B. „ich bin zu nichts fähig“), die Umwelt (z.B. „ich werde nicht akzeptiert“) und die Zukunft (z.B. „alles ist schlecht und das wird auch so bleiben“). Beck sieht den Menschen - anders als beispielsweise die Tiefenpsychologen - aktiv am Krankheitsprozess beteiligt: die emotionalen Reaktionen eines Menschen sind eine Funktion dessen, wie er seine Welt konstruiert. Der Depressive ist somit das Opfer seiner eigenen alogischen Selbstbeurteilungen.

Beck nimmt an, dass diese charakteristischen Denkweisen während der Sozialisation entstehen. In den Lebensgeschichten Betroffener sind viele Verlust- oder

Kränkungserfahrungen zu finden, die, häufig aufgrund fehlender sozialer Unterstützung, nicht konstruktiv und förderlich bewältigt werden konnten.

### **2.5.3 Die Verstärker-Verlust-Theorie (Lewinsohn, 1974)**

Nach dem Verstärker-Verlust-Modell kann eine Depression dann ausgelöst werden, wenn ein Mensch zu wenig positive Verstärkung für sein Handeln erlebt. Der Mangel an positivem Feedback fördert den Rückzug aus der sozialen Umgebung und erhöht das Gefühl der Minderwertigkeit und Niedergeschlagenheit. Es beginnt ein Teufelskreis: Aufgrund des Rückzugs erfolgt immer weniger positive Verstärkung, die Stimmung wird schlechter, die Person zieht sich weiter zurück, dadurch werden erneut negative Erfahrungen gesammelt, bis dieser Kreislauf schließlich in eine Depression mündet. Dieser Theorie zufolge trägt der Depressive, ähnlich wie bei Beck's Ansatz, selbst wesentlich dazu bei, dass die positive Verstärkung abnimmt. Dies impliziert allerdings auch, dass der Betroffene eine Möglichkeit hat, wieder gesund zu werden: Durch eine Unterbrechung des Teufelskreises und eine genaue Analyse der dysfunktionalen Denkschemata im Rahmen einer Psychotherapie ist eine Verbesserung der depressiven Symptomatik möglich.

### **2.5.4 Biologische Modellvorstellungen**

Im neurobiologischen Forschungsbereich werden mehrere biologische Erklärungsansätze diskutiert, die teilweise noch recht unverbunden nebeneinander stehen. Die wichtigsten Modelle befassen sich mit Neuroendokrinologie, Neuroplastizität sowie Genetik.

Eine gestörte Neurotransmission vorwiegend von Serotonin, Noradrenalin und auch Dopamin, sowie Veränderungen im cholinergen System gelten gleichzeitig als Vulnerabilitätsfaktoren, Auslöser und physiologische Korrelate der Depression. Die Modulation der genannten Neurotransmitter durch Neuropeptide und neuroendokrinologische Substanzen (v.a. Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (*hypothalamo-pituitary-adrenal axis*, HPA-Achse) und Hypothalamus-Hypophysen-Schilddrüsen-Achse (*hypothalamic-pituitary-somatotropin axis*, HPS-Achse) scheint bei Depressiven verändert zu sein (Überblick bei Hegerl und Rupprecht, 2005).

Das Konzept der Neuroplastizität und Neurogenese ist eng verzahnt mit dem biologischen Stressmodell der Depression: durch akuten Stress und die damit einhergehende Ausschüttung von Glukokortikoiden sowie die Verminderung der BDNF-

Expression (*brain-derived neurotrophic factor*) im Hippokampus (Duman, Malberg et al., 2000) geht die Neubildung von Neuronen im Hippokampus zurück, stressinduzierter Hyperkortisolismus könnte hierbei eine entscheidende Rolle spielen (Sapolsky, 1999). Somit könnten die in Verbindung mit Stress auftretenden Veränderungen im Hippokampus ein Korrelat der bei depressiven Störungen beobachtbaren kognitiven Auffälligkeiten sein (siehe hierzu auch Abschnitt 2.5.6, Modell Sapolski, 2001). Eine Studie von Shah, Ebmeier et al. (1998) scheint dies zu belegen, sie fanden eine Korrelation zwischen Volumenreduktion des Hippokampus und kognitiven Störungen (vor allem beim verbalen Lernen).

Ein weiterer wichtige Faktor, der Hinweise auf neurobiologische Veränderungen bei Depressiven gibt, ist deren häufig beobachtbare veränderte zirkadiane Rhythmik, die sich auch endokrinologisch zeigt: die zirkadiane Rhythmik der Ausschüttung von TSH (*thyroidea-stimulating hormone*) weist bei Depressiven eine Besonderheit auf: Während bei Gesunden nach der Stimulation mit TRH (*thyreotropin-releasing-hormone*) die TSH-Ausschüttung über Nacht ansteigt, zeigen depressive Patienten diesen Effekt nicht (Loosen und Prange, 1980). Depressive Patienten leiden oft unter Schlafstörungen. Häufig stellt sich eine Insomnie ein: Die Einschlafzeit ist verlängert (Schlaflatenz), der Schlaf ist zerhackt (nächtliches Erwachen), oder es kommt zu morgendlichem Früherwachen. Bei Depressiven ist die Tiefschlaf-Zeit verkürzt und die REM-Phasen sind verlängert. Die Zeit vom Einschlafen bis zur ersten REM-Phase ist deutlich kürzer als bei Gesunden. Bereits die erste REM-Phase, die bei Gesunden sehr kurz ist, ist bei Depressiven auffallend lang (Lauer, 1997). Ursache hierfür ist vermutlich die bereits beschriebene veränderte Neuromodulation bei depressiven Patienten (Imbalance von cholinergen und aminergen Prozessen).

Die Zwillings- und Adoptionsforschung ist ein weiteres hilfreiches Mittel zur Ermittlung biologischer Korrelate der Depression. Die bereits zitierte gefundenen Konkordanzraten von ca. 40% bei monozygoten Zwillingen und ca. 17% bei dizygoten Zwillingen (Mendlewicz und Baron 1981; Weissman et al., 1984; Bland et al., 1986; Weissman et al., 1988; Kupfer et al., 1989) werden durch Befunde aus Adoptionsstudien gestützt: Cadoret (1978) fand mehr affektive Störungen bei adoptierten Kindern, wenn deren biologische Eltern ebenfalls an einer affektiven Störung erkrankt waren. In ihrer Studie stellten Wender, Kety et al. (1986) ein achtfach höheres Risiko für eine affektive Störung bei biologischen Verwandten adoptierter Probanden fest. Kendler, Kessler et al. (1995) fanden im Rahmen von

Zwillingsuntersuchungen Hinweise auf eine Interaktion zwischen Genetik und belastenden Lebensereignissen: das Ausmaß der genetischen Belastung erhöhte nicht nur das Erkrankungsrisiko aufgrund von kritischen Lebensereignissen, sondern das Auftreten belastender Lebensereignisse selbst.

### **2.5.5 Das erweiterte Final-Common-Pathway-Modell der Depression (de Jong-Meyer, 2005)**

Das nach de Jong-Meyer (2005) erweiterte Final-Common-Pathway-Modell der Depression von Akiskal und McKinney (Akiskal und McKinney, 1973; 1975) steht für einen integrierenden Erklärungsansatz von biologischen und psychosozialen Modellvorstellungen zur Entstehung der Depression. Sehr heterogene Faktoren (genetische Faktoren, zentralnervöse Regulationsprozesse, Transmitter- und neuroendokrine Systeme, intrazelluläre Mechanismen, hirnstrukturelle und – funktionelle Befunde, Schlafcharakteristika, Lebensereignisse, sozial-interaktive Faktoren, Sozialisationsbedingungen, Persönlichkeitszüge, Bindungserfahrungen, Hilf- und Hoffnungslosigkeit, kognitive Schemata, Erfahrungen von Verstärkerverlust, Grübeln) wirken zusammen, die in eine gemeinsame Endstrecke, das depressive Syndrom, münden können: Die Aktivierbarkeit des Annäherungssystems sinkt, die Aktivierung des Verhaltenshemmsystems nimmt zu. Im Weiteren wird die psychobiologische Vulnerabilität verstärkt durch das erlebte depressive Syndrom; Chronifizierungen oder Wiedererkrankungen können die Folge sein.

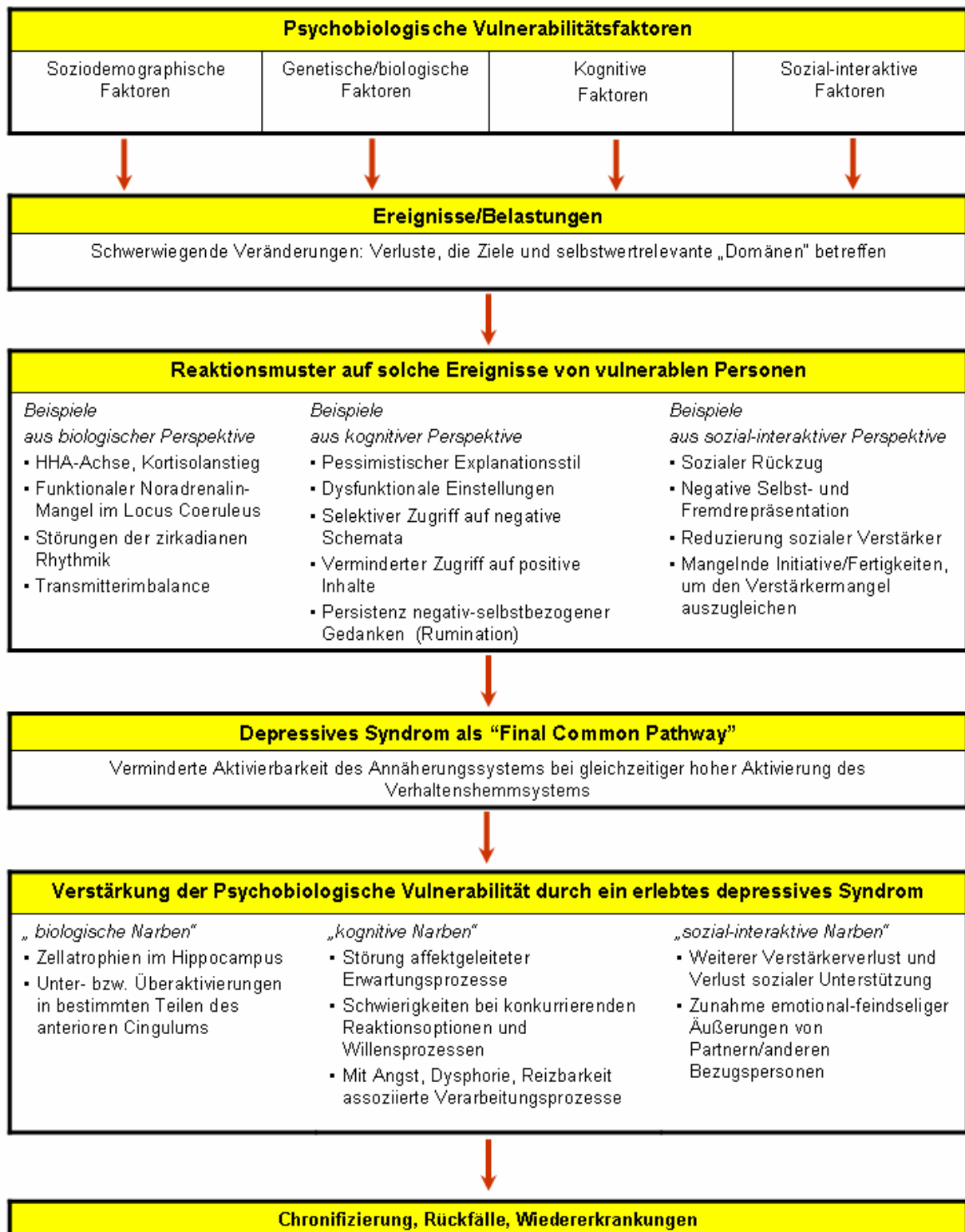


Abbildung 2.1. Einordnung von Befunden zu Risikofaktoren und Aufrechterhaltungsfaktoren in ein „Final Common Pathway“ Konzept, nach de Jong-Meyer (2005).



### 2.5.6 Ein neurophysiologisches Modell kognitiver Störungen (Sapolsky, 2001)

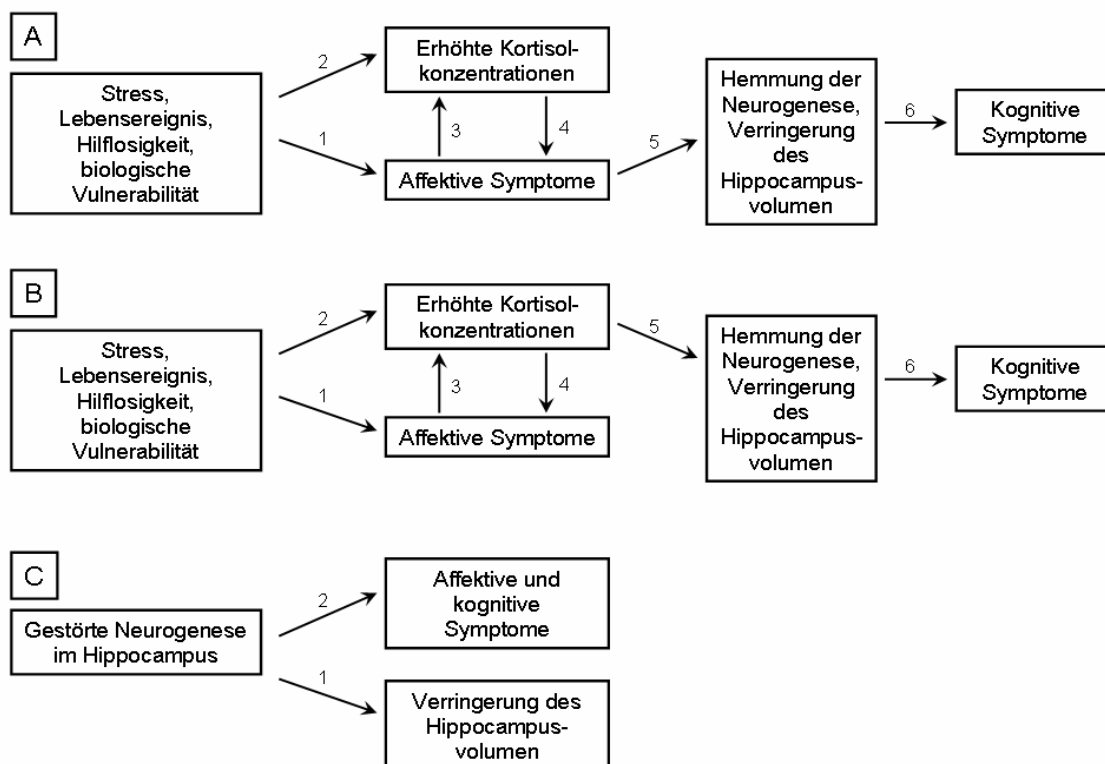
Sapolsky hat in seinem Entstehungsmodell der Depression insbesondere die Beziehung zwischen affektiven Symptomen, kognitiven Symptomen und Veränderungen im Hippokampus herausgearbeitet. Er beschreibt den unter 2.5.4 bereits kurz erwähnten Zusammenhang zwischen kognitiven Störungen bei Depression und einem erhöhten Kortisollevel, der bei ca. 50% der Depressiven zu finden ist: eine zentrale Rolle spielt hierbei der Hippokampus, der eine wichtige Funktion gerade bei deklarativen Lern- und Gedächtnisprozessen hat. Durch den erhöhten Kortisollevel bei depressiven Patienten kommt es zu einer Volumenreduktion dieser Hirnstruktur. Ursache dieser Reduktion ist eine Hemmung der Neurogenese (Gould, McEwen et al., 1997) sowie ein Absterben vorhandener hippokampaler Neuronen (Sapolsky, 1999). Beide Vorgänge spielen sich in einem Teilbereich des Hippokampus ab, dem Gyrus dentatus. Es ergibt sich allerdings ein Kausalitätsproblem hinsichtlich der gefundenen Zusammenhänge: Ist die Volumenreduktion im Hippokampus Ursache oder Folge der Depression? Zur Beantwortung dieser Frage diskutiert Sapolsky drei mögliche Modelle.

Im ersten Modell (Abbildung A) stehen zu Beginn der Depression eine Anzahl interagierender Faktoren wie Stress, Hilflosigkeitserfahrungen sowie eine biologische Vulnerabilität, die dann zur Depression sowie den dazugehörigen affektiven Symptomen führen (Pfeil 1). Der Hyperkortisolismus kann nun einerseits eine Reaktion auf Stressoren sein, die der Depression vorangehen (Pfeil 2), er kann aber andererseits auch eine Reaktion auf die Depression selbst sein (Pfeil 3) und dadurch zur Verstärkung affektiver Symptome beitragen (Pfeil 4). Im ersten Modell führen die affektiven Symptome im Weiteren zu Veränderungen im Hippokampus (Pfeil 5), die dann die kognitiven Defizite einer anhaltenden Depression zur Folge haben (Pfeil 6). Wie die affektiven Symptome Veränderungen im Hippokampus verursachen sollen (Pfeil 5), bleibt noch zu begründen: darüber ist den Forschern, so Sapolsky, so gut wie nichts bekannt (Sapolsky, 2004).

In einem zweiten, sehr verwandten Szenario (Abbildung B), entstehen die affektiven Symptome und der Hyperkortisolismus aus den gleichen Gründen wie in Abbildung 1. Der Unterschied liegt darin, dass der Hyperkortisolismus direkte Ursache der strukturellen und funktionalen Veränderungen im Hippokampus ist (Abbildung B, Pfeil 5).

Die meisten Forschenden würden sich den Theorien der ersten beiden Modelle anschließen. Einige Forscher haben jedoch, so Sapolsky, ein ganz anderes Modell

postuliert (z.B. Jacobs, Praag et al., 2000). Hier wird die beeinträchtigte hippocampale Neurogenese (z.B. durch eine Entwicklungsstörung) als Auslöser der Depression angesehen (Abbildung C). Die gestörte Neurogenese geht der Depression voraus und bildet eine Prädisposition für die Depression und ihre affektiven und kognitiven Symptome (Pfeil 1). Die Reduktion von Hippocampusvolumen sei eine direkte Folge der gestörten Neurogenese (Pfeil 2). Dieses Modell wird, so Sapolsky, von vielen Wissenschaftlern skeptisch betrachtet, da es wenige biologische Gründe gibt, eine gestörte Neurogenese im Hippocampus mit affektiven Zuständen wie Trauer, Hilflosigkeit und Anhedonie zu verbinden.



**Abbildung 2.2.** Schematische Darstellung von drei unterschiedlichen Modellen, die die affektiven und kognitiven Symptome einer Depression mit morphologischen und funktionellen Veränderungen im Hippocampus in Bezug setzen. Nach Sapolsky (2001).

Die dargestellten Modelle zeigen eindrücklich, dass kognitive Symptome einen wichtigen Bestandteil der depressiven Symptomatik darstellen. Gerade die kognitiven Symptome sind für Betroffene oft sehr belastend; einerseits, weil sie selbst diese Symptome nicht in das Krankheitsbild der Depression einordnen können und sie somit sehr beunruhigend wirken können („werde ich verrückt?“ „bekomme ich Alzheimer?“), andererseits auch deshalb, weil man sie ihnen nicht ansieht und Angehörige oft

fälschlicherweise meinen, eine Vergesslichkeit oder Unaufmerksamkeit habe „absichtlichen“ oder „böswilligen“ Charakter. Aus diesem Grund ist es sehr wichtig, das Thema Gedächtnisstörungen bei Depressionen mehr in den Fokus zu rücken und Untersuchungen zu entwickeln, die helfen, die den Gedächtnisdefiziten zugrunde liegenden Mechanismen besser zu verstehen.

### 3 Kognitive Störungen bei Depression

Wie im letzten Kapitel bereits beschrieben, sind kognitive Beeinträchtigungen ein zentrales Merkmal der Depression. Auch in den Diagnostikinstrumenten DSM IV (dt. Saß, Wittchen et al., 1996) und ICD-10 (dt. Dilling et al., 2005) finden sich die kognitiven Störungen als wichtige Kriterien einer Depression. Hier manifestieren sie sich in einer verminderten Fähigkeit, zu denken, sich zu konzentrieren, sowie in einer geminderten Entscheidungsfähigkeit.

Aus dem Modell von Sapolsky (2001) geht hervor, dass eine strukturelle Veränderung des Hippokampus (Volumenreduktion im Gyrus dentatus) bei kognitiven Störungen der Depression eine zentrale Rolle spielt.

Im folgenden Abschnitt sollen zunächst allgemeine Befunde zu hirmorphologischen Veränderungen bei Depressionen dargestellt werden. Dann werden neuropsychologische Studien zu Gedächtnisstörungen bei Depressionen diskutiert; dabei liegt der Fokus auf Befunden zum deklarativen Lernen<sup>1</sup>, einem Gedächtnisprozess, bei dem eine notwendige Aktivierung des Hippokampus vermutet wird (z.B. Clark und Squire 1998; Manns, Clark et al., 2000; Han, O'Tuathaigh et al., 2003; Bangasser, Waxler et al., 2006; Greene, Gross et al., 2006). In einem dritten Schritt soll aus neuropsychologischer Sicht erörtert werden, ob Gedächtnisstörungen bei Depression eine akute oder überdauernde Beeinträchtigung darstellen: dies wird Zusammenhang mit den Befunden zur Neurogenese im Hippokampus diskutiert.

#### 3.1 Hirnmorphologische Veränderungen bei depressiven Patienten

In ihrem Artikel zu CT- und MRT-Befunden bei affektiven Störungen finden Soares und Mann (1997) für unipolar Depressive im Bereich kortikaler Regionen Hinweise auf Volumenverringerungen im Bereich des Frontallappens. Hinsichtlich subkortikaler Regionen ergaben sich in einer Mehrzahl der eingeschlossenen Studien Hinweise auf Volumenverringerungen in den Bereichen Thalamus und Basalganglien. Diese Areale

---

<sup>1</sup> Man unterscheidet im Wesentlichen 2 Arten des Lernens, das deklarative Lernen und das prozedurale Lernen. Beim deklarativen Lernen handelt es sich um das „Wissen, dass...“, beim prozeduralen Lernen geht es um das „Wissen, wie...“. Das deklarative Lernen beinhaltet das Lernen von Fakten, z.B. „ich weiß, dass der Petersdom in Rom steht“, beim prozeduralen Lernen geht es um das Lernen von praktischen Fertigkeiten und Handlungsabläufen, z.B. „ich weiß, wie man Auto fährt“.

sind relevant für die Detektion und Weiterleitung relevanter Information<sup>2</sup> (z.B. *thalamic gating model*, Brunia und van Boxtel, 2001).

Viele Befunde belegen auch im Amygdala-Hippokampus-Areal Volumenreduktionen, wobei die Volumenminderung im Hippokampus am deutlichsten ist (Übersicht bei Sheline, 2003). Wie bereits dargelegt, ist der Hippokampus essentiell für die Konsolidierung von deklarativen Gedächtnisinhalten (z.B. Clark und Squire, 1998; McEchron, Tseng et al., 2000; Quinn, Oommen et al., 2002); in der Amygdala werden Ereignisse mit Emotionen (z.B. Murray, 2007) assoziiert und gespeichert.

Auch Strukturen der hinteren Schädelgrube erwiesen sich als verändert: es ergaben sich Hinweise für eine Verkleinerung des Hirnstamms, der u. a. für die Koordination von wichtigen vegetativen Reflexen (z.B. Jakus, Tomori et al., 1987) zuständig ist sowie des Kleinhirns, das u.a. grundlegend ist für die Koordination von Bewegungsabläufen (z.B. Delgado-Garcia, 2001). Viele zitierte Studien erwähnten außerdem eine Volumenvergrößerung der Hypophyse. Möglicherweise spielt bei der Vergrößerung der Hypophyse die bei 50% der Depressiven beobachtbare Hyperaktivität der HPA-Achse eine wichtige Rolle (Holsboer, 2001).

## 3.2 Neuropsychologische Befunde

Zunächst werden Ergebnisse zum deklarativen Lernen bei depressiven Patienten präsentiert, anschließend wird erörtert, inwieweit diese Befunde mit anderen neuropsychologischen Defiziten in Verbindung stehen könnten.

### 3.2.1 Gedächtnisdefizite beim deklarativen Lernen

Viele Studien, in denen die Gedächtnisfunktionen bei depressiven Patienten untersucht worden sind, weisen auf eine Beeinträchtigung im deklarativen Lernen hin (siehe z.B. Brand et al., 1992; Metaanalyse von Austin, Mitchell et al., 2001).

Beblo (2004) differenziert weiter und stellt fest, dass depressive Patienten in deklarativen Gedächtnistests vor allem Defizite im freien Abruf aufweisen, die Wiedererkennungslleistung<sup>3</sup> ist hingegen wenig beeinträchtigt (z.B. Calev und Erwin,

<sup>2</sup> Der Thalamus wird häufig als „Tor zum Bewusstsein“ bezeichnet. Er filtert die zu verarbeitende Information und entscheidet, welche Informationen für den Organismus gerade wichtig sind und an die Großhirnrinde weitergeleitet werden sollen. Eingeschlossen in diesen komplexen Regelkreises, der noch nicht vollständig verstanden ist, sind auch die Basalganglien, die einerseits einen funktionellen Beitrag für den frontalen (exekutiven) Teil des Gehirns leisten, indem aktuell erforderliche Handlungsmuster prozessiert und aktuell unerwünschte Aktivierungsmuster inhibiert werden, andererseits indem sie das Zusammenwirken von Motivation, Emotion, Kognition und dem Bewegungsverhalten auf neuronaler Ebene realisieren.

<sup>3</sup> Freier Abruf ist definiert als ein Maß des „Wiederfindens“ von gespeichertem Material: Es müssen Strategien aktiviert werden um ein gespeichertes Wort aktiv wieder zu finden; dies impliziert ein hohes Maß an Anstrengung

1985). Die Autoren Brand, Jolles et al. (1992) fanden in ihrer Studie nach dem ersten Lerndurchgang eines Wortlisten-Lerntests, in dem in fünf aufeinander folgenden Durchgängen 15 Worte gelernt werden müssen, bei depressiven Patienten Beeinträchtigungen in beiden Bereichen „Wiedererkennen“ und „freier Abruf“; nach fünf Lerndurchgängen war jedoch nur noch die Leistung im „freien Abruf“ herabgesetzt.

Verschiedene Autoren liefern interessante theoretische Erklärungen zu diesen Befunden: Hasher und Zacks trennten Gedächtnisprozesse in automatisch (*automatic*) und anstrengend (*effortful*) und fanden bei depressiv Erkrankten Defizite in anstrengenden Gedächtnisprozessen (Hasher und Zacks, 1979). Ellis und Ashbrook (1988) sowie Ellis (1990) gehen mit der Theorie des *resource allocation model* einen ähnlichen Weg und erklären Gedächtnis- und Lerndefizite durch die Annahme, dass depressive Patienten ihre Energie nicht vollständig der Aufgabenstellung widmen sondern darüber hinaus viel Energie für die Beachtung irrelevanter Aufgabenteile oder aber für die Konzentration auf ihre depressive Stimmung benötigten. Dieses Verhalten ist nicht lösungsorientiert, es führt recht schnell zu einer kognitiven Erschöpfung (*cognitive exhaustion*): im Weiteren entsteht ein Gefühl der Unkontrollierbarkeit, und dieses Gefühl der Unkontrollierbarkeit führt zum Grübeln über die Situation, was wiederum zur Abnahme der kognitiven Ressourcen führt, die sich ansonsten der flexiblen und konstruktiven Lösung der Aufgabe widmen könnten. Auch Kuhl's Konzept der Lageorientierung ähnelt sehr diesen Modellen (Kuhl, 1994).

Beblo, Baumann et al. (1999) sehen in der Tatsache, dass hinsichtlich des impliziten Gedächtnisses in einem Großteil der vorliegenden Studien keine Defizite depressiver Patienten gefunden wurde (vgl. Übersicht in Ilsley, Moffoot et al., 1995) eine Untermauerung der Annahme, dass bei Aufgaben mit geringer Beteiligung von Aufmerksamkeitsprozessen und / oder exekutiver Kontrolle bei depressiven Patienten keine Defizite vorliegen. Prozedurales / implizites Lernen<sup>4</sup> läuft weitgehend automatisiert und ohne Reflexion ab, hier wirken Aufmerksamkeits- sowie exekutive Kontrollprozesse nur geringfügig mit.

---

und kognitiver Kontrolle. Der Prozess des Wiedererkennes beruht hingegen auf einem eher passiven, automatischen Vorgang.

<sup>4</sup> Beim impliziten Lernen ist vor allem das Striatum aktiv (Destrebecqz et al., 2005)

### 3.2.2 Beeinträchtigungen in Aufmerksamkeit, Arbeitsgedächtnis und exekutiver Kontrolle

In seinem Artikel zur Neuropsychologie affektiver Störungen beschreibt Beblo (2004) ausführlich die Kontroverse darüber, ob die unterdurchschnittlichen Ergebnisse in den Tests zu Erfassung expliziter / deklarativer Gedächtnisleistungen tatsächlich Gedächtnisdefizite depressiver Patienten reflektieren, oder ob sie auf eine Beeinträchtigung anderer beteiligter Funktionen zurückgehen, wie etwa Aufmerksamkeit oder exekutive Funktionen. Die eben bereits erläuterte Unterteilung von Hasher und Zacks (1979) in Prozeduren, die wenig oder viel Aufmerksamkeit und exekutive Kontrolle benötigen, sowie die Ausführungen von Ellis und Ashbrook (1988) sowie Ellis (1990) machen die Problematik der Einordnung der gefundenen Defizite deutlich.

Eine weitere Schwierigkeit in der Antwortfindung ist nach Beblo (2004), dass sich das Konstrukt des Arbeitsgedächtnisses unscharf von dem des Kurzzeitgedächtnisses abgrenzen lässt und oft auch als Teil der exekutiven Funktionen angesehen wird. Bei depressiven Patienten gibt Beblo hinsichtlich dieser Konstrukte (Arbeitsgedächtnis, Kurzzeitgedächtnis, exekutive Funktionen) heterogene Ergebnisse wider:

In Bezug auf die klassische Untersuchung des Arbeitsgedächtnisses mit der (eher einfachen) Aufgabe „Zahlenspanne vorwärts“, liegen bei depressiven Patienten nur geringfügige Defizite vor (Beblo und Herrmann, 2000). Die meisten Defizite finden sich in den (eher schwierigen) Bereichen „kognitive Flexibilität“ (TAP, Zimmermann & Fimm, 1992: Reaktionswechsel) und „semantische Wortflüssigkeit“ (Nennen von Tiernamen), beide Bereiche sind den exekutiven Funktionen zuzurechnen. Zu diesem Befund passen auch die Studienergebnisse von Kaiser, Unger et al. (2003): Die Autoren fanden in einer Go/NoGo- Aufgabe, dass die Leistung depressiver Patienten in der Go-Bedingung der der Gesunden gleich, in der NoGo-Bedingung hingegen (Antwortinhibition) waren sie den gesunden Kontrollen deutlich unterlegen. Die depressiven Patienten wiesen eine deutliche Verminderung der frühen frontotemporalen Positivierung im N2 – Zeitfenster auf, was die Autoren mit einem spezifischen, zeitlich sehr früh angesiedelten Defizit in dem Netzwerk, das für exekutive Kontrollfunktionen verantwortlich ist, erklären.

Interessant ist in diesem Zusammenhang auch die Begründung der immer wieder belegten Verlangsamung von depressiven Patienten beim (häufig erfolgreichen) Lösen von Aufgaben (z.B. Brand et al., 1992; Destrebecqz et al., 2005). Die Frage, ob der

Grund für die Verlangsamung ein kognitiver oder motorischer Prozess ist, bleibt umstritten. Deijen, Orlebeke et al. (1993) fanden Beweise für eine Verlangsamung der kognitiven Prozesse, indem sie die kognitive Entscheidungszeit und die motorische Bewegungszeit für eine Wahlreaktion separat auswerteten. Die Patienten zeigten eine Verzögerung in ihrer Entscheidung, aber keine verlangsamte motorische Bewegungszeit.

Zusammenfassend gesagt scheint es Hinweise zu geben, dass depressive Patienten sowohl in ihrer Aufmerksamkeits- wie auch in ihrer Gedächtnisleistung beeinträchtigt sind, dabei scheinen die Defizite umso sichtbarer zu werden, je schwieriger / komplexer die zu lösende Aufgabe ist.

### **3.3 Einflussfaktoren**

Je nach Untersuchung zeigten sich ca. 50% der Patienten mit affektiven Störungen neuropsychologisch beeinträchtigt (Beblo, 1999). Zur Frage der wesentlichen Einflussfaktoren referiert Beblo (2004) mehrere in der Literatur diskutierte Faktoren:

Beblo erwägt einen Einfluss der Subtypen affektiver Störungen: bei bipolaren Störungen sind die Beeinträchtigungen größer als bei unipolaren, bei der Diagnose der Major Depression ergeben sich mehr kognitive Beeinträchtigungen als bei der Dysthymie, außerdem ist der melancholische Subtyp gefährdeter als der nichtmelancholische. Auch weisen Patienten, die unter einer Depression mit psychotischen Symptomen leiden, mehr kognitive Defizite auf als jene mit einer Depression ohne psychotische Symptome. Darüber hinaus scheint ziemlich klar zu sein, dass im hohen Alter neuropsychologische Defizite bei Depressionen deutlicher vorhanden sind. Ein weiterer Einflussfaktor ist die Verarbeitung von Misserfolg: die kognitiven Leistungseinbußen bei Depressiven sind nach einem Misserfolg größer. Auch die Häufigkeit der Hospitalisierungen hat einen Einfluss auf die kognitiven Leistungen: je häufiger ein stationärer Aufenthalt, desto stärker seien die Beeinträchtigungen. Ein weiterer Indikator für kognitive Störungen bei Depressiven ist die Itemvalenz einer Aufgabe: bei Depressiven zeigten sich die Defizite primär bei positiven Items. Auch der Zeitfaktor einer Aufgabe beeinflusst das Outcome: Depressive zeigten stärkere Defizite bei Aufgaben mit Zeitbegrenzung.

Ein einfacher korrelativer Zusammenhang zwischen dem Schweregrad depressiver Symptomatik und neuropsychologischen Defiziten konnte jedoch häufig nicht gefunden werden (z.B. Murphy, Sahakian et al., 1999). Für die Variablen Motivation, Medikation



oder eine Behandlung mit Elektrokrampftherapie (EKT) konnte der Einfluss auf neuropsychologische Defizite ebenfalls nicht konsistent nachgewiesen werden.

### **3.4 Gedächtnisstörungen bei Depressionen: Trait- oder State-Marker?**

Eine früher wichtige differentialdiagnostische Unterscheidung zwischen Depression und Demenz war die Annahme, dass bei der erfolgreich behandelten Depression die kognitiven Defizite rückgängig, bei der Demenz hingegen anhaltend sind (Madden, Luhan et al., 1952; Kiloh 1961). Man ging davon aus, dass bei der Depression kein primärer neuropathologischer Prozess vorliegt. Moderne bildgebende Verfahren widerlegen diese Annahme: depressive Episoden gehen mit veränderter zerebraler Aktivierung einher und können hirnorganische Veränderungen hervorrufen (siehe Abschnitt 3.1). Inwieweit solche Veränderungen vollständig reversibel sind (z. B. Befunde über Neurogenese im Hippokampus, Abschnitt 2.5.5) oder nach klinischer Remission eine erfolgreiche Kompensation einsetzt, ist noch nicht vollständig geklärt.

Eine Verlaufsstudie von Beblo et al. (1999) unterstützt die Annahme, dass kognitive Defizite im Behandlungsverlauf (unter antidepressiver Medikation) zurückgehen. Von T1 (akutes Krankheitsstadium) zu T2 (4-5 Wochen später) zeigte sich bei 12 der 27 Patienten eine deutliche Besserung der depressiven Symptomatik (Punktwert BDI (Beck, Ward et al., 1961) bei T2 < 18). Damit einher ging eine deutliche Leistungsverbesserung in der semantischen Wortflüssigkeit, in der figuralen Flüssigkeit sowie in der kognitiven Flexibilität (TAP Reaktionswechsel, Zimmermann und Fimm 1992).

