

**Aus der Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie Tübingen  
Abteilung Allgemeine Psychiatrie und Psychotherapie mit Poliklinik  
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. G. Buchkremer**

**Kortikale Durchblutungsmessung  
mittels Nahinfrarot-Spektroskopie  
während emotionaler und neutraler  
Entscheidungsaufgaben  
bei depressiven Patienten und gesunden Kontrollen**

**Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät  
der Eberhard-Karls-Universität  
zu Tübingen**

**vorgelegt von  
Arif Salim Tobias Najib  
aus Kirchheim unter Teck  
2005**

Dekan: Professor Dr. C. Claussen

1. Berichterstatter: Professor Dr. M. Bartels

2. Berichterstatter: Privatdozent Dr. M. Lotze

# 1 Inhaltsverzeichnis

1	Inhaltsverzeichnis.....	3
2	Abkürzungen .....	5
3	Einleitung .....	7
3.1	Symptomatologie und Diagnostik der Depression .....	7
3.2	Epidemiologie und gesamtökonomische Relevanz .....	9
3.3	Depressionsmodelle und ätiologische Konzepte .....	10
3.4	Allgemeines zur Funktion des Präfrontalkortex .....	12
3.5	Kognitive Störungen bei depressiven Patienten .....	16
3.6	Neuropsychologische Tests und Neuroimaging Studien .....	18
3.7	Forced Choice Paradigma .....	21
3.8	Fragestellung - Hypothesen.....	22
4	Material und Methoden.....	24
4.1	Nah-Infrarot Spektroskopie (NIRS) .....	24
4.1.1	Allgemeines zur NIRS .....	24
4.1.2	Klassisches Lambert-Beer'sches Gesetz.....	25
4.1.3	Modifiziertes Lambert-Beer'sches Gesetz .....	28
4.1.4	Spektralanalyse von NIRS-Daten .....	30
4.1.5	Einschränkungen der Methode.....	30
4.1.6	Vorteile von NIRS .....	32
4.1.7	Messung neuronalen Aktivität mittels NIRS .....	33
4.1.8	Verwendete Geräte .....	34
4.2	Patienten .....	35
4.3	Kontrollpersonen .....	36
4.4	Das Becks Depressions Inventar .....	36
4.5	Messablauf der Studie .....	37
4.6	Forced Choice Paradigma.....	41
4.7	Datenauswertung .....	42
4.8	NIRS-Daten .....	42
4.9	Neuropsychologische Daten .....	43
5	Ergebnisse .....	44
5.1	Versuchspersonen.....	44
5.1.1	Patientengruppe .....	44
5.1.2	Kontrollgruppe .....	45
5.2	Auswertung der neuropsychologischen Daten .....	46
5.2.1	Neutrale Forced Choice Aufgabe.....	46
5.2.2	Emotionale Forced Choice Aufgabe.....	47
5.2.3	Varianzanalysen eFC – nFC .....	52
5.2.4	Implizite Lerneffekte .....	55
5.2.5	Einfluss des Alters auf die Latenzen beider Aufgaben .....	58
5.2.6	Einfluss des Alters auf implizite Lernvorgänge .....	60
5.2.7	Einfluss des Alters auf Fehlerhäufigkeit im nFC .....	63
5.2.8	Einfluss der Depressivität auf die Latenzen beider Aufgaben .....	64

5.3	Auswertung der NIRS-Daten.....	68
5.3.1	Deskriptive Darstellung.....	68
5.3.2	Korrelationsanalysen.....	72
5.3.3	Kovarianzanalyse zur Untersuchung auf globale Gruppenunterschiede .....	72
5.3.4	ANOVAs zur Differenzierung aufgabenspezifischer Unterschiede.....	76
5.3.5	Varianzanalyse unter Berücksichtigung der Baseline.....	77
5.3.6	Untersuchung zur Dynamik der Durchblutungsreaktion.....	80
5.4	Korrelation von neuropsychologischen und neuropsychologischen Daten .....	81
6	Diskussion.....	85
6.1	Allgemeines .....	85
6.2	Diskussion der neuropsychologischen Befunde.....	88
6.2.1	neutrale Forced Choice Aufgabe .....	88
6.2.2	emotionale Forced Choice Aufgabe .....	93
6.3	Diskussion der neurophysiologischen Befunde.....	96
6.3.1	Neutrale Forced Choice Aufgabe.....	96
6.3.2	Emotionale Forced Choice Aufgabe.....	98
7	Zusammenfassung.....	106
8	Anhang.....	107
9	Literaturverzeichnis .....	119
10	Danksagung .....	130
11	Lebenslauf .....	131

## 2 Abkürzungen

AC	anteriores Cingulum
ANOVA	Analysis of Variance (Varianzanalyse)
ANCOVA	Analysis of Co-Variance (Ko-Varianzanalyse)
Std.Abw.	Standardabweichung
APFC	anteriorer Präfrontalkortex
AU	Arbitrary Units = willkürliche Einheit
BA	Brodmann-Area
BDI	Beck's Depressions Inventar
Bf-S	Befindlichkeitsskala nach v. Zerssen
BOLD	blood oxygen level dependent
CCD	charged coupled device
Cyt	Cytochromoxidase
df	degrees of freedom = Freiheitsgrade
DLPFC	dorsolateraler Präfrontalkortex
DMPFC	dorsomedialer Präfrontalkortex
DPF	differential path length factor
DSM-IV	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
EFC	emotionaler Forced Choice
FMRI	funktionelle Kernspintomographie
HAMD	Hamilton depression rating scale
HbO	oxygeniertes Hämoglobin
HbR	reduziertes Hämoglobin
HbT	Gesamthämoglobin
ICD-10	Internationale Klassifikation der Krankheiten, 10. Ausgabe
Int	Intensität
KS-Test	Kolmogorov-Smirnov-Test
MEG	Magnet-Enzephalographie
MPFC	medialer Präfrontalkortex
nFC	neutraler Forced Choice

NIRS	Nahinfrarot-Spektroskopie
SPECT	Single-Photon-Emissionscomputertomographie
nm	Nanometer
OFC	orbitofrontaler Kortex
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PFC	Präfrontalkortex
rCBF	regionaler zerebraler Blutfluss
rTMS	repetitive transkranielle Magnetstimulation
SD	Standardabweichung
Sig.	Signifikanzniveau
VLPFC	ventrolateraler Präfrontalkortex
VMPFC	ventromedialer Präfrontalkortex
WHO	World Health Organization

## 3 Einleitung

### 3.1 Symptomatologie und Diagnostik der Depression

Unter dem Begriff Depression werden allgemein viele verschiedene Erlebenszustände verstanden. Der Volksmund bezeichnet damit üblicherweise ein „normales“, erlebnisadäquates Verstimmtheit, das auf betrübliche oder frustrierende äußere Anlässe zurück zu führen ist. Solche Stimmungsschwankungen kommen im Leben jedes Menschen vor und damit etwas ganz normales. Das Wesen der Depression ist aber ein vom Erleben Gesunder völlig verschiedenes. Karl Jaspers sagt dazu: Der Kern der Depression sei vor allem:

"eine...motivlose Traurigkeit, zu der eine Hemmung alles seelischen Geschehens kommt, die sowohl subjektiv schmerzlich empfunden als auch objektiv festzustellen ist. Alle Triebregungen liegen danieder; zu nichts hat der Kranke Lust. Der verminderte Bewegungs- und Betätigungsantrieb wird zur völligen Regungslosigkeit. Kein Entschluss kann gefasst, keine Tätigkeit in Angriff genommen werden. Die Assoziationen stehen nicht zur Verfügung. Den Kranken fällt gar nichts ein, sie klagen über ihr völlig zerrüttetes Gedächtnis, sie empfinden ihre Leistungsunfähigkeit und klagen über ihre Insuffizienz, ihre Gefühllosigkeit, ihre Leere. Sie fühlen die tiefe Verstimmung als Empfindung in Brust und Leib, als ob es da gleichsam zu fassen wäre. Ihre tiefe Traurigkeit lässt ihnen die Welt grau in grau erscheinen, gleichgültig und trostlos. Aus allem suchen sie das Ungünstige, Unglückliche heraus. In der Vergangenheit haben sie sich viel zuschulden kommen lassen (Selbstvorwürfe, Versündigungsideen), die Gegenwart bietet ihnen nur Übles (Kleinheitsideen), die Zukunft liegt entsetzlich vor ihnen (Verarmungsideen u. a.)."(Jaspers 1973)

Die obengenannte Beschreibung charakterisiert das Zustandsbild schwer depressiv erkrankter Patienten. Das depressive Krankheitsspektrum ist jedoch ein Kontinuum mit glücklicherweise häufig auch leichteren Fällen. Diese zeigen nicht das gesamte psychopathologische Querschnittsbild. Von einfachen Trauerzuständen unterscheiden sich diese leichteren Depressionen aber durch die besondere Qualität des Verstimmtheit, die weniger traurig, als gefühlsarm gehemmt bis apathisch, oder auch ängstlich gespannt bezeichnet werden kann.

In der modernen Psychiatrie finden zur genauen Einordnung und Klassifikation psychischer Störungen operationalisierte Diagnosesysteme Verwendung. Bei den beiden wichtigsten handelt es sich um die ‚International Classification of Diseases‘ (10. Fassung: ICD-10), der WHO (Brenner & Graubner 1995) und um das ‚Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders‘ (4. Fassung: DSM-IV) (American Psychiatric Association. & American Psychiatric Association. Task Force on DSM-IV. 1994) der American Psychiatric Association. Das ICD-10 unterscheidet zwischen:

**Hauptsymptomen:** 1. Gedrückte depressive Stimmung anderer Qualität als einfache Trauer, 2. Verminderter Antrieb und Aktivität, schnelle Ermüdbarkeit, 3. Freudlosigkeit, Interessenverlust

**Zusatzsymptomen:** 1. Konzentrationsschwierigkeiten, verminderte Aufmerksamkeit, Denkverlangsamung, 2. Vermindertem Selbstwertgefühl und Selbstvertrauen, 3. Schuldgefühle, Gefühl der Wertlosigkeit, 4. Negative und pessimistische Zukunftsperspektiven, Hoffnungslosigkeit, 5. Schlafstörungen, 6. Appetitminderung, 7. Psychomotorische Hemmung oder Unruhe, 8. Suizidgedanken- und Handlungen

und **somatischem Syndrom:** 1. Deutlicher Interessenverlust oder Verlust der Freude an sonst angenehmen Tätigkeiten, 2. Mangelnde Fähigkeit auf Ereignisse oder Aktivitäten emotional zu reagieren, auf die normalerweise reagiert wurde, 3. Früherwachen, zwei Stunden oder mehr vor der gewohnten Zeit, 4. Morgendliches Stimmungstief, 5. Objektivierter Befund einer ausgeprägten psychomotorischen Hemmung oder Agitiertheit (beobachtet oder von anderen berichtet), 6. Deutlicher Appetitverlust, 7. Gewichtsverlust ( $\geq 5\%$  des Körpergewichts im vergangenen Monat), 8. Deutlicher Libidoverlust

Für die Diagnose einer mittelschweren Depression müssen laut ICD-10 mindestens zwei Hauptsymptome und zwei Zusatzsymptome über einen Zeitraum von mindestens 2 Wochen vorgelegen haben. Für die Diagnose des somatischen Syndroms werden mindestens vier der beschriebenen Symptome gefordert. Im DSM-IV werden mindestens fünf der folgenden Symptome während derselben Zwei-Wochen-Periode gefordert (mindestens eines der Symptome ist entweder depressive Verstimmung oder Verlust an Interesse oder Freude): depressive Verstimmung, Interessenverlust, Freudlosigkeit, Gewichtsverlust/-zunahme oder verminderter/gesteigerter Appetit, Schlaflosigkeit/

vermehrter Schlaf, psychomotorische Unruhe oder Verlangsamung, Müdigkeit oder Energieverlust, Gefühle von Wertlosigkeit oder Schuldgefühle, Konzentrationsschwierigkeiten/ verringerte Entscheidungsfähigkeit, Suizidgedanken.