Auch die Befunde von Moffoot, O'Carroll et al. (1994) unterstützen die Annahme einer Leistungsveränderung über die Zeit. Die Autoren untersuchten 20 depressive Patienten mit melancholischem Subtyp und verglichen deren Aufmerksamkeits- und Gedächtnisleistungen am Morgen mit den Leistungen am Abend. Die Befindlichkeit der Patienten erwies sich abends als besser, was sich in einer Verringerung der morgens vorhandenen Unterschiede zwischen gesunden Probanden und Depressiven niederschlug. Statistisch signifikante Leistungssteigerungen (trotz andauernder signifikanter Minderleistung im Vergleich mit gesunden Kontrollen) traten in beiden untersuchten Bereichen (Aufmerksamkeit und Gedächtnis) auf. Aus diesen Studien lässt sich schließen, dass neuropsychologische Beeinträchtigungen bei depressiven Patienten eng mit dem Remissionsverlauf zu korrelieren scheinen.

In einer Studie an älteren Patienten (Bhalla, Butters et al., 2006) konnte dieser Zusammenhang jedoch nicht gefunden werden: Die Autoren untersuchten die Leistung von 56 nichtdementen Probanden über 59 Jahren, die sich zunächst im akuten, ein Jahr später im remittierten Zustand einer Depression befanden, und verglichen deren Leistung mit 40 altersgleichen Kontrollpersonen mit gleichem Bildungsniveau. Im remittierten Zustand fanden sich bei 45% der vormals depressiven Probanden weiterhin kognitive Beeinträchtigungen.

Die Ergebnisse der genannten Studien zeigen, dass die Einteilung von neuropsychologischen Defiziten bei depressiven Patienten in Trait- oder State - Marker als schwierig erscheint. Die heterogenen neuropsychologischen Befunde spiegeln die ebenfalls heterogene Befundlage zur Reversibilität und Nicht-Reversibilität hirnstruktureller Auffälligkeiten wider: In Studien am Menschen wird häufig eine Nichtreversibilität der Volumenverringering des Hippokampus postuliert (z.B. Sheline, Wang et al., 1996; Stockmeier, Mahajan et al., 2004; Neumeister, Wood et al., 2005). Sheline, Gado et al. (2003) wählten in einer weiteren Studie einen interessanten Ansatz: die Einnahme von antidepressiver Medikation wurde als eine Art Kovariate in die Untersuchung mit aufgenommen, dabei wurde festgestellt, dass der Zusammenhang zwischen Dauer der Depression und Volumenminderung nur bei jenen Patienten signifikant war, die keine antidepressive medikamentöse Therapie bekamen. Die Autoren schließen aus diesem Befund, dass Antidepressiva einen neuroprotektiven Effekt haben können.

In Tierstudien zeigen Verlaufsuntersuchungen bereits recht eindeutig in die Richtung, dass die Gabe verschiedener neuroprotektiver Wirkstoffe (z.B. Tianeptin, Phenytoin, Fluoxetin, Lithium, verschiedene trizyklische Antidepressiva und Antipsychotika, Valproat und Mifepriston) einen positiven Einfluss auf die Neurogenese / das Volumen im Hippokampus hat (z.B. Czeh, Michaelis et al., 2001; Fuchs, Czeh et al., 2004; Dhikav und Anand, 2007; Kasper und McEwen, 2008).

Auch Psychotherapie wirkt neuroprotektiv; therapeutische Interventionen, die (z.B. durch die Vermittlung von stressregulierenden Methoden) die serotonerge Neurotransmission erhöhen, wirken förderlich für die Neurogenese im Gyrus dentatus (Jacobs et al., 2000). Es ist nachgewiesen, dass kognitive Verhaltenstherapie, genau wie die Behandlung mit Antidepressiva, metabolische Veränderungen in verschiedenen spezifischen Arealen (z.B. Hippokampus, limbisches System, kortikale Regionen) bewirkt (Goldapple, Segal et al., 2004).

Zusammenfassend ergeben die Befunde das Bild, dass eine Volumenminderung des Hippokampus dann dauerhaft sein kann, wenn die Depression unbehandelt bleibt. Bei einer adäquaten Behandlung scheint die Neurogenese wieder einzusetzen und die Volumenminderung im Hippokampus zurück zu gehen. Auch die hier vorliegende Studie möchte zur Klärung der Frage, inwieweit die funktionellen / strukturellen Gedächtnisdefizite reversibel sind, beitragen. Das Forschungsfeld Depression – Lernen – Gedächtnis – betroffene Hirnregionen ist sehr komplex und klinisch hoch relevant, da durch ein besseres Verstehen dieser Zusammenhänge auch ein immer umfassenderes Verständnis dieser vielgestaltigen Erkrankung möglich wäre, aus dem sich immer bessere Indikationen für Therapie und Rezidivprophylaxe ableiten ließen.

## 4 Wege zur Erfassung von Lern- und Gedächtnisprozessen

Nachdem in den vorherigen Kapiteln der Fokus auf der Beschreibung von kognitiven Störungen bei Depression lag, werden im Folgenden grundlegende Begriffe zum klassischen Konditionieren erklärt. Außerdem wird die Frage diskutiert, wie man eine konditionierte Reaktion bzw. das Erlernen von Zusammenhängen zwischen zwei Reizen messen kann.

### 4.1 Paradigmen des klassischen Konditionierens

Klassisches Konditionieren, basierend auf den Experimenten von Ivan Pavlov (1927), stellt eines der einflussreichsten wissenschaftlichen Konzepte des zwanzigsten Jahrhunderts dar. Der grundlegende Mechanismus beim klassischen Konditionieren besteht darin, dass ein neutraler Reiz (z.B. Glockenton, NS), der mit einem biologisch relevanten Reiz gepaart wird (z.B. Futter, unkonditionierter Stimulus, US), eine Verhaltensreaktion evoziert, die ursprünglich nur durch den biologisch relevanten Reiz ausgelöst wurde. Ein Individuum lernt mittels Konditionierung den Zusammenhang von zwei Reizen: der neutrale Reiz (NS) wird zum konditionierten Reiz (CS).

Verschiedene klassische Konditionierungsparadigmen wurden im Laufe der Zeit entwickelt, zwei sehr bekannte werden im Folgenden näher beschrieben. Bei der verzögerten Konditionierung (*delay conditioning*) wird zunächst der CS dargeboten, der US folgt anschließend und beide Reize enden zeitgleich. Im Gegensatz dazu existiert bei der Spurenkonditionierung (*trace conditioning*) eine zeitliche Lücke zwischen dem Erlöschen (*offset*) des CS und dem Erscheinen (*onset*) des unkonditionierten Stimulus (US). Um den Zusammenhang zwischen CS und US zu erkennen, ist bei diesem Paradigma für die Dauer der zeitlichen Lücke die Aufrechterhaltung der Information nötig; es muss eine mentale Repräsentation des CS in Form einer Gedächtnisspur vorhanden sein, da, anders als beim verzögerten Konditionieren, auf perzeptueller Ebene der Reiz bereits erloschen ist. Viele Autoren meinen, dass die Spurenkonditionierung dem Prozess des deklarativen Lernens entspricht und damit beim Lernen mittels Spurenkonditionierung auch Hippokampus-Aktivierung vorhanden sein muss: Die mentale Repräsentation des Stimulus, das *Wissen* um die bzw. das *Erkennen* der Zusammenhänge ist essentiell wichtig beim Spurenkonditionieren, nicht aber beim verzögerten Konditionieren; letzteres geschieht automatisch, durch bloße Beteiligung des autonomen Nervensystems, kognitive Prozesse sind nicht vonnöten

(Gabrieli, McGlinchey-Berroth et al., 1995; Clark und Squire 1998; Clark, Manns et al., 2001; Mineur, Belzung et al., 2007).

#### **4.2 Die stimulus preceding negativity (SPN) als Indikator emotionaler Antizipation oder kognitiver Bewertung?**

Aufgrund ihrer sehr hohen zeitlichen Auflösung stellt die Elektroenzephalographie (EEG) eine gute Möglichkeit dar, die Aktivierung unterschiedlicher Hirnareale zeitlich sehr genau aufzunehmen. In der vorliegenden Studie sollen die mittels EEG gewonnenen Daten Aufschluss über die dem Prozess der Konditionierung zugrunde liegenden neurophysiologischen Abläufe geben. Dabei konzentriert sich die Analyse auf ein bestimmtes langsames Hirnpotenzial: Es handelt sich um eine negative Aktivierung, die *stimulus preceding negativity* (SPN), ein Äquivalent zu der späten CNV (*late Contingent Negative Variation*) in nicht-motorischen Paradigmen.

Unterschiedliche Theorien existieren bezüglich der Funktion der SPN: Im *thalamic gating model* (Brunia 1993; Brunia und van Boxtel 2001) wird die SPN als eine modalitätsspezifische, selektive, antizipatorische Aufmerksamkeit beschrieben. Modalitätsspezifische, unspezifische Thalamuskern (*relay nuclei*) treten hierbei als „Tore“ auf, die nonselektiv durch die Formatio Retikularis geöffnet und selektiv durch den (prä-)frontalen Kortex geschlossen werden können. Andere Studien konnten keine modalitätsspezifischen Verläufe der SPN finden (Böcker, Brunia et al., 1994; Bastiaansen und Brunia 2001), was eher auf die Abbildung supramodaler parietaler Aufmerksamkeitsverarbeitungsprozesse hinweist (Gomez, Flores et al., 2007). Die SPN bzw. ICNV wurde außerdem als eine Repräsentation der Antizipation von Stimuli mit emotionaler Bedeutung (Böcker et al., 1994) sowie als Indikator von Zeiteinschätzung (Macar, Vidal et al., 1999) angesehen. Zusammenfassend kann angenommen werden, dass ein Stimulus mit affektivem oder motivationalem Informationsgehalt ausreicht, um eine SPN / ICNV zu evozieren (Lang, Obrig et al., 1990). Hinsichtlich der Lokalisation dieser Komponente konnte eine Aktivierung im supplementären motorischen Areal (SMA) sowie in prä- und primärmotorischen Arealen festgestellt werden; außerdem scheinen posterior-parietale sowie sensorische Areale beteiligt zu sein (z.B. Ruchkin, Sutton et al., 1986; Lang et al., 1990; Brunia und van Boxtel 2001; Gomez, Marco et al., 2003; Bender, Weisbrod et al., 2005).

Einen interessanten Ansatz verfolgten Böcker, Baas et al. (2001), indem sie zwei Experimente in einer Untersuchung kombinierten: In einem Paradigma (*threat of shock experiment*) ging es um die Antizipation von aversiven elektrischen Reizen, im anderen

um selektive Aufmerksamkeit (*selective attention experiment*). Zweck der Untersuchung war, herauszufinden, ob sich die hirnelektrophysiologische Aktivierung bei einem selektiven Aufmerksamkeits-Experiment von der eines *threat of shock* Experimentes unterscheidet. Nur im *threat of shock* Paradigma fanden die Autoren Negativierung, die über frontozentrale Arealen lokalisiert war. Sie schlossen daraus, dass diese Negativierung eine Manifestation von affektiver Antizipation (Aktivierung des anterioren Cingulums) war, da diese frontale Aktivierung im Experiment zur selektiven Aufmerksamkeit nicht eintrat. Ein Zweifel bleibt an diesem Befund: Aufgrund der kurzen *stimulus onset asynchrony* (SOA, Intervall zwischen Erscheinen des Stimulus (S1) und Erscheinen des US (S2)) von 1,2 s bis 1,4 s konnten die Autoren nicht sicher ausschließen, dass die gefundene Negativierung eine Orientierungsreaktion auf S1 widerspiegelt, diese Reaktion wäre schwer mit der emotionalen Antizipation des S2 in Verbindung zu bringen.

### **4.3 Charakteristika der vorliegenden Studie**

Aufgrund der Wahl eines längeren Intervalls zwischen CS und US soll die vorliegende Studie die SPN klarer von einer möglichen Orientierungsreaktion trennen. Die Wahl eines differenziellen Konditionierungsparadigmas soll darüber hinaus ermöglichen, die Befunde direkt an einer Parallelbedingung abzugleichen, in der kein aversiver Reiz appliziert wird. Im Gegensatz zur Studie von Böcker et al. (2001) werden somit nicht zwei aktive Paradigmen mit unterschiedlichen Aufgaben miteinander verglichen, sondern ein Paradigma wird mit einer Kontrollbedingung im gleichen Paradigma verglichen. Das genaue Design der Studie wird in Abschnitt 5.1.3 vorgestellt.

Die *stimulus preceding negativity* (SPN) wird als Maß der Kontingenzetablierung eingesetzt. Mit ihrer Hilfe soll bestimmt werden, welche Strukturen zu welcher Zeit im Gehirn aktiv sind und die Prozesse des Lernens / Kontingenzerkennens repräsentieren.

In dem Begriff Lernen/Kontingenzerkennen schwingt, aufgrund des gewählten Designs, eine Mischung aus affektiver Verarbeitung (aversiver Reiz), deklarativem Lernen (*trace*-Paradigma), möglichen exekutiven Kontrollprozessen sowie generellen Aufmerksamkeitsprozessen mit, die gegebenenfalls auch durch die SPN erfasst und aufgetrennt werden könnten (wenn sich anhand der Topographie der SPN Hinweise auf die beteiligten Hirnstrukturen ergeben).

Vor dem Hintergrund der dargestellten Defizite der depressiven Patienten im deklarativen Gedächtnis aber auch in anderen neuropsychologischen Bereichen

(Aufmerksamkeit, exekutive Kontrolle) wird erwartet, dass Unterschiede im Lernen bzw. in der Aufmerksamkeit zwischen gesunden Kontrollen und depressiven Patienten bestehen, diese Unterschiede soll die Analyse der SPN sichtbar machen.

Wie bereits geschildert, soll dies in der vorliegenden Studie mit Hilfe eines aversiven Spurenkonditionierungsparadigmas geschehen: kognitive Defizite könnten hierbei zum einen erfasst werden durch die Analyse der gerichteten Aufmerksamkeit auf den relevanten Reiz (US, bzw. CS-US-Verbindung), daher soll der Prozess der Kontingenzerstellung zwischen CS und US genau analysiert werden. Zum anderen können kognitive Defizite erfasst werden durch die Analyse der dem Prozess der Kontingenzerstellung zugrunde liegenden hirnhysiologischen Aktivierung: wie geschieht die Enkodierung der Kontingenzen? Welche Areale sind aktiv? Sind beide zu analysierenden SPN auf die gleichen zugrunde liegenden neuronalen Mechanismen zurück zu führen, auch wenn ein Intervall (SPN1) möglicherweise durch den anhaltenden visuellen Stimulus beeinflusst wird, das andere (SPN2) hingegen nicht? Oder sind SPN1 und SPN2 zwei individuelle Potenziale mit unterschiedlichen Topographien aufgrund von unterschiedlichen neuronalen Generatoren?

Aufgrund des aversiven Charakters des Paradigmas bietet sich zusätzlich die Möglichkeit, denkbare affektive Prozesse zu erfassen: Welche Rolle spielt der affektive Zustand einer Person? Als ein Korrelat affektiver Antizipation des aversiven Reizes, also im Falle einer anhaltenden Aktivierung des anterioren Cingulums (Böcker et al., 2001; Baas, Kenemans et al., 2002) sollte die SPN ein frontales Maximum um Fz aufweisen. Ein eher zentrales Maximum um den Vertex oder eine etwas weiter posterior-parietale Aktivierung wird erwartet, wenn es sich eher um kognitive Prozesse (z.B. sensorische Antizipation oder Zeiteinschätzung) handeln würde. Diese Aktivierung könnte das supplementär motorische Areal sowie den somatosensorischen parietalen Kortex beinhalten, deren Aktivierung sich um die Region des Vertex aufsummieren (Ruchkin et al., 1986; Waschulewski-Floruss, Miltner et al., 1994; Brunia und van Boxtel, 2004).

Durch den Vergleich der Befunde zu den gesunden Kontrollen mit den Daten der depressiven Patienten soll festgestellt werden, ob eine veränderte Aktivierung (z.B. Unteraktivierung oder eine kürzere Aktivierung bestimmter Areale) bei depressiven Patienten vorhanden ist (siehe Abschnitt 6.1.4, Hypothese 5 für weitere Details).

EMPIRIE



## **5 Entwicklung und Überprüfung eines Paradigmas zur Erfassung von Lernprozessen**

Ziel dieser Studie war es, ein Paradigma zu entwerfen, mit dessen Hilfe man das Erkennen von Zusammenhängen zwischen Stimuli abbilden kann. Durch das Aufzeichnen des langsamen Hirnpotenzials (SPN) während der Akquisitionsphase soll gezeigt werden, dass die Probanden auf ein mit einem aversiven elektrischen Reiz verbundenes Symbol anders reagieren als auf ein Symbol, das nicht mit dem aversiven Reiz assoziiert wird. Dieses kognitive Maß des langsamen Hirnpotenzials zeigt folglich mögliche, durch die Konditionierung beeinflusste hirnpfysiologische Aktivierungsprozesse auf. Ein weiteres kognitives Maß stellen Ratings der Untersuchungsteilnehmer dar: die Probanden werden während der Akquisitionsphase um Einschätzungen des zeitlichen Zusammenhanges (=Kontingenzeinschätzungen) bezüglich der beiden Symbole und des aversiven Reizes gebeten.

### **5.1 Methode**

#### **5.1.1 Stichprobenbeschreibung**

Die Untersuchung wurde im Rahmen des Sonderforschungsbereichs 636 der DFG-Studie „Lernen, Gedächtnis und Plastizität des Gehirns: Implikationen für die Psychopathologie“ an der Psychiatrischen Universitätsklinik Heidelberg durchgeführt. Sie wurde vom lokalen Ethikrat geprüft, jeder Teilnehmer unterschrieb im Vorfeld eine Einverständniserklärung (Declaration of Helsinki, 1991).

Die Stichprobe zur Entwicklung und Überprüfung des Modells bestand aus 19 gesunden Kontrollpersonen (13 weiblich) zwischen 20 und 57 Jahren (Durchschnittsalter 33 +/- 13 Jahre). In dieser ersten Studie wurde noch nicht auf eine gleichmäßige Geschlechterverteilung geachtet, da das Hauptaugenmerk auf der folgenden Fragestellung lag:

**Eignet sich das Paradigma zur Untersuchung von Kontingenzlernen, und wenn ja, in welchen Hirnregionen ist dieses Kontingenzlernen lokalisierbar?**

Obwohl im entwickelten Paradigma keine motorische Komponente vorhanden war, deren Lokalisation durch Unterschiede in der Händigkeit variieren kann, wurden nur

Rechtshänder in die Studie eingeschlossen. Dies wurde abgesichert durch das Edinburgh Handedness Inventory (Oldfield 1971). Ausschlusskriterien waren die Diagnose einer psychischen Störung nach DSM-IV (dt. Saß et al., 1996) sowie kardiovaskuläre Erkrankungen, ein abnormales EEG, eine Schwangerschaft sowie eine organische Hirnstörung. Einige der Probanden (n=12) bildeten auch einen Teil der Kontrollgruppe der Studie 2 (siehe Abschnitt 7), in der Gedächtnisdefizite bei depressiven Patienten untersucht wurden.

### **5.1.2 Untersuchungsinstrumente**

Die Rekrutierung der gesunden Kontrollpersonen geschah über Aushänge und Bekanntmachungen in verschiedenen Email-Verteilern. Dass ausschließlich psychisch gesunde Kontrollpersonen in die Studie aufgenommen wurden, wurde mittels Strukturiertem Klinischen Interview für DSM-IV Achse I (Wittchen et al., 1997) und Achse II (Fydrich et al., 1997) abgesichert.

#### **5.1.2.1 *Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV Achse I (SKID-I)***

Das SKID-I ist ein Fremdbeurteilungsverfahren zur Diagnostik ausgewählter Achse-I-Störungen entsprechend der diagnostischen Kriterien des DSM-IV (dt. Saß et al., 1996). Nachdem sich der Interviewer anhand eines Explorationsleitfadens einen kurzen Überblick über bisherige Probleme und den psychosozialen Funktionsstand verschafft hat, folgen zwölf Screening-Fragen zu verschiedenen Störungsbereichen.

Mit Ausnahme der somatoformen Störungen und der Anpassungsstörungen wurden für das SKID-I für alle Diagnosekategorien gute Reliabilitätswerte (Kappa-Koeffizient  $\kappa \geq .61$ ) festgestellt (Hippin, 2001).

Studien zur Validität des SKID-I liegen nur für einige Teilbereiche vor. Den Autoren zufolge ermöglicht das SKID-I eine „relativ schnelle und valide Diagnosestellung nach dem DSM-IV“ (Wittchen, 1997).

#### **5.1.2.2 *Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV Achse II (SKID-II)***

Das SKID II (Fydrich, 1997) ist ein zweistufiges Verfahren, das aus einem Fragebogen besteht, der von den Probanden ausgefüllt wird und das dann durch ein Interview ergänzt wird, wenn der Fragebogenscore einen bestimmten Cut-Off-Wert in Bezug auf Kriterien einer oder mehrerer Persönlichkeitsstörungen übersteigt. Hinsichtlich der Reliabilität werden für die kombinierte Anwendung von strukturiertem Interview und Fragebogen  $\kappa$ -Werte zwischen 0.41 (Cluster A) und 0.73 (Cluster C) angegeben

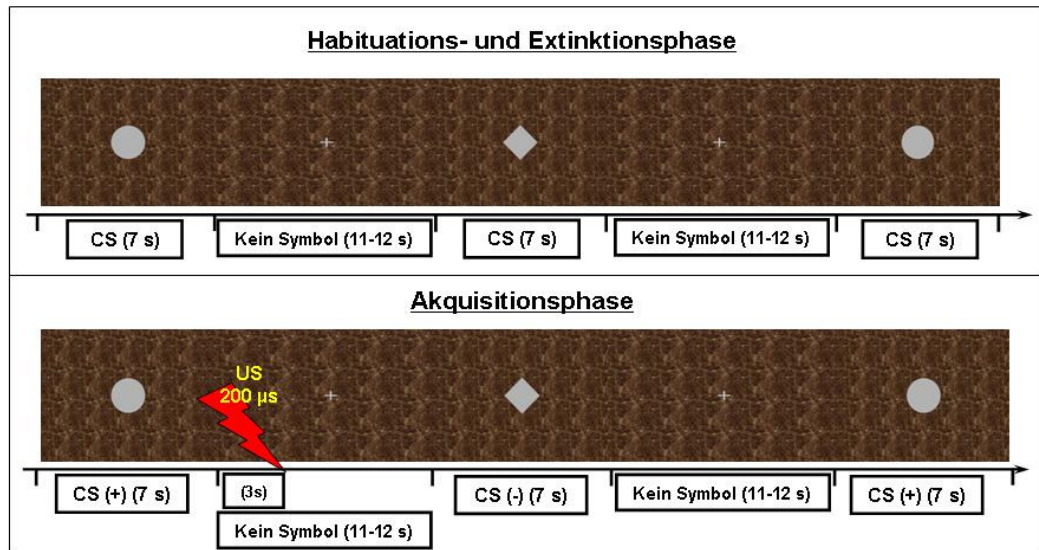
(Schmitz, 1996). Für die isolierte Anwendung des Fragebogens liegen keine entsprechenden Daten vor.

### **5.1.3 Studiendesign und Untersuchungsdurchführung**

Am ersten Termin wurde das ausführliche Interview zu psychischen Störungen (SKID Achse I und Achse II) durchgeführt. Dann wurde ein Termin für die Untersuchung im EEG-Labor vereinbart, das Procedere wird im Folgenden erläutert.

Bei diesem Termin wurden die Teilnehmer gebeten, vor einem Computerbildschirm Platz zu nehmen. Der Abstand Auge - Bildschirm betrug 72 cm, um einen Sehwinkel von 4° zu erhalten. Symbole mit einem Durchmesser von 5 cm, die in der Bildschirmmitte dargeboten wurden, dienten als CS. Sobald ein Symbol erlosch, wurde ein Fixationskreuz gezeigt, um Augenbewegungen zu vermeiden. Bei einem Spurenkonditionierungsdesign ist es sehr wichtig, das Auftreten von Nachbildern auszuschließen. Wenn das Abbild des Symbols nach dessen Erlöschen sichtbar bleibt, ist das Behalten der Information nicht nötig und es besteht das Risiko, dass es nicht zur Ausbildung einer Gedächtnisspur kommt. Da negative Nachbilder durch Rezeptorbleichung entstehen, wurde die Luminanz möglichst gering gehalten (Symbol 10 cd/m<sup>2</sup>, Hintergrund 5 cd/m<sup>2</sup>) und ein schwacher Hell-Dunkel-Kontrast zwischen den Symbolen (grau) und dem Hintergrund (braun) gewählt. Des Weiteren sollte ein Hintergrund mit Textur mögliche Nachbilder der Symbolgrenzen vermeiden. Verschiedene Testpersonen bestätigten im Vorfeld der eigentlichen Untersuchung, dass keine Nachbilder vorhanden waren.

Die Symbole wurden in einer pseudorandomisierten Sequenz dargeboten (nicht mehr als 4 identische Symbole hintereinander). Die Form der Symbole wurde variiert, damit die Möglichkeit ausgeschlossen wurde, dass ein Symbol einfacher zu behalten war bzw. einen stärkeren Eindruck hinterließ als ein anderes: drei unterschiedliche Symbole dienten als CS+ (ein Kreis, ein Kreuz und ein Stern) drei verschiedene Formen als CS- (eine Raute, ein Sechseck sowie ein Dreieck).



**Abbildung 5.1. Design des in der vorliegenden Untersuchung eingesetzten Spurenkonditionierungs-Paradigmas, eine von drei Versionen (Kreis für CS+, Raute für CS-)**

Ein 200 µs andauernder, unangenehmer aber nicht schmerzvoller aversiver elektrischer Reiz diente als US. Er wurde mittels Nervenstimulationsgerät (Twister, Fa. Langer, Waldkirch) in 50% der CS+ Darbietungen (im Folgenden *trials* genannt) durch Ag/AgCl – Elektroden am Mittelfinger der dominanten (rechten) Hand appliziert. Die Kalibrierung des Stimulus wurde folgendermaßen vorgenommen: Jede Kalibrierung begann bei einem Wert von 5 mA. Die Intensität des Stimulus wurde dann in Schritten von 2 mA erhöht, bis der Proband angab, dass der Stimulus nun unangenehm, aber nicht schmerzhaft sei. Danach schätzten sie ihren aktuellen Eindruck auf einer Ratingskala (11 Stufen) von 0 „nicht unangenehm“ bis 10 „sehr unangenehm“ ein. Dieses Procedere wurde dreimal wiederholt. Während der letzten Kalibrierung wurde die Intensität des Stimulus nur in Schritten von 1 mA erhöht. Wir erwarteten, dass diese Vorgehensweise zu einer sukzessiven Erhöhung der Intensität des Stimulus führen würde, da wir erwarteten, dass die Probanden habituieren würden, aber dies war nicht der Fall. Die Ratings der meisten Probanden veränderten sich von der ersten bis zur dritten Kalibrierungsphase nicht in ihrer mA-Intensität. Der letzte Wert aus dem letzten Rating wurde schließlich als Intensität des aversiven Stimulus übernommen. Der Mittelwert dieser zuletzt gerateten Wertes lag bei 7.5 (+/- 1.3), was darauf hinweist, dass die Teilnehmer den Reiz als unangenehm einschätzten.

Das Experiment bestand aus zwei Phasen: in einer Phase wurden die Probanden angewiesen, die Symbole zu betrachten. Sie wurden darauf hingewiesen, dass bisweilen ein aversiver elektrischer Reiz auftritt. In einer zweiten Phase sollten die Teilnehmer Fragen zum Experiment beantworten. Diese bezog sich auf den Zusammenhang (Kontingenzeinschätzung) zwischen den beiden dargebotenen Symbolen (CS+ und CS-) und dem elektrischen Stimulus und lauteten: „Wie wahrscheinlich folgt der aversive elektrische Reiz dem [CS+, z.B. Kreis]?“ und „Wie wahrscheinlich folgt der aversive elektrische Reiz dem [CS-, z.B. Raute]?“ Die Wahrscheinlichkeit sollte dann von den Versuchsteilnehmern auf einer 21stufigen Skala (0 = nicht wahrscheinlich, 21 = sehr wahrscheinlich) eingeschätzt werden.

Während einer kurzen Habituationsphase wurden die beiden unterschiedlichen Symbole jeweils acht Mal präsentiert (Stimulusdauer: 7s), damit die Probanden sich an Farbe und Form der Stimuli gewöhnten. Die Intervalle zwischen dem Erlöschen des einen und dem Erscheinen des darauf folgenden Symbols (Inter-Trial-Intervall, ITI) variierten zwischen 11 und 12 Sekunden, um exakte Zeiteinschätzungen, wann eine neue Stimulusdarbietung beginnt, zu unterbinden. Dies ist wichtig, damit die Probanden nicht antizipieren konnten, wann die Darbietung eines neuen Symbols beginnt. So konnte jeweils vor dem Erscheinen des Symbols eine nicht kontaminierte Nulllinie (*baseline*) gemessen werden, gegen die dann die Reaktionen auf verschiedene Ereignisse während des Paradigmas gerechnet werden konnten.

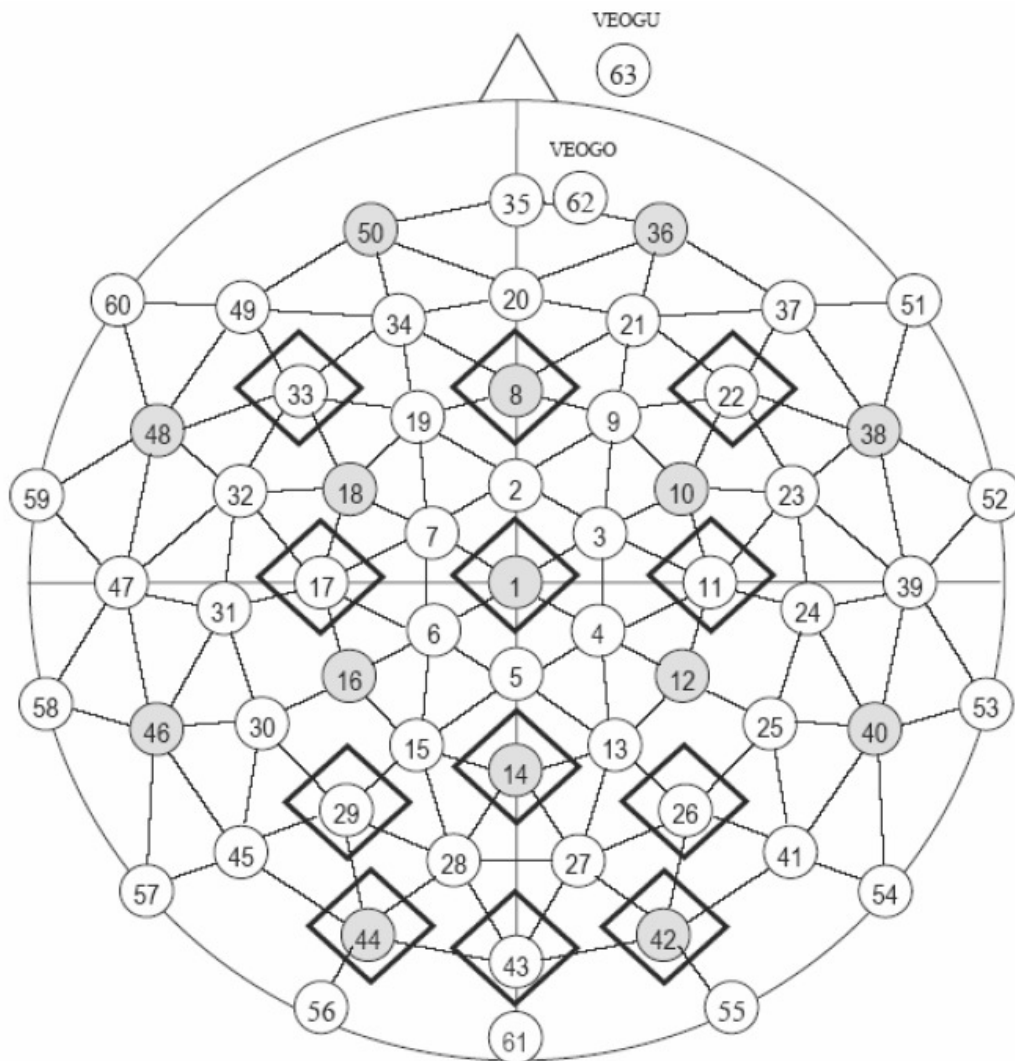
In der für die vorliegende Untersuchung relevanten Akquisitionsphase wurde ein Symbol (CS+) in 50% der Fälle mit dem US gepaart. Der US erschien 3 s nach offset des CS+ (*trace* Intervall). Das andere Symbol (CS-) wurde nie mit dem US gepaart. Die Akquisitionsphase wurde in drei Blöcke à 32 trials unterteilt (jeweils 16 CS-, 8 CS+ gepaart, 8 CS+ ungepaart). Nach jedem der Blöcke wurden die Teilnehmer gebeten, auf der oben erwähnten Skala die Auftretenswahrscheinlichkeit des US nach CS+ sowie nach CS- einzuschätzen (dreimalige Kontingenzeinschätzung).

Darauf folgte eine Extinktionsphase ohne Darbietung des US (inhaltlich analog zu der Habituationsphase), um einen wichtigen ethischen Gesichtspunkt der Konditionierung zu berücksichtigen: die vorher gelernte Verbindung von CS+ und US wird gelöscht, die konditionierte Reaktion verringert ihre Intensität während der Proband lernt, dass zwischen CS+ und US kein Zusammenhang mehr besteht.

#### **5.1.4 Aufzeichnung der EEG – Daten**

Mittels Quickamp Amplifier (BrainProducts, München, Deutschland) wurde ein kontinuierliches DC EEG über 64 Elektrodenpositionen aufgenommen. Die gesinterten Silber/Silberchloridelektroden waren mit abgeschirmten Kabeln an einer äquidistanten Kappe (Easycap, FMS, München, Deutschland) angebracht. Die Datenaufzeichnung geschah mit einer Aufzeichnungsrate von 1000 Hz online gegen die gemittelte Referenz aller Elektroden. Hierbei wurde die Impedanz bei allen Elektroden unter 5 kOhm gehalten. Anhand von Elektroden, die an den externalen Canthi beider Augen sowie dem inferioren und superioren Bereich des rechten Augenbereichs angebracht wurde das horizontale und vertikale Elektroofokulogramm registriert (HEOG/VEOG).

Abbildung 5.2 zeigt die Elektrodenpositionen der äquidistanten Kappe, die in der vorliegenden Untersuchung verwendet wurde.



**Abbildung 5.2.** Elektrodenposition auf der EEG Haube „Easy Cap“, Ansicht von oben (Abbildung zur Verfügung gestellt von Falk Minow Systems). Die statistisch analysierten Elektroden sind mit Rauten umrandet. Neben den Mittelelektroden frontal (8), zentral (1) zentroparietal (14) und okzipital (43) wurde jeweils ein bilaterales Elektrodenpaar aus den entsprechenden Skalpreionen ausgewählt: frontal 33/22; zentral 17/11; zentroparietal 29/26; okzipital, 44/42.

### 5.1.5 Hypothesen

Die konkreten Hypothesen in Bezug auf die erste Studie mit gesunden Kontrollpersonen lauten:

Hypothese 1, Kontingenzzratings: Der Unterschied zwischen CS+ und CS- bzw. der Zusammenhang von CS+ und US wird „deklarativ“ gelernt: Für die CS+ Bedingung geben die Kontrollpersonen eine signifikant höhere Kontingenz mit dem US an als für die CS- Bedingung.

Hypothese 2, SPN-Aktivierung: In der CS+ Bedingung sollte ein US erwartet werden, in der CS- Bedingung hingegen nicht: Daher findet sich eine SPN (SPN1: vor CS offset, SPN2: nach CS offset, vor US onset) nur in der CS+ Bedingung. Voraussetzung hierfür ist allerdings, dass der Zusammenhang zwischen CS+ und US von den Probanden gelernt wurde (Ergebnisse Hypothese 1, Kontingenzzratings). In der CS- Bedingung wird kein US erwartet, und somit soll auch keine SPN feststellbar sein.

Hypothese 3, Lernkurve: Durch die Unterteilung der Akquisitionsphase in drei Blöcke soll eine Lernkurve sichtbar gemacht werden: im ersten Block ist die CS-US-Kontingenz (gemessen durch die SPN-Amplituden) in Bezug auf die CS+ Bedingung nur schwach, in den folgenden Blöcken zunehmend stärker ausgeprägt.