### **3.2 Epidemiologie und gesamtökonomische Relevanz**

Gemeinsam mit den Abhängigkeitserkrankungen gehört die Gruppe der affektiven Psychosen zu den häufigsten Diagnosen im psychiatrischen Krankengut. Die durchschnittliche Punktprävalenz der Depression für das Jahr 2000 wird von der Weltgesundheitsorganisation für Männer mit 1,9 % und 3,2 % für Frauen angegeben (World Health Report 2001, [www.who.int](http://www.who.int)). Die Einjahresprävalenz wird auf 5,8% für Männer und 9,5 % für Frauen beziffert. Zahlen für die Bundesrepublik Deutschland liegen mit 5-10 % für die Einjahresprävalenz in ähnlichem Rahmen. Möller und Kollegen (Möller et al. 2000) führen eine Lebenszeitprävalenz für depressive Erkrankungen von 12-17 % an. Frauen überwiegen hierbei zahlenmäßig den Männern mit 20-25 % gegenüber 7-12 % deutlich.

Depression ist eine phasenhafte Erkrankung. Durchschnittlich 66% der Patienten remittieren innerhalb eines Jahres nach Erkrankungsbeginn. Jedoch von dem Drittel der Patienten, die in diesem Zeitraum nicht gesunden, sind wiederum circa 66% nach zwei Jahren, die Hälfte nach fünf Jahren, 20% nach zehn Jahren und 6% nach 15 Jahren immer noch krank. Das heisst, bei einem nicht unerheblichen Teil der Patienten beginnt die depressive Erkrankung primär chronisch (Katz & Klerman 1979) zitiert nach (Weingartner et al. 1982; Greden 2001). Andererseits ist auch das Risiko für einen Rückfall nicht unwesentlich. In derselben Studie konnte gezeigt werden, dass 25-40% der Patienten in den zwei Jahren nach der ersten Episode erneut erkrankten. Nach fünf Jahren waren es immerhin 60% und nach 15 Jahren haben immerhin 87% einen Rückfall erlitten. Die Gruppe von Patienten, welche nur einmal im Leben eine Depression erleidet ist demnach verhältnismäßig gering.

Die genannten Zahlen veranschaulichen eindrücklich die gesellschaftliche Bedeutung der Erkrankung Depression. Die weite Verbreitung und häufige Chronifizierung führen zu erheblichen gesundheitsökonomischen Konsequenzen. Probleme stellen vor allem Arbeitsausfälle und Frühberentungen, sowie häufige Krankenhausaufenthalte dar. Laut einer aktuellen amerikanischen Studie arbeiten an einer Depression erkrankte Beschäftigte 4,1 Stunden pro Woche weniger als aufgrund normaler krankheitsbedingter

Ausfälle zu erwarten wäre (Stewart et al. 2003). Das durchschnittliche Berentungsalter depressiver Patienten lag im Jahr 2001 mit 51,7 Jahren für Frauen und 52,8 Jahren für Männer deutlich unter dem bundesweiten Durchschnitt (Gesundheitsberichterstattung des Bundes 2001, [www.gbe-bund.de](http://www.gbe-bund.de)). Auch den Krankenhausliegezeiten, die im Bereich der psychiatrischen Fachabteilungen 1995 mit durchschnittlich 44,9 Tagen weit über dem Gesamtmittelwert von 12,1 Tagen lag, liegen vor allem affektive Psychosen zugrunde.

Die große gesellschaftliche Tragweite der Erkrankung Depression, die aus den oben genannten Daten ersichtlich wird verdeutlicht die dringende Notwendigkeit weiterer Forschung auf diesem Gebiet. Über die etablierten Therapien und Konzepte hinaus muss mehr über die biologischen und psychischen Grundlagen in Erfahrung gebracht werden, um mehr über die Ätiopathogenese zu verstehen und künftige neue Behandlungsmöglichkeiten zu entwickeln.

### **3.3 Depressionsmodelle und ätiologische Konzepte**

Es besteht ein Vielzahl von Theorien zur Entstehung depressiver Erkrankungen. Dabei kann man biologisch-somatische Ansätze (genetische Disposition, hirnormale Faktoren, Monoaminhypothese, Serotoninhypothese, neuroendokrinologische Hypothese, u.a.) von psychologischen Erklärungsversuchen unterscheiden, die vor allem auf kognitive und lerntheoretische Prozesse abheben. Beide ätiopathogenetischen Richtungen schließen sich gegenseitig jedoch nicht aus, sondern ergänzen sich im Sinne einer multifaktoriellen Genese affektiver Erkrankungen. Bei den psychologischen Modellen handelt es sich um Konzepte wie „erlernte Hilflosigkeit“ nach Seligman (Seligman 1972; Miller & Seligman 1973), pathologische negative Selbstattributionsschemata (Abramson et al. 1978) und dysfunktionale kognitive Schemata nach A.T. Beck (Beck 1963). Vor allem auf letzteres Konzept soll im Folgenden eingegangen werden, da es sowohl für die Entwicklung der Verhaltenstherapie auf dem Gebiet der Depression als auch für die in der vorliegenden Arbeit verwendeten Hypothesen von großer Wichtigkeit ist.

Beck geht davon aus, dass der Depression eine kognitive Störung zugrunde liegt, bei der die Erkrankten die Realität dysfunktional *verzerrt* wahrnehmen. Er beschreibt eine depressive Triade aus (1.) negativem Selbstbild, (2.) Neigung, Erfahrungen mit der Umwelt ständig negativ zu interpretieren (3.) negativen Zukunftserwartungen. Konkreter ausgedrückt sind dies Gedanken wie:

(1.) „Ich kann nichts. Ich bin nichts wert. Ich bin so schwach. Ich bin erfolglos. Ich bin ein Verlierer. Ich bin sündig.“

(2.) „Es gibt keinen Grund zur Freude. Niemand kann mir helfen. Ich bin allein und verlassen. Ich bin nur eine Last für andere.“

(3.) „Es wird sich nichts ändern. Die Zukunft bringt nichts Gutes. Die Therapie wird keinen Erfolg zeigen.“

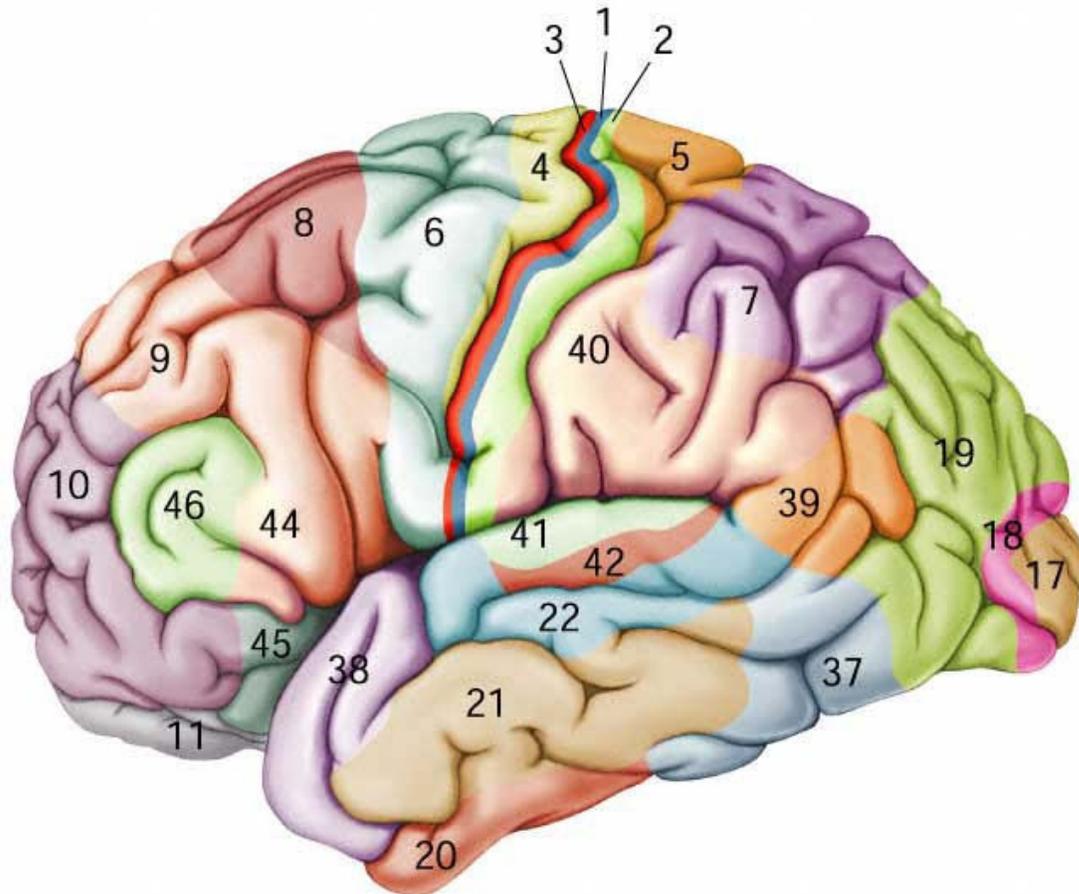
Situationen, Reize und Wahrnehmungen aus der Umgebung werden unverhältnismäßig negativ interpretiert. Es besteht eine Tendenz, das Schlechte überzubetonen und Gutes nicht wahrhaben zu wollen oder zu können. Werden die Patienten zum Beispiel aufgefordert eine positive Eigenschaft ihrer selbst zu nennen, fällt ihnen meist nichts ein oder sie zögern lange bevor sie etwas angeben. Sie stehen quasi in einem Konflikt sich entgegen ihrer in der Depression vorhandenen negativen und pessimistischen Grundtendenz zu entscheiden und zu äußern.

Formal laufen diese oben genannten Kognitionen unfreiwillig und automatisch ab. Sie werden daher auch „automatische Gedanken“ genannt. Es herrscht also quasi dauernd eine innere Beschäftigung mit dem aktuellen negativen Gemütszustand. Die Gedanken führen sehr häufig zu Rückzug, Antriebslosigkeit und Vereinsamung, was den Krankheitszustand im Sinne eines Circulus Vitiosus aufrecht erhält (Beck 1964).

Therapeutisch setzt die kognitive Verhaltenstherapie daher an folgenden Punkten an. Der Patient soll lernen, seine negativen automatischen Gedanken zu kontrollieren und dabei prüfen, was für oder gegen sein gestörtes automatisches Denken spricht. Er soll die Zusammenhänge zwischen seinem Denken, Fühlen und Handeln erkennen. Die einseitigen Kognitionen sollen durch ein stärker an der Realität orientiertes Verständnis ersetzt werden und irrige Überzeugungen, welche die Erfahrungen des Patienten verzerren, sollen erkannt und verändert werden. Becks ätiologisches Modell zur Depression lässt sich jedoch nicht nur zur Entwicklung therapeutischer Strategien heranziehen, sondern es bietet auch Erklärungsansätze bei der Interpretation neuropsychologischer Befunde depressiv Erkrankter.

### 3.4 Allgemeines zur Funktion des Präfrontalkortex

Abbildung 3-1 zeigt die Kartierung des menschlichen Kortex nach Brodmann.



**Abbildung 3-1:** Schematische Darstellung der Kortexeinteilung nach Brodmann, links laterale – rechts und unten mediale Ansicht. Zum DLPFC zählen Brodmann dorsale laterale Areale BA 8/9/46, zum VLPFC BA 44/45 und Teile von BA 12/47, zum OFC (mediolaterale Anteile) oder VMPFC mediale Anteile von BA 11/12/13/25/47, zum DMPFC zählen die medialen und antero-lateralen Anteile von BA 8/9/10.

Der Neokortex des Menschen lässt sich in vier Lappen unterteilen: den Frontallappen, den Temporallappen, den Parietallappen und den Okzipitallappen. Im Frontallappen, der den größten aller Lappen darstellt, unterscheidet man wiederum den motorischen Kortex, den prämotorischen Kortex und den Präfrontalkortex. Dieser lässt sich weiter unterteilen in einen dorsolateralen (DLPFC), dorsomedialen (DMPFC), ventrolateralen (VLPFC), und ventromedialen (VMPFC) bzw. orbitofrontalen (OFC) Präfrontalkortex. Die Einteilung der verschiedenen Areale des Präfrontalkortex ist nicht exakt einheitlich und wird von verschiedenen Autoren unterschiedlich gebraucht.

In der Phylogenese entwickelt der Präfrontalkortex beim Menschen seine größte Ausprägung und zytoarchitektonisch komplexeste Struktur (Miller et al. 2002). Er nimmt ungefähr ein Drittel des gesamten Kortex ein, was seine im Vergleich zu anderen Spezies herausragende Stellung verdeutlicht (Schimpanse ca. 17%, Hund ca. 7%, Katze ca. 3%). Eine alte physiologische Definition des PFC ist die, dass direkte elektrische Stimulation dieses Areals keine motorische Antwort auslöst (Penfield & Rasmussen 1950), wodurch er von den primär und sekundär motorischen Arealen des Frontallappens abgegrenzt wurde. Heute wird er üblicherweise nach histologischen und zytoarchitektonischen Gesichtspunkten differenziert (Rajkowska & Goldman-Rakic 1995).

Der Präfrontalkortex hat enorme reziproke Verbindungen zu vielen anderen kortikalen und subkortikalen Arealen. Zu den kortiko-kortikalen zählen Projektionen in die temporalen, parietalen und okzipitalen Assoziationskortexes sowie in die primären und sekundären motorischen Areale des Frontallappens. An subkortikalen Arealen ist der PFC verbunden mit der Amygdala, anteriorem Cingulum, Thalamus, Hypothalamus, Hippocampus, Striatum und Nucleus Caudatus (Drevets 2000; Wood & Grafman 2003). Er korrespondiert dadurch mit Hirnregionen, die wichtig sind für die Regulierung emotionaler Prozesse (Amygdala, Cingulum), Gedächtnisprozesse (Hippocampus), motorischer Prozesse (Motorkortex und Prämotorkortex) und sensorischer Prozesse höherer Ordnung (visuelle Assoziationskortexes).

Diese gewaltigen Verflechtungen des Präfrontalkortex haben zu zahlreichen Hypothesen über seine Funktionen geführt, welche in vielen neuropsychologischen und neurophysiologischen Studien überprüft wurden. Eine ausführliche Darstellung würde schnell den Rahmen dieser Arbeit sprengen. Dies ist der Versuch einer kurzen Zusammenfassung der wichtigsten Hypothesen, Modelle und Ergebnisse. Durch seine ausgesprochene Konnektivität ist der PFC prädestiniert dafür, Eingänge von vielen

verschiedenen internen wie externen sensorischen Quellen zu integrieren, zu verarbeiten und abstrakteres Verhalten auszuführen. Er sitzt sozusagen in einer Schlüsselposition an der Spitze einer Wahrnehmungs-Aktionsschleife. Dabei integriert er Informationen über Gedächtnisinhalte und frühere Erfahrungen, Informationen über den emotionalen Zustand des Menschen und seiner Motivationslage, und Informationen über Außenreize (Wood & Grafman 2003). Im PFC werden diese externen Stimuli in temporären Arbeitsraum über deren äußere Anwesenheit hinaus repräsentiert. So konnte man nachweisen, dass Neurone im PFC von Rhesusaffen über die Dauer einer Stimuluspräsentation hinaus weiter feuern (Levy & Goldman-Rakic 2000). Auf diese Weise wird ein Abgleich von internen mit externen Informationen möglich. Die Funktion des PFC als Arbeitsgedächtnis des Gehirns wird gemeinhin im dorsolateralen Bereich postuliert (Bechara et al. 2000; Fuster 2000; Manes et al. 2002). Darüberhinaus konnte man nachweisen, dass der DLPFC bei vielen Gedächtnisprozessen sowohl beim Enkodieren, Speichern als auch beim Abrufen von Informationen beteiligt ist (Wood & Grafman 2003).

Der PFC hat aber nicht nur eine hinsichtlich der Wahrnehmungsspeicherung, Wahrnehmungsrepräsentation und Gedächtnisabruf retrospektive Funktion, sondern übt auch im Sinne der Modifikation und Planung komplexen Verhaltens einige prospektive, sogenannte exekutive Funktionen aus (Fuster 2000, siehe nächstes Kapitel). Insbesondere in komplexen Situationen muss ein Individuum auf diese Funktionen zurückgreifen. Dazu gehören zum Beispiel Gegebenheiten, in denen Planen und Entscheiden gefordert ist, oder auch unbekannte Situationen, in denen kreatives Problemlösen notwendig ist. So konnte zum Beispiel gezeigt werden, dass vor allem neue Aufgaben zu einer Aktivierung des Präfrontalkortex führen (Koechlin et al. 2000).

Die bisher beschriebenen allgemeinen Funktionen sind nicht holistisch über den PFC verteilt, sondern innerhalb von diesem gibt es für sie räumliche Spezialisierungen. So wird dem ventro-medialem PFC (VMPFC) aufgrund seiner anatomischen Verbindungen mit Amygdala, Hippocampus und sensorischen Regionen die Aufgabe des Abgleichs externer Reize sowohl mit der aktuellen internen emotionalen Lage als auch mit gespeicherter Erinnerung an frühere somatische Zustände zugeschrieben. Dadurch ermöglicht er das Fällen von Entscheidungen und die Modifikation von Verhalten auf Basis von früherer Erfahrungen.

Eine verbreitete Interpretation der Funktion des anterioren dorsomedialen Präfrontalkortex (BA 9/10) ist, dass er generell mit der Bearbeitung selbst-referentiellen Materials befasst ist (Frith et al. 1999; Fossati et al. 2003; Gusnard et al. 2001, Wicker et al. 2003). Der DMPFC hat demnach die spezifische Aufgabe Zustände des emotionalen episodischen Selbst zu repräsentieren und dann emotionale Stimuli, die einen persönlich relevanten Aspekt haben, zu verarbeiten. Auch die Reflexion über die eigene Gefühlslage d.h. die Fähigkeit zur Introspektion in intrapsychische emotionale Prozesse, die Thema der vorliegenden Arbeit ist, findet ihr neuronales Korrelat unter anderem im DMPFC (Wicker et al. 2003). Man hat den DMPFC auch aufgrund dieser Fähigkeit dafür verantwortlich gemacht, durch Introspektion in die eigenen Gefühle und Gedanken auf die Wünsche, Gefühle und Überzeugungen anderer Menschen zu schließen zu können bzw. sich in diese hinein versetzen zu können („theory of mind“, Frith et al. 1999). Es besteht weiterhin die Auffassung, dass der „default mode“ des Gehirns d.h. eine passive Bedingung, in der Versuchspersonen keine Notiz von ihrer Umgebung nehmen sollen, aus selbstreflektierender oder introspektiver Aktivität besteht (Gusnard et al. 2001) und somit Funktionen des DMPFC beansprucht. Tatsächlich findet sich in einer Großzahl von Studien eine hohe „Ruhe“-Aktivität in diesem Areal.

Der dorsolateralen PFC (DLPFC) ist hingegen vor allem, neben dem Enkodieren und Abrufen von semantischem und episodischem Gedächtnisinhalten, bei Aufgaben involviert, die exekutiver Funktionen bedürfen, sowie bei nicht emotionalen Entscheidungen, bei denen viele verschiedene Informationen integriert werden müssen. Der PFC als das neuronale Korrelat dieser Funktionen, ist nicht nur Teil einer Wahrnehmungs-Aktionsschleife sondern auch einer Planungs-Handlungsschleife.

Zusammengefasst lässt sich sagen, dass der PFC mit denen in ihm lokalisierten Funktionen dem Menschen ermöglicht selbständig, absichtlich und zielstrebig selbstdienliche Aktivitäten und Handlungen auszuführen. Dadurch wird dem Individuum der Ausdruck, die Organisation, die Aufrechterhaltung, die Kontrolle und Modulation von Verhalten ermöglicht (Lezak 1995). Der Präfrontalkortex trägt somit maßgeblich dazu bei, den Mensch zu einem freien und vernunftbegabten Wesen zu machen, das in der Natur unvergleichlich ist.

### 3.5 Kognitive Störungen bei depressiven Patienten

Viele depressiv erkrankte Patienten klagen über Schwierigkeiten zu denken, sich zu konzentrieren oder Entscheidungen zu fällen. Karl Jaspers beschreibt dies anschaulich in seiner Darstellung der Depression. Solche Beeinträchtigungen werden gemeinhin als Störungen kognitiver Funktionen verstanden. Sie sind so regelhaft vorhanden, dass einige dieser Störungen Eingang in die Diagnosekriterien der Depression gefunden haben. Objektiviert werden diese Beeinträchtigungen in der Regel durch neuropsychologische Testverfahren, in denen sich Störungen der genannten Funktionen dann durch Leistungsdefizite und negatives Abweichen von der Testnorm zeigen. Es gibt jedoch auch einige Patienten, die subjektiv über Leistungseinschränkungen klagen, bei denen sich aber keine Minderung in entsprechenden Tests objektivieren lässt. Häufig sind diese Patienten dysthym bis leicht depressiv erkrankt oder zeigen einen deutlichen neurotischen Charakter ihrer Erkrankung. Im Laufe der letzten Jahre gewannen Befunde zu kognitiven Störungen immer mehr an Bedeutung für die Theorienbildung zu affektiven Störungen aber auch zu Angststörungen (Veiel 1997; Beblo & Herrmann 2000; Austin et al. 2001). An regelmäßig nachgewiesenen Störungen bei depressiven Patienten finden sich in der Literatur:

Störungen im Bereich des Gedächtnisses: episodisches Gedächtnis, visuo-räumliche Gedächtnisfunktionen, semantisch verbale Gedächtnisinhalte, Arbeits- und Kurzzeitgedächtnis

- Aufmerksamkeits- und Konzentrationsstörungen
- Störungen der Psychomotorik
- Störungen der Entscheidungsfähigkeit: Ambivalenz nicht nur bei wichtigen Lebensentscheidung sondern auch bei alltäglichen Entscheidungssituationen.
- Störungen sogenannter exekutiver Funktionen

Allgemein versteht man unter exekutiven Funktionen mentale Prozesse höherer Ordnung, die ein komplexes Nervennetzwerk benötigen, das sowohl kortikale als auch subkortikale Komponenten umfasst. Sie erlauben einer Person, selbständig und zielgerichtet selbstdienliche Aktivitäten auszuführen (Lezak 1995). Sie umfassen Verhaltenskomponenten, die den Ausdruck, die Organisation, die Aufrechterhaltung, die

Kontrolle und Modulation von Verhalten ermöglichen. Sie lassen sich unterteilen in verschiedene Komponenten zur **Planung komplexen Verhaltens**: Antizipation, Handlungsinitiierung, Initiative, Spontanität, Strategieentwicklung, Strategieänderung, allgemeines Problemlösen;

und Komponenten zur **Steuerung komplexen Verhaltens**: Fähigkeit zur Aufmerksamkeitsfokussierung, kognitive Flexibilität (Veränderung von Routinen), Inhibition (von konkurrierenden und irrelevanten Prozessen oder spontanen Reaktionen, Unterbinden von Perserverationen), Zielüberwachung, Fehlermonitoring, Nutzen von Feedback zur Modifikation künftiger Reaktionen

Exekutive Funktionen werden nach einhelliger Meinung als Leistung des Präfrontalkortex (PFC) angesehen (Damasio 1996; Fossati et al. 2002; Royall et al. 2002). Aufgrund der Vielzahl der einzelnen Komponenten exekutiver Funktionen wurden in der Neuropsychologie zahlreiche Tests erarbeitet, um unterschiedliche Aspekte dieser Funktionen zu prüfen. Dazu gehören: Wisconsin Card Sorting Test, Wortflüssigkeitstest (Verbal Fluency Test), Analogien finden, Konzeptbildung, Continuous Performance Test, Go/Non-Go Test, Tower of London Test, Trail Making Test, Mirror Drawing Test, Dual Task Tests und der Stroop Test.