Hypothese 4, Topographie und Funktion der SPN / Unterschiede zwischen den beiden SPN

Gemäß der bisherigen Befunde zur SPN aus der Literatur (vgl. Abschnitt 4.2) kann die SPN zum einen das Korrelat affektiver Antizipation darstellen, was mit einer Aktivierung frontaler Elektroden einhergehen würde (Fz-Aktivierung, anteriores Cingulum). Alternativ könnte die SPN auch eine (kognitive) Situationsbewertung sowie die sensorische Antizipation und Zeiteinschätzung anzeigen, was die Aktivierung zentraler und parietaler Areale zur Folge hätte (Cz-, Pz- Aktivierung, posterior-parietales Areal und supplementär motorisches Areal). Aufgrund des gewählten Designs wäre es möglich, dass die erste SPN sich in ihrer Funktion (und dadurch auch in ihrer Topographie) von der zweiten SPN unterscheidet:

Ein Unterschied könnte sich beziehen auf den Effekt der An- und Abwesenheit des visuellen Stimulus: Im ersten Intervall, das zwischen CS onset und CS offset gemessen wird, ist der jeweilige visuelle Stimulus (CS+, CS-) präsent, im zweiten Intervall, das zwischen CS offset und US onset gemessen wird, ist kein visueller Stimulus mehr vorhanden, die „Lücke“ zwischen CS offset und US onset muss mittels kognitiver Prozesse überbrückt werden. Die kortikalen Mechanismen der Kontingenzerstellung und US-Erwartung könnten sich, analog zu Unterschieden im verzögerten Konditionieren und in der Spurenkonditionierung, im ersten SPN – Intervall anders darstellen als im zweiten SPN – Intervall.

Ein weiterer Unterschied könnte den unterschiedlichen affektiven Zustand des Probanden betreffen: während des ersten SPN – Intervalls (SPN1) könnte ein Gefühl der Sicherheit vorherrschen, da die Probanden lernen, dass der aversive Reiz nicht eintritt, solange der visuelle Stimulus andauert. Im zweiten SPN – Intervall (SPN2) ist



der visuelle Stimulus nicht mehr vorhanden und der affektive Zustand des Probanden könnte in Unsicherheit übergehen. Wie bereits aus Hypothese 2 hervor geht, sollen diese Annahmen nur für die CS+ Bedingung gelten, da nur dort eine SPN vorhanden ist, vorausgesetzt, die Verbindung zwischen CS+ und US wurde gelernt.

Die Hypothese zur Topographie und Funktion der SPN lautet wie folgt: Aufgrund der notwendigen kognitiven Evaluationsprozesse im *trace* – Paradigmas (Überbrückung der Lücke zwischen CS und US) werden in beiden Intervallen, trotz der oben geschilderten, möglichen Unterschiede, eher kognitive als affektive Antizipations- und Bewertungsvorgänge erwartet. Daher sollte sich, bis auf die Aktivierung in okzipitalen Bereichen aufgrund des visuellen Stimulus im ersten SPN-Intervall, die Aktivierung auf zentroparietale Regionen beschränken.

### **5.1.6 Statistische Verfahren**

Die Komplexität der Untersuchung und die Tatsache, dass der Zusammenhang einer oder mehrerer abhängiger Variablen auf eine oder mehrere unabhängige Variablen untersucht werden soll, erfordert den Einsatz uni- und multivariater Auswertungsmethoden. Bei Analysen mit Messwiederholung wurde eine Greenhouse-Geisser-Korrektur vorgenommen. Wenn für die Interpretation von Haupteffekten und Interaktionseffekten Post-hoc-Analysen wichtig waren, wurden sie mit dem Newman Keuls Test durchgeführt.

Als interessierende abhängige Größen gingen, je nach Hypothese, die Variablen Kontingenzeinschätzung und SPN (SPN1, SPN2) ein. Unabhängige Variablen im Sinne von Inter- und Intragruppenfaktoren bei uni- und multivariaten Varianzanalysen waren, je nach Fragestellung, die Faktoren Areal (frontal, zentral, parietal, okzipital), Hemisphäre (links, rechts) und Block (Blöcke 1-3 der Akquisition).

Für alle durchgeführten Analysen wurde das Signifikanzniveau a priori auf eine Irrtumswahrscheinlichkeit von  $p=0.05$  gesetzt. Ein statistischer Trend wurde auf  $p=0.10$  festgelegt.

Die Datenaufbereitung wurde mittels Brain Vision Analyzer (Brain Vision Analyzer, Brain Products, München, Deutschland), die statistischen Auswertungen mit Hilfe der Version 7.1 des Statistikprogrammes Statistica durchgeführt (Statsoft, Tulsa, USA, 1984-2005). Um das Aktivierungsmuster an den oben erwähnten Elektrodenpositionen qualitativ darzustellen, wurden außerdem für die angegebenen SPN-Intervalle nach der Methode von Perrin et al. (1989) Isopoteziallinienkarten (*spherical spline Interpolation*) erstellt.

### **5.1.6.1 Analyse und Auswertung der Kontingenzzratings (Hypothese 1)**

Hypothese 1, Kontingenzzratings: Der Einfluss der beiden Untersuchungsbedingungen (CS+ und CS-) auf die Kontingenzeinschätzungen (Skala von 1 (Zusammenhang nicht wahrscheinlich) bis 21 (Zusammenhang sehr wahrscheinlich)) im Verlauf der Akquisition (Blöcke 1 bis 3) wurde mittels zweifaktorieller Varianzanalyse mit Messwiederholung durchgeführt (Bedingung (CS+/CS-) x Block (Blöcke 1, 2 und 3)). Eine Greenhouse – Geisser – Korrektur wurde vorgenommen.

### **5.1.6.2 Analyse und Auswertung der EEG-Daten (Hypothesen 2-4)**

Das EEG-Signal wurde unterteilt in Abschnitte von 16.5 s (1 s vor CS onset (*baseline*) bis 5.5 s nach dem Auftreten des US bzw. bis 15.5 s nach onset des CS, je nach Bedingung) und digital gefiltert (30 Hz high cut-off). Mittels linearer Regression (Brain Vision Analyzer, Brain Products, München, Deutschland) wurde das Signal anschließend bezüglich eventueller DC – Drifts korrigiert. Augenbewegungen und Blinzeln wurden mittels des Algorithmus von Gratton, Coles et al. (1983) eliminiert. Artefakte wurden durch visuelle Inspektion bearbeitet oder auch automatisch eliminiert, wenn ihre Amplitude 150  $\mu$ V überschritt.

Die visuelle Inspektion zeigte, dass der US nur selten Artefakte auslöste. In der CS+ Bedingung standen zur Datenanalyse im Durchschnitt 40.3 (+/- 6.1) von möglichen 48 *trials* zur Verfügung, in der CS- Bedingung ergab sich ein Durchschnitt von 42.2 (+/- 4.4).

Bei der SPN hängen Länge und zeitliches Auftreten ab von der Länge des Interstimulus-Intervalls zwischen S1 und S2; Zeiträume zwischen 2000 ms und 200 ms vor S2 onset werden in der CNV-Literatur angegeben (Derambure et al., 1997; Hermann et al., 2000). In Anlehnung an diese Zeiten wurde für die Analyse der SPN der vorliegenden Studie das 1500 ms – Intervall vor CS offset (5500 ms bis 7000 ms, CS präsent, SPN1) sowie das 1500 ms – Intervall vor dem Auftreten des US (8500 ms bis 10000 ms, CS nicht präsent, SPN2) ausgewählt. Hierbei wurde die Aktivierung berechnet als die gemittelte Potentialamplitude während jeder der beiden 1500 ms – Intervalle.

### Hypothese 2: Unterschiede zwischen CS+ und CS- Bedingung hinsichtlich der Entwicklung einer SPN

Die Aktivierung des anterioren Cingulums (ACC) ebenso wie die Aktivierung des supplementären motorischen Areals (SMA) oder weiter posterior lokalisierten Arealen lässt sich durch die Vertexelektrode Cz abbilden. Dadurch wird zwar nicht das Amplitudenmaximum erfasst, eine vorhandene Aktivierung in den eben beschriebenen

Arealen ist jedoch auch an Cz zu sehen. Die Aktivität an Cz während beider SPN-Intervalle soll nur in der CS+ Bedingung vorliegen.

#### Hypothese 3: Lernkurve bzgl. SPN:

Durch die Unterteilung der Akquisitionsphase in drei Blöcke soll der Verlauf des Kontingenzlernens erfasst werden. Die Sicherheit über den Zusammenhang zwischen CS+ und US sollte mit der Zeit steigen. Für die Präsenz einer Lernkurve sind gerade die Haupt- und Interaktionseffekte bzgl. des Faktors Block von Bedeutung; die Ergebnisanalyse wird somit auf die Beschreibung dieser Effekte fokussieren.

#### Hypothese 4: Topographie und Funktion der SPN / Unterschiede zwischen den beiden SPN

Als ein Korrelat der affektiven Antizipation des aversiven Reizes, also im Falle anhaltender Aktivierung des anterioren Cingulums (Böcker et al., 2001; Baas et al., 2002), sollte die SPN ein frontales Maximum um Fz aufweisen. Ein Hinweis auf überwiegend sensorischer Antizipation / Zeiteinschätzung wäre die Aktivierung posterior-parietaler Areale sowie des supplementär motorischen Areals (SMA), deren Aktivierung sich um den Vertex herum aufsummieren könnte (Ruchkin et al., 1986; Waschulewski-Floruss et al., 1994; Brunia und van Boxtel, 2004).

Diese Annahmen sollen nur für die CS+ Bedingung gelten, trotzdem soll die CS-Bedingung als Kontrollbedingung mit in die Analyse einbezogen werden: Beide gewählten SPN-Intervalle der CS+ und CS- Bedingung sollen an allen relevanten Mittelelektroden (Fz, Cz, Pz) gegen Baseline getestet (t-Test, zweiseitig), sowie mit der jeweils anderen Bedingung verglichen werden (paarweiser t-Test, zweiseitig). Die t-Tests werden mittels „Brain Vision Analyzer“ – Software (BrainProducts GmbH, München, Deutschland) durchgeführt. Dieses Programm berechnet t-tests und bildet sie ab mittels Mittelwert und Standardabweichung eines jeden Datenpunktes.

Die okzipitale Region wurde in die Analyse aufgenommen um mögliche Unterschiede darzustellen, die aufgrund der Aktivierung des visuellen Kortexes zustande kommen könnten (SPN1: Positivierung durch das anhaltende visuelle Potenzial, SPN2: keine Aktivierung, da CS offset).

Um Hemisphärenunterschiede bzw. Aktivierungstendenzen links oder rechts der Mittellinie abbilden zu können, werden zusätzlich zu den Mittellinienelektroden Fz, Cz,

Pz und Oz die Elektroden F5<sup>5</sup>, F6'; C3, C4, P3', P4', O1' und O2' in die Analyse mit einbezogen.

## 5.2 Ergebnisse

Da der Schwerpunkt der vorliegenden Studie auf dem Erlernen des Zusammenhanges von CS+ und US liegt und dies in der Phase der Akquisition geschieht, werden im Folgenden die Ergebnisse der Analyse dieser Phase dargestellt.

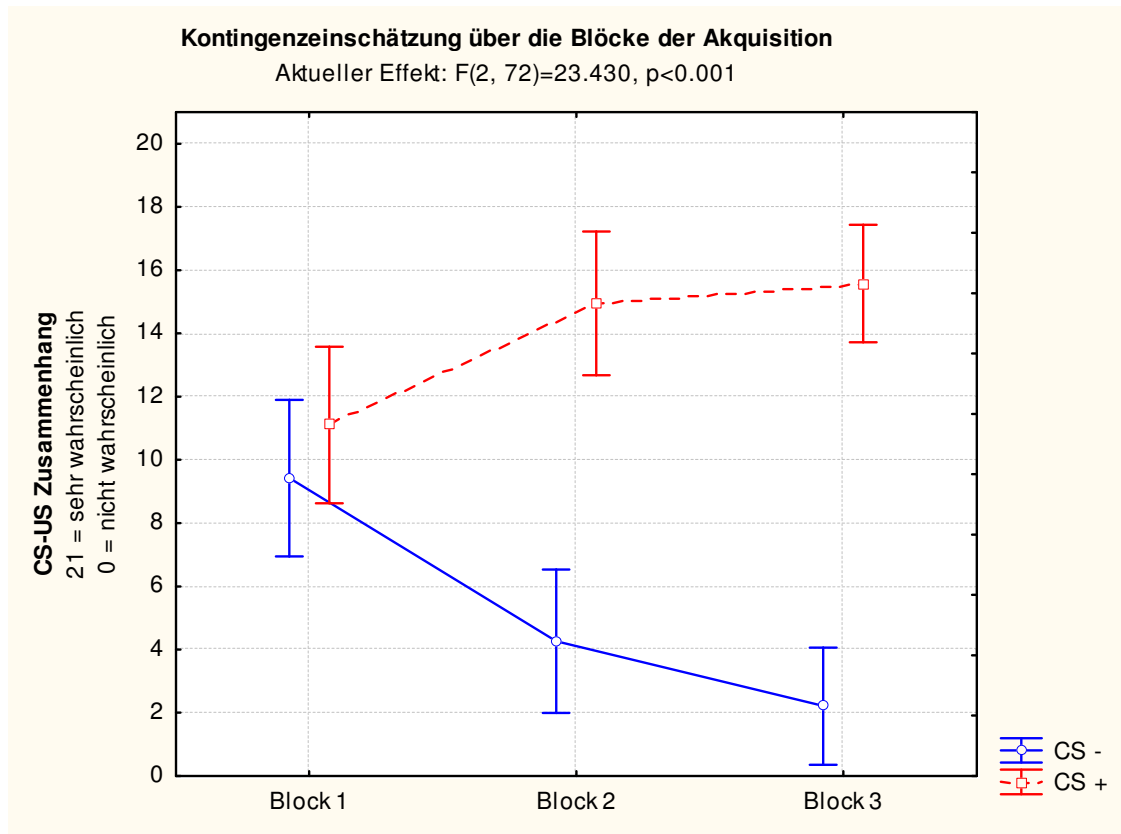
### 5.2.1 Kontingenzzratings (Hypothese 1)

**Hauptergebnis: Die Untersuchungsteilnehmer lernten den korrekten CS – US – Zusammenhang.**

Die zweifaktorielle ANOVA mit Meßwiederholung ergab einen signifikanten Haupteffekt für den Intragruppenfaktor Bedingung ( $F(1,36)=55.7$ ;  $p<0.0001$ ), zudem fand sich ein signifikanter Interaktionseffekt Bedingung x Block ( $F(2,72)=23.4$ ;  $\epsilon=0.73$ ;  $p<0.0001$ ): Newman-Keuls post hoc Tests ergaben, dass nach dem ersten Block noch kein Unterschied in der Kontingenzeinschätzung zwischen der CS+ und der CS- Bedingung hinsichtlich des US bestand; nach dem zweiten von drei Blöcken der Akquisition wurde der Unterschied zwischen den Bedingungen dann signifikant (CS+ Block 1 vs. CS- Block 1:  $p=0.40$ ; CS+ Block 2 vs. CS- Block 2:  $p=0.0002$ ). Dieser Unterschied blieb auch im dritten Block der Akquisition bestehen (CS+ Block 3 vs. CS- Block 3:  $p=0.0001$ ).

---

<sup>5</sup> Apostrophe an den Elektroden bedeuten, dass die gewählte äquidistante Ableitungshaube an diesen Stellen gegenüber dem internationalen 10/20 – System leicht abweicht.



**Abbildung 5.3. Subjektive Einschätzung der Kontingenzen zwischen CS+ / CS- und dem aversiven Stimulus über die drei Blöcke der Akquisition (höhere Werte weisen auf eine höhere Auftretenswahrscheinlichkeit des US nach dem jeweiligen Stimulus hin). Vertikale Balken: 95% Konfidenzintervalle.**

## 5.2.2 EEG – Daten (Hypothesen 2-4)

Im Folgenden werden die Ergebnisse zu den Hypothesen, die mit der Analyse der EEG-Daten einhergehen, vorgestellt.

### 5.2.2.1 SPN-Aktivierung (Hypothese 2)

**Hauptergebnis: Die SPN-Aktivität erwies sich in der CS+ Bedingung als signifikant ausgeprägter, die beiden SPN-Intervalle unterschieden sich nicht in ihrer Ausprägung an Cz.**

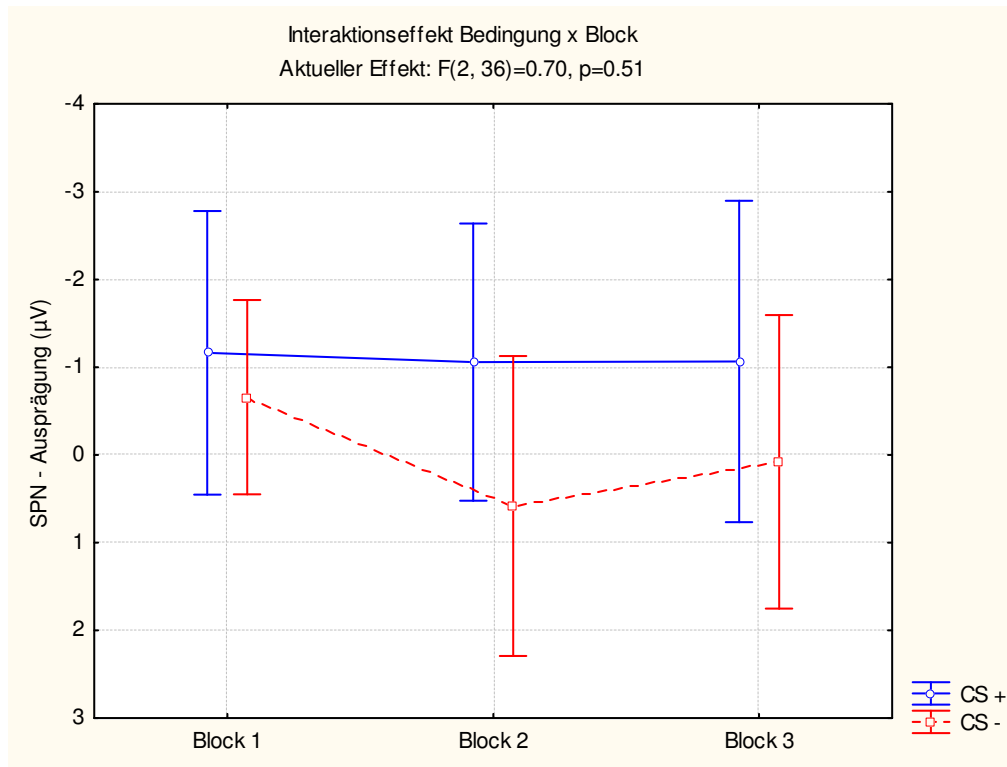
Um die Hypothese zu prüfen, dass nur in der CS+ Bedingung SPN-Aktivierung vorliegt, in der CS- Bedingung jedoch nicht, wurde für die SPN-Aktivität, gemessen an der Mittelelektrode Cz, eine multivariate Varianzanalyse mit Messwiederholung mit den beiden abhängigen Variablen SPN (Intervalle SPN1 und SPN2) und dem Intragruppenfaktor Bedingung (CS+ und CS-) berechnet. Es ergab sich neben einem signifikanten Haupteffekt für den Faktor Bedingung ( $F(1,36)=5.8; p=0.02$ ) kein weiterer signifikanter Haupt- oder Interaktionseffekt; weder für die beiden abhängigen Variablen

SPN ( $F(1,36)=0.2$ ;  $p=0.64$ ) noch für die Interaktion Bedingung x SPN ( $F(1,36)=0.3$ ;  $p=0.59$ ).

### 5.2.2.2 *Lernkurve (Hypothese 3)*

**Hauptergebnis: Die Existenz einer Lernkurve ist statistisch nicht zu belegen.**

Es sollte durch die Unterteilung der Akquisitionsphase in drei Blöcke eine Lernkurve sichtbar gemacht werden, in der im ersten Block die CS-US-Kontingenz nur schwach, in den folgenden beiden Blöcken dann stärker ausgeprägt ist. Um die Lernakquisition zu erfassen, wurde für die abhängigen Variablen SPN-Intervall (SPN1, SPN2) deren Amplitude an der Mittelelektrode Cz gemessen (Gründe siehe Hypothese 2), eine multivariate Varianzanalyse mit den Intragruppenfaktoren Bedingung (CS+ und CS-) und Block (Blöcke 1-3 der Akquisition) berechnet. Es ergab sich ein signifikanter Haupteffekt für den Faktor „Bedingung“ ( $F(1,18)=8.0$ ;  $p=0.01$ ): in der CS+ Bedingung war signifikant mehr Aktivierung zu verzeichnen als in der CS- Bedingung. In Bezug auf den Vergleich der beiden abhängigen Variablen (SPN1, SPN2) ergaben sich keinerlei Effekte, die beiden Intervalle unterschieden sich nicht. Kein weiterer signifikanter Haupteffekt (z.B. Faktor Block ( $F(2,36)=0.8$ ;  $p=0.45$ )) war feststellbar. Abb. 5.4 zeigt den Verlauf der beiden Bedingungen über die Blöcke der Akquisition, interessant an der Abbildung ist, dass im ersten Block auch in der CS- Bedingung Negativierung zu verzeichnen ist, die dann in Block 2 und 3 nicht mehr so deutlich vorhanden zu sein scheint. Die Interaktion (Block x Bedingung) wird allerdings nicht signifikant ( $F(2,36)=6.1$ ;  $p=0.51$ ).



**Abbildung 5.4.** Verlauf der SPN – Amplituden (SPN1 und SPN2 zusammengefasst) über die drei Blöcke der Akquisitionsphase. Bereits im ersten Block (16 trials) war in der CS+ Bedingung (blaue Linie) eine ausgeprägte Negativierung vorhanden. Diese blieb über den Verlauf der Akquisition bestehen. Die Negativierung für CS- ging zurück. Der Unterschied zwischen CS+ und CS- erreichte aber in keiner Phase Signifikanzniveau. Vertikale Balken: 95% Konfidenzintervalle.

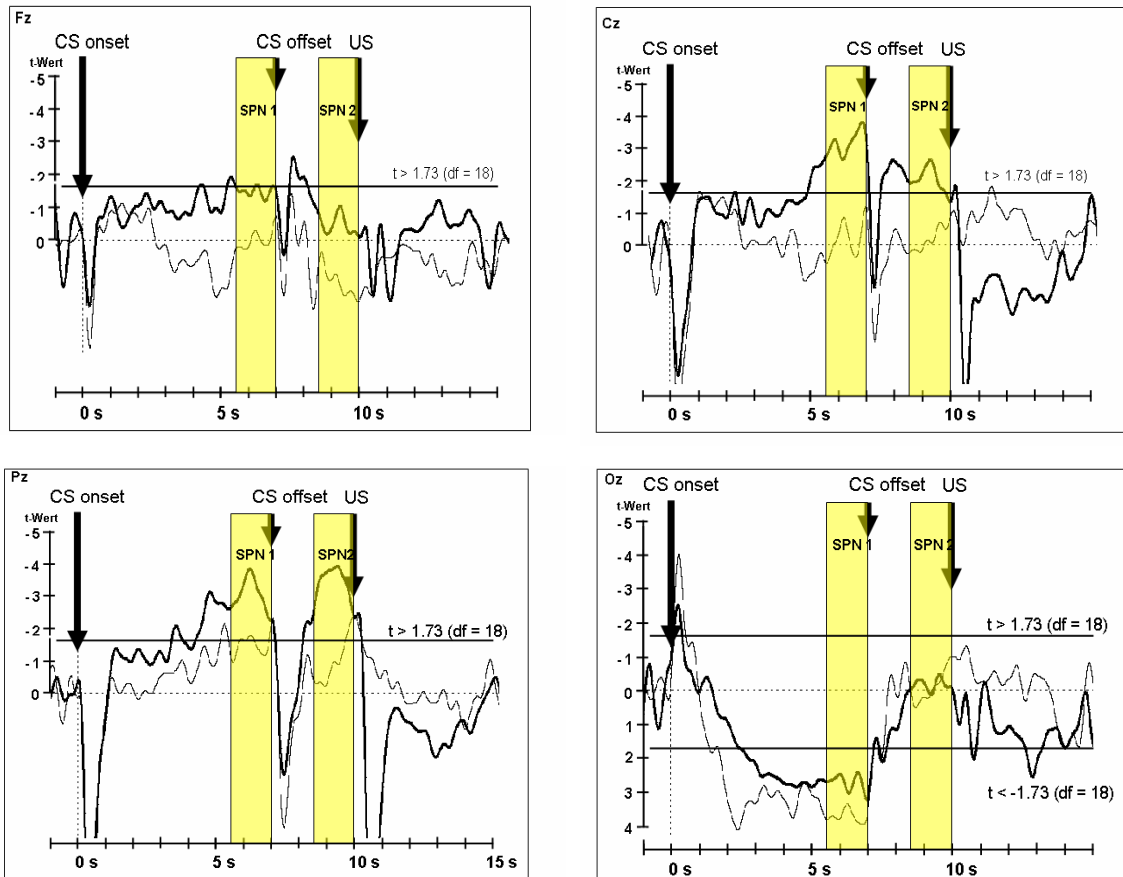
### 5.2.2.3 Analyse von Funktion und Topographie der SPN (Hypothese 4)

**Hauptergebnis:** SPN-Aktivierung vor allem in zentroparietalen Regionen vorhanden, SPN1 und SPN2 unterscheiden sich nicht hinsichtlich der Topographie.

Im Folgenden werden die beiden Hypothesen zu Funktion und Topographie der SPN-Intervalle behandelt. Bei affektiver Antizipation des US wird eine frontale Aktivierung erwartet, bei einer eher kognitiven Situationsbewertung sollte eine zentroparietale Aktivierung festgestellt werden. Die Elektrode Oz wird in die Analyse mit einbezogen, um eventuelle Effekte aufgrund der An- (SPN1) und Abwesenheit (SPN2) des visuellen Stimulus darzustellen. Auch die funktionale und topographische Gleich- oder Ungleichheit der beiden Potenziale (SPN1, SPN2) wird dabei untersucht.

**Einzelelektrodenanalyse an SPN1 und SPN2 bzgl. Fz, Cz, Pz und Oz in beiden Bedingungen**

Abbildung 5.5 zeigt den Verlauf der t-Werte<sup>6</sup> (t-Test gegen Baseline) der beiden untersuchten Bedingungen nach CS onset an vier unterschiedlichen Elektroden (links oben Fz, rechts oben Cz, links unten Pz, rechts unten Oz).



**Abbildung 5.5. Verlauf der t-Werte (t-Test gegen Null) in beiden Bedingungen (CS+, CS-) an Fz (links oben), Cz (rechts oben) Pz (links unten), Oz (rechts unten). Dicke Linie: CS+, dünne Linie: CS-. Bei  $t > 1.73$  wird der t-Wert signifikant (einseitiger Test,  $\alpha = 0.05$ )**

Abbildung 5.6 zeigt, ebenfalls für alle vier untersuchten Elektroden, die statistischen Aktivierungsunterschiede bzgl. CS+ und CS-.

<sup>6</sup> t-Werte-Verlauf unterschied sich nicht signifikant vom Zeitverlauf der  $\mu V$ -Werte



Fz				Cz			
Bedingung		SPN1	SPN2	Bedingung		SPN1	SPN2
CS+	M (sd)	-0.67 (1.83) $\mu$ V	-0.19 (1.62) $\mu$ V	CS+	M (sd)	-1.25 (1.55) $\mu$ V	-1.03 (2.06) $\mu$ V
	t	1.6	0.5		t	3.5	2.1
	p	0.13	0.61		p	0.002**	0.04*
	df	18	18		df	18	18
CS-	M (sd)	0.10 (1.17) $\mu$ V	0.42 (1.13) $\mu$ V	CS-	M (sd)	-0.04 (1.22) $\mu$ V	-0.06 (1.21) $\mu$ V
	t	0.1	1.6		t	0.2	0.2
	p	0.99	0.12		p	0.88	0.83
	df	18	18		df	18	18
CS- vs. CS+	t	1.6	1.7	CS- vs. CS+	t	3.2	2.2
	p	0.13	0.11		p	0.005**	0.04*
	df	18	18		df	18	18
*p < .05 ** p < .01 ***p < .001				*p < .05 ** p < .01 ***p < .001			

Pz				Oz			
Bedingung		SPN1	SPN2	Bedingung		SPN1	SPN2
CS+	M (sd)	-1.22 (1.55) $\mu$ V	-1.28 (1.39) $\mu$ V	CS+	M (sd)	2.06 (3.22) $\mu$ V	-0.08 (1.94) $\mu$ V
	t	3.4	4.0		t	2.8	0.2
	p	0.003**	0.0008***		p	0.01*	0.86
	df	18	18		df	18	18
CS-	M (sd)	-0.45 (1.07) $\mu$ V	-0.39 (1.28) $\mu$ V	CS-	M (sd)	2.01 (0.51) $\mu$ V	-0.07 (1.82) $\mu$ V
	t	1.9	1.3		t	4.0	0.2
	p	0.08	0.20		p	0.0009***	0.86
	df	18	18		df	18	18
CS- vs. CS+	t	1.9	2.2	CS- vs. CS+	t	0.1	0.1
	p	0.08	0.04*		p	0.93	0.99
	df	18	18		df	18	18
*p < .05 ** p < .01 ***p < .001				*p < .05 ** p < .01 ***p < .001			

Abbildung 5.6. Aktivierungsunterschiede in den Bedingungen CS+ und CS- an Fz (links oben), Cz (rechts oben) Pz (links unten), Oz (rechts unten); jeweils t-Tests gegen Null sowie paarweise t-Tests.

Frontale Komponente (Fz):

Abbildung 5.5 (links oben) zeigt, dass eine leichte Negativierung in den SPN-Intervallen der CS+ Bedingung feststellbar ist. Die t-Tests ergaben jedoch, dass diese Negativierung sich nicht signifikant von Null unterschied (Abbildung 5.6 links oben).

Zentroparietale Komponente (Cz, Pz):

Abbildung 5.5 (rechts oben) stellt den Verlauf der beiden Bedingungen (CS+, dicke Linie und CS-, dünne Linie) am Vertex sowie an Pz nach CS onset dar. Die Negativierung (Abbildung 5.6 rechts oben und links unten), die sich in der CS+ Bedingung entwickelte, war sowohl an Cz als auch an Pz signifikant unterschiedlich von Null. Auch im Vergleich mit der ebenfalls in der CS- Bedingung leicht vorhandenen SPN-Aktivierung ergaben sich an Cz signifikante Aktivierungsunterschiede in beiden SPN-Intervallen, an Pz (Abbildung 6.6 unten links)

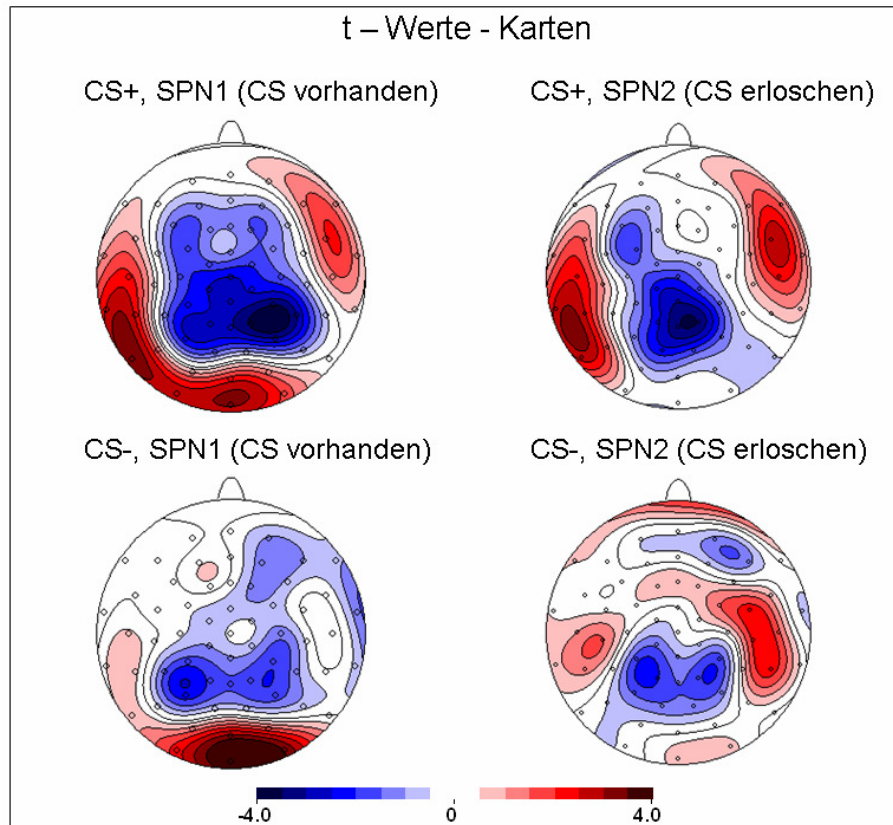
zeigte sich die Signifikanz im direkten Vergleich der beiden Bedingungen nur im zweiten SPN-Intervall (SPN2).

Okzipitale Komponente (Oz):

Abbildung 5.5 (rechts unten) zeigt den Verlauf der beiden Bedingungen an Oz nach CS onset. Nur im ersten SPN-Intervall (SPN1) erschien eine positive Aktivierung, die sich signifikant von Null unterschied (Abbildung 5.6 rechts unten). Im zweiten SPN – Intervall (SPN2) konnte hingegen keine positive Aktivierung festgestellt werden. An Oz zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden analysierten Bedingungen (CS+ und CS-).

**Qualitative Analyse der SPN-Topographie mittels Isopotenziallinien - Karten**

Die t-Werte – Karten (Abbildung 5.7) unterstützen die statistischen Befunde zur SPN: In der CS+ Bedingung wurde eine im Vergleich zur CS- Bedingung stärkere zentroparietale und posterior-parietale Negativierung in beiden SPN – Intervallen gefunden. Hingegen zeigte sich keine ausgeprägte midfrontale/midfrontozentrale Aktivierung, was gegen eine Aktivierung des ACC zum Messzeitpunkt der SPN spricht. Die positive Aktivierung der okzipitalen Region (*beide* Bedingungen) im ersten SPN-Zeitfenster verschwand nach Stimulus-offset. Ein weiterer, schwächerer Aktivierungsunterschied zwischen den beiden Bedingungen scheint in beiden SPN-Intervallen über der frontalen Region, links lateralisiert, zu liegen. Dieser Unterschied wies jedoch keine statistische Signifikanz auf (siehe multivariate Varianzanalyse im folgenden Abschnitt).



**Abbildung 5.7. t-Werte – Karten, die die Topographie der SPN von 5500 ms bis 7000 ms (SPN1) und 8500 ms bis 10000 ms (SPN2) nach CS – Onset beschreiben. Obere Reihe: CS+, untere Reihe: CS-. Der Glättungsparameter betrug  $\lambda=10^{-5}$ . Nach dem Erlöschen des visuellen Stimulus verschwand die deutlich sichtbare positive okzipitale Aktivierung (rot dargestellt).**

#### Statistischer Vergleich von SPN1 und SPN2 in der CS+ Bedingung

Die multivariate Varianzanalyse erfolgte ausschließlich mit den Daten der CS+ Bedingung und schloss die beiden abhängigen Variablen SPN1 und SPN2 sowie den Intragruppenfaktoren Areal („FCPO“: frontal: F5', Fz, F6'; central: C3, Cz, C4; parietal: P3', Pz, P4'; okzipital: O1', Oz, O2') und Hemisphäre („LMR“: links: C3, F5, P3, O1; Mitte: Cz, Fz, Pz, Oz; rechts: C4, F6, P4, O2) ein. Es zeigte sich ein signifikanter Haupteffekt Areal (FCPO;  $F(3,54)=4.9$ ;  $p=0.01$ ), da an den okzipitalen Elektroden eine Positivierung vorlag. An parietalen Elektroden hingegen war die Polarität negativ (Mittelwerte  $\pm$  SD parietal  $-0.96 \pm 1.60$ ; okzipital  $0.37 \pm 2.90$ ; Unterschied  $p=0.04$ , Newman Keuls post hoc Test). Es ergab sich kein weiterer Haupteffekt, weder für die abhängigen Variablen (SPN1, SPN2) noch für den Faktor Hemisphäre.

Die hochsignifikante Interaktion zwischen der abhängigen Variablen SPN und dem Intragruppenfaktor Areal (SPN x FCPO;  $F(3,54)=8.0$ ;  $p=0.002$ ) zeigte, dass während

des ersten SPN-Intervalls okzipitale Positivierung vorhanden war, aber nicht mehr zum Zeitpunkt des zweiten SPN Intervalls (CS+ Offset): Das okzipitale Areal erwies sich als signifikant unterschiedlich vom frontalen ( $p=0.0002$ ), zentralen ( $p=0.0002$ ) und parietalen ( $p=0.0001$ ) Areal im SPN1-Intervall, nicht aber im SPN2-Intervall (frontal:  $p=0.80$ ; zentral:  $p=0.75$ ; parietal:  $p=0.31$ ).