Depressive Patienten zeigen in vielen dieser Tests schlechtere Leistungen als gesunde Vergleichsgruppen. Aber ebenso wie die anderen kognitiven Beeinträchtigungen depressiver Patienten auch bei anderen Erkrankungen vorkommen, sind Störungen im Bereich exekutiver Funktionen nicht ausschließlich in der Depression zu finden. So sind auch Patienten mit Schizophrenie, Schlaganfallpatienten mit frontalen Läsionen und Kinder mit Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Syndrom in einigen dieser Tests beeinträchtigt (Dolan et al. 1993; Elliott et al. 1996; Kato 2001; Fossati et al. 2002; Schmitz et al. 2002).

Für die Evaluation der emotionalen Entscheidungsfähigkeit von Probanden haben sich in vergangener Zeit „Gambling Tasks“ etabliert, bei denen die Versuchspersonen durch unterschiedlich riskante Spielzüge mehr oder weniger (fiktives) Geld gewinnen können (Damasio 1996). Bei intaktem Risikoverhalten basierend auf adäquaten emotionalen Reaktionen auf die aktuellen Spielzüge finden die Probanden dabei nach einiger Zeit das optimale Spielverhalten heraus. Ein zu riskanter Spielzug führt im positiven Fall über eine negative emotionale Reaktion zu einer Anpassung der Strategie. Dieses Paradigma wurde

wiederholt mit Hilfe von bildgebenden Verfahren untersucht, wobei man eine physiologische Aktivierung des ventromedialen Präfrontalkortex nachweisen konnte (Rogers et al. 1999; Murphy et al. 2002). Depressive Patienten hingegen, aber auch Patienten mit Manie sowie Patienten mit Läsionen des ventromedialen Präfrontalkortex zeigen Defizite in solchen Entscheidungsaufgaben (Murphy et al. 2001).

### **3.6 Neuropsychologische Tests und Neuroimaging Studien**

Die neuropsychologische Forschung versucht schon seit langem, einzelne kognitive Leistungen speziellen neuroanatomischen Strukturen zu zuordnen. Die Lokalisation der neuroanatomischen Korrelate gestaltete sich jedoch in der Vergangenheit schwierig. Sie beschränkte sich auf Studien mit Schlaganfallpatienten, Patienten mit Hirnoperationen („Split-brain“-Patienten) oder Hirnverletzten wie der berühmte Fall des Patienten Phineas Gage, welcher erstmals von Harlow 1868 veröffentlicht wurde (nach Damasio 1994). So wurde aufgrund von Läsionsstudien lange diskutiert, dass Traumata in der linken Hemisphäre - vor allem im Präfrontalkortex - zur Entstehung einer Depression führten. Neuere Übersichtsarbeiten hingegen stellen diese Befunde jedoch wieder in Frage (Carson et al. 2000; Aben et al. 2001).

Ein Problem, das mit Läsionsstudien nicht gelöst werden kann, ist die Frage nach der Differenzierung zwischen Hirnregionen, welche die emotionalen Pathologika Depressiver bedingen, und solcher, auf welche die kognitiven Beeinträchtigungen zurückgehen. Ebenso ist es mit dem Läsionsansatz nicht möglich Informationen über gesunde Personen zu erhalten. In den vergangenen Jahren konnten solche differenziertere Fragestellungen mit Hilfe neuer bildgebender Verfahren (Neuroimaging-Methoden) erfolgreich angegangen werden. Mittels Techniken wie Positronen Emissions Tomographie (PET), funktioneller Kernspintomographie (fMRI), Magnetenzephalographie (MEG), Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT) und Nah-Infrarotspektroskopie (NIRS) ist es möglich geworden, den genannten kognitiven Funktionen neuronale Korrelate auch im Gesunden zu zuordnen. Durch die Aufzeichnung der Gehirnaktivität während der Durchführung einer kognitiven Aufgabe können die beteiligten Regionen abgebildet und damit Aufschluss über die funktionelle Neuroanatomie des Menschen im Gesunden wie im Pathologischen gegeben werden. Mit Ausnahme von MEG basieren diese Methoden auf dem Phänomen, dass ein Hirnareal, das eine Steigerung seiner Aktivität erfährt, vermehrt Sauerstoff und

energiereiche Substrate verbraucht, welche konsekutiv über einen erhöhten regionalen Blutfluss bereitgestellt werden. Dies Phänomen wird neurovaskuläre Kopplung genannt (Malonek & Grinvald 1996). PET, SPECT, fMRI und NIRS haben dabei jeweils andere Ansatzpunkte innerhalb dieses physiologischen Ablaufs.

Im Bereich depressiver Erkrankungen begann man Anfang der Neunziger Jahre zunächst mit Messungen des Ruhemetabolismus. Dieser kann durch PET mittels radioaktiv markierter Glukose (18-Fluorodeoxy-Glukose) bestimmt werden. Dabei fand sich regelhaft ein Muster von reduziertem Stoffwechsel in dorsalen Arealen des Präfrontalkortex und anteriorem Cingulum (AC) und erhöhter Aktivität in ventralen Arealen des PFC (orbitofrontaler Kortex = OFC), sowie in limbischen und paralimbischen Strukturen (Amygdala, Hippocampus, anteriorer Temporallappen, Thalamus und Basalganglien) (Mayberg et al. 1999; Drevets 2000; Brody et al. 2001; Drevets 2001; Anand & Shekhar 2003).

In neueren Studien wurden diese bildgebenden Verfahren mit den oben beschriebenen neuropsychologischen Tests zu exekutiven Funktionen und Arbeitsgedächtnis verknüpft und bei gesunden Versuchspersonen die so induzierten Aktivierungsmuster untersucht. Dabei haben die Hypothesen über die Funktionen des PFC durch dieses Vorgehen Unterstützung erfahren. Aufmerksamkeitsprozesse, Enkodierung und Abruf von Gedächtnisinhalten und insbesondere exekutive Funktionen aktivieren Hirnareale, die sich im Bereich des PFC befinden (Wood & Grafman 2003), wobei hier vor allem dorsolaterale Anteile involviert sind. Die Interpretation, dass die in neuropsychologischen Tests nachweisbaren Defizite exekutiver Funktionen auf einer Dysfunktion (Hypoaktivität) des dorsolateralen PFC beruhen, ist bei dieser Datenlage schlüssig.

Die neuronalen Korrelate selbstreferentieller emotionaler Entscheidungsprozesse wurden an gesunden Versuchspersonen ebenfalls wiederholt mit Hilfe bildgebender Verfahren untersucht. So findet man bei Tests, die einen emotionalen Abgleich externer Informationen mit dem eigenen internen Wertesystem erfordern, eine Aktivierung frontopolarer bzw. dorsomedialer Anteile des Präfrontalkortex (Heekeren et al. 2003, Zysset et al. 2003; Moll et al. 2001; Zysset et al. 2002), speziell des Brodmann Areals 10. Bei den genannten Studien mussten die Versuchspersonen vorgegebenen ethisch-moralischen bzw. Neigungs-Aussagen (im Sinne von „mag ich/ mag ich nicht oder auch „ist sozial akzeptabel/ ist sozial inakzeptabel“) fällen.

Einige Studie haben darüber hinaus zeigen können, dass der DMPFC eine Hirnregion ist, die sowohl in „Ruhe“ eine sehr hohe Grundaktivität aufweist als auch extrem häufig aufgaben-induzierte Deaktivierungen bei unterschiedlichsten Studien zeigt (Gusnard et al. 2001). Interpretiert werden diese Befunde dahingehend, dass Aktivität im DMPFC eine Art „default mode“ des Gehirns darstellt, die durch spontane introspektive mentale Aktivität entsteht. In diesem Zusammenhang wird häufig von „stimulus independent thoughts“ oder „task unrelated imagery and thought“ gesprochen. Kommt es dann durch Beginn der eigentlichen Aufgabe zur Fokussierung der Aufmerksamkeit weg von den intrapsychischen Prozessen hin zum Aufgabenmaterial, führt dies zu einer Deaktivierung um DMPFC, wie sie in vielen unterschiedlichen Neuroimagingstudien gefunden wird (Wicker et al. 2003). Nach Kenntnisstand des Autors gab es zum Zeitpunkt der Fertigstellung der vorliegenden Arbeit keine bildgebenden Studien, die neurophysiologische Antwortmuster depressiv erkrankter Patienten im DMPFC während selbst-referentieller Aufgaben untersucht hat.

Antonio Damasio erforschte im Kontext emotionaler Entscheidungsfähigkeit vor allem Funktionen im Bereich des ventromedialen Präfrontalkortex an hirngeschädigten Patienten. (Damasio 1994; Tranel et al. 2002). Er leitete dabei eine „somatic marker“-Hypothese ab, nach welcher der VMPFC zu einer Vermittlung führt, einerseits zwischen gespeicherten internen Informationen über somatische Zustände, die frühere emotionale Bedingungen repräsentieren, und andererseits externen sensorischen Informationen, die er mit den internen abgleicht und so zur Entscheidungsfindung in Alltagssituationen beiträgt (Damasio 1996; Bechara et al. 1999). Auch dieses Konstrukt wurde mittels Neuroimaging Studien untersucht, die die Rolle des VMPFC hinsichtlich dieser postulierten Funktion unterstützen. Wie oben bereits genannt haben depressive Patienten Defizite in Tests, in denen eine solche Integrationsleistung vollbracht werden muss. In der einzigen Imagingstudie, die neben manischen Patienten auch Depressive untersuchte konnten bei letzteren jedoch keine signifikanten Abweichungen vom Aktivierungsmuster gesunder Kontrollpersonen gefunden werden (Rubinsztein et al. 2001). Ob die Entscheidungsunfähigkeit und Ambivalenz, über die depressive Patienten klagen, sowie die dysfunktional verzerrte Wahrnehmung der Umwelt und das negative Selbstkonzept sich auf neurophysiologische Abnormitäten des VMPFC bzw. DMPFC zurückführen lassen ist bisher angesichts lediglich einer Studie noch weitgehend ungeklärt.

### 3.7 Forced Choice Paradigma

Das Forced Choice Paradigma ist kein eigentlicher Test per se. Es beschreibt lediglich einen Versuchsaufbau, bei dem die Versuchspersonen gezwungen werden sich zwischen gegebenen Antwortmöglichkeiten zu entscheiden. In dem in dieser Studie verwendeten Forced Choice Paradigma bestand die Aufgabe zum einen darin, auf einem Computerbildschirm dargestellten Piktogrammen neutraler Objekte, das zutreffende zweier Adjektive zu zuordnen (z.B. Ball: rund – eckig). Es handelte sich also nicht um eine emotionale sondern um eine neutrale Aufgabe, die daher im weiteren „neutraler Forced Choice“ (nFC) genannt wird.

Bei einem zweiten in dieser Studie verwendeten Paradigma wurden den Versuchspersonen zwei stimmungsbeschreibende Adjektive präsentiert. Die Adjektivpaare hatten immer gegensätzliche Bedeutung und waren stark affektiv getönt, z.B. „verlassen“ – „umsorgt“. Sie stammten aus der Befindlichkeitsskala (Bf-S) nach v. Zerssen (Zerssen v. & Koeller 1976). Die Versuchspersonen mussten sich für eines der beiden Adjektive entscheiden. Eine „weder-noch“-Kategorie war nicht implementiert („forced choice“). Diese Entscheidungsaufgabe wird im folgenden wegen ihrer emotionalen Tönung „emotionaler Forced Choice“ (eFC) genannt.