Eine weitere signifikante Interaktion ergab sich zwischen den Faktoren Areal und Hemisphäre (FCPO x LMR;  $F(6, 108)=4.0$ ;  $p=0.02$ ). Newman Keuls post hoc Tests zeigten, dass die je nach Areal positive oder negative Aktivierung an der Mittellinie am stärksten ausgeprägt war. Am Beispiel der okzipitalen Positivierung zeigt sich dies sehr deutlich: Oz erwies sich als positiver als O2' (Oz  $0.99 \pm 2.16 \mu\text{V}$ ; O2'  $0.07 \pm 2.53 \mu\text{V}$ ;  $p=0.05$ ), der Vergleich zwischen O1' und Oz verfehlte leicht den Trendlevel (O1'  $0.05 \pm 2.59 \mu\text{V}$ ; Oz  $0.99 \pm 2.16 \mu\text{V}$ ;  $p=0.11$ ).

Lediglich für das frontale Areal konnte eine Zunahme zur Mitte nicht gefunden werden (Fz:  $-0.43 \pm 1.72 \mu\text{V}$ ; F5':  $-0.81 \pm 2.55 \mu\text{V}$ ;  $p=0.68$ ; F6':  $-0.25 \pm 2.37 \mu\text{V}$ ;  $p=0.98$ ); hier zeigte sich die Negativierung linksseitig (F5') am stärksten betont. Dies bestätigt die linksfrontale Aktivierung, die auch in den Isopotenziallinien-Karten sichtbar ist. Um festzustellen, ob diese Aktivierung sich von Null unterschied, wurde für jedes SPN – Intervall der CS+ Bedingung an F5' ein t-Test gegen Null gerechnet. Beide Ergebnisse wurden nicht signifikant (F5', SPN1:  $-0.83 \pm 2.28 \mu\text{V}$ ;  $t(1,19)= -1.6$ ;  $p=0.13$  und F5', SPN2:  $-0.79 \pm 2.85 \mu\text{V}$ ;  $t(1,19)= -1.2$ ;  $p=0.24$ ), daraus folgt, dass die Aktivierung an (links-)frontalen Arealen in der vorliegenden Stichprobe gering war.

## **6 Anwendung des Paradigmas: Untersuchung von depressiven Patienten im Krankheitsverlauf**

Die Ergebnisse aus der ersten Studie zeigten, dass das gewählte differenzielle Paradigma sehr gut trennt zwischen der Bedingung, in der ein aversiver Reiz antizipiert wird und der Bedingung, in der kein US zu erwarten ist (Ergebnisse Kontingenzzratings, Ergebnisse SPN-Aktivierung sowie Ergebnisse Lernkurve). Des Weiteren konnten Informationen über topographische sowie funktionelle Charakteristika der SPN gewonnen werden: die SPN war lokalisierbar an zentroparietalen Elektroden, ihre Funktion scheint eher gerichtete Aufmerksamkeit als affektive Aspekte zu reflektieren. Diese Informationen sollten nun in eine weitere Studie einfließen zusammen mit dem neuen Ziel, mögliche Aktivierungsunterschiede beim Kontingenzlernen zwischen depressiven und gesunden Personen zu ermitteln.

Wir gingen in Bezug auf die depressiven Patienten davon aus, dass sie zu T1 aufgrund der in Abschnitt 3.2.1 beschriebenen Defizite im deklarativen Gedächtnis den Zusammenhang zwischen CS+ und US im vorliegenden *trace*-Konditionierungsparadigma nicht erkennen würden. Dies müsste sich in einer SPN-Minderaktivierung äußern, die an zentroparietalen Elektroden messbar ist. Zu T2 sollte sich die Aktivierung der Patienten aufgrund ihrer (teilweisen) Remission der Aktivierung der gesunden Kontrollgruppe annähern. Im Hinblick auf die Einschätzungen der Kontingenz wird angenommen, dass die depressiven Patienten den richtigen CS-US-Zusammenhang erst zu T2 erkennen.

### **6.1 Methode**

Das Studiendesign entspricht dem in Abschnitt 5.1.3 vorgestellten Design.

#### **6.1.1 Stichprobenbeschreibung**

In die Studie aufgenommen wurden 20 Kontrollpersonen ( $41 \pm 12$  Jahre) sowie 20 stationär behandelte Patienten ( $45 \pm 9$  Jahre) mit der Diagnose einer Major Depression nach DSM-IV. Die Rekrutierung der Patienten geschah in der Psychiatrischen Abteilung des Universitätsklinikums Heidelberg. Wie bereits in Abschnitt 5.1.1 beschrieben, bestand die Kontrollgruppe dieser Studie aus den Daten von 12 Kontrollen, die bereits in der vorherigen Studie untersucht wurden und 8 zusätzlichen Kontrollen,

die im Gruppenmittel in Bezug auf Geschlecht, Alter und Bildung zu den depressiven Patienten gematcht wurden.

Die Diagnose wurde, wie bereits in der Studie zur Modellentwicklung, mittels SKID Interviews, Achse I (Wittchen, 1997) und Achse II (Fydrich, 1997) abgesichert. Die genauere Differenzierung des Schweregrades der Major Depression erfolgte durch Fremdeinschätzung (Hamilton Depressionsskala, HAM-D, Hamilton, 1960, dt.: Baumann, 1976) sowie Selbsteinschätzung (Beck Depressions Inventar, BDI, Beck et al., 1961; dt. Hautzinger, Bailer et al., 1994). Das Patientensample setzte sich aus stationär behandelten depressiven Patienten zusammen, die Diagnose der klinisch relevanten Depression wurde mittels SKID Interview gesichert, die Depressivität war jedoch häufig eher leicht ausgeprägt und generell ohne psychotische Symptome (BDI T1:  $17.8 \pm 9.9$ , HAM-D T1:  $18.2 \pm 5.3$ ). Zum zweiten Untersuchungszeitpunkt befanden sich die Patienten in (Teil-) Remission und die Symptomatik war signifikant zurückgegangen (BDI T2:  $15.1 \pm 10.9$ ; Differenz T1-T2 = 2.7;  $t = 2.0$ ;  $p = 0.06$ ; HAM-D T2:  $11.6 \pm 7.2$ ; Differenz T1-T2 = 6.6;  $t = 4.0$ ;  $p < 0.001$ ). Tabelle 6.1 zeigt einen Überblick über die deskriptive Statistik der Stichproben.

Die Mehrheit der untersuchten depressiven Patienten erlebte vor der aktuellen Episode bereits eine oder mehrere depressive Episoden, nur drei der 20 untersuchten Patienten waren erstmals an einer Depression erkrankt. Zu T1 nahmen 11 Patienten, zu T2 14 Patienten verschreibungspflichtige antidepressive Medikamente ein. Für die genaue Beschreibung der Medikation siehe Anhang II.

Ausschlusskriterien waren die Diagnose einer kardiovaskulären Erkrankung, ein abnormales EEG, eine Schwangerschaft, eine organische Hirnstörung, Entzündungen oder Läsionen des zentralen Nervensystems sowie eine Demenzerkrankung. Auch Alkoholismus und Drogenabhängigkeit als primäre Störung (Abstinenz seit mindestens 6 Wochen) sowie die Diagnose einer bipolaren Störung, einer Schizophrenie, einer schizoaffektiven Störung oder einer emotional – instabilen Persönlichkeitsstörung führten zum Ausschluss.

Eingeschlossen wurden Untersuchungsteilnehmer im Alter von 20 bis 64 Jahren. In beiden Gruppen war das Geschlechterverhältnis mit einem Frauenanteil 50% ausgewogen, auch unterschieden die Teilnehmer sich nicht signifikant im Mittel hinsichtlich Alter oder Bildungsjahren. Unter den Patienten befanden sich zwei Linkshänder. Da das vorliegende Paradigma keine motorische Reaktion erfordert und in

den Voruntersuchungen die Aktivierungen keine Hemisphärenunterschiede gezeigt hatten, war ein Einfluss der Händigkeit auf die Zielvariablen nicht zu erwarten.

Aufgrund von starken Artefakten in den EEG-Daten mussten in der Auswertungsphase der EEG Daten zwei Kontrollpersonen ausgeschlossen werden. Dies führt dazu, dass für die Fragebögen sowie für die Gedächtnistests (VLMT und IMPLIZIT) Daten von jeweils 20 gesunden Kontrollen und Patienten zur Verfügung stehen, in der Analyse der EEG – Daten ist das Verhältnis jedoch 18:20. Bei der Präsentation der übrigen Ergebnisse, in der die vollständige Stichprobe untersucht werden kann, wird jeweils kurz angegeben, ob der Ausschluss der beiden Kontrollen das Gesamtergebnis signifikant verändert hätte. In Bezug auf die deskriptiven Daten aus Tabelle 6.1 war dies nicht der Fall (siehe Tab A1, Anhang).

Der unangenehme elektrische Stimulus wurde von den Untersuchungsteilnehmern dieser Studie ebenfalls als hinreichend aversiv eingeschätzt, dabei unterschieden sich die Gruppen hinsichtlich der Einschätzung der Aversivität weder voneinander noch über die Zeit; der Mittelwert bzgl. der Einschätzung auf der 11 – Punkte – Skala (0 „nicht unangenehm“ bis 10 „sehr unangenehm“) lag zu T1 bei den gesunden Kontrollen bei 7.1 (+/-1.7), bei den depressiven Patienten bei 6.8 (+/-1.8). Die einfaktorielle Varianzanalyse bzgl. Gruppe und Einschätzung der Aversivität ergab keinen signifikanten Gruppenunterschied ( $F(1,38)=0.5$ ;  $p=0.49$ ). Zu T2 ergab sich bei den Kontrollen ein Mittelwert von 7.1 (+/-1.9), bei den Patienten von 6.6 (+/-2.4). Auch hier ergab die einfaktorielle Varianzanalyse bzgl. Gruppe und Stromeinschätzung keinen signifikanten Gruppenunterschied ( $F(1,38)=0.9$ ;  $p=0.34$ ). Durch visuelle Inspektion der Daten wurde sichergestellt, dass auch in dieser Studie durch den US keine systematischen Artefakte ausgelöst wurden.

**Tabelle 6.1: deskriptive Statistik der für die Analyse der EEG-Daten eingeschlossenen 20 Patienten und 18 Kontrollen hinsichtlich Geschlecht, Alter und Bildung sowie Depressions- und Belastungswerte der depressiven Patienten bei Studieneinschluss (T1) und beim zweiten Untersuchungszeitpunkt (T2).**

	T1			T2			Vgl. Pat T1 zu T2
	Patienten (n=20)	Kontrollen (n=18)	P	Patienten (n=20)	Kontrollen (n=18)	P	P <sub>T1/T2</sub>
<b>Geschlecht (m/w)</b>	10/10	9/9		10/10	9/9		
<b>Alter, M (SD)</b>	45 (9)	41 (13)	<b>0.37</b>	45 (9)	41 (13)	<b>0.37</b>	
<b>Bildungsjahre, M (SD)</b>	14,5 (3,3)	15,4 (3,2)	<b>0.38</b>	14,5 (3,2)	15,4 (3,2)	<b>0.38</b>	
<b>BDI, M (SD)</b>	17,8 (9,9)	1,1 (1,9)	<b>&lt;0.001</b>	15,1 (10,9)	1,1 (2,1)	<b>&lt;0.001</b>	<b>0.06</b>
<b>HAM-D, M (SD)</b>	18,2 (5,3)	0,5 (0,7)	<b>&lt;0.001</b>	11,6 (7,2)	0,6 (1,3)	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>

MW = Mittelwert. SD = Standardabweichung

## 6.1.2 Psychometrische Charakterisierung der depressiven Patienten und der gematchten gesunden Kontrollprobanden

### 6.1.2.1 Hamilton Depressionsskala (HAM-D)

Die Hamilton Depressionsskala (Hamilton 1960, dt. Baumann, 1976) gilt als das am häufigsten eingesetzte Fremdbeurteilungsverfahren zur Quantifizierung der Depressionsschwere (Korner, Nielsen et al., 1990). Der Interviewer beurteilt 21 depressive Symptome (HAM-D, Version 21 Items) über die letzten sieben Tage, deren Schwere je nach Item auf drei- bis fünfstufigen Skalen mit Punktwerten von null bis zwei, respektive null bis vier, eingestuft wird. Der Gesamtwert wird aus der Summe der ersten 17 Items berechnet. Die restlichen vier Symptome werden als klinisch bedeutsame Zusatzinformationen erhoben, die aber nicht mit in den Summenwert einfließen. Übersteigt der Gesamtwert den kritischen Wert von 18, ergeben sich deutlichen Hinweise auf das aktuelle Vorliegen einer depressiven Episode.

Für die deutsche Version der HAM-D ermittelten Maier, Philipp et al. (1988) Werte für die Interrater-Reliabilität zwischen  $r = 0.70$  und  $r = 0.72$ .

Die interne Konsistenz beschreiben Maier und Philipp (1985) mit  $\alpha = 0.77$  als befriedigend.

Die inhaltliche, konkurrenente und externe Validität gelten als zufrieden stellend (Steinmeyer und Moller, 1992).

Die Retest-Reliabilität des HAM-D nach 5 Tagen belief sich in einer Studie von Akdemir, Turkcapar et al. (2001) auf  $r = 0.85$ .



### **6.1.2.2 Beck Depression Inventory (BDI)**

Das Beck Depression Inventory (Beck et al., 1961; dt. Hautzinger et al., 1994) ist ein häufig angewendetes Selbsteinschätzungsverfahren, bei dem erwachsene Patienten rückblickend über die letzte Woche ihren derzeitigen Zustand zu depressiven Gefühlen und Gedanken sowie zu körperlichen Symptomen beurteilen. Die Schwere jedes Symptoms wird vom Patienten durch die Auswahl von einer von vier Aussagen pro Item beurteilt, die Auswertung erfolgt über Punktvergabe (0 bis 3 Punkte). Der Gesamtwert wird aus der Gesamtsumme aller Punkte der 21 Items berechnet (Maximalwert: 63 Punkte). Übersteigt der Gesamtwert den kritischen Wert von 18, ergeben sich deutlichen Hinweise auf das Vorliegen einer derzeitigen depressiven Episode.

Die Gütekriterien dieses Tests können als zufrieden stellend angesehen werden. Die interne Konsistenz des BDI erreicht, über verschiedene Probandengruppen hinweg, einen Wert von  $\alpha = 0.88$ . Die interne Validität liegt bei  $r = 0.71$  bis  $0.89$  und ist damit ebenfalls gegeben (Hautzinger et al., 1994). Die vierwöchige Retest-Reliabilität erweist sich mit  $r = 0.82$  ebenfalls als gut (Basker, Moses et al., 2007).

### **6.1.2.3 Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest (VLMT)**

Der VLMT (Helmstaedter, 2001) ist eine Übersetzung und Weiterentwicklung des Rey Auditory Verbal Learning Tests (Rey, 1964). Dieser Tests ist für Verlaufsuntersuchungen geeignet, da drei Parallelversionen vorliegen. Eine Liste von 15 Worten muss über 5 Durchgänge (Dg) gelernt werden, dann wird einmalig eine weitere Liste (Interferenzliste) dargeboten, die ebenfalls wiedergegeben werden soll. Direkt im Anschluss soll die in 5 Durchgängen gelernte Liste ohne erneute Präsentation frei erinnert werden. Nach 30 Minuten wird die Lernliste erneut abgefragt, ohne dass dies im vorangegangenen Teil der Testdurchführung erwähnt wurde. Diese Vorgehensweise ist näher am „natürlichen Setting“ (z.B. Karteikasten-Vokalbellernen), außerdem werden zusätzliche rehearsal-Einheiten dadurch vermieden (persönliche Korrespondenz mit Autor C. Helmstaedter). Schließlich sollen aus einer Liste von 70 Worten die 15 Worte der Lernliste wieder erkannt werden.

Hinsichtlich der Frage nach Defiziten im deklarativen Gedächtnis interessieren in der vorliegenden Studie insbesondere zwei Parameter des Tests:

1. Die Summe der über die fünf aufeinander folgenden Lerndurchgänge gelernten Worte (Summe Dg1-Dg5) misst die Gesamtlernleistung bzw. die Güte des Lernens.

2. Der im Manual angegebene Parameter „Verlust nach zeitlicher Verzögerung“ (Dg5-Dg7) wird zu einem „normierten prozentualen Verlust nach zeitlicher Verzögerung“  $(Dg5-Dg7) / Dg5 \times 100$  modifiziert. Dieser Parameter setzt den „Verlust nach zeitlicher Verzögerung“ in Bezug zu der Anzahl der in Dg 5 gelernten Worte. Er misst somit den *relativen* Verlust zwischen der Reproduktionsleistung nach dem fünften Lerndurchgang (Dg5) und der Anzahl richtiger Reproduktionen nach zeitlicher Verzögerung (Dg7).

Die Retest-Reliabilität liegt je nach Parameter zwischen  $r = 0.68$  (z.B. Dg5-Dg7) und  $r = 0.87$  (Dg 7) (Helmstaedter, 2001). Bis auf die Werte zur Reliabilität liegen für den VLMT bisher nur wenige deutsche Untersuchungen vor. Eine faktorenanalytische Untersuchung von Müller (Müller, Hasse-Sander et al., 1997) findet zwei relativ unabhängige Testleistungen, die sich aus dem VLMT ableiten lassen: eine Kurzzeit- und eine Langzeitkomponente des Verbalgedächtnisses.

#### **6.1.2.4 Impliziter Gedächtnistests (IMPLIZIT)**

Zur Messung der impliziten Gedächtnisleistung wurde ein computerisierter Test (IMPLIZIT) speziell für die vorliegende Studie entwickelt, der sich in seinem Aufbau an den Serial Reaction Time Tasks (SRTT, Nissen, 1987) anlehnt. Ein Kreuz (X) erscheint auf dem Bildschirm an einer von 4 permanent durch Punkte markierten Positionen. Jeder Position ist eine Taste auf der Computertastatur zugeordnet. Die Aufgabe der Probanden ist, so schnell wie möglich jenen Knopf zu drücken, der mit der jeweiligen Position des Kreuzes auf dem Bildschirm korrespondiert.

In einer Übungsphase (60 Anschläge, pseudorandomisiert), die der Untersuchung voraus geht, können die Probanden sich mit den Bedingungen vertraut machen. Der anschließende Test besteht aus 7 Blöcken, jeder Block umfasst eine Abfolge von 120 Anschlägen. Diese Abfolge von Anschlägen lässt sich weiter in 10 trials à 12 Anschläge unterteilen. Nach jedem Aufleuchten des Kreuzes wechselt die Position des nächsten Kreuzes. In den Blöcken 1, 6 und 7 erscheint das Kreuz gleich häufig in jeder Position, aber niemals zweimal hintereinander auf der gleichen Position (pseudorandomisierte Blöcke). In den Blöcken 2 bis 5 (sequenzielle Blöcke) wird die immer gleiche Abfolge (10 trials à 12 Anschläge) dargeboten.

Erwartet wird, dass die Probanden in den sequenziellen Blöcken (2 bis 5) zunehmend schneller reagieren und in den Blöcken (1, 6 und 7), in denen die Abfolge pseudorandomisiert erfolgt, langsamer sind.

Die Dauer des Tests ist abhängig von der Reaktionsgeschwindigkeit und variierte unter den Teilnehmern zwischen 15 und 20 Minuten.

### **6.1.3 Erweiterungen in Studiendesign und Untersuchungsdurchführung**

Das Studiendesign entspricht dem Design der Studie zur Etablierung des Modells. Die Präsentation des Computerparadigmas ebenso wie die Aufzeichnung der EEG- Daten erfolgten exakt in derselben Weise. An einem Termin wurden die Gedächtnistests VLMT (Helmstaedter, 2001) und IMPLIZIT durchgeführt, sowie der Selbstbeurteilungsfragebogen zu Depressivität (BDI, Beck et al., 1961) von den Teilnehmern bearbeitet. An diesem Termin bearbeiteten die Probanden zunächst den ersten Teil des VLMT (Dg1 bis Dg5, Interferenzliste und direkter Abruf). Die 30minütigen obligatorischen Pausen vor dem zweiten Teile des VLMT (Ermittlung des normierten prozentualen Verlustes nach zeitlicher Verzögerung) wurden durch die Absolvierung des (nonverbalen) impliziten Gedächtnistests am Computer überbrückt. Die Dauer des Tests sowie der Auf- und Abbau des Laptops füllten optimal die Lücke zwischen den beiden Teilen des VLMT.

### **6.1.4 Hypothesen**

Die konkreten Hypothesen im Vergleich Depressive vs. Gesunde lauten:

Hypothese 1, Kontingenzzratings: Der Unterschied zwischen CS+ und CS- bzw. der Zusammenhang von CS+ und US wird deklarativ gelernt: die Kontingenzzratings ergeben einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden CS. Bei den gesunden Kontrollpersonen geschieht dies bereits zu T1, bei den depressiven Patienten erst im Zustand der (Teil-)Remission (T2).

Hypothese 2, deklarative und prozedurale Gedächtnisleistung:

Wie in Abschnitt 3.2.1 bereits erörtert, zeigen Befunde, dass depressive Patienten in deklarativen Gedächtnistests Defizite aufweisen. In beiden untersuchten Parametern des VLMT (Gesamtlernleistung GL (Summe Dg1-Dg5) sowie der normierte prozentuale Verlust nach zeitlicher Verzögerung PV (Dg5-Dg7) / Dg5 x 100 sollen zu T1 die depressiven Patienten signifikant schlechtere Ergebnisse aufweisen als die gesunden Kontrollen. Aufgrund der erwarteten (Teil-)Remission der Patienten zu T2 wird erwartet, dass die signifikanten Gruppenunterschiede verschwinden und die Patienten sich in ihren Leistungen den gesunden Kontrollpersonen annähern.

In der Untersuchung des prozeduralen Gedächtnisses sollen sich aufgrund der Befundlage (Abschnitt 3.2.2) zu beiden Zeitpunkten, abgesehen von einer möglichen

motorischen Verlangsamung der depressiven Patienten (Ilsley et al., 1995) keine Unterschiede zwischen den gesunden Kontrollpersonen und den depressiven Patienten zeigen.

Hypothese 3, Lernkurve: Bei den depressiven Patienten wird zu T1 kein Lerneffekt, also auch keine Lernkurve, erwartet. Zu T2 gehen wir davon aus, dass sich die depressiven Patienten in ihrer Leistung den gesunden Kontrollen annähern. Da bei den gesunden Kontrollen in der Untersuchung zur Etablierung des Modells keine Lernkurve abbildbar war (kein signifikanter Effekt Bedingung x Block) sondern sich die Negativierung in Form eines „Plateaus“ bereits im ersten Block einstellte, wird vermutet, dass auch bei den Patienten zum zweiten Untersuchungszeitpunkt eine Lernkurve nicht feststellbar ist, sondern dass, wie bei den gesunden Kontrollen, bereits im ersten Block der Akquisition eine signifikante Negativierung in der CS+ Bedingung vorhanden ist.

Hypothese 4, SPN Aktivierung: Zum ersten Untersuchungszeitpunkt sollte ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen hinsichtlich einer SPN-Aktivierung in der CS+ Bedingung vorliegen, da die gesunden Kontrollen die richtige CS-US Verbindung lernen und somit eine SPN nach CS+ ausbilden, die Patienten jedoch nicht. Aufgrund einer teilweisen Remission zu T2, sollte zum zweiten Untersuchungszeitpunkt (4 bis 6 Wochen später) bei beiden Gruppen in der CS+ Bedingung eine SPN vorhanden sein. Die Patienten lernen zu T2 den Zusammenhang zwischen CS+ und US und nähern sich daher in ihrem Aktivierungsmuster dem der Kontrollen an.

In der CS- Bedingung weisen die gesunden Kontrollen nur eine geringe SPN-Aktivität auf, weil sie ihre Aufmerksamkeit auf die richtige Kontingenz richten. Bei den Patienten, sollte, wenn sich die Lernmechanismen der gesunden Kontrollen auf depressive Patienten übertragen lassen, eine SPN-Aktivierung feststellbar sein, weil sie zu T1 die richtige Kontingenz nicht lernen und somit in Bezug auf *beide* Stimuli eine Erwartung des US ausbilden. Die SPN Aktivierung der Patienten in der CS- Bedingung sollte folglich größer sein als die der gesunden Kontrollpersonen. Zum zweiten Untersuchungszeitpunkt ist die Aktivierung bei den Patienten in dieser Bedingung aus dem gleichen Grund wie bei den Kontrollpersonen gering: sie richten ihre Aufmerksamkeit auf die korrekte Kontingenz, und somit erfolgt eine SPN (Erwartungsausbildung) nur noch auf den CS+ Stimulus.

Hypothese 5, Funktion und Topographie der SPN / Unterschiede zwischen den beiden SPN: Die Befunde aus der Studie zur Etablierung des Modells sollen repliziert werden:

Beide SPN-Komponenten sollten auf dem bereits in Studie 1 gefundenen gleichen neuronalen Mechanismus beruhen (gleiches Aktivierungsmuster in beiden untersuchten Intervallen bis auf die okzipitale Aktivierung im ersten SPN - Intervall), die Reizverarbeitung erfolgt in beiden Intervallen eher kognitiv (sensorische Antizipation / Zeiteinschätzung; Aktivierung um Cz, Pz) als affektiv (Aktivierung des anterioren Cingulums, Aktivierung um Fz). Hinsichtlich des Gruppenunterschiedes wird unter Bezugnahme auf Hypothese 4 folgendes angenommen: Aufgrund des erwarteten „Nicht-Lernens“ der Patienten zu T1 sollte die SPN in dieser Gruppe in beiden Bedingungen zu finden sein, da in beiden Bedingungen evtl. eine Erwartungshaltung ausgebildet wird; diese wird aber nicht sehr ausgeprägt sein. Zu T2 sollte die SPN – Aktivierung der Patienten sich dem Muster der gesunden Kontrollen annähern (Aktivierung in CS+ Bedingung, zentroparietal). Darüber hinaus soll festgestellt werden ob bestimmte hirnpfysiologische Mechanismen bei depressiven Patienten besonders beeinträchtigt sind. Möglich wäre, dass nur selektiv posterior-parietale Areale unteraktiviert sind oder auch, dass das gesamte Netzwerk gleichmäßig unteraktiviert ist. Ein weiterer Unterschied zur gefundenen Aktivierung bei den gesunden Kontrollen könnte die Aktivierungsdauer sein, die sich mittels EEG gut abbilden lässt: die Aktivierung könnte zwar an der gleichen Stelle lokalisierbar sein, aber von den Patienten nicht so lange aufrechterhalten werden wie bei den gesunden Kontrollen. Eventuell ist für die Patienten das erste SPN-Intervall aufgrund des anhaltenden visuellen Reizes „einfacher“ als das zweite; möglich wäre, dass sich im ersten Intervall eine Aktivierung zeigt, nicht aber im zweiten. Ziel dieser Hypothese ist, durch die Analyse zweier SPN-Intervalle und unterschiedlichster Elektrodenareale mittels EEG zusätzliche pathophysiologische Informationen darüber zu gewinnen, welche genauen Prozesse bei depressiv Erkrankten beeinträchtigt sind.

### **6.1.5 Statistische Verfahren**

Auch hinsichtlich dieser Studie erfordert die Komplexität der Untersuchung und die Tatsache, dass der Zusammenhang einer oder mehrerer abhängiger Variablen auf eine oder mehrere unabhängige Variablen untersucht werden soll, den Einsatz uni- und multivariater Auswertungsmethoden. Aus den bereits dargelegten Gründen werden wiederum uni- und multivariate Varianzanalysen berechnet; bei Analysen mit Messwiederholung wird eine Greenhouse-Geisser-Korrektur vorgenommen. Wenn für

die Interpretation von Haupteffekten und Interaktionseffekten Post-hoc-Analysen wichtig waren, wurden sie mit dem Newman Keuls Test durchgeführt.

Als interessierende abhängige Größen gingen, je nach Hypothese, die Variablen Kontingenzeinschätzung, SPN-Aktivierung (SPN1, SPN2), sowie Reaktionszeit ein. Unabhängige Variablen im Sinne von Inter- und Intragruppenfaktoren bei uni- und multivariaten Varianzanalysen waren, je nach Fragestellung, die Faktoren Gruppe (Kontrollen, Patienten), Areal (frontal, zentral, parietal, okzipital), Hemisphäre (links, rechts) und Block (Blöcke 1-3 der Akquisition, bzw. die je nach Auswertung interessierende Anzahl von Blöcken im IMPLIZIT-Test).

Für alle durchgeführten Analysen wurde das Signifikanzniveau a priori auf eine Irrtumswahrscheinlichkeit von  $p \leq 0.05$  gesetzt. Ein statistischer Trend wurde auf  $p \leq 0.10$  festgelegt.

Die Aufbereitung der Daten wurden erneut mittels Brain Vision Analyzer (Brain Vision Analyzer, Brain Products, München, Deutschland) sowie die statistische Auswertung mit Hilfe der Version 7.1 des Statistikprogrammes Statistica durchgeführt (StatSoft, Inc. 1984-2005). Um das Aktivierungsmuster an den oben erwähnten Elektrodenpositionen qualitativ darzustellen, wurden außerdem erneut für die angegebenen SPN-Intervalle nach einer Methode von Perrin et al. (1989) die Aktivierung mittels Isopotenziallinienkarten (*spherical spline Interpolation*) sichtbar gemacht.

#### **6.1.5.1 Analyse und Auswertung der Verhaltensdaten (Hypothesen 1 und 2)**

Hypothese 1, Kontingenzzratings: Der Einfluss der beiden Gruppen und der beiden Untersuchungsbedingungen auf die Kontingenzeinschätzungen im Verlauf der Akquisition (Blöcke 1 bis 3) wurde mittels mehrfaktorieller Varianzanalyse mit Messwiederholung durchgeführt. Eine Greenhouse – Geisser – Korrektur wurde vorgenommen.

Hypothese 2, deklarative und prozedurale Gedächtnisleistung:

Test zum deklarativen Gedächtnis: Die Parameter Gesamtlernleistung GL (Summe Dg1-Dg5) und normierter prozentualer Verlust nach zeitlicher Verzögerung PV (Dg5-Dg7) / Dg5 x 100 des Verbalen Lern- und Gedächtnistests wurden ausgewertet. Anschließend wurde eine mehrfaktorielle Varianzanalyse berechnet, um die Leistung der depressiven Patienten mit der Leistung der gesunden Kontrollen hinsichtlich der ausgewerteten Parameter zu beiden Untersuchungszeitpunkten zu vergleichen. Die Analyse wurde sowohl mit n=20 als auch mit n=18 Kontrollen durchgeführt (Siehe Abschnitt 5.1.1, Erklärung zum Ausschluss zweier Kontrollen).

Test zum prozeduralen Gedächtnis: Die Reaktionszeiten der depressiven Patienten über die sieben Blöcke der Computertests wurden mit den Reaktionszeiten der gesunden Kontrollpersonen verglichen. Hierfür wurde eine mehrfaktorielle Varianzanalyse durchgeführt mit den Faktoren Gruppe (Kontrollen, Patienten), Zeit (T1, T2) und Block (Blöcke 1 bis 7). Die Analyse wurde sowohl mit n=20 als auch mit n=18 Kontrollen durchgeführt (Siehe Abschnitt 5.1.1, Erklärung zum Ausschluss zweier Kontrollen)

#### **6.1.5.2 Analyse und Auswertung der EEG-Daten (Hypothesen 3 - 5)**

Für die Bestimmung der beiden SPN wurde auf die Intervalle aus Studie 1 zurückgegriffen: SPN1 beschreibt das 1500 ms – Intervall vor CS offset (5500 ms bis 7000 ms, CS dauert an), SPN2 beinhaltet das 1500 ms – Intervall vor dem Auftreten des US (8500 ms bis 10000 ms, CS erloschen). Die Aktivierung wurde erneut berechnet als die jeweils gemittelte Potentialamplitude der beiden 1500 ms – Intervalle.

Hypothese 3, Lernkurve: Für jede Gruppe (Kontrollen, Patienten) wurde eine multivariate Varianzanalyse in Bezug auf die SPN-Aktivität an Cz berechnet mit den Intergruppenfaktoren Zeit (T1, T2), SPN (SPN1, SPN2), Bedingung (CS+, CS-) und Block (Blöcke 1 bis 3).

Hypothese 4, SPN Aktivierung: Bei den gesunden Kontrollpersonen und bei den depressiven Patienten wurde die Aktivität an Cz in beiden SPN-Intervallen in Bezug auf die beiden Bedingungen, CS+ und CS-, sowie über die Zeit (T1, T2) erhoben.

Hypothese 5, Funktion und Topographie der SPN: Wie bereits in der Studie zur Etablierung des Modells wurden für die Lokalisierung der SPN die Elektroden Cz, Fz, Pz und für die mögliche visuelle Aktivierung im ersten SPN - Intervall Oz sowie die Elektroden F5', F6'; C3, C4, P3', P4', O1' und O2' in die Analyse mit einbezogen. Für die CS+ Bedingung wurde eine multivariate ANOVA mit den beiden SPN – Intervallen (SPN1, SPN ) und den Faktoren Gruppe (Kontrollen, Patienten), Zeit (T1, T2), Areal („FCPO“: frontal: F5', Fz, F6'; central: C3, Cz, C4; parietal: P3', Pz, P4'; okzipital: O1', Oz, O2') sowie Hemisphäre („LMR“: links: C3, F5, P3', O1'; Mitte: Cz, Fz, Pz, Oz; rechts: C4, F6', P4', O2') durchgeführt.

Auch eine qualitative Analyse der SPN-Topographie erfolgte mittels Isopotenziallinien-Karten.

## 6.2 Ergebnisse

Da auch in dieser Studie der Schwerpunkt auf dem Erlernen des Zusammenhanges von CS+ und US liegt und dies in der Phase der Akquisition geschieht, werden im Folgenden die Ergebnisse der Analyse dieser Phase dargestellt.