Die beiden Aufgaben waren so konstruiert, dass sie Areale des Präfrontalkortex aktivieren sollten, da sie beide Anforderungen an Konzentration, Aufmerksamkeit und Arbeitsgedächtnis stellten.

Hierbei sollte gemäß der Datenlage zu Neuroimaging bei exekutiven Funktionen, der nFC, der v.a. solche Funktionen ansprach, zu einer Aktivierung dorsolateraler Areale des Präfrontalkortex führen: einige der Komponenten exekutiver Funktionen wurden zwar bei beiden Aufgaben in gleichem Maße benötigt: Handlungsinitiierung, Initiative, Fähigkeit zur Aufmerksamkeitsfokussierung, während andere hingegen vermehrt oder ausschließlich beim nFC in Aktion traten: kognitive Flexibilität, Fehlermonitoring, Zielüberwachung, Inhibition und Nutzen von Feedback zur Modifikation künftiger Reaktionen. In der emotionalen Forced Choice Aufgabe wurde darüber hinaus ein Abgleich externer Informationen mit der aktuellen emotionalen Situation der Versuchspersonen bzw. mit gespeicherten Informationen über somatische Zustände durchgeführt. Es handelte sich um eine höchst selbst-referentielle Aufgabe. In Anlehnung an die oben genannte „somatic

marker“-Hypothese sowie aufgrund der Studienlage zu selbst-referentieller mentaler Aktivität sollten dabei vermehrt anteriore und ventrale Anteile des MPFC aktiviert werden. Ausserdem sollte der eFC das im Beck’schen Depressionsmodell beschriebene negative Selbstkonzept Depressiver bzw. die Tendenz, sich selbst übertrieben negativ darzustellen, abbilden.

### **3.8 Fragestellung - Hypothesen**

In dieser Arbeit sollte eine Verbindung geschaffen werden zwischen der Beeinträchtigung depressiv Erkrankter hinsichtlich neuropsychologischer Funktionen - zum einen aus dem Bereich exekutiver Funktionen, zum anderen hinsichtlich emotionaler Entscheidungsfindung – und neurophysiologischen Befunden ihres Hirnstoffwechsels im anterioren dorsomedialen Präfrontalkortex.

Der Versuchsaufbau war dabei so gestaltet, dass vor allem Anteile der Brodmann Areale 9 und 10 des Präfrontalkortex im Messbereich lagen und aus dem Vergleich mit gesunden Kontrollpersonen auf das physiologische Verhalten geschlossen werden konnte. Die beiden Testparadigmen waren so konstruiert, dass sie Funktionen beider untersuchter Areale (DMPFC und DLPFC) beanspruchen sollten. Folgende Hypothesen wurden in dieser Studie geprüft:

1. Depressive sind in ihren exekutiven Funktionen gestört und zeigen daher bei neutralen Entscheidungsaufgaben Defizite im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen, die sich sowohl auf der neuropsychologischen Ebene (u.a. Reaktionszeiten) als auch auf der neurophysiologischen Ebene (Durchblutungsverhalten des PFC) zeigen.
2. Depressive Patienten unterliegen einer negativen Selbstsicht. Sie zeigen daher bei Selbstbewertungen eine Tendenz, sich negativ darzustellen und eine spezifische Hemmung, sich für positive bzw. gegen negative Selbstattributionen zu entscheiden. Dieser Ambivalenzkonflikt drückt sich in verlängerten Latenzen für Antworten aus, in denen sie sich doch entgegen der Grundtendenz entscheiden.

3. Die von-Zerssen-Befindlichkeitsskala lag bisher nur als Papierversion vor, in der im Unterschied zu unserer Computeradaption auch eine Kategorie „weder noch“ vorkommt. Dennoch unterscheiden sich auch in der Computerversion die Ergebnisse von Patienten und Kontrollen voneinander. Die Punktwerte werden mit den Werten im Beck's Depressions Inventar korrelieren.
4. Implizite Lernvorgänge sind bei Depressiven beeinträchtigt. Dies zeigt sich durch kleineren Geschwindigkeitszuwachs der Reaktionszeiten vom Anfang gegen Ende der Aufgaben.
5. Depressive zeigen Defizite in ihrer emotionalen Entscheidungsfähigkeit sowie eine dysfunktional verzerrte Verarbeitung von selbst-referentiellen Material. Diesem Defizit liegt unter anderem eine Dysfunktion des anterioren dorsomedialen Präfrontalkortex als neuronales Korrelat zugrunde. Ein abweichendes Durchblutungsverhalten im Vergleich zu Gesunden während der emotionalen Forced Choice Aufgabe ist folglich zu erwarten.

## 4 Material und Methoden

### 4.1 Nah-Infrarot Spektroskopie (NIRS)

#### 4.1.1 Allgemeines zur NIRS

Die Nah-Infrarot-Spektroskopie (NIRS) des zerebralen Kortex wurde erstmals von Frans Jöbsis im Jahr 1977 vorgestellt (Jobsis 1977). Seit dieser Zeit hat sie vielfältige Anwendung auf dem Gebiet der Neurowissenschaften erfahren. NIRS bietet die Möglichkeit zur nicht-invasiven Untersuchung des Stoffwechsels biologischen Gewebes. Im Gegensatz zu Licht aus dem Bereich des sichtbaren Spektrums sind biologische Gewebe für Strahlung im Nah-Infrarotbereich relativ transparent. Auch der intakte Schädel mit Haut, Knochen und Dura stellt für nah-infrarot Licht nur einen relativen Widerstand dar, sodass es möglich ist oberflächlich gelegene Areale des Kortex zu erreichen (Strangman et al. 2002).

Das Spektrum des sichtbaren Lichts erstreckt sich im Bereich von 320 bis 700 nm, wobei das sichtbare rote Licht in etwa um 600-700 nm liegt. Elektromagnetische Strahlung mit Wellenlängen von 700-100000 nm wird als Infrarotlicht definiert. Der Bereich von 780-1400 nm wird als Nah-Infrarotbereich bezeichnet, da er in der Nähe des sichtbaren Bereichs liegt.

Durch Wechselwirkungen von Licht mit im Gewebe befindlichen lichtabsorbierenden Molekülen (Chromophoren) ändert sich dessen spektrale Eigenschaften, worauf die Methode der Nahinfrarot-Spektroskopie beruht. Eingestrahltetes Licht wird von diesen durch Absorption und Streuung spezifisch abgeschwächt. Diese Abschwächung lässt Rückschlüsse über ihre Konzentration im Gewebe zu. Andere mögliche Wechselwirkungen von Licht mit Materie wie Reflexion, Fluoreszenz oder Phosphoreszenz spielen für die NIRS keine entscheidende Rolle (Barnett & Germon 1997).

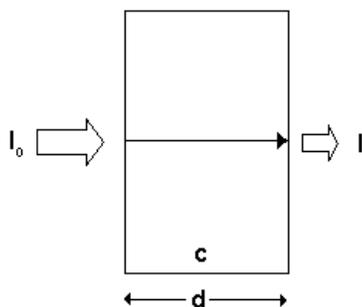
Im Bereich der Untersuchung des menschlichen Kortex sind die relevanten Chromophore vor allem oxygeniertes Hämoglobin (HbO), deoxygeniertes Hämoglobin (HbR) und das mitochondriale Enzym Cytochromoxidase aa3 (Cyt). Aus der Summe von HbO und HbR lässt sich ein Wert für das Gesamthämoglobin (HbT) errechnen. Weitere lichtabsorbierende (und reflektierende) Elemente sind Melanin, Haare, Haarfollikel,

Knochen und Muskulatur. Bevorzugt werden daher Untersuchungen von Hirnarealen, die unter nicht behaarten Schädelregionen liegen, da die zusätzliche Lichtabschwächung durch Haare das Signal-Rausch-Verhältnis erheblich verschlechtert. Auch Wasser absorbiert Licht aus dem Bereich des Nah-Infrarotspektrums. Seine Absorption wird jedoch erst ab einer Wellenlänge von 950 nm signifikant, sodass sie nicht mit der Absorption der neurophysiologisch interessanten Moleküle interferiert. Im Unterschied zu HbO und HbR ändern sich jedoch die Konzentrationen dieser genannten Elemente nicht mit dem Aktivitätszustand eines Hirnareals, sondern bleiben während einer Messung konstant. Dies ist wichtig für die Möglichkeit, von gemessenen Absorptionsunterschieden auf Konzentrationsunterschiede der neurophysiologisch relevanten Chromophore rückschließen zu können. Im Falle der Cytochromoxidase, die das letzte Enzym der mitochondrialen Atmungskette ist, werden jedoch keine Konzentrationsunterschiede gemessen, sondern eine Änderung des Redoxzustands. Eine Zunahme der oxygenierten Form korreliert dabei mit einer Zunahme der Gewebeoxygenierung.

#### 4.1.2 Klassisches Lambert-Beer'sches Gesetz

Die Nahinfrarot-Spektroskopie lässt sich mit einem modifizierten Lambert-Beer'schen Gesetz beschreiben, dessen Herleitung im Folgenden dargestellt werden soll.

Betrachten wir zunächst die Lichtabsorption von Chromophoren, die in einem nicht-streuenden, nicht-absorbierenden Medium gelöst sind: Die Intensität von dem in diese ideale Lösung einfallenden Licht ist  $I_0$ . Die Intensität  $I$  des austretenden Lichts ist kleiner als  $I_0$ , da es durch Absorption eines in der Lösung befindlichen Moleküls abgeschwächt wird. Das Lambert-Beer'sche lautet für diese Gegebenheiten wie folgt:



**Abbildung 4-1:** Klassisches Lambert-Beer'sches Gesetz

$$A = \lg(I_0/I) = \alpha \cdot c \cdot d \quad (1)$$

mit:

A = Abschwächung des Lichts gemessen in optischer Dichte

$I_0$  = Intensität des eingestrahnten Lichts

I = Intensität des transmittierten Lichts

d = Abstand zwischen Lichteintrittspunkt und Lichtaustrittspunkt;

$\alpha$  = spezifischer Extinktionskoeffizient des absorbierenden Moleküls

c = Konzentration des Moleküls

Löst man Gleichung (1) nach c auf, kann man in dem oben beschriebenen idealen Medium die Konzentration des gelösten Chromophors direkt berechnen:

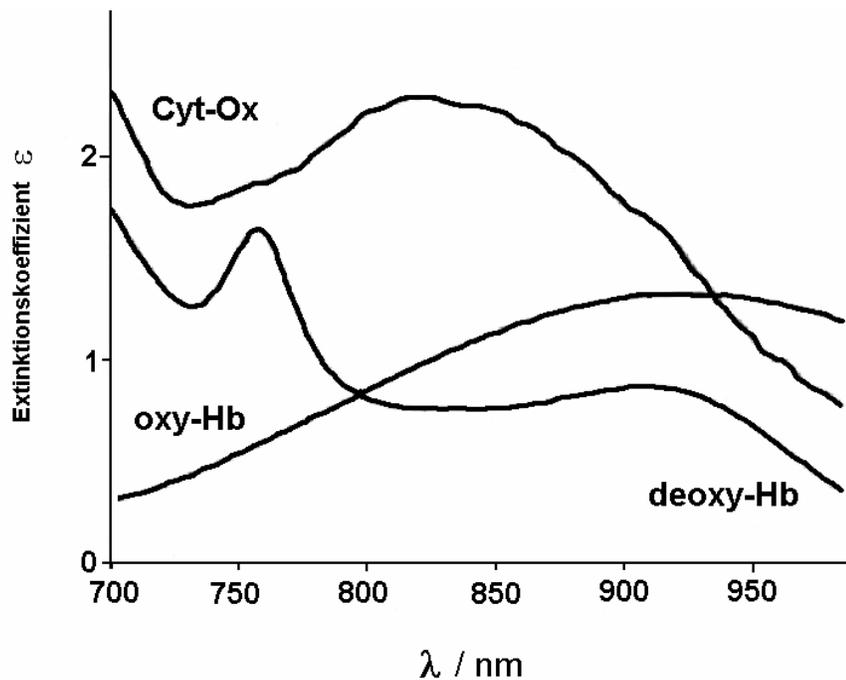
$$c = A / \alpha \cdot d \quad (2)$$

Befinden sich nun in einer Lösung mehr als ein Chromophor gilt für die Gesamtabschwächung der Lichtintensität entsprechend:

$$A_{\text{ges}} = (\alpha_1 \cdot c_1 + \alpha_2 \cdot c_2 + \dots + \alpha_n \cdot c_n) \cdot d \quad (3)$$

Auch in dieser Situation lassen sich die einzelnen Konzentrationen  $c_1, c_2, \dots, c_n$  berechnen, da die Extinktionskoeffizienten der einzelnen Chromophore nicht in jedem Bereich des Spektrums gleich sondern in Abhängigkeit der Wellenlänge verschieden sind. Trägt man die Lichtabschwächung eines Chromophors über verschiedene Wellenlängen auf, erhält man eine für dieses Chromophor charakteristische Absorptionsspektrum.

Die Abbildung 4-2 zeigt dies für die neurophysiologisch relevanten Chromophore oxygeniertes Hämoglobin (HbO), deoxygeniertes Hämoglobin (HbR) und Cytochromoxidase (Cyt).



**Abbildung 4-2:** Absorptionsspektrum von oxygeniertem Hämoglobin (oxy-Hb), deoxygeniertem Hämoglobin (deoxy-Hb) und der oxygenierten Form der Cytochromoxidase (Cyt-Ox)

Wie man aus der Abbildung entnehmen kann, liegen die Extinktionskoeffizienten der drei Chromophore über den größten Teil des Spektrums weit auseinander. Sie tragen bei verschiedenen Wellenlängen unterschiedlich stark zur Absorption bei. Misst man diese daher bei verschiedenen Wellenlängen  $\lambda_1$ ,  $\lambda_2$ ,  $\lambda_3, \dots$  erhält man ein lineares Gleichungssystem:

$$\begin{aligned}
 A_{\lambda_1} &= (\alpha_{1\lambda_1} \cdot c_1 + \alpha_{2\lambda_1} \cdot c_2 + \dots + \alpha_{n\lambda_1} \cdot c_n) \cdot d \\
 A_{\lambda_2} &= (\alpha_{1\lambda_2} \cdot c_1 + \alpha_{2\lambda_2} \cdot c_2 + \dots + \alpha_{n\lambda_2} \cdot c_n) \cdot d \\
 A_{\lambda_3} &= \text{etc.}
 \end{aligned}
 \tag{4}$$

Bei beispielsweise drei in der Lösung enthaltenen Stoffen genügen demnach Messungen bei drei verschiedenen Wellenlängen, wenn die anderen Variablen bekannt sind. Daraus erhält man ein System mit drei Gleichungen und drei unbekanntem Variablen, das sich nach  $c_1$ ,  $c_2$  und  $c_3$  auflösen lässt.

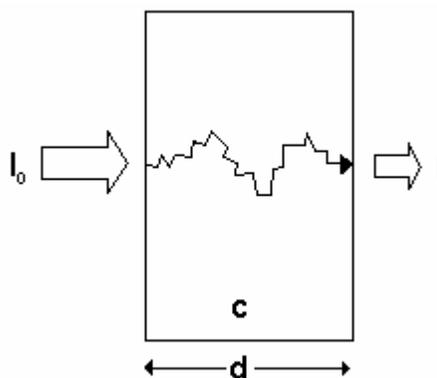
Das Funktionsprinzip unserer Versuchsanordnung weicht von dem hier beschriebenen Verfahren etwas ab, da wir einen CCD-Chip verwenden, mit dem es möglich ist, das komplette Spektrum über einen Bereich zu detektieren. Dies wird weiter unten im Detail beschrieben.

#### 4.1.3 Modifiziertes Lambert-Beer'sches Gesetz

Wäre der Kopf des Menschen ein ideales, nicht-streuendes, nicht-absorbierendes Medium, ließen sich über die bisher beschriebene Methode mit Hilfe des Lambert-Beer'schen Gesetzes direkte Aussagen über die Chromophorenkonzentrationen zu treffen. In der Realität ist dies jedoch aus einigen Gründen nicht möglich, weswegen das Gesetz einiger Modifikationen bedarf.

Gewebe wie Haut, Schädelkalotte, Dura mater, Liquor cerebrospinalis und zerebraler Kortex sind streuende Medien. Das heisst, sie bestehen aus Molekülen, die in der Lage sind Photonen, die auf sie treffen, abzulenken. Wird ein Photon in der Weise abgelenkt, dass es den Lichtempfänger nicht mehr erreicht, trägt das zur Gesamtabschwächung der Lichtintensität bei. Das Licht wird also nicht nur durch Absorption sondern auch durch Streuverluste abgeschwächt. In die modifizierte Gleichung geht diese als zusätzlicher Term  $G$  ein.

Zusätzlich führen diese streuenden Eigenschaften zu vielen kleinen Ablenkungen des Photons. Dadurch ist die tatsächlich zurückgelegte Distanz, wenn es den Lichtempfänger erreicht, länger als die geometrische Distanz zwischen Lichtsender und -empfänger (Optoden).



**Abbildung 4-3:** Differential Path Length, Photonen legen in einem streuenden Medium keine lineare sondern durch vielfältige Streuereignisse eine nicht-lineare Flugbahn zurück

Die tatsächlich zurückgelegte Photonenstrecke wird Differential Path Length (DP) genannt. Sie errechnet sich aus geometrischen Distanz  $d$  und einem für das Gewebe spezifischen Differential Path Length Faktor

$$DP = d \cdot DPF \quad (5)$$

Das modifizierte Lambert-Beer'sche Gesetz lautet folglich mit diesen Ergänzungen :

$$A = (\alpha \cdot c \cdot DPF \cdot d) + G \quad (6)$$

mit:

DPF = Differential Path Length Faktor

G = zusätzlicher Term für Streuverluste

Prinzipiell wäre es auch mit diesem modifizierten Gesetz möglich absolute Chromophorenkonzentrationen zu messen, wenn DPF und Streuverluste absolut quantifizierbar wären. Dies ist in der Realität jedoch nur für die Streuverluste nicht und für den DPF nur eingeschränkt möglich, weswegen als Konsequenz mit der NIRS lediglich *Konzentrationsänderungen* von Chromophoren gemessen werden können. Dabei geht man davon aus, dass die nicht messbaren Einflussgrößen innerhalb einer Messung konstant bleiben. Man kann also aus den Gleichungen für die Lichtintensitäten  $A_1$  (vor einer Konzentrationsänderung) und  $A_2$  (während einer Konzentrationsänderung):

$$A_1 = \lg(I_0/I_1) = (\alpha \cdot c_1 \cdot DPF \cdot d) + G \quad (7)$$

und

$$A_2 = \lg(I_0/I_2) = (\alpha \cdot c_2 \cdot DPF \cdot d) + G \quad (8)$$

die Terme DPF,  $d$  und  $G$ , da sie konstant sind, eliminieren und erhält als Differenz die Konzentrationsänderung des gemessenen Chromophors:

$$\Delta A = A_2 - A_1 = \lg(I_2/I_1) = c_2 - c_1 \quad (9)$$

Diese Konzentrationsänderung ist proportional zum Logarithmus der Lichtintensität während der Änderung geteilt durch die Lichtintensität vor der Änderung. Auch lassen sich so, wie in Formel (4) beschrieben, die Änderungen der Konzentrationen mehrerer Chromophoren in einem Gewebe differenzieren.

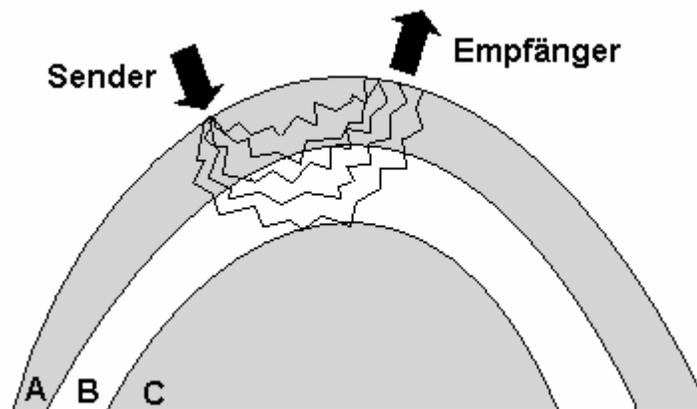
#### 4.1.4 Spektralanalyse von NIRS-Daten

Ein alternativer Ansatz als die eingangs beschriebene Methode besteht in der Verwendung einer Halogenlampe als Lichtquelle. Diese emittiert Licht über einen größeren Spektralbereich anstatt einzelner distinkter Wellenlängen. In unserem Fall war dies der Bereich zwischen 400-1100 nm. Das detektierte Licht enthält dann ebenfalls alle Frequenzen dieses Bereichs. In einem Spektrographen kann man es mit Hilfe eines Prismas räumlich nach Frequenzen getrennt auf eine CCD-Kamera lenken (Charge Couple Device = ladungsgekoppeltes Bauelement). Diese wandelt Photonen verschiedener Wellenlänge in elektrische Impulse um und kann so das Spektrum des detektierten Lichts relativ exakt abbilden. Über Rekonstruktion des Spektrums und spezielle komplexe Algorithmen lassen sich daraus die einzelnen Konzentrationen der drei Chromophoren HbO, HbR und Cyt berechnen. Dieser Ansatz wurde in der vorliegenden Studie mittels einer laboreigenen Software durch Dr. rer. nat. C. Spandl realisiert.

#### 4.1.5 Einschränkungen der Methode

Der DPF sowie die Verluste durch Streuung variieren zwischen Individuen erheblich durch unterschiedliche anatomische Verhältnisse. Jedoch kann ein Mittelwert für ein bestimmtes Gewebe experimentell bestimmt werden. Hierzu verwendet man eine gepulste Lichtquelle z.B. einen Laser und misst die Zeit, die der Lichtimpuls für die Durchquerung des Gewebes benötigt. Werte für den DPF, die nach dieser time-of-flight Methode bestimmt wurden, schwanken zwischen 3,9 (Cooper et al. 1996), 4,3 (Wyatt et al. 1990), 5,3 (Delpy et al. 1988) und 6,26 (Duncan et al. 1995). Der DPF hängt zusätzlich sowohl von der Wellenlänge (Cooper et al. 1996) als auch vom Alter der untersuchten Person (Duncan et al. 1995). Es wäre also nötig, bei jeder untersuchten Person den individuellen DPF zu bestimmen. Dies ist mit erheblichem technischen Aufwand verbunden, und ist auch aus weiteren Gründen, die folgenden genannt werden, nicht sinnvoll. Wir haben daher bei unseren Messungen einen gemittelten Wert von 6,0 zugrunde gelegt.

Erschwert wird die genaue Angabe des DPF noch durch den Umstand, dass die Optoden am menschlichen Schädel des Erwachsenen nicht linear wie im Fall einer Küvette angeordnet werden können sondern in einem Winkel zwischen 0 und maximal 90 Grad aufeinander stehen (je nach anatomischen Gegebenheiten). Diese Anordnung wird Reflexionsmodus genannt. Daher müssen Photonen, die vom Empfänger detektiert werden sollen eine ellipsenförmig konvexe Flugbahn nehmen. Man erhält dadurch eine Vielzahl möglicher Photonenflugbahnen. Dies wird in Abbildung 4-4 schematisch dargestellt.



**Abbildung 4-4:** Schematische Darstellung möglicher Photonenflugbahnen am menschlichen Schädel. Zone A repräsentiert irrelevante Strukturen wie Haut, Schädelkalotte und Liquorraum. Zone B stellt die graue Substanz als Zielareal dar. Zone C sind nicht erreichbare, tiefer gelegene Hirnstrukturen. Es wird ersichtlich, dass ein Teil der detektierten Photonen keine relevante Information aus dem interessierenden Zielgebiet transportieren kann.