### 6.2.1 Verhaltensdaten (Hypothesen 1 und 2)

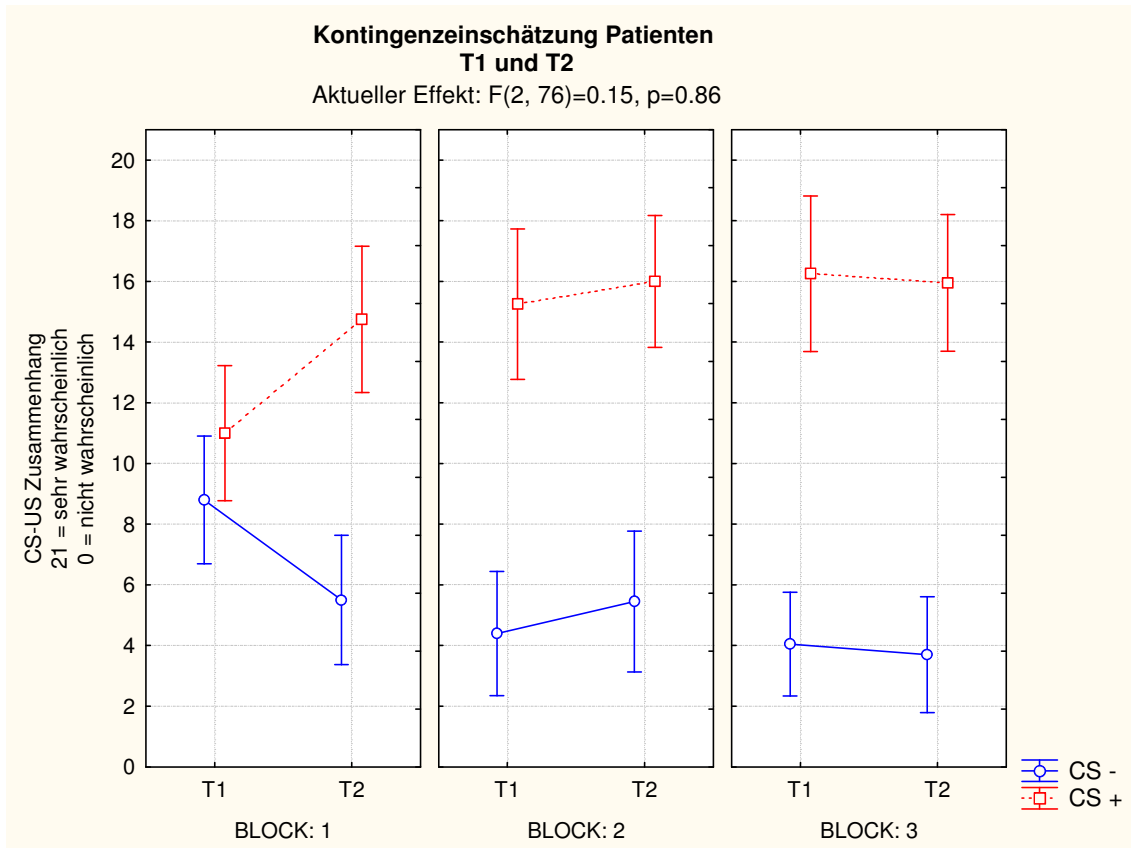
Kontingenzratings, Hypothese 1:

**Hauptergebnis: Patienten und Kontrollen lernten beide schon zum ersten Untersuchungszeitpunkt die richtige Kontingenz, sie waren außerdem gleich schnell in der richtigen Einschätzung der Kontingenzen zwischen CS+ und US.**

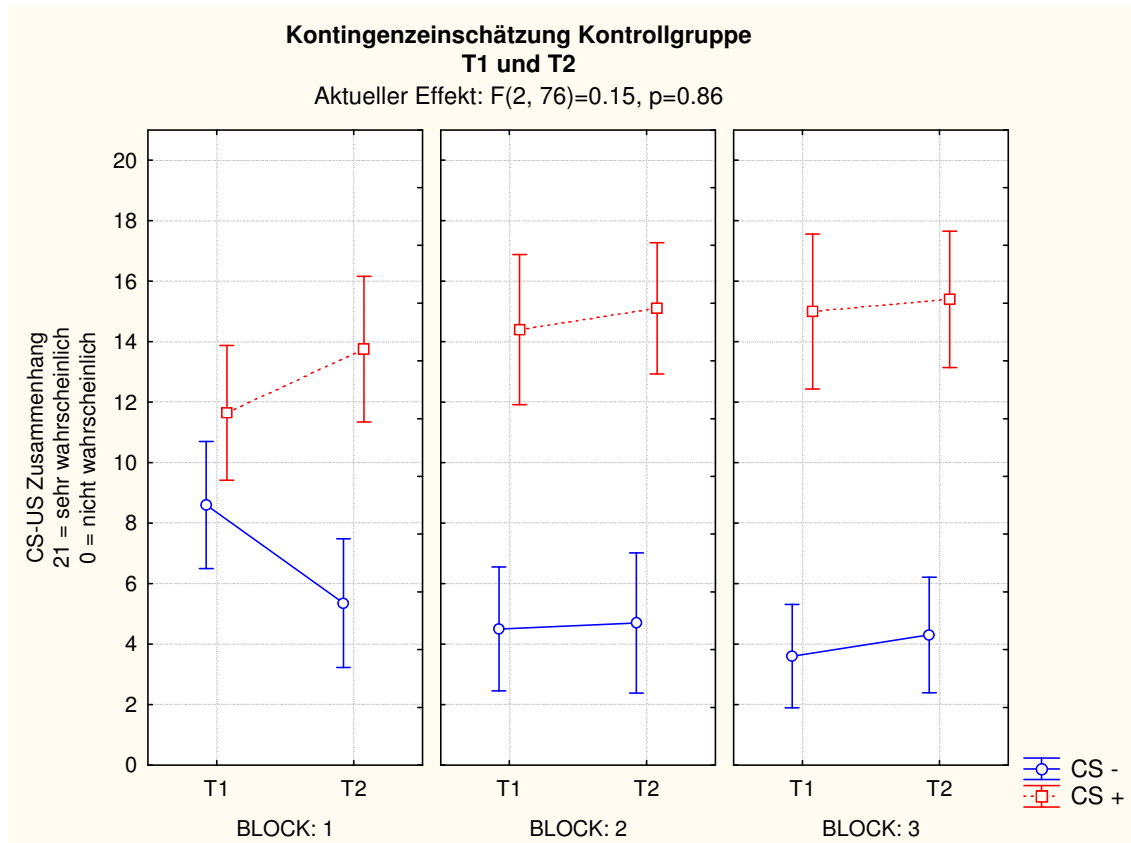
Es sollte ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen feststellbar sein in Bezug auf die Einschätzung der CS-US – Kontingenz: zu T1 sollten die Patienten, aufgrund des angenommenen Defizits der deklarativen Gedächtnisprozesse, die richtige Kontingenz nicht erkennen; zum zweiten Untersuchungszeitpunkt (Teilremission der Patienten) sollte zwischen den beiden Gruppen kein Unterschied mehr feststellbar sein; beide Gruppen können die Kontingenzen richtig einschätzen.

Die mehrfaktorielle ANOVA mit Messwiederholung für 20 Patienten und 20 Kontrollen mit der abhängigen Variablen Kontingenzeinschätzung und den unabhängigen Variablen Zeit (T1, T2), Gruppe (Kontrollen, Patienten), Bedingung (CS+, CS-) und Block (Blöcke 1-3 der Akquisition) ergab weder einen signifikanten Haupteffekt noch einen signifikanten Interaktionseffekt für den Intergruppenfaktor Gruppe ( $F(1,38) = 0.4$ ;  $p = 0.54$ ). Abbildungen 6.1 und 6.2 zeigen die sehr ähnlichen Verläufe der Einschätzungen der Patienten (Abbildung 6.1) und Kontrollpersonen (Abbildung 6.2).





**Abbildung 6.1. Subjektive Einschätzung der Patienten hinsichtlich der Kontingenzen zwischen CS+ / CS- und dem aversiven Stimulus über die Zeit (T1, T2) sowie die drei Blöcke der Akquisition (höhere Werte weisen auf eine höhere Auftretenswahrscheinlichkeit des US nach dem jeweiligen Stimulus hin). Vertikale Balken: 95% Konfidenzintervalle.**



**Abbildung 6.2.** Subjektive Einschätzung der Kontrollen hinsichtlich der Kontingenzen zwischen CS+ / CS- und dem aversiven Stimulus über die Zeit (T1, T2) sowie die drei Blöcke der Akquisition (höhere Werte weisen auf eine höhere Auftretenswahrscheinlichkeit des US nach dem jeweiligen Stimulus hin). Vertikale Balken: 95% Konfidenzintervalle.

Es zeigte sich, wie in der Studie zur Modellüberprüfung, ein hochsignifikanter Haupteffekt für den Intragruppenfaktor Bedingung ( $F(1,38)= 158.7; p<.0001$ ) sowie ein hochsignifikanter Interaktionseffekt Bedingung x Block ( $F(2,76)=19.7; \epsilon=0.66; p<.0001$ ).

Der signifikante Interaktionseffekt Zeit x Block x Bedingung ( $F(2,76)=4.2; \epsilon=0.81; p=.001$ ) zeigt, dass die Probanden der Vergleichsstudie im Unterschied zu den 19 Kontrollen der Studie zur Modelletablierung bereits nach dem ersten Block die Kontingenzunterschiede zwischen CS+ und CS- richtig einschätzten. Die Unterscheidung geschah zu T1 noch recht unsicher (Kontingenzeinschätzung Block 1 zu T1 bzgl. CS+ (Mittelwert  $\pm$  SD  $11.3 \pm 4.9$ ) vs. Kontingenzeinschätzung Block 1 zu T1 bzgl. CS- ( $8.7 \pm 4.6; p=0.04$ )), zu T2 war hingegen die Einschätzung der richtigen Kontingenzen nach dem ersten Block schon sehr sicher (Kontingenzeinschätzung Block 1 zu T2 bzgl. CS+ (Mittelwert  $\pm$  SD  $14.3 \pm 5.3$ ) vs. Kontingenzeinschätzung Block 1

bzgl. CS- ( $5.4 \pm 4.6$ ;  $p < 0.001$ )). Die Ergebnisse für den Vergleich 18 Kontrollen vs. 20 Patienten ergaben identische Effekte.<sup>7</sup>

Deklarative und prozedurale Gedächtnisleistung, Hypothese 2:

Test zum deklarativen Gedächtnis, VLMT:

**Hauptergebnis: Die depressiven Patienten wiesen zu beiden Zeitpunkten signifikant schlechtere Lern- (GL) und Abrufleistungen (PV) auf.**

In beiden untersuchten Parametern (Gesamtlernleistung GL und normierter prozentualer Verlust nach zeitlicher Verzögerung PV) werden bei den Patienten zu T1 Defizite vermutet, die sich durch einen signifikanten Gruppenunterschied abbilden lassen. Zu T2 sollen sich die Depressiven aufgrund ihres (teil-)remittierten Zustandes in ihrer Leistung den gesunden Kontrollen annähern, es soll kein Unterschied zwischen den Gruppen feststellbar sein.

Zwei Varianzanalysen mit Messwiederholung, eine für die abhängige Variablen Gesamtlernleistung (GL) und eine für die abhängige Variable normierter prozentualer Verlust nach zeitlicher Verzögerung (PV) mit dem Intergruppenfaktor Gruppe (Kontrollen, Patienten) und dem Intragruppenfaktor Zeit (T1, T2) ergaben hypothesenkonform jeweils einen signifikanten Haupteffekt für den Faktor Gruppe (Gesamtlernleistung:  $F(1,38)=9.9$ ;  $p=.003$ ; normierter prozentualer Verlust nach zeitlicher Verzögerung:  $F(1,38)=6.7$ ;  $p=.01$ ). Für die Gesamtlernleistung ergab sich außerdem ein signifikanter Haupteffekt für den Faktor Zeit ( $F(1,38)=22.0$ ;  $p=.00004$ ). Es fand sich keine Interaktion der Gruppe mit dem Untersuchungszeitpunkt auch wenn die Abbildung zeigt, dass beide Gruppen sich leicht verbesserten von T1 zu T2. Die depressiven Patienten wiesen zu beiden Zeitpunkten signifikant schlechtere Lern- (GL) und Abrufleistungen (PV) auf.

Die Ergebnisse für den Vergleich 18 Kontrollen vs. 20 Patienten ergaben identische Effekte<sup>8</sup>.

---

<sup>7</sup> kein signifikanter Haupteffekt oder Interaktionseffekt für den Faktor Gruppe ( $F(1,36)=0.7$ ;  $p=.40$ ); ein hochsignifikanter Haupteffekt für den Faktor Bedingung ( $F(1,36)=170.1$ ;  $p<.0001$ ) sowie ein signifikanter Interaktionseffekt Bedingung x Block ( $F(2,72)=18.1$ ;  $\epsilon=0.66$ ;  $p<.0001$ ), auch der Interaktionseffekt Zeit x Block x Bedingung ( $F(2,72)=4.2$ ;  $\epsilon=0.82$ ;  $p=.02$ ) ist vorhanden.

<sup>8</sup> hypothesenkonform jeweils einen signifikanten Haupteffekt für Gruppe (Gesamtlernleistung:  $F(1,36)=9.5$ ;  $p=.004$ ; normierter prozentualer Verlust nach zeitlicher Verzögerung:  $F(1,36)=8.3$ ;  $p=.007$ ). Für die Gesamtlernleistung ergab sich außerdem ein signifikanter Haupteffekt für den Faktor Zeit ( $F(1,36)=19.10$ ;  $p=.00001$ ).

Abbildung 6.3 zeigt den Verlauf der Gesamtlernleistung beider Gruppen über die Zeit, Abbildung 6.4 präsentiert den Verlauf des prozentualen Verlustes nach zeitlicher Verzögerung beider Gruppen über die Zeit.

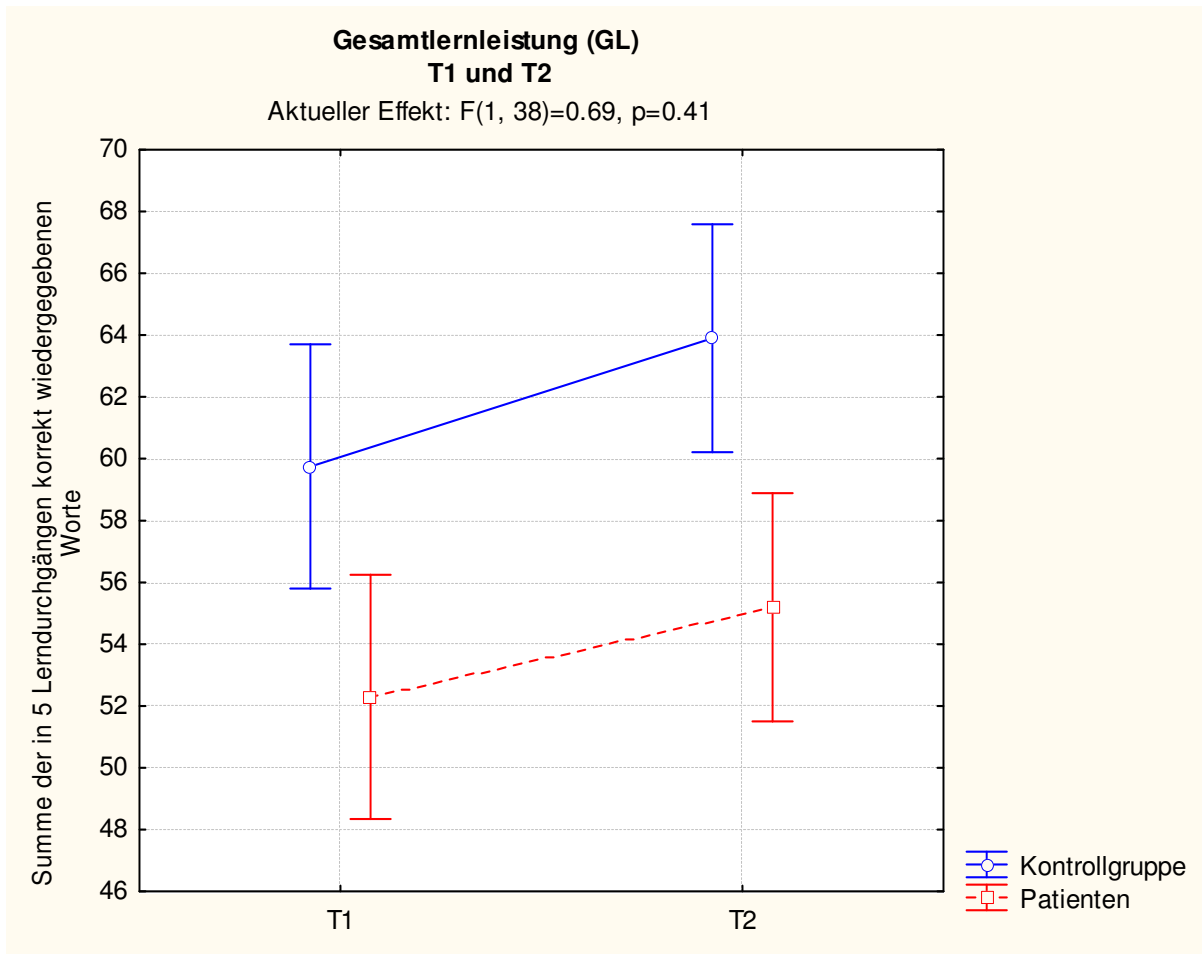
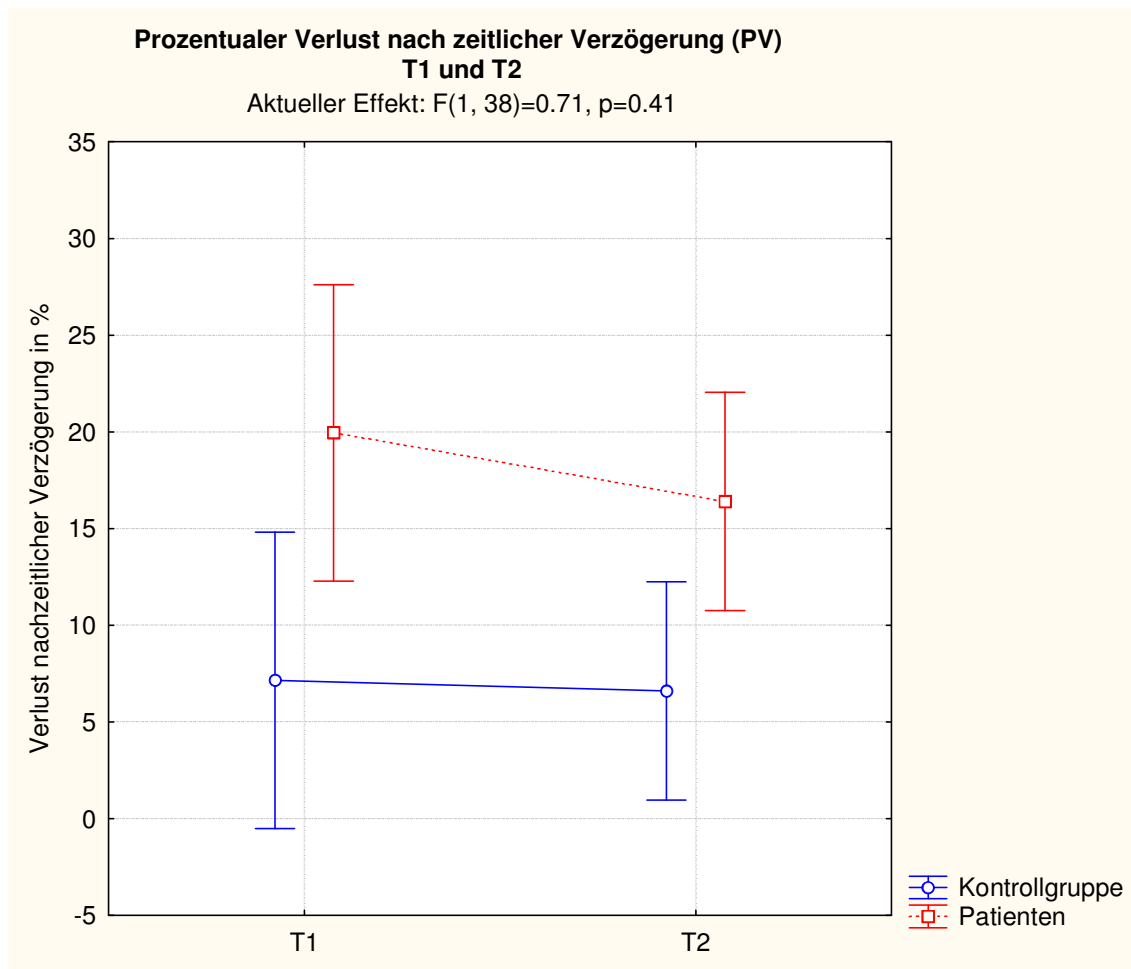


Abbildung 6.3. Gesamtlernleistung (GL) von gesunden und depressiven Probanden im VLMT. Vertikale Balken: 95% Konfidenzintervalle.



**Abbildung 6.4.** Normierter Verlust nach zeitlicher Verzögerung (PV) von gesunden und depressiven Probanden im VLMT.  
Vertikale Balken: 95% Konfidenzintervalle.

Test zum prozeduralen Gedächtnis, IMPLIZIT:

**Hauptergebnis: Der Reaktionszeitverlauf beider Gruppen ist identisch, es besteht eine allgemeine Verlangsamung bei den depressiven Patienten.**

Zu beiden Zeitpunkten sollen, abgesehen von einer möglichen motorischen Verlangsamung der depressiven Patienten (Ilsley et al., 1995), keine Unterschiede zwischen den gesunden Kontrollpersonen und den depressiven Patienten feststellbar sein.

Die Reaktionszeiten der depressiven Patienten über die sieben Blöcke der Computertests wurden mit den Reaktionszeiten der gesunden Kontrollpersonen verglichen. Hierfür wurde eine mehrfaktorielle Varianzanalyse durchgeführt mit der abhängigen Variablen Reaktionszeit, sowie dem Intergruppenfaktor Gruppe (Kontrollen, Patienten) und den Intragruppenfaktoren Zeit (T1, T2) und Block (Blöcke 1 bis 7, bzw. Blöcke 2 bis 5).

Es ergab sich ein signifikanter Gruppenunterschied ( $F(1,38)=5.6$ ;  $p=0.02$ ) mit geringeren Reaktionszeiten für die Kontrollgruppe, sowie ein signifikanter Haupteffekt für den Faktor Zeit ( $F(1,38)=13.5$ ;  $p=0.0007$ ).

In Bezug auf den Faktor Block zeigte sich ein signifikanter Haupteffekt ( $F(6,33)=29.6$ ;  $p<0.001$ ) mit einer kontinuierlichen Reduktion der Reaktionszeiten in den sequenziellen Blöcken. Es ergab sich keine signifikante Interaktion Block x Gruppe ( $F(6,33)=0.3$ ;  $p=0.94$ ). Dies bedeutet, dass diese kontinuierliche Reduktion der Reaktionszeiten in beiden Gruppen stattfand.

Eine getrennte Analyse für die sequenziellen Blöcke (2-5) zeigte neben dem signifikanten Gruppeneffekt ( $F(1,38)=5.5$ ;  $p=0.02$ ) hinsichtlich der abhängigen Variablen Reaktionszeit einen signifikanten Haupteffekt für den Faktor Zeit ( $F(1,38)=14.2$ ;  $p<0.001$ ) und Block ( $F(3,36)=12.5$ ;  $p<0.001$ ) mit über beide Gruppen hinweg kontinuierlicher Verminderung der Reaktionszeiten in den konsekutiven Blöcken.

Die Ergebnisse für den Vergleich 18 Kontrollen vs. 20 Patienten ergaben identische Effekte<sup>9</sup>.

Abbildung 6.5 zeigt den Verlauf der Reaktionszeiten der beiden Gruppen über die Zeit, der Gruppeneffekt hinsichtlich der Reaktionszeit lässt sich gut erkennen, ebenso die Tatsache, dass die Verläufe beider Gruppen, abgesehen von signifikanten unterschiedlichen Reaktionszeiten, identisch sind. Dies zeigt sich darin, dass die Faktoren Block und Gruppe nicht signifikant interagieren. Des Weiteren ist erkennbar, dass beide Gruppen sich in der Reaktionszeit von T1 auf T2 verbessern; dieser Effekt verfehlte jedoch knapp das Trend-Niveau: Zeit x Gruppe ( $F(1,38)=2.4$ ;  $p=0.13$ ).

---

<sup>9</sup> ein signifikanter Gruppenunterschied ( $F(1,36)=5.4$ ;  $p=0.03$ ) mit kürzeren Reaktionszeiten für die Kontrollgruppe, sowie ein signifikanter Haupteffekt für den Faktor Zeit  $F(1,36)=11.3$ ;  $p=0.002$ ).

Für die Blöcke ergab sich über die Gruppen hinweg ein signifikanter Haupteffekt ( $F(6,216)=26.6$ ;  $p<0.001$ ) mit einer kontinuierlichen Reduktion der Reaktionszeiten in den sequenziellen Blöcken. Es ergab sich keine signifikante Interaktion mit dem Faktor Gruppe ( $F(6,216)=0.2$ ;  $p=0.97$ ).

Eine getrennte Analyse für die sequenziellen Blöcke (2-5) zeigte neben dem signifikanten Gruppeneffekt ( $F(1,36)=5.5$ ,  $p=0.02$ ) einen signifikanten Haupteffekt für den Faktor Zeit ( $F(1,36)=12.0$ ;  $p=0.001$ ) und Block ( $F(3,34)=10.7$ ;  $p<0.001$ ) mit über beide Gruppen hinweg kontinuierlicher Verminderung der Reaktionszeiten in den konsekutiven Blöcken.

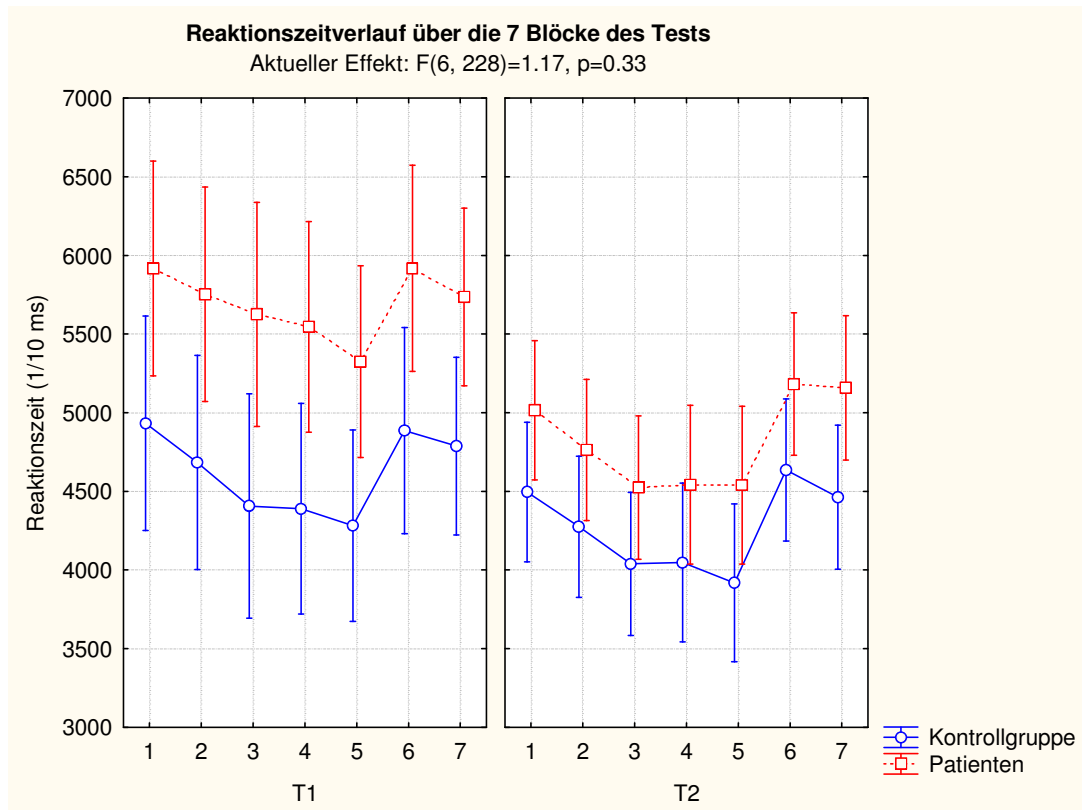


Abbildung 6.5. Veränderung der Reaktionszeiten über die Blöcke bei depressiven Patienten und gesunden Probanden mit allen Blöcken (randomisierte Blöcke: 6, 7, 1; sequenzielle Blöcke: 2-5) über die Zeit, T1 (links) und T2 (rechts). Vertikale Balken: 95% Konfidenzintervalle.

## 6.2.2 EEG – Daten (Hypothesen 3 - 5)

Lernkurve, Hypothese 3:

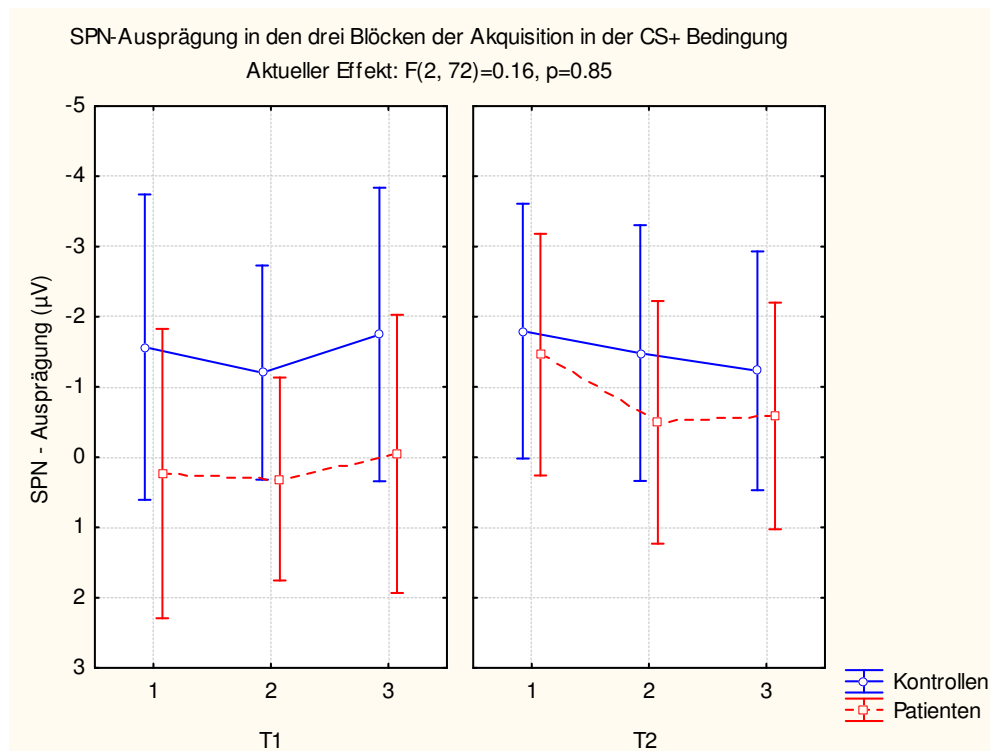
**Hauptergebnis:** Die gesunden Kontrollen weisen in der CS+ Bedingung mehr Negativierung auf als die Patienten; eine Interaktion der Faktoren Zeit x Gruppe x Block hinsichtlich der CS+ Bedingung wird nicht signifikant. Abbildung 6.6 weist darauf hin, dass die SPN bei den Kontrollen zu T1 bereits im ersten Akquisitionsblock vorhanden zu sein scheint, die Patienten zeigen eine Negativierung erst zu T2, dort auch bereits im ersten Block.

Die multivariate Varianzanalyse mit Messwiederholung mit den beiden SPN-Intervallen als abhängige Variablen (gemessen an Cz) und den Faktoren Gruppe (Kontrollen, Patienten), Zeit (T1, T2), Block (Blöcke 1-3) und Bedingung (CS+, CS-), ergab hinsichtlich der in dieser Analyse interessanten Faktoren Block oder Gruppe einen auf Trendniveau signifikanten Haupteffekt für den Faktor Gruppe ( $F(1,34)=3.9; p=0.06$ ) (Kontrollen mehr Negativierung als Patienten) und einen signifikanten Haupteffekt für den Faktor Bedingung ( $F(1,34)=7.7; p<0.01$ : CS+ Bedingung negativer als CS- Bedingung) sowie deren signifikante Interaktion Gruppe x Bedingung

( $F(1,34)=6.3$ ;  $p=0.02$ ) (Gesunde in CS+ Bedingung mehr Negativierung als Patienten). Der signifikante Interaktionseffekt SPN und Block ( $F(2,68)=4.8$ ;  $\epsilon=0.89$ ,  $p=0.01$ ) zeigt, dass die SPN2-Daten über die Blöcke stärker variieren als die SPN1-Daten.

Am interessantesten in Bezug auf die formulierten Hypothesen hinsichtlich der Lernkurve (Negativierung bei Kontrollen bereits im ersten Block der Akquisition zu T1, bei Patienten erst zu T2) wäre ein Interaktionseffekt des Faktors Block mit den Faktoren Zeit, Bedingung und Gruppe, um Gruppenunterschiede feststellen zu können. Diese Interaktion wurde nicht signifikant.

Berechnet man die gleiche multivariate Analyse nur ohne die CS- Bedingung, so wird der Haupteffekt Gruppe deutlich signifikant ( $F(1,36)=6.9$ ,  $p=0.01$ ). Abbildung 6.6 zeigt die Interaktion von Zeit, Gruppe und Block. Die Kontrollen weisen zu T1 bereits im ersten Akquisitionsblock eine deutliche SPN auf, die Patienten jedoch nicht, erst zum zweiten Untersuchungszeitpunkt nähern sich die Patienten den Kontrollen hinsichtlich SPN-Aktivierung an, die Negativierung ist bereits im ersten Block der Akquisition vorhanden. Es ergab sich allerdings kein signifikanter Interaktionseffekt mit dem Faktor Zeit ( $F(2,35)=0.2$ ,  $p=0.80$ ).



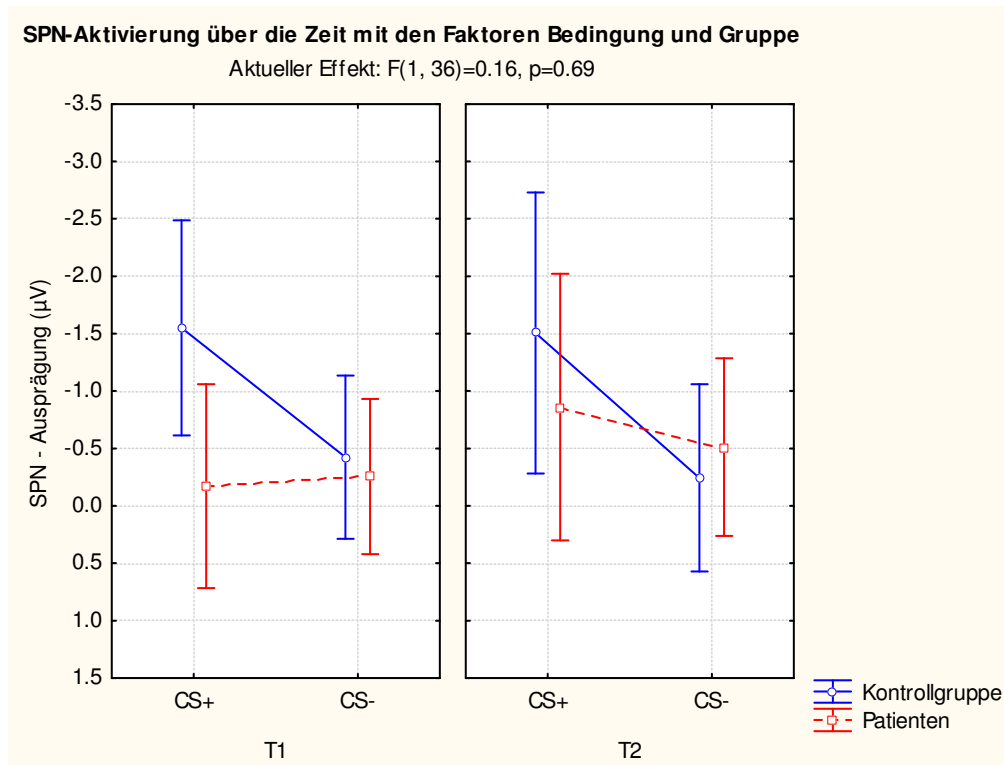
**Abbildung 6.6.** Verlauf der SPN - Ausprägungen der Patienten und Kontrollen über die drei Akquisitionsblöcke zu beiden Untersuchungszeitpunkten (T1 links, T2 rechts), nur CS+ Bedingung.  
Vertikale Balken: 95% Konfidenzintervalle.



SPN Aktivierung, Hypothese 4:

**Hauptergebnis: Keine signifikante Interaktion Zeit x Bedingung x Gruppe, aber ein signifikanter Interaktionseffekt Bedingung x Gruppe, der ergab, dass die Kontrollen in der CS+ Bedingung eine signifikant höhere Aktivierung aufwiesen. Der signifikante Interaktionseffekt Zeit x Bedingung x SPN zeigt einen größeren Aktivierungsunterschied zwischen den beiden Bedingungen zum zweiten Untersuchungszeitpunkt im Vergleich zum ersten Untersuchungszeitpunkt, außerdem trennt zu T1 nur die Aktivierung des ersten SPN-Intervall zwischen den Bedingungen, zu T2 trennt hingegen nur die Aktivierung im zweiten SPN-Intervall die beiden Bedingungen signifikant.**

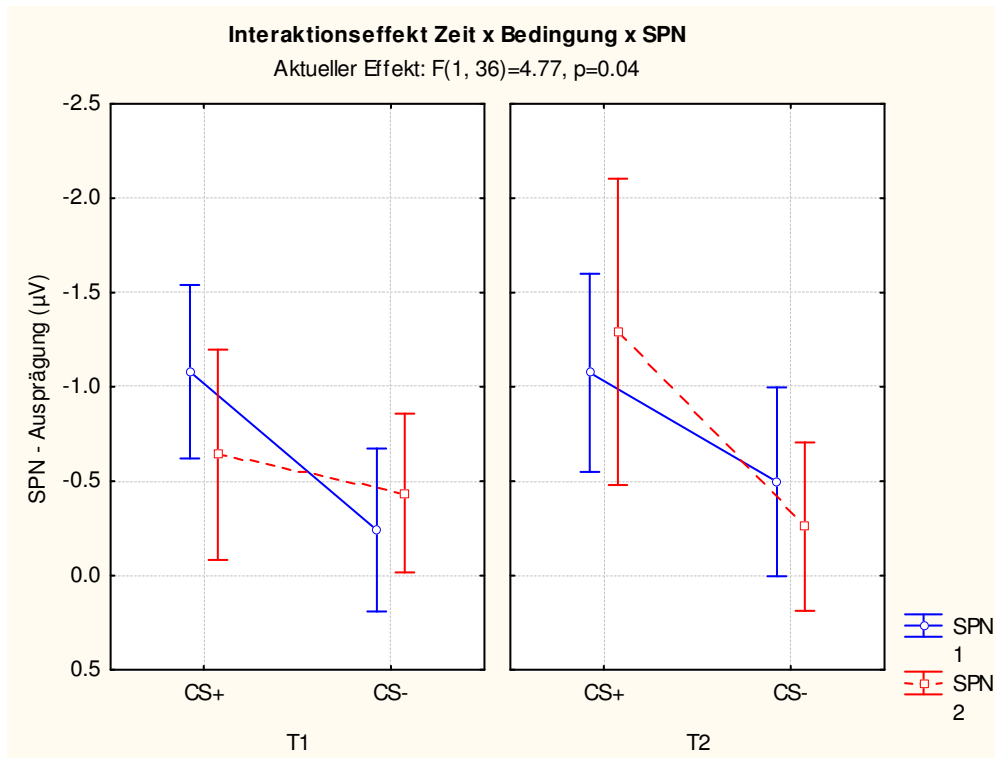
Ein signifikanter Gruppenunterschied hinsichtlich der SPN-Aktivität (an der Elektrode Cz) bzgl. CS+ wird zu T1 erwartet (die Kontrollen weisen mehr SPN-Aktivität auf als Patienten). Dieser Unterschied sollte zu T2 nicht mehr vorhanden sein, da zu T2 auch die Patienten den richtigen CS-US-Zusammenhang lernen. In der CS- Bedingung soll bei den Patienten zu T1 eine höhere SPN-Aktivierung als bei den Kontrollen vorhanden sein, weil sie zu T1 aufgrund des deklarativen Gedächtnisdefizites die richtige Kontingenz nicht lernen und somit in Bezug auf *beide* Stimuli eine Erwartung des US ausbilden. Zum zweiten Untersuchungszeitpunkt richten die Patienten wie die Kontrollpersonen ihre Aufmerksamkeit auf die korrekte Kontingenz; in beiden Gruppen soll folglich die SPN-Aktivierung in der CS+ Bedingung hoch, in der CS- Bedingung gering sein. Ein Interaktionseffekt in Bezug auf die abhängigen Variablen (SPN1, SPN2) hinsichtlich des Intergruppenfaktors Gruppe (Patienten vs. Kontrollen) sowie der Intragruppenfaktoren Zeit (T1, T2) und Bedingung (CS+ und CS-) steht folglich im Fokus.