Je nach Anordnung der Optoden wird diese Ellipsenstruktur unterschiedlich ausfallen, wodurch sich ein neuer DPF ergibt. Man müsste ihn daher in jeder Messung zusätzlich für jede definierte Optodenposition bestimmen.

Während der DPF unter den genannten Einschränkungen apparativ messbar ist, trifft dies für die Abschwächung des Lichts durch Streuung nicht zu. Man kann lediglich davon ausgehen, dass dieser Anteil während einer Messung an einer bestimmten Lokalisation stets konstant bleibt. Auch die Intensität des eingestrahnten Lichts  $I_0$  kann nicht exakt

angegeben werden, da sie von individuellen Charakteristika wie Hautbeschaffenheit, Oberflächenfeuchtigkeit und Einstrahlungswinkel abhängt. All diesen Einschränkungen soll noch hinzugefügt werden, dass das exakte Volumen, das vom NIR-Licht durchstrahlt wird, nicht bekannt ist.

Dies ist sowohl Konsequenz des Reflexionsmodus als auch anatomischer Unterschiede zwischen verschiedenen Individuen (Schädeldicke, Liquorraum, Hirnatrophie).

Ebenfalls Einfluss auf das Messvolumen hat der Abstand zwischen Sender- und Empfängeroptode auf dem Schädel. Je näher diese bei einander liegen, desto größer ist der Anteil des Lichts, der nur durch oberflächliche Schichten dringt aber nicht den Kortex erreicht. Mit mathematischen Modellen lässt sich berechnen, dass die Eindringtiefe der Photonen proportional zum Optodenabstand ist (Bonner et al. 1987). Das heisst, je weiter die Optoden von einander entfernt sind desto größer ist der Anteil der aufgefangenen Optoden, der aus dem zerebralen Kompartiment stammt. Aus dem Modell lässt sich ableiten, dass bei einem typischem Optodenabstand von 3-4 cm die äußeren 1-2 mm der zerebralen Kortex erreichbar sind und dass die Distanz, welche die Photonen darin zurücklegen mit 10 mm etwa ein Viertel der Gesamtdistanz beträgt (Firbank et al. 1998). Die Intensität des detektierten Lichts ist dabei um 7-9 Größenordnungen kleiner als die emittierte Intensität.

Der Optodenabstand lässt sich daher nicht beliebig vergrößern, da ab einem gewissen Punkt das Signal, das vom Empfänger detektiert werden kann, zu klein wird. Als Grenze gelten 5-6 cm maximaler Optodenabstand.

Als Fazit aus den in diesem Kapitel beschriebenen nicht exakt bestimmbareren Einflussgrößen kann man festhalten, dass der Einsatz der NIRS im Bereich der Untersuchung des menschlichen Kortex beschränkt bleibt auf die Messung von zeitlichen *Konzentrationsunterschieden*. Die hierfür notwendige Konstanz der Parameter ist in ausreichendem Maße gegeben.

#### 4.1.6 Vorteile von NIRS

Auch wenn die NIRS zum gegenwärtigen Zeitpunkt noch keine absoluten Konzentrationen messen kann, bietet sie dennoch einige Vorzüge. Sie ist nicht-invasiv, kostengünstig in Anschaffung und Durchführung und beliebig oft wiederholbar. Weil die Apparatur vergleichsweise klein ist, kann sie am Krankenbett oder im neurophysiologischen Labor

durchgeführt werden und ist nicht an einen Scannerraum gebunden. Sie ist im Vergleich zu PET und fMRI vergleichsweise wenig störungsanfällig für Bewegungsartefakte, weswegen Paradigmen, die größere motorische Antworten erfordern, prinzipiell möglich sind. Sie hat eine exzellente zeitliche Auflösung im Millisekundenbereich bei einer mit PET und SPECT vergleichbaren räumlichen Auflösung von 10-30 mm<sup>3</sup>. NIRS hat über die Messbarkeit des mitochondrialen Enzyms Cytochromoxidase *a/a3* die Möglichkeit, ein *direktes* Maß neuronaler Aktivität zu bestimmen. Im Unterschied zu den nur auf dem Anstieg der Hb-Konzentration beruhenden Methoden sind auch Informationen aus dem Zeitfenster vor der neurovaskulären Kopplung zu erhalten. Sie könnte daher bei Patienten wertvolle Informationen liefern, bei denen die neurovaskuläre Kopplung gestört ist, wie zum Beispiel bei Patienten mit vaskulärer Demenz .

#### 4.1.7 Messung neuronalen Aktivität mittels NIRS

Prinzipiell ist es möglich über den Oxygenierungsgrad der Cytochromoxidase *aa3* einen *direkten* Parameter neuronaler Aktivität zu messen. Eine Zunahme der Absorption von Cyt bedeutet eine Erhöhung ihres Oxygenierungsgrades. Häufig ist jedoch das Signal am Schädel des erwachsenen Patienten zu schwach um verwertet werden zu können. Die Abnahme von nicht-oxygeniertem (reduziertem) und Zunahme von oxygeniertem Hämoglobin korrelieren jedoch ebenfalls sehr gut mit regionaler neuronaler Aktivität (Kleinschmidt et al. 1996).

Vermehrte regionale neuronale Aktivität führt zunächst zu einer vermehrten Sauerstoffausschöpfung des Bluts. Dabei sinkt die Konzentration von oxygeniertem Hb während die des reduziertem Hb steigt (Malonek & Grinvald 1996). 4-7 Sekunden später kommt es im Rahmen der neurovaskulären Kopplung durch Dilatation von zuführenden Arteriolen zu einem Anstieg sauerstoffreichen Bluts. Die Sauerstoffbereitstellung übertrifft durch den erhöhten Blutfluss dabei den aktuellen Bedarf. Im Vergleich zum Ausgangszustand ist das Hirnareal also sauerstoff- und blutreicher, die Konzentration von HbO größer und die von HbR kleiner. Dies ist auch die Grundlage für den BOLD-Effekt (BOLD = Blood Oxygen Level Dependent) in der funktionellen Kerspintomographie (fMRI), der von den veränderten magnetischen Eigenschaften von HbO im Gegensatz zu HbR abhängt.

Studien, in denen NIRS mit fMRI gekoppelt wurde, zeigen dass die gemessene Absorptionsänderung in der NIRS stark dem BOLD-Signal korreliert. Die Korrelation ist für deoxygeniertes Hämoglobin am stärksten (Obrig et al. 2000). Dies spricht für eine vornehmlich zerebrale Ursache für die HbO/HbR Konzentrationsänderung. Eine mit NIRS gemessene Signaländerung für diese beiden Chromophore ist demnach ein robuster Marker für die zugrundeliegende neuronale Aktivität. Die Durchblutung extrazerebraler Strukturen trägt zwar auch zur Absorption bei, ändert sich aber nicht in Abhängigkeit des Versuchsparadigmas. Zusätzlich ist der relative Absorptionsanteil dieser Strukturen nicht groß genug, um beispielsweise eine artifiziell induzierte Ischämie der Haut im Optodenbereich zu detektieren, wie Owen-Reece und Kollegen zeigen konnten (Owen-Reece et al. 1996).

#### 4.1.8 Verwendete Geräte

Lichtquelle:	Halogen-Lampensystem 50-150 Watt; luftgekühlt Spektralbereich 400-1100 nm, Leuchtfelddurchmesser 1 mm Rauschen 15 mW +0,06% UA, Drift 0,5 % / h S+I Spectroscopy und Imaging GmbH, 59597 Erwitte
Optoden:	zylindrischer Halter mit 90° Umlenkung des Lichtstrahls senkrecht zur Haut, Emitter und Detektor in 3,5 cm Abstand, eingebettet in Schaumstoffpad Lichtleiter: 1,5 m Glasfaserkabel
Spektrograph:	SpectraPro 275, Acton Research Corporation, Acton (MA), USA Brennweite 275 mm, Wellenlängenauswahl und Gitterwechsel computergesteuert variabler Eingangsspalt 1mm
Lichtdetektor:	TE/CCD Detektor und Controller ST-130, 256x 1024 Pixel Spektraler Bereich 200 – 1080 nm N <sub>2</sub> gekühlt bis max. –130° C Wassergekühlt bis –60° C Princeton Instruments, Inc., Trenton, N.J. 08619 USA

Software: Winspec 1.6.2.24, Princeton Instruments, Inc.  
Laboreigene Software entwickelt von Dr. rer. nat. C. Spandl  
SPSS 10.0, SPSS Inc. Headquarters, Chicago, Illinois 60606 USA

## 4.2 Patienten

Es wurden 38 Patienten, die sich im Zeitraum 09/1999 bis 09/2000 wegen einer depressiven Symptomatik in der Tübinger Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie in stationärer und z.T. ambulanter Behandlung befanden, in die Studie eingeschlossen. 18 Patienten erhielten anschließend im Rahmen einer doppelblinden, placebokontrollierten Therapiestudie repetitive transkranielle Magnetstimulation (rTMS) zur Behandlung ihrer Depression (Eschweiler et al. 2001). Die Studie wurde die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Universität Tübingen begutachtet und genehmigt.

Einschlusskriterien waren: Episode einer Major Depression ( ICD-10: F32.X, F33.X, DSM IV: 296.xx), oder depressive Phase einer bipolaren Erkrankung ( ICD-10: F31.3, F31.4; DSM IV:296.xx) oder eine Dysthymie (ICD-10: F 34.1; DSM IV: 300.4x) und Rechtshändigkeit (mindestens >0,7 im Annett Händigkeitsfragebogen (Annett 1967)). Ausschlusskriterien waren psychotische Symptome, akute Suizidalität, Z.n. Schädelhirntrauma >1. Grades, Epilepsie, Herzschrittmacher, akute kardiovaskuläre Erkrankung und Schwangerschaft. Die Schwere der Depression wurde für einen Teil der Patienten durch Fremdbeurteilung mittels Hamilton-Depressions-Rating-Skala (HAM-D) (Hamilton 1960), sowie durch für alle Patienten durch Eigenbeurteilung mittels Beck's-Depressions-Inventar (BDI) (Beck et al. 1961) objektiviert (siehe unten). Daten über Krankheitsdauer, Medikation, Ersterkrankungsalter, Episodenanzahl, Ausbildungsdauer und Therapieresponse wurden mittels eines Fragebogens oder retrospektiv aus den Krankenakten erhoben.

### **4.3 Kontrollpersonen**

Im gleichen Zeitraum wurden als gesunde Vergleichsgruppe 29 Probanden aus Klinikpersonal und persönlichem Umfeld der Untersucher in die Studie eingeschlossen. Ausschlusskriterien waren das Vorliegen von psychiatrischen oder neurologischen Erkrankungen, sowie Einnahme von psychotropen Medikamenten. Ebenso wurde auch hier Rechtshändigkeit gefordert. Internistische Erkrankungen wie z.B. arterielle Hypertonie oder medikamentös behandelte Schilddrüsenunterfunktion waren kein Ausschlussgrund. Von den Kontrollen wurde lediglich ein BDI ausgefüllt und Informationen über die Ausbildungsdauer erhoben. Bei der Rekrutierung der Kontrollen wurden in Bezug auf Alter und Ausbildungsjahre gematcht.