**Abbildung 6.7.** Interaktion Zeit x Gruppe x Bedingung an Cz ( $F(1,36)= 0.2; p=0.69$ ) wird nicht signifikant. Der gefundene Aktivierungsunterschied Bedingung x Gruppe ( $F(1,36)= 6.2; p=0.02$ ) ist in der Abbildung deutlich erkennbar. Vertikale Balken: 95% Konfidenzintervalle.

Abbildung 6.7 zeigt die Ergebnisse dieser Interaktion; sie erwies sich als nicht signifikant ( $F(1,36)= 0.2; p=0.69$ ).

Es ergab sich ein signifikanter Haupteffekt „Bedingung“, ( $F(1,36)= 9.7; p=0.004$ ). Der signifikante Interaktionseffekt „Bedingung x Gruppe“, ( $F(1,36)= 6.2; p=0.02$ ) beschreibt einen signifikanten Aktivierungsunterschied zwischen Patienten und Kontrollen hinsichtlich der CS+ Bedingung. Newman-Keuls Post hoc Tests ergaben, dass die SPN-Aktivität der gesunden Kontrollen in der CS+ Bedingung signifikant höher war als die SPN-Aktivität der gesunden Kontrollen in der CS- Bedingung ( $p=0.002$ ), die SPN-Aktivität der Patientengruppe in der CS+ Bedingung ( $p=0.007$ ) sowie auch in der CS- Bedingung ( $p=0.003$ ). Dies ist gerade im ersten Untersuchungszeitpunkt (Abb. 6.8 links) deutlich erkennbar.



**Abbildung 6.8. Signifikanter Interaktionseffekt Zeit x Bedingung x SPN:** Aktivierungsunterschied *zwischen* den Bedingungen ist zu T2 größer als zu T1. SPN1 erscheint zum ersten Untersuchungszeitpunkt ausgeprägter als SPN2, dieses Verhältnis kehrt sich zum zweiten Untersuchungszeitpunkt um. Vertikale Balken: 95% Konfidenzintervalle.

Der signifikante Interaktionseffekt Zeit x Bedingung x SPN ( $F(1,36)= 4.8$ ;  $p=0.04$ ), zeigt, dass der generelle Aktivierungsunterschied zwischen den beiden Bedingungen zum zweiten Untersuchungszeitpunkt signifikant größer ist als zum ersten Untersuchungszeitpunkt.

Interessant an diesem Befund ist außerdem, dass das erste SPN-Intervall zu T1 bereits signifikant zwischen den beiden Bedingungen trennt (post hoc Test: **T1 SPN21 CS+** vs. **T1 SPN1 CS-**;  $p=0.03$ ), zu T2 verfehlt dieser Unterschied den Trendlevel (post hoc Test: **T1 SPN2 CS+** vs. **T1 SPN2 CS-**;  $p=0.14$ ).

Hinsichtlich der zweiten SPN ist dies gerade umgekehrt: Die zweite SPN (SPN2) trennt zum ersten Untersuchungszeitpunkt noch nicht zwischen den beiden Bedingungen (**T1 SPN2 CS+** vs. **T1 SPN2 CS-**;  $p=0.78$ ), dies geschieht erst zu T2 (**T2 SPN2 CS+** vs. **T2 SPN2 CS-**;  $p=0.005$ ). Die SPN2-Aktivierung an CS+ ist zu T2 folglich deutlicher ausgeprägt als zu T1<sup>10</sup>.

Dieser Befund steht in Kontrast zu den Ergebnissen aus der Studie zur Modelletablierung, hier trennte die SPN2 die Bedingungen, ebenso wie die SPN1 auch. Bei der Gruppe der gesunden Kontrollen zeigte sich eine signifikante Aktivierung im SPN2 – Intervall, dies war bei der Gesamtgruppe der Patienten und Kontrollen zum ersten Untersuchungszeitpunkt des Vergleichsexperimentes noch nicht der Fall: Zeigt sich in dieser Gruppe zu T1 hinsichtlich SPN2 eine größere Unsicherheit als hinsichtlich SPN1?

#### Analyse der Funktion und Topographie der SPN, Hypothese 5:

**Hauptergebnis: Die Aktivierungsunterschiede zwischen Patienten und Kontrollen sind am deutlichsten im Areal um Cz/Pz feststellbar, die Interaktion Gruppe x Bedingung über die Zeit mit der erwarteten Annäherung der Patientendaten an die der Kontrollen erwies sich jedoch als nicht signifikant. Bis auf die in beiden Gruppen vorhandene okzipitale Komponente im ersten SPN-Intervall unterscheiden sich die beiden SPN-Intervalle bei beiden Gruppen nicht in ihrer Topographie.**

Beide SPN-Komponenten sollten auf dem bereits in der Studie zur Modelletablierung gefundenen, gleichen neuronalen Mechanismus beruhen (gleiches Aktivierungsmuster in beiden untersuchten SPN-Intervallen bis auf die okzipitale Aktivierung im ersten SPN - Intervall); die Reizverarbeitung soll in beiden Intervallen eher kognitiv

---

<sup>10</sup> Berechnet man eine Varianzanalyse mit Messwiederholung mit der SPN2-Aktivierung (an Cz) als abhängiger Variable und der Zeit (T1, T2) als Messwiederholungsfaktor so ergibt sich ein p-Wert, der beinahe Trend-Niveau erreicht: SPN2 x Zeit  $F(1,36)=2.4$ ;  $p=0.13$ .

(sensorische Antizipation / Zeiteinschätzung; zentroparietale Aktivierung) als affektiv (Aktivierung des anterioren Cingulums, frontale Aktivierung) erfolgen. Zu T1 sollte dieses Bild bei den Patienten aufgrund des erwarteten „Nicht-Lernens“ nicht so klar sein. Zu T2 sollte die SPN – Aktivierung der Patienten sich der der gesunden Kontrollen annähern. Die gleichzeitige Untersuchung mehrerer Areale soll außerdem ermöglichen, eventuelle zusätzliche Unterschiede in der Aktivierung (z.B. fehlende Aktivierung an bestimmten Arealen) zu detektieren. Des Weiteren sollen die t-Wert-Verläufe der SPN-Intervalle der Patienten zeigen, ob eine eventuell vorhandene Aktivierung früher als die Aktivierung bei den Kontrollen wieder erlischt..

Für die CS+ Bedingung wurde eine multivariate ANOVA durchgeführt mit den SPN-Intervallen (SPN1, SPN2) als abhängige Variablen und den Intragruppenfaktoren Areal („FCPO“: frontal: F5', Fz, F6'; central: C3, Cz, C4; parietal: P3', Pz, P4'; okzipital: O1', Oz, O2'), Hemisphäre („LMR“: links: C3, F5', P3', O1'; Mitte: Cz, Fz, Pz, Oz; rechts: C4, F6', P4', O2') und Zeit (T1, T2) sowie dem Intergruppenfaktor Gruppe (Kontrollen, Patienten).

Die interessantesten Effekte zur Überprüfung der Hypothesen beziehen sich auf die Interaktion Zeit x Areal x Gruppe bzw. Zeit x Areal x Hemisphäre x Gruppe. Es ergaben sich hierbei keine signifikanten Effekte.

Die Analyse ergab weder einen signifikanten Haupteffekt bezüglich des Faktors Gruppe, Zeit noch des Faktors Hemisphäre.

Wie in der Studie zur Modelletablierung ergab sich ein hochsignifikanter Haupteffekt „Areal“ („FCPO“:  $F(3,108)=11.2$ ;  $p<0.001$ ), Post hoc-Tests ergaben, dass für diesen Effekt vor allem der starke Kontrast zwischen den parietalen Arealen (Negativierung) und den okzipitalen Arealen (Positivierung;  $p=0.002$ ) für diesen Effekt verantwortlich war. Auch die Kontrastierung der „neutralen“ frontalen Areale mit den negativen zentralen ( $p<0.001$ ) und parietalen ( $p<0.001$ ) sowie positiven okzipitalen ( $p=0.02$ ) Arealen trug zu diesem Effekt bei.

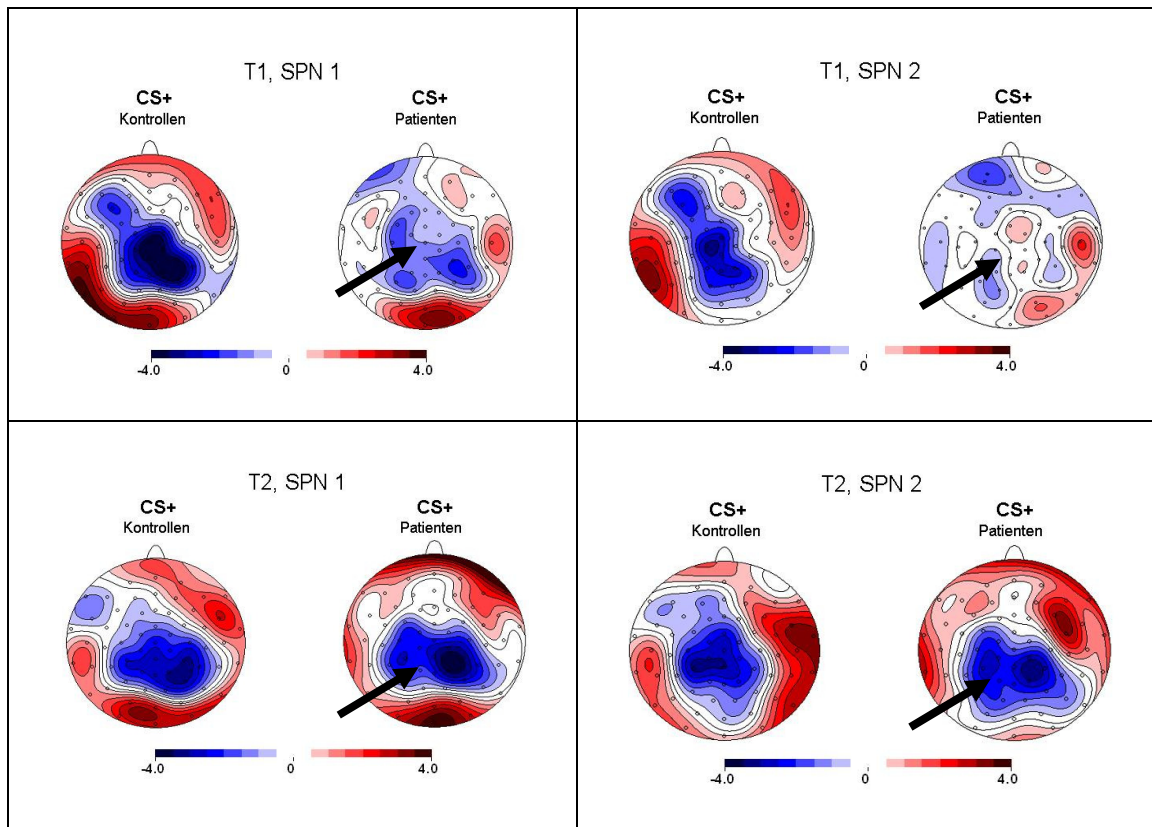
Die hochsignifikante Interaktion zwischen SPN-Intervall und Areal ( $F(3,108)=14.5$ ;  $p<0.001$ ) wurde erneut gefunden. Sie geht ebenfalls auf die Veränderungen im okzipitalen Bereich zurück: während des SPN1 Intervalles ist okzipitale Positivierung vorhanden (okzipitale Areale vs. (neutrale) frontale Areale  $p<0.001$ , vs. (negative) zentrale Areale  $p<0.001$ , vs. (negative) posteriore Areale  $p<0.001$ ); zum Zeitpunkt des zweiten SPN Intervalles jedoch nicht mehr (okzipitale Areale vs. frontale Areale  $p=0.17$ , vs. (negative) zentrale Areale  $p=0.06$ , vs. (negative) posteriore Areale  $p=0.005$ ).

Es ergab sich außerdem ein signifikanter Interaktionseffekt Gruppe x Areal x Hemisphäre;  $F(6,216)=3.1$ ;  $p=0.006$ . Post hoc Analysen ergaben, dass dieser Effekt auf die stärkere SPN-Aktivierung der Kontrollen gegenüber der Patienten an zentralen Arealen (vor allem Mittellinie) zurückgeht (Kontrollen Cz vs. C3,  $p=0.07$ ; Cz vs. C4,  $p=0.04$ ; Patienten Cz vs. C3,  $p=0.82$ ; Cz vs. C4,  $p=0.93$ ).

Eine Varianzanalyse mit der abhängigen Variablen SPN1-Aktivierung (an Oz) und den Faktoren Gruppe und SPN1-Aktivierung an Oz macht deutlich, dass auch bei den Patienten die okzipitale Aktivierung durch das anhaltende visuelle Potenzial vorhanden ist, die Aktivierung unterscheidet sich nicht von der der Kontrollen ( $(F1,36)=0.05$ ;  $p=0.83$ ).

#### ***6.2.2.1 Qualitative Topographieermittlung mittels Isopotenziallinien***

Um das in Hypothese 5 postulierte unterschiedliche Aktivierungsmuster bei Patienten und gesunden Kontrollpersonen graphisch sichtbar zu machen und zu der gesamten hirnelektrischen Aktivierung in den beiden SPN-Intervallen in Bezug zu setzen, wurden mittels *spherical spline interpolation* (Perrin, Pernier et al., 1989) visuelle Karten der Aktivierung (*spherical spline maps*) erstellt (Abbildung 6.9).

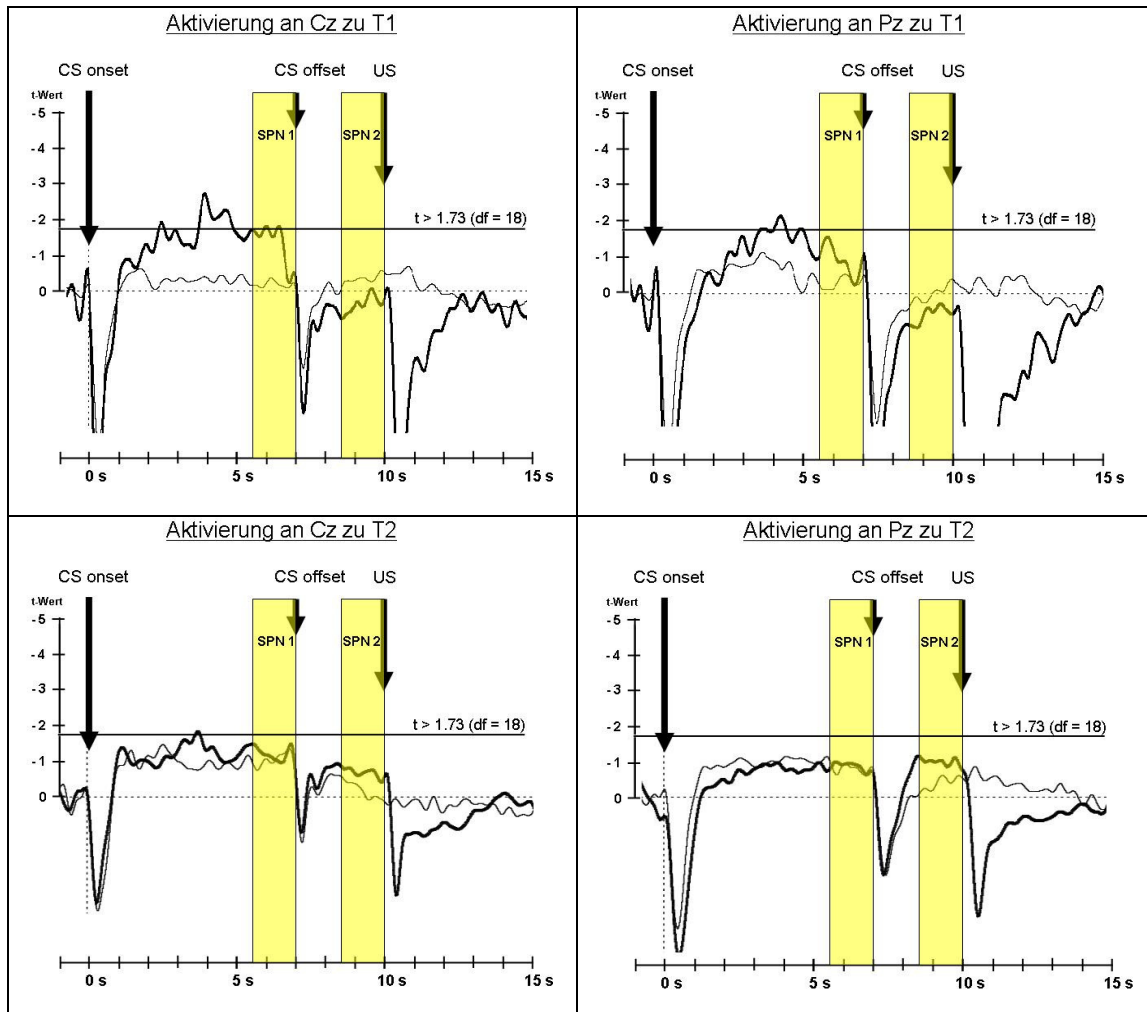


**Abbildung 6.9.** t – Werte – Karten über beide SPN – Intervalle (SPN1, SPN2) in der CS+ Bedingung über beide untersuchte Zeiträume. Die beiden schwarzen Pfeile in den oberen beiden Abbildungen zeigen die signifikante zentroparietale Minderaktivierung der Patienten (T1); die beiden schwarzen Pfeile in den unteren beiden Abbildungen demonstrieren die Angleichung der zentroparietalen Aktivierung der Patienten an die der gesunden Kontrollen (T2). Bei  $t > 1.73$  wird der t-Wert signifikant (einseitiger Test,  $\alpha=0.05$ ), eine von dem Wert Null unterscheidbare Aktivierung ist vorhanden.

Die t-maps für die SPN-Intervalle zu T1 zeigen bei den Kontrollen in der CS+ Bedingung eine deutliche Negativierung. Bei den Patienten ist diese Negativierung in der vergleichbaren Bedingung (CS+) wesentlich schwächer bis nicht vorhanden. Dieser Befund ist ein starker Indikator dafür, dass sich die hirnpfysiologische Aktivierung zu T1 vor allem an zentroparietalen Regionen zwischen den Gruppen unterscheidet. Der im ersten Untersuchungszeitpunkt vorhandene Aktivierungsunterschied zwischen Patienten und Kontrollen ist zu T2 nicht mehr feststellbar.

Abbildung 6.10 stellt den Aktivierungsverlauf der Patienten zu beiden Untersuchungszeitpunkten dar. Der Verlauf der t-Werte<sup>11</sup> (t-Test gegen Baseline) in der CS+ Bedingung an Cz und Pz wurde mit dem Verlauf der t-Werte in der CS- Bedingung verglichen.

<sup>11</sup> t-Werte-Verlauf unterschied sich nicht signifikant vom Zeitverlauf der  $\mu$ V-Werte



**Abbildung 6.10:** Verlauf der t-Werte (t-Test gegen Null) in beiden Bedingungen (CS+, CS-) in der Gruppe der Patienten an Cz zu T1 (links oben), Pz zu T1 (rechts oben) Cz zu T2 (links unten), Pz zu T2 (rechts unten). Dicke Linie: CS+, dünne Linie: CS-. Bei  $t > 1.73$  wird der t-Wert signifikant (einseitiger Test,  $\alpha=0.05$ ).

Interessant sind die unterschiedlichen Verläufe der SPN1 und SPN2 über die Zeit. Hinsichtlich der SPN2 erkennt man eine deutliche Zunahme der Aktivierung von T1 zu T2, diese ist bei der SPN1 nicht erkennbar. Nahezu alle Werte bleiben unter der Signifikanzgrenze. Zu T2 sehen die Verläufe etwas stabiler aus als zu T1, wo die Aktivierung innerhalb der untersuchten Intervalle stark schwankt.

Die geringe Aktivierung der Patienten kommt gerade an diesen beiden Elektroden sehr zum Vorschein, die t-Maps (Abb. 6.9) zeigen hingegen eher ein Bild der Aktivierungsannäherung. Offenbar findet von T1 zu T2 bei den Patienten in lateralen posterior-parietalen Bereichen eine gewisse Annäherung an die gesunden Kontrollen statt, diese ist an der Mittellinie jedoch nicht feststellbar.

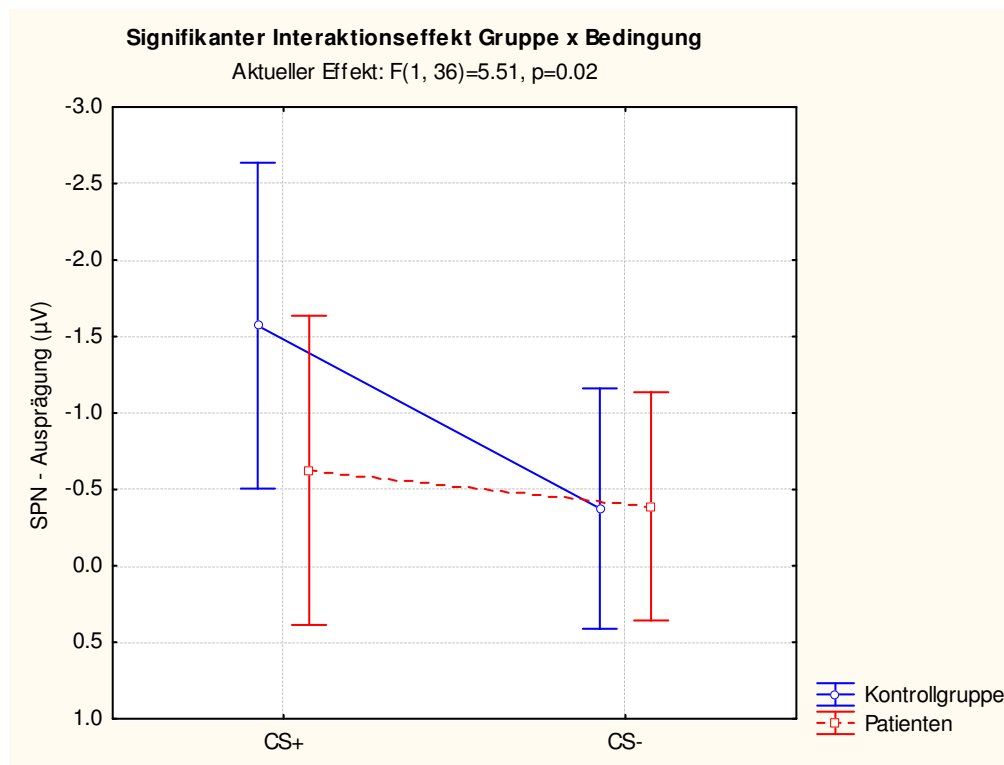
Die Tendenz, dass die SPN1 im Zeitverlauf stabil bleibt bzw. leicht abnimmt, aber die SPN2 zunimmt, ist nicht nur in dieser Analyse, in der nur die Daten der Patienten



enthalten sind, sondern auch in der Analyse der Daten aller Probanden sichtbar (Abb. 6.8, signifikanter Interaktionseffekt Zeit x Bedingung x SPN ( $F(1;36)= 4.8$ ;  $p=0.04$ ).

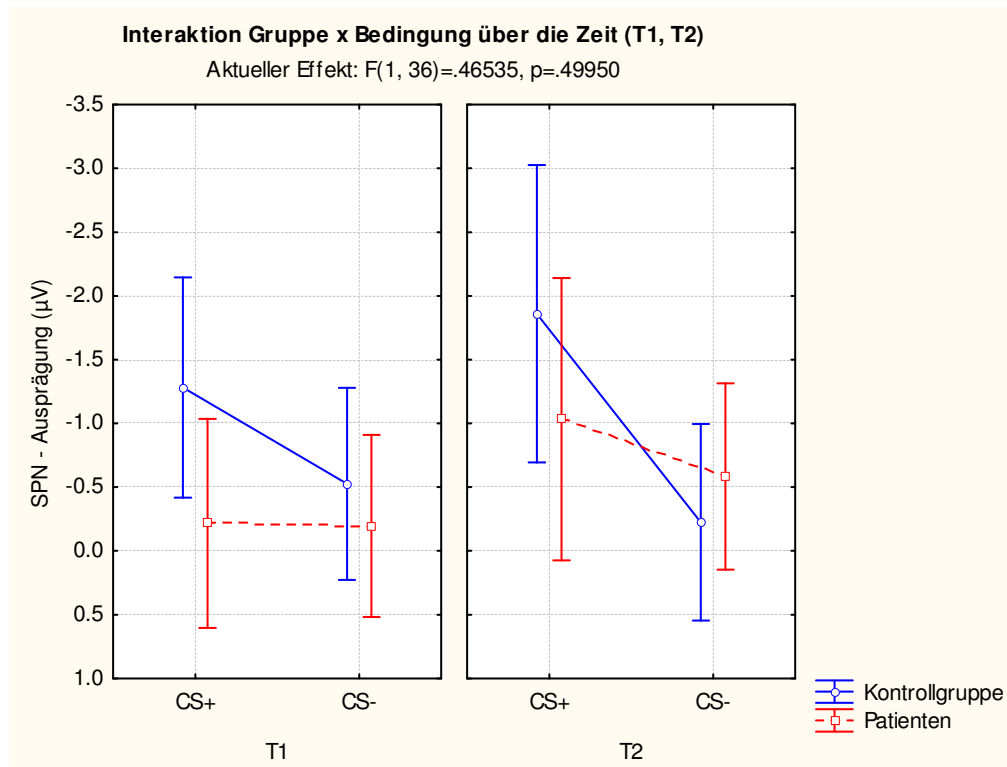
### 6.2.2.2 Region of interest Analyse (topographischer Schwerpunkt der SPN)

Die t-maps aus Abbildung 6.9, die Befunde aus der Einzelelektrodenanalyse der Studie 1, die Befunde zu Hypothesen 1-3 an Cz sowie die Befunde zu Hypothese 5 (Interaktionseffekt Gruppe x Areal x Hemisphäre) zeigen, dass die Aktivierungsunterschiede zwischen den Gruppen am deutlichsten im Areal um Cz/Pz feststellbar sind. Daher wurde mit den gepoolten Mittelelektroden Cz, CPz, und Pz eine multivariate Varianzanalyse mit Messwiederholung mit den abhängigen Variablen SPN1 und SPN2 sowie den Messwiederholungsfaktoren Zeit (T1, T2), Bedingung (CS+, CS-) und Gruppe (Kontrollen, Patienten) durchgeführt. Die Berechnung ergab einen signifikanten Interaktionseffekt für Bedingung x Gruppe ( $F(1,36)=5.51$ ;  $p=0.02$ ) siehe Abb. 6.11: die Negativierung erwies sich bei den Patienten in beiden Bedingungen als gering, bei den Kontrollen war eine deutliche Negativierung in der CS+ Bedingung zu verzeichnen. Auch ein beinahe signifikanter Haupteffekt „Gruppe“ war feststellbar ( $F(1,36)=3.7$ ;  $p=0.06$ ).



**Abbildung 6.11: Signifikanter Interaktionseffekt Gruppe x Bedingung an gepoolten Elektroden Vertikale Balken: 95% Konfidenzintervalle.**

Abbildung 6.12 bildet die SPN-Aktivierung der gepoolten Elektroden der Patienten und Kontrollen über die Zeit ab.



**Abbildung 6.12: Interaktion Gruppe x Bedingung über die Zeit an gepoolten Elektroden. Vertikale Balken: 95% Konfidenzintervalle.**

Es ergab sich kein dreifacher Interaktionseffekt Zeit x Gruppe x Bedingung ( $F(1,36)=0.47; p=0.5$ ; Abb. 6.12). Die Gruppe der Patienten unterschied sich folglich auch zu T2 noch signifikant von der Gruppe der Kontrollen hinsichtlich ihrer Aktivierung an den Mittelelektroden Cz, CPz und Pz.

SPN1 und SPN2 unterschieden sich nicht in ihrer Aktivierung ( $F(1,36)=2.2; p=0.14$ ). Der p-Wert nimmt hier jedoch beinahe Trendlevel an, dieser kommt dadurch zustande, dass, wie bereits erwähnt, für die SPN1 eine frühere Differenzierung der beiden Bedingungen, für die SPN2 eher eine spätere nachweisbar ist (signifikante Interaktion SPN x Zeit x Bedingung für Cz, siehe oben, Abbildung 6.8).

## 7 Gesamtdiskussion

In der vorliegenden Arbeit konnte als Hauptergebnis gezeigt werden, dass sich die hirnpfysiologische Aktivität depressiver Patienten beim Absolvieren eines Spurenkonditionierungsparadigmas von der hirnpfysiologischen Aktivität gesunder Kontrollpersonen signifikant unterschied. Zum zweiten Untersuchungszeitpunkt, in teilremittierten Zustand, scheint sich die hirnpfysiologische Aktivität der depressiven Patienten jener der gesunden Kontrollprobanden anzunähern.

Trotz der Unterschiede in der hirnpfysiologischen Aktivität erkannten beide Gruppen bereits zum ersten Untersuchungszeitpunkt den korrekten CS-US Zusammenhang; sie unterschieden sich nicht hinsichtlich ihrer Angaben in den Kontingenzzratings. Im Folgenden sollen die Ergebnisse der Studie zur Entwicklung und Überprüfung des Paradigmas (Studie 1, Abschnitt 7.1) sowie die Ergebnisse der Vergleichsstudie mit depressiven Patienten (Studie 2, Abschnitt 7.2) diskutiert werden.

## 7.1 Diskussion der Ergebnisse aus Studie 1 (Abschnitt 5)

### Hypothese 1, Kontingenzzratings:

In Übereinstimmung mit Hypothese 1 lernten die Probanden den Unterschied zwischen den beiden Reizen in Bezug auf den aversiven US: nach zwei der drei Blöcke der Akquisition zeigten die Ergebnisse der Kontingenzzratings, dass die Probanden signifikant zwischen den beiden Bedingungen (CS+, CS-) unterscheiden konnten.

Die schnelle, klare Trennung der beiden Bedingungen hinsichtlich der Einschätzung der Auftretenswahrscheinlichkeit des US durch die Kontingenzzratings (Abbildung 5.3) könnte durch die konkrete Frage entstanden sein, wie wahrscheinlich der aversive Reiz einem der beiden Symbole folgt. Nicht von Beginn des Experimentes an, wohl aber nach der ersten Ratingphase, erhielten die Probanden durch diese Frage einen Anhaltspunkt, worauf sie ihre Aufmerksamkeit zu richten hatten. Aufgrund der nur 50%igen (und nicht 100%igen) Verstärkungsrate des CS+ durch den US wurde der komplette Skalenbereich (1-21) möglicherweise nicht völlig ausgeschöpft.

Durch die Ergebnisse der Kontingenzzratings können wir sicher sein, dass die Präsentation eines CS+ bei den Probanden eine andere Bewertungsreaktion auslöste als die Präsentation eines CS-. Vor diesem Hintergrund ist es nun interessant einen Blick auf die neurophysiologischen Korrelate zu werfen, die mit dieser Kontingenzzetablierung einhergehen.

### Hypothese 2, SPN-Aktivierung:

Die Ergebnisse zur SPN-Aktivierung in den beiden Bedingungen (CS+, CS-) ergaben ebenfalls hypothesenkonform unterschiedliche Aktivierungsverläufe: Nur nach CS+ konnte eine von der Nulllinie signifikant unterschiedliche SPN gefunden werden. Die CS- Bedingung erwies sich, wie erwartet, als Kontrollbedingung; in dieser Bedingung war keine signifikante SPN zu finden.

### Hypothese 3, Lernkurve:

Hinsichtlich der SPN – Aktivierung ergab sich kein signifikanter Effekt bzgl. des Faktors Block. Daher war es nicht möglich, den *Verlauf* der Akquisition in unserer Studie zu erfassen.

Es schien, als ob die SPN sich früher aufbaute als das *Wissen* der Probanden um die richtigen Kontingenzen, da schon im ersten Block eine SPN vorhanden war, die eine ähnliche Amplitude aufwies wie in den Blöcken 2 und 3 (Abbildung 5.4), die klare Trennung der beiden Bedingungen mittels Kontingenzzratings aber erst nach dem

zweiten Block der Akquisition geschah. Dies könnte ein Hinweis darauf sein, dass die SPN einen anderen Prozess als den des deklarativen Lernens reflektiert.

Auch in der CS- Bedingung war eine leichte Negativierung in den SPN-Intervallen vorhanden (Abb. 5.4, Block 1); gerade zu Beginn der Akquisition bildete sich die SPN in *beiden* Bedingungen rasch aus. Im weiteren Verlauf der Akquisition ließ dann in der CS- Bedingung die SPN-Aktivierung nach (siehe Abb. 5.4, Blöcke 2 und 3), allerdings ergab sich keine signifikante Interaktion Block x Bedingung. Die Tendenz zur Abnahme der Aktivierung in der nicht relevanten Bedingung könnte darauf hinweisen, dass die SPN eine Aufmerksamkeitskomponente abbildet, die sich dann, nach dem Erkennen des richtigen Zusammenhanges, mehr und mehr auf den „relevanten“ Reiz richtet (CS- wird „uninteressant“, die Aufmerksamkeit richtet sich auf den CS+ Reiz).

Hypothese 4, Funktion und Topographie der SPN / Unterschiede zwischen den beiden SPN (SPN1: mit andauerndem visuellen Stimulus, SPN2: *trace*-Intervall, Abwesenheit des visuellen Stimulus):

Indem die SPN – Amplituden an Fz, Cz und Pz verglichen wurden, konnten die Hypothesen in Bezug auf die SPN hinsichtlich der Zeitintervalle vor und nach CS offset untersucht werden: Das wichtigste Ergebnis war, dass mit dem Erlöschen des CS+ nicht auch die SPN-Aktivierung verschwand, sondern dass sie, speziell in der zentroparietalen Region, bis zum Erscheinen des US anhielt. In Bezug auf die gefundene Topographie (zentroparietales Maximum) ist dieser Befund vergleichbar mit Ergebnissen aus CNV-Paradigmen (Ruchkin et al., 1986; Brunia und van Boxtel 2001; Gomez et al., 2003; Bender et al., 2005).

Darüber hinaus passen die vorliegenden Befunde sehr gut zu den Ergebnissen aus früheren Studien zum *verzögerten* Konditionieren: wie bei Lumsden, Howard et al. (1986) zeigte sich ebenfalls eine signifikante Aktivierung an Cz, auch Regan und Howard (1995) fanden in der Akquisitionsphase signifikant höhere CNV – Amplituden für die (angstrelevante) CS+ Bedingung im Vergleich zur (angstirrelevanten) CS- Bedingung.

Während der Präsentation des CS war eine gut abgrenzbare okzipitale Positivierung in der CS+ sowie in der CS- Bedingung vorhanden (Abbildung 5.7). Höchstwahrscheinlich entstand diese Positivierung aufgrund von visueller Aktivierung, da sie nach dem Erlöschen des CS verschwand. Bis auf dieses *visual sustained potential* konnte kein weiterer Unterschied zwischen SPN1 und SPN2 festgestellt werden: Die Topographie der beiden SPN unterschied sich nicht; sie war in beiden Intervallen an den

beiden Elektroden Cz und Pz maximal, im ersten SPN – Intervall erschien sie etwas ausgeprägter an Cz (Abbildung 5.6), streute insgesamt weiter als im zweiten Intervall, wo die Negativierung leicht um Pz überwog (Abbildung 5.6 unten links und oben rechts, bzw. Abbildung 5.7 oben links und oben rechts).

Eine unterschiedliche Bewertung der Intervalle in „sicher“ und „unsicher“ schien nicht statt zu finden: An Fz konnte keine signifikante negative Aktivierung festgestellt werden.

Diese Ergebnisse deuten somit darauf hin, dass zumindest bei später Antizipation des US (die SPN-Intervalle der vorliegenden Studie beziehen sich im Vergleich zu den Intervallen der Studie von Böcker et al. (2001) auf einen späteren Zeitpunkt nach Auftreten und Erlöschen des CS) keine Aktivierung des anterioren Cingulums (Maximum um Fz) vorliegt.

Der wichtigste Grund für die Diskrepanz zu den Ergebnissen von Böcker et al. (frontozentrales Maximum) könnte darin liegen, dass das Paradigma von Böcker und Kollegen kein Spurenkonditionierungsparadigma, sondern ein Paradigma mit verzögerter Konditionierung war: Viele Befunde legen Aktivierungsunterschiede zwischen diesen beiden Konditionierungsparadigmen nahe (z.B. Gabrieli et al., 1995; Clark und Squire 1998; Clark et al., 2001; Han et al., 2003; Knight, Cheng et al., 2004). Außerdem war das Interstimulus-Intervall in Böckers Studie kurz, das in der vorliegenden Untersuchung jedoch lang. Es gibt Hinweise auf wichtige Unterschiede in der Etablierung von Kontingenzen im Vergleich von Paradigmen mit langen und kurzen Inter-Stimulus-Intervallen (Elbert, Ulrich et al., 1991). Ein weiterer Unterschied des Paradigmas von Böcker zur vorliegenden Untersuchung könnte die Aversivität des US gewesen sein. Es ist, trotz der in der vorliegenden Studie erfolgreich vorgenommenen Kontrolle der Aversivität durch Ratings, nicht auszuschließen, dass der Stimulus von Böcker und Kollegen von den Probanden als stärker aversiv eingeschätzt wurde, was eine ausgeprägtere affektive Reaktion (und somit mehr frontozentrale Aktivierung) zur Folge gehabt haben könnte.

Wir schlussfolgern, dass in einem nichtmotorischen, aversiven Spurenkonditionierungsparadigma mit einem langen Interstimulusintervall, eine mögliche affektive Verarbeitung des Stimulus und eine Aktivierung des Anterioren Cingulums auf zeitlich frühe Phasen direkt nach dem Auftreten des CS beschränkt ist, wie man sie in motorischen S1-S2 Paradigmen findet (Gomez et al., 2003). Bei längeren Intervallen, wie das *trace* Intervall im vorliegenden Paradigma, scheinen weiter

posteriore Strukturen die Lücke zwischen CS und US zu überbrücken, was zu einem zentroparietalen Aktivierungsmaximum führt.

Unterschiedliche Quellen könnten zu dieser gefundenen Topographie beigetragen haben:

1. Eine generelle Aktivierung, die durch Erregung des Hirnstamms zustande kam, könnte sich nahe des Vertex zu einem Maximum aufsummiert haben (Rockstroh 1989; Bender, Oelkers-Ax et al., 2006).
2. Das supplementäre motorische Areal (Bares, Rektor et al., 2003; Gomez et al., 2003; Nagai, Critchley et al., 2004) und die sensorischen Areale der Modalität, die beim Verarbeiten des US beteiligt sind (Ruchkin et al., 1986; Brunia und van Boxtel 2001; Bender et al., 2005), sind auch, laut zitierter Studien, aktiv beim Überbrücken von zeitlichen Lücken in CNV und SPN – Paradigmen. Sie könnten auch in Paradigmen ohne motorische Komponente eine Rolle spielen, da auch in diesen Paradigmen die Zeiteinschätzung eine Rolle spielt und die Antizipation eines aversiven elektrischen Stimulus das Planen einer Fluchtbewegung beinhalten könnte (Avenanti, Buetti et al., 2005).
3. Länger anhaltende Stimuli (sowohl nach dem Erscheinen als auch nach dem Erlöschen) zeigen als mögliches Korrelat des sensorischen Kurzzeitgedächtnisses eine bis über eine Sekunde anhaltende Gedächtnisspur in modalitätsspezifischen sekundären Kortexarealen. Die Antizipation eines somatosensorischen Stimulus könnte die Aktivierung des somatosensorischen parietalen Kortexes beinhalten.

Zusammenfassung: Im Unterschied zu den Resultaten von Böcker et al. (2001) riefen die emotionalen Stimuli in der vorliegenden Studie keine emotionale Erwartungsbildung hervor, die sich in einer frontalen Negativierung durch Aktivierung des anterioren Cingulums geäußert hätte (Abbildung 5.7). Die zentroparietale Komponente (beide SPN-Intervalle) spiegelt am ehesten die Etablierung und Aufrechterhaltung der in der *trace*-Konditionierung angelegten Erinnerungsspur wider. Sie bildet höchstwahrscheinlich eine kognitive, antizipatorische Aufmerksamkeit ab, die durch die Negativierung am parietalen Kortex belegbar ist (Brunia und van Boxtel, 2001).

In Übereinstimmung mit vorausgegangenen Studienergebnissen (Ruchkin et al., 1986; Waschulewski-Floruss et al., 1994; Brunia und van Boxtel, 2004), weisen die vorliegenden Ergebnisse auf einen komplexen, kognitiv - sensorischen

Antizipationsprozess hin, der die Aktivierung des SMA sowie die Aktivierung posterior parietaler und sensorischer Areale beinhalten könnte, die sich am Vertex aufsummieren.



## 7.2 Diskussion der Ergebnisse aus Studie 2 (Abschnitt 6)

Das Design eines Spurenkonditionierungsparadigmas ist, aufgrund der Lücke zwischen CS und US, dem ursprünglichen S1-S2-Paradigma viel ähnlicher als das des delay-Konditionierungsparadigmas. Dennoch existieren bislang keine Untersuchungen der SPN depressiver Patienten in Spurenkonditionierungsparadigmen mit einem längeren *trace*-Intervall als 1s. Auch die Kombination der Aufzeichnung von langsamen Hirnpotenzialen zur Messung von Spurenkonditionierungsprozessen bei depressiven Patienten mit der direkten Befragung der Teilnehmer (Kontingenzzratings) zur Erfassung der vermuteten deklarativen Prozesse ist neu. Daher ist der Abgleich der Ergebnisse mit Befunden aus vorhandener Literatur nicht immer möglich.

Hypothese 1, Kontingenzzratings: Die Kontingenzzratings beider Gruppen zeigten, dass die Untersuchungsteilnehmer zwischen den beiden Bedingungen unterscheiden können. Entgegen der Annahme, dass die Patienten erst im (teil)remittierten Zustand die Kontingenzen richtig erkennen, erlernten die depressiven Patienten, genau wie die gesunden Kontrollpersonen, diesen Unterschied schon zum ersten Untersuchungszeitpunkt (T1). Dies geschah zeitgleich mit den gesunden Kontrollen im zweiten Block der Akquisition. Zum zweiten Untersuchungszeitpunkt können beide Gruppen, höchstwahrscheinlich aufgrund des Lerneffekts von T1 auf T2, sogar bereits im Rating des ersten Block den richtigen CS – US Zusammenhang angeben. Die Ergebnisse zu den Kontingenzzratings, die das deklarative Lernen im Paradigma reflektieren sollten, stehen im deutlichen Kontrast zu den Ergebnissen des deklarativen Gedächtnistests (Hypothese 2, VLMT).

Hypothese 2, deklarative und prozedurale Gedächtnisleistung:

Hypothesengemäß zeigte sich zu T1 in beiden untersuchten Parametern des VLMT ein deutliches Defizit in der Patientengruppe; die Leistungen im kurzfristigen Abruf (Parameter „Gesamtlernleistung“, GL) sowie im langfristigen Abruf (Parameter „normierter prozentualer Verlust nach zeitlicher Verzögerung“, PV) erwiesen sich als signifikant schlechter als die der gesunden Kontrollgruppe. Zum zweiten Untersuchungszeitpunkt sollte sich die Leistung der depressiven Patienten der der gesunden Kontrollgruppe annähern, aufgrund der (teil)remittierten, im Vergleich zu T1 deutlich bis signifikant gebesserten Symptomatik (Tabelle 6.1: HAM-D, BDI, T1 und T2). Diese Annahme bestätigte sich nicht, zu beiden Untersuchungszeitpunkten ergab sich eine signifikant schlechtere deklarative Gedächtnisleistung der Patienten im

Vergleich mit den gesunden Kontrollpersonen. Die Patienten verbesserten sich auch nicht signifikant von T1 zu T2. Da aber auch zu T2 bei mehreren Patienten noch depressive Symptomatik vorlag (Tabelle 6.1: HAM-D  $11.6 \pm 7.2$ ; BDI  $15.1 \pm 10.9$ ), und man somit nicht bei allen Patienten von einem remittierten Zustand sprechen kann, sind diese Ergebnisse zur Klärung der Frage, ob deklarative Gedächtnisstörung Trait- oder State – Marker der Depression sind, nicht hilfreich.

Die Hypothesen zur impliziten Gedächtnisleistung bei depressiven Patienten konnten bestätigt werden. Abgesehen von einer von T1 zu T2 abnehmenden, aber immer noch signifikanten Verlangsamung der depressiven Patienten, die sich in der Reaktionszeit niederschlug, ergaben sich zu beiden Untersuchungszeitpunkten keine Unterschiede zwischen den gesunden Kontrollpersonen und den depressiven Patienten: Der Rückgang der Reaktionszeiten im Testteil, in dem die immer gleiche Sequenz dargeboten wird, macht deutlich, dass sowohl die Kontrollprobanden als auch die depressiven Patienten implizit diese sequenzielle Abfolge lernten. Dieser Befund passt sehr gut zu der allgemeinen Befundlage zum unbeeinträchtigten impliziten Gedächtnis von depressiven Patienten (Ilsley et al., 1995).

#### Hypothese 3, Lernkurve:

Abbildung 6.6 zeigt, in Übereinstimmung mit den Ergebnissen der Studie aus Abschnitt 5, dass die gesunden Kontrollen bereits im ersten Block der Akquisition zu T1 den US nach CS+ erwarteten; diese Erwartungsausbildung blieb über die 3 Blöcke bestehen. Zu T2 ging die Negativierung sogar ein wenig zurück. Bei den Patienten ergaben sich über den gesamten ersten Untersuchungszeitpunkt Werte der SPN um Null; folglich kann nicht von einer Erwartungsausbildung gesprochen werden. Zu T2 zeigte sich bei den Patienten eine Annäherung der Aktivierung an die gesunden Kontrollen.

Es war keine wie in den Hypothesen angenommene *Lernkurve*, sondern eher ein *Plateau* abbildbar: Dieses war bei den gesunden Kontrollen bereits im ersten Block zu T1 vorhanden, bei den Patienten zeigte es sich im ersten Block von T2. Interessant war der leichte Aktivierungsrückgang der SPN über die Blöcke zu T2. Dieser Effekt zeigte sich in beiden Gruppen und lässt sich möglicherweise auf das Wissen der Probanden, dass sich im weiteren Verlauf des Paradigmas nichts mehr verändern wird, zurückführen: Dieses Wissen war zu T1 noch nicht vorhanden.

Hypothese 4, SPN Aktivierung: Die Hypothese, dass die Patienten zu T1 in der CS-Bedingung eine höhere Aktivierung als die Kontrollen aufweisen, da sie zu T1 aufgrund des deklarativen Lerndefizites die richtige Kontingenz nicht lernen und somit auch nach

Präsentation des CS- das Auftreten des US erwarten können, wurde nicht bestätigt. Grund hierfür könnte ein genereller Antriebsmangel bzw. eine geminderte Aufmerksamkeitsallokalisierung sein, da ja auch in der CS+ Bedingung zu T1 keine signifikante Aktivierung in den SPN – Intervallen zu verzeichnen war.

Hypothesengemäß wiesen die Kontrollen eine signifikant größere SPN-Amplitude als die Patienten in der CS+ Bedingung auf. Dieser Unterschied schien zu T2 nicht mehr so groß zu sein wie zu T1; die Patienten näherten sich in der Aktivierung den Kontrollen an (Abbildung 6.8). Diese Veränderung über die Zeit erreichte allerdings nicht das Signifikanzniveau.

Die zweite SPN (SPN2) war zum zweiten Untersuchungszeitpunkt an CS+ deutlicher ausgeprägt als zu T1 (Abbildung 6.9, Unterschied erzielte fast Trendniveau). Die Aktivierung der SPN im *trace* Intervall war zu T2 folglich größer als zu T1. Dies könnte auf eine Verschiebung der Aufmerksamkeit hin zum schwierigeren, aber relevanteren Intervall (schwieriger, da Überbrückung der Lücke zwischen CS und US) deuten. Die Probanden haben zu T2 gelernt, welches Zeitintervall das relevanteste ist und richteten ihre Aufmerksamkeit vermehrt auf dieses Intervall.

Hypothese 5, Funktion und Topographie der SPN / Unterschiede zwischen den beiden SPN (SPN1: mit andauerndem visuellen Stimulus, SPN2: *trace*-Intervall, Abwesenheit des visuellen Stimulus):

Wie bereits in der Studie zur Entwicklung und Überprüfung des Paradigmas (Abschnitt 5) fand sich erneut eine anhaltende Aktivierung der SPN über das Erlöschen des CS+ hinaus. Auch zeigte sich wieder die Positivierung an okzipitalen Elektroden nur während des ersten SPN-Intervalls, was die Wahrscheinlichkeit eines anhaltenden visuellen Potenzials (Bender, Oelkers-Ax et al., 2008) untermauert. Die Amplitude dieser visuellen Aktivierung zeigte, in Übereinstimmung mit anderen Befunden (z.B. Fotiou, Fountoulakis et al., 2003) bei den Patienten keine Beeinträchtigung.

Ein signifikanter Gruppeneffekt (Gruppe x Areal x Hemisphäre) unterstützt den bereits in der ersten Studie festgestellten Befund, dass bei den Kontrollen die SPN-Aktivierung an zentralen / zentroparietalen Arealen, vor allem auf der Mittellinie, signifikant ausgeprägter war als bei den Patienten (signifikante Interaktion Gruppe x Areal x Hemisphäre; Ergebnisse Hypothese 5, Abschnitt 6.2.2). Es konnte kein Haupt- oder Interaktionseffekt bzgl. des Faktors Zeit festgestellt werden.

Die region of interest Analyse an den gepoolten Mittelelektroden Cz, CPz und Pz ergab bei den Kontrollen einen klaren Aktivierungsunterschied zwischen der CS+ und der CS-

Bedingung: Die Negativierung war in der CS+ Bedingung signifikant größer als in der CS- Bedingung. Bei den Patienten zeigte sich ein anderes Bild: Die Minderaktivierung in der CS+ Bedingung führte dazu, dass sich diese Bedingung nicht signifikant von der CS- Bedingung unterschied. Es stellte sich in der Patientengruppe keine signifikante Verbesserung von T1 zu T2 ein, die Minderaktivierung war bei den depressiven Patienten auch zu T2 noch deutlich vorhanden. Hinsichtlich möglicher Unterschiede zwischen den beiden SPN (SPN1, SPN2) in der region of interest - Analyse fand sich ein Effekt, der beinahe Trendniveau erreichte: Er ergibt sich aus dem bereits in der Diskussion zu Hypothese 4 geschilderten Befund, dass (in beiden Gruppen) die SPN1 zeitlich vor der SPN2 ausgebildet wurde. Erst zu T2 lag der Fokus der Aufmerksamkeit auf dem *trace*-Intervall (SPN2).

Zusammenfassend weisen die Befunde aus der Vergleichsstudie darauf hin, dass hinsichtlich der SPN-Intervalle – vor allem zu T1 - bei den Kontrollen eine deutliche Negativierung vorhanden ist, die bei den Patienten in der vergleichbaren Bedingung (jeweils CS+ Bedingung) signifikant schwächer ausgeprägt ist. Dieser Befund ist ein starker Indikator dafür, dass sich die hirnpfysiologische Aktivierung der Patienten – insbesondere zu T1 – von der Aktivierung der Kontrollen unterscheidet. Die Isopotenziallinienkarten (Abbildung 6.9) legen nahe, dass dabei das gesamte Netzwerk betroffen zu sein scheint; die Veränderung beschränkt sich nicht auf spezielle, eng umgrenzte Areale.

Da auch bei den Patienten die okzipitale Aktivierung durch das visuelle anhaltende Potenzial vorhanden war, und dies sich in seiner Stärke nicht von dem der Kontrollen unterschied (Abschnitt 6.2.2, Hypothese 5) liegt die Vermutung nahe, dass es sich bei der gefundenen zentro- und posterior-parietalen Minderaktivierung um den spezifischen Prozess der Aufmerksamkeitsfokussierung handelt. Ein weiterer Beleg dafür, dass diese Minderaktivierung ein spezifisches Defizit ist, ergibt sich aus der Tatsache, dass andere ereigniskorrelierte Potenziale, die in dieser Studie nicht weiter untersucht wurden (z.B. *late positive complex* (LPC)) bei den depressiven Patienten vorhanden waren.

Daraus, dass die Patienten den Zusammenhang zwischen US und dem richtigen CS zu T1 bereits erkannten (Kontingenzratings) aber keine SPN ausbildeten, lässt sich schließen, dass die Entwicklung einer SPN nicht von dem Erkennen der richtigen Assoziation des CS+ mit dem US abhängt.

Die Befunde zu den Untersuchungen der gesunden Kontrollen legen nahe, dass die SPN möglicherweise schon *vor* dem ersten korrekten Kontingenzzrating ausgebildet war (Ergebnisse Lernkurve, Abschnitt 5). Somit erfasst die SPN höchstwahrscheinlich nicht deklaratives Lernen, sondern eine Form von Aufmerksamkeit (z.B. Brunia 1993; Brunia und van Boxtel 2001; Gomez et al., 2007), die zu Beginn generell ist (Aktivierung in beiden Bedingungen zu Beginn des Paradigmas), sich dann aber immer weiter auf relevante Informationen ausrichtet (zunächst Fokussierung der CS+ Bedingung, dann, noch spezifischer, zu T2, des *trace* Intervalles der CS+ Bedingung).

Bei den depressiven Patienten scheint folglich ein gestörtes Aufmerksamkeitsnetzwerk vorzuliegen: Mayberg (1997) beschreibt in ihrem Modell zur limbisch-kortikalen Dysregulation der Depression neben einer Überaktivierung der Strukturen, die für vegetative und somatische Aspekte der Krankheit verantwortlich sind (paralimbische Regionen, Hirnstamm) eine Unteraktivierung derjenigen Strukturen, die für die Bereiche Aufmerksamkeit und Kognition verantwortlich sind (dorsolateraler präfrontaler Kortex, dorsales anteriores Cingulum, Striatum sowie Teile des parietalen Kortexes). Die gefundene Minderaktivierung der depressiven Patienten an zentralen und zentroparietalen kortikalen Regionen in der vorliegenden Studie könnte Maybergs postulierten dorsal-kortikaler Unteraktivierung entsprechen.

Die Ergebnisse aus den Verhaltensdaten zum impliziten und deklarativen Gedächtnis (VLMT, IMPLIZIT) können ebenfalls als Indikatoren für ein Aufmerksamkeitsdefizit der depressiven Patienten herangezogen werden: Im prozeduralen Gedächtnistest IMPLIZIT, für dessen Bearbeitung ein eher geringes Maß an Aufmerksamkeit erforderlich ist (viele Prozesse laufen automatisch ab), ist die Leistung der Patienten mit der Leistung der Kontrollen, abgesehen von einer Verlangsamung, vergleichbar. Im kognitiv anspruchsvolleren deklarativen Gedächtnistest VLMT hingegen schneiden die depressiven Patienten zu beiden Zeitpunkten signifikant schlechter ab als die Kontrollen.

Grund für das schlechtere Abschneiden im VLMT kann allerdings auch das in vielen Studien gefundene spezifische deklarative Lerndefizit depressiver Patienten sein. Eine mögliche Erklärung für die Diskrepanz zwischen der Leistung im deklarativen Gedächtnistest und der im (deklarativen) Spurenparadigma könnte der unterschiedlich hohe Schwierigkeitsgrad dieser beiden Untersuchungen sein: Möglicherweise war die Lösung des Spurenkonditionierungsparadigmas zu einfach für die Patienten, das Erkennen der richtigen Kontingenzen erforderte weniger Aufmerksamkeit als

angenommen. Erst im typischen deklarativen Gedächtnistest zeigte sich ein Defizit bei den Patienten.

Trotz erfolgreicher Kontingenzdetektion zeigten sich allerdings, wie bereits geschildert, deutliche Unterschiede in der SPN-Aktivierung zwischen den Gruppen. Gibt es ein kompensatorisches Verhalten oder eine kompensatorische Aktivierung der Depressiven, die in dem untersuchten Zeitfenster nicht abbildbar war? Vielleicht ist für die erfolgreiche Bewältigung eines Spurenkonditionierungsparadigmas, entgegen der Meinung vieler Autoren (z.B. Clark und Squire 1998; Clark et al., 2001), die Aufrechterhaltung der Information im *trace* intervall doch nicht nötig, möglich wäre, dass die Kontingenzevaluation nach dem Auftreten des US durch das Erinnern des vorausgehenden CS stattfindet, so dass die zielgerichtete Antizipation des US ausgespart wird (Klein, Rockstroh et al., 1996; Bender, Hellwig et al., 2007).

Der Vorgang des deklarativen Lernens könnte also in einem anderen Zeitintervall geschehen, durchaus mit Involvierung des anterioren Cingulums, wie es z.B. Destrebecqz et al. (2005) in ihrer Untersuchung fanden, und wie es auch in vielen Studien zum Spurenkonditionierung berichtet wurde (z.B. Han et al., 2003; Knight et al., 2004). Vielleicht geschah das deklarative Lernen im vorliegenden Paradigma so abrupt, dass kein Prozess abbildbar war und somit auch keine Aktivierung vorhanden war, die lange genug, über mehrere trials, anhielt, um sie mittels ereigniskorrelierter Potenziale sichtbar machen zu können. Solomon (2002) geht davon aus, dass die Aktivierung des Hippokampus (und der mit ihm vernetzten Areale) zurückgeht, sobald eine robuste Reaktion auf den US aufgebaut ist.

Das Fehlen der SPN - Aktivierung (bei vorhandener Kontingenzdetektion) in der Gruppe der depressiven Patienten könnte auch im Sinne einer „Hilflosigkeitsreaktion“ gedeutet werden: Die Patienten bekommen einen aversiven Reiz appliziert, von dem sie zwar wissen, wann er kommt, aber nicht, was sie tun können um ihn zu vermeiden. Sie reagieren mit Hilflosigkeit und Apathie und richten keine weitere Aufmerksamkeit auf die weitere Beobachtung des CS-US Zusammenhanges. Die gesunden Kontrollen hingegen beobachten den Zusammenhang weiter, möglicherweise auch, um etwaige Veränderungen der Situation erkennen zu können.

Anhand der topographischen Ergebnisse lassen sich Rückschlüsse ziehen, welche kortikalen Hirnareale im SPN-Intervall involviert sind. Schwierig wird die Interpretation der Daten, wenn es um die dem Defizit zugrunde liegende funktionelle Einschränkung geht:

Wie bereits in Bezug auf die Daten der Studie zur Modelletablierung geschildert, scheint eine Aktivierung des anterioren Cingulums im untersuchten Intervall nicht sehr wahrscheinlich, insofern wird eine affektive Komponente der SPN weitgehend ausgeschlossen. In Übereinstimmung mit den Ergebnisse der Studie zur Modelletablierung (Abschnitt 5) sowie vorausgegangenen Studienergebnissen (Ruchkin et al., 1986; Waschulewski-Floruss et al., 1994; Brunia und van Boxtel, 2004) weisen die Ergebnisse erneut in Richtung verschiedener Antizipationsprozesse, deren Aktivierung sich, vom Hirnstamm ausgehend, über dem Vertex und weiter posterior aufsummiert. Diese Befunden passen zu der Untersuchung von Knight et al. (2004), die Autoren fanden in ihrer Untersuchung, dass Hirnregionen wie das supplementäre motorische Areal oder Teile des parietalen Kortexes die CS-US-Repräsentation während des *trace*-Intervalls aufrecht erhalten.

In zukünftigen Studien wäre zu differenzieren, ob die Minderaktivierung der Patienten sich durch ein allgemeines Aufmerksamkeitsdefizit (Mayberg, 1997) erklären lässt, oder ob die Motivation für die Aufmerksamkeit zur Kontingenzdetektion, evtl. aus Gründen der Lageorientierung (Kuhl, 1994) oder Hilflosigkeit (Seligman, 1974) gefehlt hat.

Hinsichtlich der Frage, ob die Aufmerksamkeitsdefizite der depressiven Patienten *trait*- oder *state*-Marker sind (Moffoot et al., 1994; Beblo et al., 1999; Bhalla et al., 2006), kann keine Aussage gemacht werden, da zum einen die Interaktion mit dem Faktor Zeit die Signifikanz verfehlt hat und zum anderen die Patienten zu T2 nicht vollständig remittiert waren. Deskriptiv zeigte sich eine leichte Annäherung der Potentiale der Depressiven an die Aktivierung der gesunden Kontrollen zum zweiten Untersuchungszeitpunkt. In weiteren Studien sollte eine Untersuchung der Patienten in vollständig remittiertem Zustand vorgenommen werden, um in dieser Frage mehr Klarheit zu bekommen.

Auch eine die Untersuchung von Patienten und Kontrollen beim Absolvieren des Paradigmas mit Hilfe von bildgebenden Verfahrens (z.B. fMRT) wäre sehr hilfreich. Hierbei könnte die Aktivierung tiefer liegender Hirnstrukturen (z.B. Hippokampus) direkt abgebildet werden, was eine feinere Trennung von deklarativen Lernprozessen und Aufmerksamkeitsprozessen möglich machen würde.

## 8 Zusammenfassung

In der vorliegenden Studie wurde ein Paradigma zum deklarativen Lernen entwickelt und versucht, den Prozess des Lernens mittels SPN abzubilden. Dabei zeigte sich, dass die SPN nicht direkt das deklarative Lernen, sondern eher einen auf den relevanten Reiz gerichteten Aufmerksamkeitsprozess abbildet. Eine wichtige Erkenntnis aus dieser Studie ist, dass es für die weitere Erforschung von Depression und Gedächtnisstörungen sehr wichtig ist, zunächst verschiedene, den Gedächtnisstörungen zugrunde liegende Prozesse (Aufmerksamkeit, exekutive Kontrolle, Lernen von Kontingenzen) zu isolieren und zu instrumentalisieren, um sie getrennt voneinander untersuchen zu können. Die vorliegende Studie soll einen Beitrag dazu leisten, diese Prozesse neurophysiologisch zu erfassen; weitere Studien zur besseren Trennung dieser komplexen Prozesse sind wünschenswert.

Die wichtigsten Befunde aus den beiden durchgeführten Untersuchungen lauten

1. Beide SPN (SPN1 und SPN2) unterscheiden sich bis auf die okzipitale Aktivierung aufgrund des anhaltenden visuellen Stimulus im ersten Intervall nicht in ihrer Topographie: Die Überbrückung der Lücke zwischen CS offset und US onset erfordert keine zusätzliche Aktivierung.
2. Die SPN der vorliegenden Studie bildet nicht deklaratives Lernen ab sondern repräsentiert eher eine kognitive Antizipation bzw. eine Aufmerksamkeits-Fokussierung. Trotz des aversiven Charakters der Studie scheint die Antizipation des US nicht affektiv geprägt zu sein.
3. Zumindest während der akuten depressiven Episode weisen depressive Patienten Defizite im Aufmerksamkeitsnetzwerk auf.
4. Das Aufmerksamkeitsdefizit der Depressiven ist ein spezifisches, *gerichtetes* Defizit, das bei Konditionierungsprozessen eine Rolle spielt; andere Prozesse (z.B. visuelle Aktivierung, Präsenz des LPC) sind intakt. Die gefundenen Ergebnisse weisen eher auf ein *state*-abhängiges Defizit hin, dies sollte in einer weiteren Studie verifiziert werden.



## 9 Literaturverzeichnis

- Abramson, L. Y., Metalsky, G. I., & Alloy, L. B. (1989). Hopelessness depression: A theory-based subtype of depression. *Psychological Review* 96: 358-372.
- Akdemir, A., Turkcapar, M. H., Orsel, S. D., Demiregi, N., Dag, I. & Ozbay, M. H. (2001). Reliability and validity of the Turkish version of the Hamilton Depression Rating Scale. *Compr Psychiatry* 42(2): 161-5.
- Akiskal, H. S. & McKinney, W. T., Jr. (1973). Depressive disorders: toward a unified hypothesis. *Science* 182(107): 20-9.
- Akiskal, H. S. & McKinney, W. T., Jr. (1975). Overview of recent research in depression. Integration of ten conceptual models into a comprehensive clinical frame. *Arch Gen Psychiatry* 32(3): 285-305.
- Alloy, L. B., Abramson, L. Y., Metalsky, G. I. & Hartlage, S. (1988). The hopelessness theory of depression: attributional aspects. *Br J Clin Psychol* 27 ( Pt 1): 5-21.
- Angst, J. (1999). Major depression in 1998: are we providing optimal therapy? *J Clin Psychiatry* 60 Suppl 6: 5-9.
- Angst, J., Angst, F. & Stassen, H. H. (1999). Suicide risk in patients with major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 60 Suppl 2: 57-62; discussion 75-6, 113-6.
- APA (1994). *Diagnostic and statistical Manual of Mental Disorders (4th ed. - DSM IV)*. Washington, DC, APA.
- Austin, M. P., Mitchell, P. & Goodwin, G. M. (2001). Cognitive deficits in depression: possible implications for functional neuropathology. *Br J Psychiatry* 178: 200-6.
- Avenanti, A., Buetti, D., Galati, G. & Aglioti, S. M. (2005). Transcranial magnetic stimulation highlights the sensorimotor side of empathy for pain. *Nat Neurosci* 8(7): 955-60.
- Baas, J. M., Kenemans, J. L., Bocker, K. B. & Verbaten, M. N. (2002). Threat-induced cortical processing and startle potentiation. *Neuroreport* 13(1): 133-7.
- Bangasser, D. A., Waxler, D. E., Santollo, J. & Shors, T. J. (2006). Trace conditioning and the Hippokampus: the importance of contiguity. *J Neurosci* 26(34): 8702-6.
- Bares, M., Rektor, I., Kanovsky, P. & Streitova, H. (2003). Cortical and subcortical distribution of middle and long latency auditory and visual evoked potentials in a cognitive (CNV) paradigm. *Clin Neurophysiol* 114(12): 2447-60.
- Basker, M., Moses, P. D., Russell, S. & Russell, P. S. (2007). The psychometric properties of Beck Depression Inventory for adolescent depression in a primary-care paediatric setting in India. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health* 1(1): 8.
- Bastiaansen, M. C. & Brunia, C. H. (2001). Anticipatory attention: an event-related desynchronization approach. *Int J Psychophysiol* 43(1): 91-107.
- Baumann, U. (1976). Methodische Untersuchungen zur Hamilton-Depression-Skala. *Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten* 222: 359-375.
- Beblo, T. (2004). Neuropsychologie affektiver Störungen. *Neuropsychologie psychischer Störungen*. S. Lautenbacher, Gauggel, S. Heidelberg, Springer: 177-199.
- 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.
- Beblo, T., Herrmann, M. (2000). Neuropsychologische Defizite bei depressiven Störungen. *Fortschr Neurol Psychiatrie* 68: 1-11.
- Beck, A. T., Ward, C. H., Mendelson, M., Mock, J. & Erbaugh, J. (1961). An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry* 4: 561-71.

- Bedi, R. P. (1999). Depression: an inability to adapt to one's perceived life distress? J Affect Disord 54(1-2): 225-34.
- Bender, S., Hellwig, S., Resch, F. & Weisbrod, M. (2007). Am I safe? The ventrolateral prefrontal cortex 'detects' when an unpleasant event does not occur. Neuroimage 38(2): 367-85.
- Bender, S., Oelkers-Ax, R., Hellwig, S., Resch, F. & Weisbrod, M. (2008). The topography of the scalp-recorded visual N700. Clin Neurophysiol 119(3): 587-604.
- Bender, S., Oelkers-Ax, R., Resch, F. & Weisbrod, M. (2006). Frontal lobe involvement in the processing of meaningful auditory stimuli develops during childhood and adolescence. Neuroimage 33 (2): 759-73.
- Bender, S., Weisbrod, M., Bornfleth, H., Resch, F. & Oelkers-Ax, R. (2005). How do children prepare to react? Imaging maturation of motor preparation and stimulus anticipation by late contingent negative variation. Neuroimage 27(4): 737-52.
- Bhalla, R. K., Butters, M. A., Mulsant, B. H., Begley, A. E., Zmuda, M. D., Schoderbek, B., Pollock, B. G., Reynolds, C. F., 3rd & Becker, J. T. (2006). Persistence of neuropsychologic deficits in the remitted state of late-life depression. Am J Geriatr Psychiatry 14(5): 419-27.
- BKK, Gesundheitsreport (2005) Krankheitsentwicklungen - Blickpunkt: Psychische Gesundheit. BKK Bundesverband, Kronprinzenstraße 6, 45128 Essen ISSN 1434-1603.
- Bland, R. C., Newman, S. C. & Orn, H. (1986). Recurrent and nonrecurrent depression. A family study. Arch Gen Psychiatry 43(11): 1085-9.
- Böcker, K. B., Baas, J. M., Kenemans, J. L. & Verbaten, M. N. (2001). Stimulus-preceding negativity induced by fear: a manifestation of affective anticipation. Int J Psychophysiol 43(1): 77-90.
- Böcker, K. B., Brunia, C. H. & van den Berg-Lenssen, M. M. (1994). A spatiotemporal dipole model of the stimulus preceding negativity (SPN) prior to feedback stimuli. Brain Topogr 7(1): 71-88.
- Brand, A. N., Jolles, J. & Gispén-de Wied, C. (1992). Recall and recognition memory deficits in depression. J Affect Disord 25(1): 77-86.
- Brunia, C. H. (1993). Waiting in readiness: gating in attention and motor preparation. Psychophysiology 30(4): 327-39.
- Brunia, C. H. & van Boxtel, G. J. (2001). Wait and see. Int J Psychophysiol 43(1): 59-75.
- Brunia, C. H. & van Boxtel, G. J. (2004). Anticipatory attention to verbal and non-verbal stimuli is reflected in a modality-specific SPN. Exp Brain Res 156(2): 231-9.
- Butters, N., Wolfe, J., Granholm, E. & Martone, M. (1986). An assessment of verbal recall, recognition and fluency abilities in patients with Huntington's disease. Cortex 22(1): 11-32.
- Cadoret, R. J. (1978). Evidence for genetic inheritance of primary affective disorder in adoptees. Am J Psychiatry 135(4): 463-6.
- Calev, A. & Erwin, P. G. (1985). Recall and recognition in depressives: use of matched tasks. Br J Clin Psychol 24 ( Pt 2): 127-8.
- Clark, R. E., Manns, J. R. & Squire, L. R. (2001). Trace and delay eyeblink conditioning: contrasting phenomena of declarative and nondeclarative memory. Psychol Sci 12(4): 304-8.
- Clark, R. E. & Squire, L. R. (1998). Classical conditioning and brain systems: the role of awareness. Science 280(5360): 77-81.

- Cross-National Collaborative Group (1992). The changing rate of major depression. Journal of the American Medical Association 2(21): 3098-105.
- Czeh, B., Michaelis, T., Watanabe, T., Frahm, J., de Biurrun, G., van Kampen, M., Bartolomucci, A. & Fuchs, E. (2001). Stress-induced changes in cerebral metabolites, hippocampal volume, and cell proliferation are prevented by antidepressant treatment with tianeptine. Proc Natl Acad Sci U S A 98(22): 12796-801.
- de Jong-Meyer, R. (2005). Depressive Störungen. Lehrbuch Klinische Psychologie - Psychotherapie. U. Baumann & M. Perrez. Bern, Huber.
- Deijen, J. B., Orlebeke, J. F. & Rijdsdijk, F. V. (1993). Effect of depression on psychomotor skills, eye movements and recognition-memory. J Affect Disord 29(1): 33-40.
- Delgado-Garcia, J. M. (2001). Structure and function of the cerebellum. Rev Neurol 33(7): 635-42.
- Destrebecqz, A., Peigneux, P., Laureys, S., Degueldre, C., Del Fiore, G., Aerts, J., Luxen, A., Van Der Linden, M., Cleeremans, A. & Maquet, P. (2005). The neural correlates of implicit and explicit sequence learning: Interacting networks revealed by the process dissociation procedure. Learn Mem 12(5): 480-90.
- Dhikav, V. & Anand, K. S. (2007). Is hippocampal atrophy a future drug target? Med Hypotheses 68(6): 1300-6.
- Dilling, H., Mombour, W. & Schmidt, M. H. (2005). ICD-10 Kapitel V (F) Klinisch-diagnostische Leitlinien, verlag Hans Huber.
- Duman, R. S., Malberg, J., Nakagawa, S. & D'Sa, C. (2000). Neuronal plasticity and survival in mood disorders. Biol Psychiatry 48(8): 732-9.
- Elbert, T., Ulrich, R., Rockstroh, B. & Lutzenberger, W. (1991). The processing of temporal intervals reflected by CNV-like brain potentials. Psychophysiology 28(6): 648-55.
- Ellis, H., Ashbrook, PW (1988). Resource allocation model of the effects of depressed mood states on memory. Affect, cognition, and social behaviour. K. Fiedler, Forgas, J. Göttingen, Hogrefe: 25-43.
- Ellis, H. C. (1990). Depressive deficits in memory: processing initiative and resource allocation. J Exp Psychol Gen 119(1): 60-2.
- Fotiou, F., Fountoulakis, K. N., Iacovides, A. & Kaprinis, G. (2003). Pattern-reversed visual evoked potentials in subtypes of major depression. Psychiatry Res 118(3): 259-71.
- Fuchs, E., Czeh, B., Kole, M. H., Michaelis, T. & Lucassen, P. J. (2004). Alterations of neuroplasticity in depression: the Hippocampus and beyond. Eur Neuropsychopharmacol 14 Suppl 5: S481-90.
- Fydrich, T., Renneberg, B., Schmitz, B., Wittchen, H.-U. (1997). Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV, Achse II: Persönlichkeitsstörungen. Göttingen, Hogrefe.
- Gabrieli, J. D., McGlinchey-Berroth, R., Carrillo, M. C., Gluck, M. A., Cermak, L. S. & Disterhoft, J. F. (1995). Intact delay-eyeblick classical conditioning in amnesia. Behav Neurosci 109(5): 819-27.
- Gershon, E. S., Hamovit, J., Guroff, J. J., Dibble, E., Leckman, J. F., Sceery, W., Targum, S. D., Nurnberger, J. I., Jr., Goldin, L. R. & Bunney, W. E., Jr. (1982). A family study of schizoaffective, bipolar I, bipolar II, unipolar, and normal control probands. Arch Gen Psychiatry 39(10): 1157-67.
- 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(1): 34-41.
- Gomez, C. M., Flores, A. & Ledesma, A. (2007). Fronto-parietal networks activation during the contingent negative variation period. Brain Res Bull 73(1-3): 40-7.
- Gomez, C. M., Marco, J. & Grau, C. (2003). Preparatory visuo-motor cortical network of the contingent negative variation estimated by current density. Neuroimage 20(1): 216-24.
- Gould, E., McEwen, B. S., Tanapat, P., Galea, L. A. & Fuchs, E. (1997). Neurogenesis in the dentate gyrus of the adult tree shrew is regulated by psychosocial stress and NMDA receptor activation. J Neurosci 17(7): 2492-8.
- Gratton, G., Coles, M. G. & Donchin, E. (1983). A new method for off-line removal of ocular artifact. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 55(4): 468-84.
- Greene, A. J., Gross, W. L., Elsinger, C. L. & Rao, S. M. (2006). An fMRI analysis of the human Hippocampus: inference, context, and task awareness. J Cogn Neurosci 18(7): 1156-73.
- Hamilton, M. (1960). A rating scale for depression. Journal of Neurological and Neurosurgical Psychiatry 23: 56-62.
- Han, C. J., O'Tuathaigh, C. M., van Trigt, L., Quinn, J. J., Fanselow, M. S., Mongeau, R., Koch, C. & Anderson, D. J. (2003). Trace but not delay fear conditioning requires attention and the anterior cingulate cortex. Proc Natl Acad Sci U S A 100(22): 13087-92.
- Hasher, L. Z., Zacks, R.T. (1979a). Automatic and effortful processes in memory. Journal of Experimental Psychology: General 108: 356-388.
- Hautzinger, M., Bailer, M., Worall, H. & Keller, F. (1994). Beck-Depressions-Inventar (BDI). Bern, Göttingen, Toronto, Seattle, Hans Huber.
- Hautzinger, M. & Bronisch, T. (2000). Symptomatik, Diagnostik und Epidemiologie. Psychotherapie der Depression. B. Hoffmann & H. Schauenburg. Stuttgart, Thieme.
- Hegerl, U. & Rupprecht, R. (2005). Affektive Störungen - Neurobiologie. Neurobiologie psychischer Störungen. H. Förstl, M. Hautzinger & G. Roth. Berlin-Heidelberg, Springer: S. 424-446.
- Helmstaedter, C. L., M.; Lux, S. (2001). Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest, Beltz Test GmbH, Goettingen.
- Hippin, R. (2001). Reliabilität des Strukturierten Klinischen Interviews für DSM-IV (SKID). Nicht veröffentlichte Diplomarbeit. Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg.
- Holsboer, F. (2001). Stress, hypercortisolism and corticosteroid receptors in depression: implications for therapy. J Affect Disord 62(1-2): 77-91.
- Illesley, J. E., Moffoot, A. P. & O'Carroll, R. E. (1995). An analysis of memory dysfunction in major depression. J Affect Disord 35(1-2): 1-9.
- Jacobs, B. L., Praag, H. & Gage, F. H. (2000). Adult brain neurogenesis and psychiatry: a novel theory of depression. Mol Psychiatry 5(3): 262-9.
- Jakus, J., Tomori, Z., Bosel'ova, L., Nagyova, B. & Kubinec, V. (1987). Respiration and airway reflexes after transversal brain stem lesions in cats. Physiol Bohemoslov 36(4): 329-40.
- Kaiser, S., Unger, J., Kiefer, M., Markela, J., Mundt, C. & Weisbrod, M. (2003). Executive control deficit in depression: event-related potentials in a Go/Nogo task. Psychiatry Res 122(3): 169-84.
- Kasper, S. & McEwen, B. S. (2008). Neurobiological and clinical effects of the antidepressant tianeptine. CNS Drugs 22(1): 15-26.

- Kendler, K. S., Kessler, R. C., Walters, E. E., MacLean, C., Neale, M. C., Heath, A. C. & Eaves, L. J. (1995). Stressful life events, genetic liability, and onset of an episode of major depression in women. Am J Psychiatry 152(6): 833-42.
- Kessler, R. C., McGonagle, K. A., Swartz, M., Blazer, D. G. & Nelson, C. B. (1993). Sex and depression in the National Comorbidity Survey. I: Lifetime prevalence, chronicity and recurrence. J Affect Disord 29(2-3): 85-96.
- Kiloh, L. G. (1961). Pseudo-dementia. Acta Psychiatr Scand 37: 336-51.
- Klein, C., Rockstroh, B., Cohen, R., Berg, P. & Dressel, M. (1996). The impact of performance uncertainty on the postimperative negative variation. Psychophysiology 33(4): 426-33.
- Knight, D. C., Cheng, D. T., Smith, C. N., Stein, E. A. & Helmstetter, F. J. (2004). Neural substrates mediating human delay and trace fear conditioning. J Neurosci 24(1): 218-28.
- Korner, A., Nielsen, B. M., Eschen, F., Moller-Madsen, S., Stender, A., Christensen, E. M., Aggernaes, H., Kastrup, M. & Larsen, J. K. (1990). Quantifying depressive symptomatology: inter-rater reliability and inter-item correlations. J Affect Disord 20(2): 143-9.
- Kuhl, J., Kazén, M. (1994). Volitional aspects of depression: State orientation and self-discrimination. Volition and personality. Action versus state orientation. J. Kuhl, Beckmann, J. Göttingen, Hogrefe.
- Kupfer, D. J., Frank, E., Carpenter, L. L. & Neiswanger, K. (1989). Family history in recurrent depression. J Affect Disord 17(2): 113-9.
- Lang, W., Obrig, H., Lindinger, G., Cheyne, D. & Deecke, L. (1990). Supplementary motor area activation while tapping bimanually different rhythms in musicians. Exp Brain Res 79(3): 504-14.
- Lauer, C. J. (1997). Der Schlaf bei psychiatrischen Erkrankungen. Der Beitrag der Polysomnographie zum Verständnis der Pathophysiologie psychiatrischer Erkrankungen. München.
- Loosen, P. T. & Prange, A. J., Jr. (1980). Thyrotropin releasing hormone (TRH): a useful tool for psychoneuroendocrine investigation. Psychoneuroendocrinology 5(1): 63-80.
- Lumsden, J., Howard, R. C. & Fenton, G. W. (1986). The contingent negative variation (CNV) to fear-related stimuli in acquisition and extinction. Int J Psychophysiol 3(4): 253-61.
- Macar, F., Vidal, F. & Casini, L. (1999). The supplementary motor area in motor and sensory timing: evidence from slow brain potential changes. Exp Brain Res 125(3): 271-80.
- Madden, J. J., Luhan, J. A., Kaplan, L. A. & Manfredi, H. M. (1952). Nondementing psychoses in older persons. J Am Med Assoc 150(16): 1567-70.
- Maier, W. & Philipp, M. (1985). Comparative analysis of observer depression scales. Acta Psychiatr Scand 72(3): 239-45.
- Maier, W., Philipp, M., Heuser, I., Schlegel, S., Buller, R. & Wetzel, H. (1988). Improving depression severity assessment--I. Reliability, internal validity and sensitivity to change of three observer depression scales. J Psychiatr Res 22(1): 3-12.
- Manns, J. R., Clark, R. E. & Squire, L. R. (2000). Parallel acquisition of awareness and trace eyeblink classical conditioning. Learn Mem 7(5): 267-72.
- Mayberg, H.S. (1997). Limbic-cortical dysregulation: a proposed model of depression. J Neuropsychiatry Clin Neurosci 9(3): 471-81.

- McEchron, M. D., Tseng, W. & Disterhoft, J. F. (2000). Neurotoxic lesions of the dorsal Hippokampus disrupt auditory-cued trace heart rate (fear) conditioning in rabbits. Hippokampus 10(6): 739-51.
- Mendlewicz, J. & Baron, M. (1981). Morbidity risks in subtypes of unipolar depressive illness: differences between early and late onset forms. Br J Psychiatry 139: 463-6.
- Meyer, C., Rumpf, H. J., Hapke, U., Dilling, H. & John, U. (2000). Lifetime prevalence of mental disorders in general adult population. Results of TACOS study. Nervenarzt 71(7): 535-42.
- Mineur, Y. S., Belzung, C. & Crusio, W. E. (2007). Functional implications of decreases in neurogenesis following chronic mild stress in mice. Neuroscience 150(2): 251-9.
- 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(4): 257-69.
- Müller, H., Hasse-Sander, I., Horn, R., Helmstaedter, C. & Elger, C. E. (1997). Rey Auditory-Verbal Learning Test: structure of a modified German version. J Clin Psychol 53(7): 663-71.
- Mueller, T. I., Leon, A. C., Keller, M. B., Solomon, D. A., Endicott, J., Coryell, W., Warshaw, M. & Maser, J. D. (1999). Recurrence after recovery from major depressive disorder during 15 years of observational follow-up. Am J Psychiatry 156(7): 1000-6.
- 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(6): 1307-21.
- Murray, E. A. (2007). The amygdala, reward and emotion. Trends Cogn Sci 11(11): 489-97.
- Nagai, Y., Critchley, H. D., Featherstone, E., Fenwick, P. B., Trimble, M. R. & Dolan, R. J. (2004). Brain activity relating to the contingent negative variation: an fMRI investigation. Neuroimage 21(4): 1232-41.
- Neumeister, A., Wood, S., Bonne, O., Nugent, A. C., Luckenbaugh, D. A., Young, T., Bain, E. E., Charney, D. S. & Drevets, W. C. (2005). Reduced hippocampal volume in unmedicated, remitted patients with major depression versus control subjects. Biol Psychiatry 57(8): 935-7.
- Nissen, M. J. B., P. (1987). Attentional Requirements of Learning: Evidence from Performance Measures. Cognitive Psychology 19: 1-32.
- Oldfield, R. C. (1971). The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. Neuropsychologia 9(1): 97-113.
- Pavlov, I. P. (1927). Conditioned Reflexes. An Investigation of the Physiological Activity of the Cerebral Cortex, Oxford University Press, Toronto.
- Paykel, E. S. (1978). Contribution of life events to causation of psychiatric illness. Psychol Med 8(2): 245-53.
- Perrin, F., Pernier, J., Bertrand, O. & Echallier, J. F. (1989). Spherical splines for scalp potential and current density mapping. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 72(2): 184-7.
- Peterson, C. & Seligman, M. E. (1984). Causal explanations as a risk factor for depression: theory and evidence. Psychol Rev 91(3): 347-74.
- Post, R. M. (1992). Transduction of psychosocial stress into the neurobiology of recurrent affective disorder. Am J Psychiatry 149(8): 999-1010.
- Quinn, J. J., Oommen, S. S., Morrison, G. E. & Fanselow, M. S. (2002). Post-training excitotoxic lesions of the dorsal Hippokampus attenuate forward trace, backward

- trace, and delay fear conditioning in a temporally specific manner. Hippokampus 12(4): 495-504.
- Regan, M. & Howard, R. (1995). Fear conditioning, preparedness, and the contingent negative variation. Psychophysiology 32(3): 208-14.
- Rey, A. (1964). Exemple Memorisation d'une serie de 15 mots en 5 repetitions. L'examen clinique en psychologie. A. Rey. Paris, Presses universitaires de France: pp. 141-193.
- Rockstroh, B., Elbert, T., Canavan, A., Lutzenberger, W., Birbaumer, N. (1989). Slow Cortical Potentials and Behavior. Baltimore, Urban & Schwarzenberg.
- Ruchkin, D. S., Sutton, S., Mahaffey, D. & Glaser, J. (1986). Terminal CNV in the absence of motor response. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 63(5): 445-63.
- Sapolsky, R. M. (1999). Glucocorticoids, stress, and their adverse neurological effects: relevance to aging. Exp Gerontol 34(6): 721-32.
- Sapolsky, R. M. (2001). Depression, antidepressants, and the shrinking Hippokampus. Proc Natl Acad Sci U S A 98(22): 12320-2.
- Sapolsky, R. M. (2004). Is impaired neurogenesis relevant to the affective symptoms of depression? Biol Psychiatry 56(3): 137-9.
- Saß, H., Wittchen, H.-U. & Zaudig, M. (1996). Diagnostisches und Statistisches Manual Psychischer Störungen (DSM-IV). Göttingen, Hogrefe.
- Schmitz, B., Fydrich, T., Limbacher, K (1996). Persönlichkeitsstörungen: Diagnostik und Psychotherapie. Weinheim, Psychologie Verlags Union.
- Seligman, M. (1974). Depression and learned helplessness. Washington, DC, Winston-Wiley.
- Shah, P. J., Ebmeier, K. P., Glabus, M. F. & Goodwin, G. M. (1998). Cortical grey matter reductions associated with treatment-resistant chronic unipolar depression. Controlled magnetic resonance imaging study. Br J Psychiatry 172: 527-32.
- Sheline, Y. I. (2003). Neuroimaging studies of mood disorder effects on the brain. Biol Psychiatry 54(3): 338-52.
- Sheline, Y. I., Gado, M. H. & Kraemer, H. C. (2003). Untreated depression and hippocampal volume loss. Am J Psychiatry 160(8): 1516-8.
- Sheline, Y. I., Wang, P. W., Gado, M. H., Csernansky, J. G. & Vannier, M. W. (1996). Hippocampal atrophy in recurrent major depression. Proc Natl Acad Sci U S A 93(9): 3908-13.
- Soares, J. C. & Mann, J. J. (1997). The functional neuroanatomy of mood disorders. J Psychiatr Res 31(4): 393-432.
- Solomon, P. R. (2002). Classical Conditioning: Applications and extensions to clinical neuroscience. A Neuroscientist's Guide to Classical Conditioning. J. W. Moore. New York, Springer: 147-170.
- Steinmeyer, E. M. & Moller, H. J. (1992). Facet theoretic analysis of the Hamilton-D scale. J Affect Disord 25(1): 53-61.
- Stockmeier, C. A., Mahajan, G. J., Konick, L. C., Overholser, J. C., Jurjus, G. J., Meltzer, H. Y., Uylings, H. B., Friedman, L. & Rajkowska, G. (2004). Cellular changes in the postmortem Hippokampus in major depression. Biol Psychiatry 56(9): 640-50.
- Thornicroft, G. & Sartorius, N. (1993). The course and outcome of depression in different cultures: 10-year follow-up of the WHO Collaborative Study on the Assessment of Depressive Disorders. Psychol Med 23(4): 1023-32.
- Waschulewski-Floruss, H., Miltner, W., Brody, S. & Braun, C. (1994). Classical conditioning of pain responses. Int J Neurosci 78(1-2): 21-32.

- Weissman, M. M., Bland, R. C., Canino, G. J., Faravelli, C., Greenwald, S., Hwu, H. G., Joyce, P. R., Karam, E. G., Lee, C. K., Lellouch, J., Lepine, J. P., Newman, S. C., Rubio-Stipec, M., Wells, J. E., Wickramaratne, P. J., Wittchen, H. & Yeh, E. K. (1996). Cross-national epidemiology of major depression and bipolar disorder. Jama 276(4): 293-9.
- Weissman, M. M., Gershon, E. S., Kidd, K. K., Prusoff, B. A., Leckman, J. F., Dibble, E., Hamovit, J., Thompson, W. D., Pauls, D. L. & Guroff, J. J. (1984). Psychiatric disorders in the relatives of probands with affective disorders. The Yale University--National Institute of Mental Health Collaborative Study. Arch Gen Psychiatry 41(1): 13-21.
- Weissman, M. M., Warner, V., Wickramaratne, P. & Prusoff, B. A. (1988). Early-onset major depression in parents and their children. J Affect Disord 15(3): 269-77.
- Wender, P. H., Kety, S. S., Rosenthal, D., Schulsinger, F., Ortmann, J. & Lunde, I. (1986). Psychiatric disorders in the biological and adoptive families of adopted individuals with affective disorders. Arch Gen Psychiatry 43(10): 923-9.
- Winokur, G., Tsuang, M. T. & Crowe, R. R. (1982). The Iowa 500: affective disorder in relatives of manic and depressed patients. Am J Psychiatry 139(2): 209-12.
- Wittchen, H. U., Essau, C. A., von Zerssen, D., Krieg, J. C. & Zaudig, M. (1992). Lifetime and six-month prevalence of mental disorders in the Munich Follow-Up Study. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 241(4): 247-58.
- Wittchen, H. U., Knäuper, B. & Kessler, R. C. (1994). Lifetime risk of depression. Br J Psychiatry Suppl(26): 16-22.
- Wittchen, H. U., Wunderlich, U., Gruschwitz, S. & Zaudig, M. (1997). Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV Achse I: Psychische Störungen (SKID-I). Göttingen, Hogrefe.
- Zimmermann, P., Fimm, B. (1992). Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP). Freiburg, Psytest.

### **Aus den Studiendaten hervorgegangene Veröffentlichungen**

- Bender, S., Hellwig, S., Resch, F. & Weisbrod, M. (2007). Am I safe? The ventrolateral prefrontal cortex 'detects' when an unpleasant event does not occur. Neuroimage 38(2): 367-85.
- Bender, S., Oelkers-Ax, R., Hellwig, S., Resch, F. & Weisbrod, M. (2008). The topography of the scalp-recorded visual N700. Clin Neurophysiol 119(3): 587-604.
- Hellwig, S., Weisbrod, M., Jochum, V., Rentrop, M., Unger, J., Walther, S., Haefner, K., Roth, A., Fiedler, P. & Bender, S. (2008). Slow cortical potentials in human aversive trace conditioning. Int J Psychophysiology. In press, Online-Publikation März 2008, doi:10.1016/j.psychletb.2003.10.071.



## 10 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 2.1. Einordnung von Befunden zu Risikofaktoren und Aufrechterhaltungsfaktoren in ein „Final Common Pathway“ Konzept. Nach de Jong-Meyer (2005). .....	16
Abbildung 2.2. Schematische Darstellung von drei unterschiedlichen Modellen, die die affektiven und kognitiven Symptome einer Depression mit morphologischen und funktionellen Veränderungen im Hippokampus in Bezug setzen. Nach Sapolsky (2001).....	18
Abbildung 5.1. Design des in der vorliegenden Untersuchung eingesetzten Spurenkonditionierungs-Paradigmas, eine von drei Versionen (Kreis für CS+, Raute für CS-).....	36
Abbildung 5.2. Elektrodenposition auf der EEG Haube „Easy Cap“, Ansicht von oben (Abbildung zur Verfügung gestellt von Falk Minow Systems). Die statistisch analysierten Elektroden sind mit Rauten umrandet. Neben den Mittelelektroden frontal (8), zentral (1) zentroparietal (14) und okzipital (43) wurde jeweils ein bilaterales Elektrodenpaar aus den entsprechenden Skalpregionen ausgewählt: frontal 33/22; zentral 17/11; zentroparietal 29/26; okzipital, 44/42. ....	39
Abbildung 5.3. Subjektive Einschätzung der Kontingenzen zwischen CS+ / CS- und dem aversiven Stimulus über die drei Blöcke der Akquisition (höhere Werte weisen auf eine höhere Auftretenswahrscheinlichkeit des US nach dem jeweiligen Stimulus hin). .....	45
Abbildung 5.4. Verlauf der SPN – Amplituden (SPN1 und SPN2 zusammengefasst) über die drei Blöcke der Akquisitionsphase. Bereits im ersten Block (16 trials) war in der CS+ Bedingung (blaue Linie) eine ausgeprägte Negativierung vorhanden. Diese blieb über den Verlauf der Akquisition bestehen. Die Negativierung für CS- ging zurück. Der Unterschied zwischen CS+ und CS- erreichte aber in keiner Phase Signifikanzniveau. ....	47

Abbildung 5.5. Verlauf der t-Werte (t-Test gegen Null) in beiden Bedingungen (CS+, CS-) an Fz (links oben), Cz (rechts oben) Pz (links unten), Oz (rechts unten). Dicke Linie: CS+, dünne Linie: CS-. Bei $t > 1.73$ wird der t-Wert signifikant. ....	48
Abbildung 5.6. Aktivierungsunterschiede in den Bedingungen CS+ und CS- an Fz (links oben), Cz (rechts oben) Pz (links unten), Oz (rechts unten); jeweils t-Tests gegen Null sowie paarweise t-Tests .....	49
Abbildung 5.7. t-Werte – Karten, die die Topographie der SPN von 5500 ms bis 7000 ms (SPN1) und 8500 ms bis 10000 ms (SPN2) nach CS – Onset beschreiben. Obere Reihe: CS+, untere Reihe: CS-. Der Glättungsparameter betrug $\lambda = 10^{-5}$ . Nach dem Erlöschen des visuellen Stimulus verschwand die deutlich sichtbare positive okzipitale Aktivierung (rot dargestellt).....	51
Abbildung 6.1. Subjektive Einschätzung der Patienten hinsichtlich der Kontingenzen zwischen CS+ / CS- und dem aversiven Stimulus über die Zeit (T1, T2) sowie die drei Blöcke der Akquisition (höhere Werte weisen auf eine höhere Auftretenswahrscheinlichkeit des US nach dem jeweiligen Stimulus hin). ....	65
Abbildung 6.2. Subjektive Einschätzung der Kontrollen hinsichtlich der Kontingenzen zwischen CS+ / CS- und dem aversiven Stimulus über die Zeit (T1, T2) sowie die drei Blöcke der Akquisition (höhere Werte weisen auf eine höhere Auftretenswahrscheinlichkeit des US nach dem jeweiligen Stimulus hin). ....	66
Abbildung 6.3. Gesamtlernleistung (GL) von gesunden und depressiven Probanden im VLMT. ....	70
Abbildung 6.4. Normierter Verlust nach zeitlicher Verzögerung (PV) von gesunden und depressiven Patienten im VLMT .....	71
Abbildung 6.5. Veränderung der Reaktionszeiten über die Blöcke bei depressiven Patienten und gesunden Probanden (randomisierte Blöcke: 6, 7, 1; sequenzielle Blöcke: 2-5) über die Zeit, T1 (links) und T2 (rechts).....	73
Abbildung 6.6. Verlauf der SPN - Ausprägungen der Patienten und Kontrollen über die drei Akquisitionsblöcke zu beiden Untersuchungszeitpunkten (T1 links, T2 rechts), nur CS+ Bedingung. ....	72

- Abbildung 6.7. Interaktion Zeit x Gruppe x Bedingung an Cz ( $F(1;36)= 0.2$ ;  $p=0.69$ ) wird nicht signifikant. Der gefundene Aktivierungsunterschied Bedingung x Gruppe ( $F(1;36)= 6.2$ ;  $p=0.02$ ) ist in der Abbildung deutlich erkennbar.....76
- Abbildung 6.8. Signifikanter Interaktionseffekt Zeit x Bedingung x SPN:  
Aktivierungsunterschied *zwischen* den Bedingungen ist zu T2 größer als zu T1. SPN1 erscheint zum ersten Untersuchungszeitpunkt ausgeprägter als SPN2, dieses Verhältnis kehrt sich zum zweiten Untersuchungszeitpunkt um..... 75
- Abbildung 6.9. t – Werte – Karten über beide SPN – Intervalle (SPN1, SPN2) in der CS+ Bedingung über beide untersuchte Zeiträume. Die beiden schwarzen Pfeile in den oberen beiden Abbildungen zeigen die signifikante zentroparietale Minderaktivierung der Patienten (T1); die beiden schwarzen Pfeile in den unteren beiden Abbildungen demonstrieren die Angleichung der zentroparietalen Aktivierung der Patienten an die der gesunden Kontrollen (T2). Bei  $t > 1.73$  wird der t-Wert signifikant (einseitiger Test,  $\alpha=0.05$ ), eine von dem Wert Null unterscheidbare Aktivierung ist vorhanden. .... 79
- Abbildung 6.10: Verlauf der t-Werte (t-Test gegen Null) in beiden Bedingungen (CS+, CS-) in der Gruppe der Patienten an Cz zu T1 (links oben), Pz zu T1 (rechts oben) Cz zu T2 (links unten), Pz zu T2 (rechts unten). Dicke Linie: CS+, dünne Linie: CS-Bei  $t > 1.73$  wird der t-Wert signifikant (einseitiger Test,  $\alpha=0.05$ )..... 80
- Abbildung 6.11: Signifikanter Interaktionseffekt Gruppe x Bedingung an gepoolten Elektroden Vertikale Balken: 0.95 Konfidenzintervall ..... 81
- Abbildung 6.12: Interaktion Gruppe x Bedingung über die Zeit an gepoolten Elektroden. Vertikale Balken: 0.95 Konfidenzintervall ..... 82

## 11 Tabellenverzeichnis

Tabelle 6.1: deskriptive Statistik der für die Analyse der EEG-Daten eingeschlossenen 20 Patienten und 18 Kontrollen hinsichtlich Geschlecht, Alter und Bildung sowie Depressions- und Belastungswerte der depressiven Patienten bei Studieneinschluss (T1) und beim zweiten Untersuchungszeitpunkt (T2).....	58
---	----

## 12 Abkürzungsverzeichnis

ANOVA	Varianzanalyse (analysis of variance)
CNV	Contingente Negative Variation
EEG	Elektroencephalogramm
EKP	Ereigniskorreliertes Potential
ISI	Inter-Stimulus-Intervall
ITI	Inter-Trial-Intervall
MW	Mittelwert
SD	Standardabweichung
SMA	Supplementäres motorisches Areal
SOA	Stimulus Onset Asynchrony
SPN	Stimulus Preceding Negativity
VEP	Visuell Evoziertes Potential

## 13 Anhang

### I. Tabelle A1

**Tabelle A1: deskriptive Statistik der in die Studie eingeschlossenen 20 Patienten und 20 Kontrollen hinsichtlich Geschlecht, Alter und Bildung sowie Depressions- und Belastungswerte der depressiven Patienten bei Studieneinschluss (T1) und beim zweiten Untersuchungszeitpunkt (T2).**

	T1			T2			Vgl. Pat T1 zu T2
	Patienten (n=20)	Kontrollen (n=20)	p	Patienten (n=20)	Kontrollen (n=20)	p	P <sub>T1/T2</sub>
Stichprobenmerkmale							
<b>Geschlecht (m/w)</b>	10/10	10/10		10/10	10/10		
<b>Alter, M (SD)</b>	45 (9)	41 (12)	<b>0.29</b>	45 (9)	41 (12)	0.29	
<b>Bildungsjahre, M (SD)</b>	14,5 (3,3)	16,0 (3,9)	<b>0.21</b>	14,5 (3,3)	16,0 (3,9)	0.21	
<b>BDI, M (SD)</b>	17,8 (9,9)	1,2 (1,9)	<b>&lt; 0.001</b>	15,1 (10,9)	1,1 (2,0)	<b>&lt; 0.001</b>	<b>0.06</b>
<b>HAM-D, M (SD)</b>	18,2 (5,3)	0,5 (0,7)	<b>&lt; 0.001</b>	11,6 (7,2)	0,7 (1,4)	<b>&lt; 0.001</b>	<b>&lt; 0.001</b>

MW = Mittelwert. SD = Standardabweichung.

### II. Medikamente

Viele Patienten nahmen mehr als ein Medikament ein.

#### Erster Untersuchungszeitpunkt:

Acht Patienten bekamen trizyklische Antidepressiva (Opipramol, Amitriptylin, Amioxid, Trimipramin), fünf Patienten nahmen SNRI ein (Venlafaxin), vier Patienten bekamen SSRI verschrieben (Cipramil, Escitalopram) und zwei Patienten nahmen Neuroleptika ein (Quetiapin, Perazin).

Drei Patienten nahmen außerdem das Benzodiazepin Tavor ein, hier wurde darauf geachtet, dass die Einnahme nicht zeitnah vor der EEG-Untersuchung erfolgte.

Zwei Patienten nahmen Zolpiden für die Nacht ein.

#### Zweiter Untersuchungszeitpunkt:

Zwölf Patienten nahmen trizyklische Antidepressiva ein (Doxepin, Amitriptylin, Amioxid, Trimipramin), vier Patienten bekamen SNRI (Venlafaxin), vier Patienten nahmen SSRI ein (Sertralin, Cipramil, Escitalopram) und fünf Patienten bekamen Neuroleptika verschrieben (Olanzapin, Pipamperon, Quetiapin, Perazin).

Zum zweiten Untersuchungszeitpunkt wurden keine Benzodiazepine mehr verschrieben, die Patienten nahmen außerdem keine Schlafmedikation mehr ein.

# Danksagung

Zuallererst gilt mein Dank allen Probanden, die an dieser Studie teilgenommen haben!

Bei der Deutschen Forschungsgesellschaft möchte ich mich für die Unterstützung, die dem Projekt im Rahmen des Sonderforschungsbereich 636 – Lernen, Gedächtnis und Plastizität des Gehirns: Implikationen für die Psychopathologie zu Teil wurde, bedanken.

Ich möchte mich bei Prof. Dr. Christoph Mundt bedanken, der die Rahmenbedingungen schuf, die diese Dissertation ermöglichten.

Herrn Prof. Dr. Peter Fiedler danke ich herzlich für die Bereitschaft, die Begutachtung dieser Arbeit zu übernehmen.

Ganz herzlich bedanken möchte ich mich bei Matthias Weisbrod, der durch seine sehr große fachliche Kompetenz sowie aufgrund seiner freundlichen und feinen Art ein sehr angenehmes Arbeitsklima schuf, das ich sicherlich sehr vermissen werde. Ich konnte bei Problemen (und von denen gab es nicht wenige!) immer auf ihn zählen.

Derjenige, von dem ich sagen kann „wenn es den nicht gegeben hätte, wäre die Arbeit nichts geworden!“ ist Stephan Bender. Er hat mir, trotz seines engen Zeitplans, sehr viel Zeit gewidmet und mich beim Verfassen der Publikation sowie der Doktorarbeit sehr unterstützt. Ich bekam schnelle Hilfe bei Fragen und er war es auch nicht müde, mir mache Dinge mehrmals zu erklären, weil ich eben ab und zu etwas länger brauche....wir haben viel gelacht und viel diskutiert, vielen lieben Dank für alles!!!!

Ich möchte mich bei all meinen Kollegen im „Großraumbüro“ der Sektion Experimentelle Psychopathologie bedanken; Stefan, Alex, Melina, Roberto und Anu, Ihr habt mir bei vielen Fragen geholfen und es war immer sehr angenehm und lustig mit Euch!

Stephan Walther möchte ich danken für die Programmierung des Paradigmas sowie dafür, dass ich mit ihm viele entlastende und hilfreiche Gespräche über die „anderen Baustellen des Lebens“ (Therapieausbildung etc.) führen konnte.

Ute Pfüller konnte mir bei Statistikfragen immer weiter helfen und war mir auch hinsichtlich vieler anderer Themen stets eine große Unterstützung.

Ein großes Dankeschön gebührt Kerstin Herwig. Sie ist immer für jeden aus der Abteilung da und ich glaube ich spreche für viele andere wenn ich sage: Du bist ein Engel. Vielen Dank für Deine Hingabe bei der Durchführung dieses tatsächlich nicht immer reibungslos verlaufenden Projektes! Und natürlich herzlichen Dank für die geduldige Einführung ins Elektrodnenkleben und in die EEG-Auswertung.

Friedrich Fellhauer war bei EDV-Problemen stets behilflich (ich glaube, ich schulde ihm noch mehrere Tüten Gummibärchen!), auch die gemeinsamen Mittagessen mit Kerstin und Fritz haben mir sehr gut getan, diese vermisse ich schon jetzt.

Natürlich möchte ich mich auch bei meinen Eltern bedanken, die mir in jeder Hinsicht zur Seite stehen und mich sehr unterstützen in dem, was ich tue. Dass sie die besten Eltern der Welt sind, wissen sie schon, das brauche ich hier eigentlich nicht mehr zu erwähnen....

Sam, seit ich Dich kenne weiß ich, dass wir zusammen alles schaffen können. Es ist so schön, dass es Dich gibt.

## **Erklärung**

Ich erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation selbstständig angefertigt, nur die angegebenen Hilfsmittel benutzt und die Zitate gekennzeichnet habe.

Ich erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation in dieser oder einer anderen Form nicht anderweitig als Prüfungsarbeit verwendet oder einer anderen Fakultät als Dissertation vorgelegt habe.

Heidelberg, den 3. April 2008

Stefanie Hellwig



# Lebenslauf

## Persönliche Daten

Name: Hellwig  
Vorname: Stefanie Milena  
Geburtsdatum: 27.06.1976  
Geburtsort: Offenburg  
Nationalität : deutsch  
Familienstand: verheiratet

## Ausbildung

06/1995	Abitur, Okengymnasium Offenburg
10/1995 – 03/1997	Studium an der Albert-Ludwigs-Universität in Freiburg (Englisch, Französisch, klassische Archäologie und Volkskunde)
04/1997 – 09/1998	Studium an der Ruprecht-Karls-Universität in Heidelberg (Japanologie, Islamwissenschaften, Psychologie im Nebenfach)
10/1998 – 04/2004	Hauptstudium Diplompsychologie an der Ruprecht-Karls-Universität in Heidelberg  Diplomarbeit an der Psychiatrischen Universitätsklinik Heidelberg zum Thema Kritische Lebensereignisse und Major Depression: Ein Vergleich von erst- und mehrfach erkrankten Patienten
04/2004	Diplom in Psychologie
04/2004 – 09/2008	Ausbildung zur Psychologischen Psychotherapeutin am Zentrum für Psychologie und Psychotherapie (ZPP) in Heidelberg mit Zusatzqualifikation zur Therapie von Gruppen
11/2006 – 10/2008	Promotion an der Psychiatrischen Universitätsklinik Heidelberg zum Thema Depression, Lernen und langsame Hirnpotenziale (Sonderforschungsbereich 636, DFG)
10/2008	Approbation als Psychologische Psychotherapeutin (VT)