### **4.4 Das Becks Depressions Inventar**

Das BDI ist ein aus 21 Fragen bestehender Selbstbeurteilungsfragebogen, das folgende charakteristische Einstellungen und Symptome depressiv Erkrankter beinhaltet: Traurigkeit, Hoffnungslosigkeit, Versagen, Unzufriedenheit, Schuldgefühle, Strafwünsche, Selbsthass, Selbstanklagen, Suizidimpulse, Weinen, Reizbarkeit, soziale Isolation, Entschlussunfähigkeit, negatives Körperbewusstsein, Arbeitsunfähigkeit, Schlafstörungen, Ermüdbarkeit, Appetitverlust, Gewichtsverlust, Hypochondrie, Libidoverlust. Wie man sieht, werden durch die BDI-Items die ICD-10 Kriterien der Depression nahezu vollständig abgedeckt. Lediglich psychomotorische Unruhe und atypische Symptome wie vermehrter Appetit und vermehrtes Schlafbedürfnis sind in dem Fragebogen nicht berücksichtigt. Die inhaltliche Validität im Hinblick auf die modernen Diagnosesysteme ist also gegeben. Die Höhe der Korrelation mit anderen Messinstrumenten für Depression, die als Maß für die konkurrente Validität des BDI gelten kann, ist durchweg im zufriedenstellenden Bereich (Hautzinger et al. 1994).

Hautzinger und Kollegen weisen jedoch darauf hin, dass mit dem BDI alleine dennoch keine diagnostische Entscheidung gefällt werden kann, da auch andere Patientengruppen erhöhte Werte aufweisen. Das BDI bildet aber bei vorausgegangener klinischer Diagnose einer Depression sehr gut deren Schweregrad ab (Hautzinger et al. 1994). Bei jedem Item können maximal 3 Punkte

erreicht werden, sodass der maximale Gesamtwert 63 beträgt. Summenwerte unter 11 werden als unauffällig angesehen. Werte zwischen 11 und 17 sind grenzwertig. Als klinisch relevant gelten Werte über 18.

#### **4.5 Messablauf der Studie**

Zunächst wurden die Versuchspersonen über den Sinn und Ablauf der Studie aufgeklärt und gaben ihr Einverständnis. Dann wurden persönliche Daten erhoben sowie das BDI ausgefüllt. Die Reihenfolge der einzelnen Forced Choice Aufgaben sowie der einzelnen Stroop Aufgaben wurden per Los randomisiert. Konstant wurde immer erst der FC und anschließend der Stroop präsentiert. Die Versuchspersonen wurden in einen Untersuchungsstuhl vor einen 17-Zoll Computermonitor gesetzt. Der Kopf wurde durch eine Kopfstütze fixiert. Der rechte Arm konnte auf den Computertisch gelegt werden. Der Abstand von Augen zu Monitor betrug circa 50 cm. Am Monitor war eine Tastatur mit vier verschiedenfarbigen Tasten und darüber befindlichen LED-Leuchtdioden befestigt (rot, gelb, blau grün). Entsprechend des 10/20 Systems für das EEG wurde der Nasion-Inion-Abstand über dem Vertex und über den äußeren Gehörgang vermessen. Dann wurden die Optoden, jeweils ein Sender-Empfänger-Paar mit 3 cm Abstand eingebettet in ein Schaumstoffpad, an einem Punkt 15% oberhalb und 15% lateral des Nasions rechts sowie links angebracht. Der Punkt wurde AF<sub>3</sub> und AF<sub>4</sub> genannt. Er lag circa zwischen 1,6 cm und 1,8 cm oberhalb und lateral von Fp1 und Fp2 lag (siehe Abbildung 4-5).





**Abbildung 4-7:** Beispiel zur Ermittlung der Optodenposition. Der Proband hatte einen Nasion-Inion-Abstand von 31 cm  $\rightarrow$  15% entsprechen 4,6 cm. Diese Strecke wurde in in der Sagittallinie vom Nasion nach apikal gemessen.

**Abbildung 4-8:** Rekonstruierte Darstellung der durch die NIRS-Optoden erfassten kortikalen Areale. Das Fadenkreuz zeigt das Zentrum des Photonenwegs. Die Optodenposition wurde an einer Standard-Kernspintomographie gemäß des internationalen ten / twenty EEG-Systems ausgemessen. Ebenfalls angegeben sind die Koordinaten aus dem Talairach/Tournoux-Raum (Talairach und Tournoux, 1988). Bei normalen anatomischen Verhältnissen liegt vor allem BA 10, sowie Anteile von BA 9/46 im Messvolumen.



Talairach Koordinaten  
33x56x10mm

Durch die gewählte Anordnung liegen Anteile des PFC im Messvolumen, die hauptsächlich Areal 10 nach Brodmann entsprechen sowie geringe Anteile von BA 46 und 9, sodass das vornehmlich untersuchte Hirnareal der anteriore dorsomediale Präfrontalkortex war. Für eine primäre Erfassung des dorsolateralen Präfrontalkortex (BA 8/9) wäre eine etwas mehr dorsale Optodenposition optimaler gewesen. Im Sinne der zu erwartenden unterschiedlichen Foci der Aktivierungsmaxima während des nFC und eFC war diese Position ein Kompromiss. Ausserdem ist ein direktes Erfassen des DLPFC häufig durch Haare in diesem Bereich sehr erschwert.

Nach dem Anschluss an die Messapparatur wurde zunächst nach Abdunkeln des Raumes die absolute detektierte Leuchtdichte gemessen und bei unzureichenden Werten die Optodenstellung optimiert. Die Messung wurde dann gestartet und lief computergesteuert nach einem 12 Minuten langen, festen Protokoll ab:

0-60	Instruktionen Forced Choice
60-120	Augen zu
120-180	Kreuz = Baseline
180-300	1. Forced Choice
300-360	Kreuz
360-420	Augen zu
420-480	Kreuz = Baseline
480-600	2. Forced Choice
600-660	Kreuz
660-720	Augen zu

**Tabelle 4-1:** Messablauf. In der linken Spalte ist die Zeit in Sekunden abgebildet, rechts das jeweilige Geschehen. Im Anschluss an die beiden Forced Choice Aufgaben wurden noch weitere neuropsychologische Tests durchgeführt, die nicht Teil dieser Arbeit sind.

Das Kreuz entspricht der Präsentation eines schwarzen Kreuzes vor weißem Hintergrund in der Mitte des Monitors, das die Versuchspersonen fixieren sollten. Circa 5 Sekunden vor Beginn der jeweiligen Aufgabe wurde dies der Versuchsperson angekündigt. Die Steuerung und Präsentation der einzelnen Aufgaben sowie die Messung der Antwortlatenzen erfolgte mittels des Programms ERTS der Firma BeriSoft Cooperation, Frankfurt am Main und der Software DaisyLab 3.5 der Firma Datalog, Mönchengladbach.

## 4.6 Forced Choice Paradigma

Es wurden zwei verschiedene Forced Choice Paradigmen durchgeführt:

A) Neutraler Forced Choice: ein Piktogramm mit einem dazugehörigen Eigenschaftspaar wurden gleichzeitig auf dem Bildschirm präsentiert. Die Instruktionen für die Versuchspersonen lauteten: „Auf dem Monitor werden verschiedene Bilder erscheinen. Darunter stehen zwei Adjektive, welche das Bild beschreiben. Entscheiden Sie sich bitte so schnell wie möglich für eines der beiden Wörter und zwar für das, welches ihrer Meinung nach auf das Bild zutrifft. Drücken Sie hierzu bitte die linke Taste wenn das linke Wort zutrifft und die rechte Taste, wenn das rechte Wort zutrifft.“ Insgesamt wurden 28 verschiedene Piktogramme neutralen Inhalts mit den dazugehörigen Begriffspaaren in randomisierter Reihenfolge präsentiert (siehe Tabelle 8-11 im Anhang).

B) emotionaler Forced Choice: Den Versuchspersonen wurden zwei gegensätzliche Adjektive präsentiert, die emotionale Zustände beschrieben. Die Begriffe entstammen der Befindlichkeitsskala von Zerssen (Zerssen v. & Koeller 1976) und sind in ihrer Valenz dem depressiven Symptomenkreis entnommen. Dabei gibt es jeweils einen positiven und einen negativen Pol (Tabelle 8-11 im Anhang). Die Versuchspersonen sollten sich für eines der beiden Adjektive entscheiden, entsprechend ihrer aktuellen Verfassung. Die Kategorie „weder-noch“, die in der Originalversion bei v. Zerssen vorgesehen ist, wurde nicht angeboten („forced choice“), um einer möglichen ambivalenten, entscheidungsunfähigen Antworttendenz der Depressiven nicht keine Möglichkeit zulassen. Die Instruktionen für diesen Teil lauteten: „In dieser Aufgabe erscheinen keine Bilder, sondern Wörter, die einen Gefühlszustand beschreiben. Entscheiden Sie sich bitte so schnell wie möglich für eines der beiden Wörter und zwar für das, welches Ihrem momentanen Gefühlszustand am ehesten entspricht. Drücken Sie die entsprechende Taste- für das rechte Wort die rechte Taste, für das linke Wort die linke Taste.“ Es wurden ebenfalls 28 Begriffspaare in zufälliger Reihenfolge präsentiert. Über dem Begriffspaar stand jeweils die Frage: „Und Sie...?“. Die Silbenanzahl der verwendeten emotionalen Adjektive war mit denen der neutralen Forced Choice Aufgabe gematcht.

## 4.7 Datenauswertung

### 4.8 NIRS-Daten

Unter Verwendung von Winspec rekonstruierten wir mit einer Frequenz von 0,5/sec aus den Daten des Spektrographen das detektierte Lichtspektrum im Bereich zwischen 597nm – 1000nm mit einer spektralen Auflösung von 2,5 nm. Mit Hilfe einer von unserem Mitarbeiter Dr. Spandl entwickelten Analysealgorithmus, wurden dann deren Konzentrationen berechnet. Der Algorithmus basiert auf bereits bekannten Verfahren zur Spektralanalyse von NIRS-Daten und berücksichtigt die verschiedenen Extinktionskoeffizienten der beteiligten Chromophoren (Cope et al. 1989; Cope 1991). Die durchschnittliche Konzentration wurde so für jedes Chromophor (HbO, HbR, HbT, Cyt) getrennt für die beiden Messpositionen Fp1\* und Fp2\* mit einer Frequenz von 0,5/sec analysiert. Auch mit der hier verwendeten Spektralanalyse ist es lediglich möglich, relative Änderungen und keine absoluten Konzentrationen der Chromophoren zu messen. Die Messeinheit der Daten wurde daher willkürlich festgelegt (engl. "Arbitrary Unit" = AU).

Zunächst wurden alle Datensätze auf Papier ausgedruckt und so gekennzeichnet, dass eine Zuordnung zur Patienten- oder Kontrollgruppe nur über eine Kodierungsliste möglich war. Auf diesen verblindeten Ausdrucken erfolgte dann durch zwei unabhängige Raten ohne Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit eine visuelle Inspizierung der Daten. Die Baseline, sowie Beginn und Ende der Aufgaben waren durch graue Unterlegung gekennzeichnet. Die Skalierung war für alle Ausdrücke 2 AU. Hier konnte ein erster Eindruck über das Durchblutungsverhalten der Versuchspersonen gewonnen werden.

Dann wurden aus Gründen der Artefaktkontrolle die mit einer Frequenz von 0.5 Hz aufgezeichneten NIRS-Daten zu Blöcken à 6 Sekunden zusammengefasst und anschließend der Mittelwert und Standardabweichung jedes Blocks berechnet. Durch diese Mittelung erfuhren die Daten eine Glättung im Sinne eines „running mean“. Sämtliche Analysen wurden im weiteren auf diesen geglätteten Daten gerechnet. Zusätzlich wurde für jeden Block die Lichtintensität für den gesamten Wellenlängenbereich von 700 bis 1000 nm als weiteres "Chromophor" berechnet. Sie diente als Indikator für Artefakte und Streulicht, das die Empfängeroptoden von außen erreichte und damit als weiteres Qualitätskriterium. Abrupte Sprünge in der Intensität sind nicht auf physiologische Änderungen der Durchblutung zurück zu führen, sondern auf eine artifizielle Überlagerung der Daten. Dies äußert sich in einer großen Wert für die Standardabweichung der

Lichtintensität des betreffenden Blocks. Ein Block wurde eliminiert, wenn der Wert seiner Standardabweichung oberhalb der 95. Perzentile der Werte aller Versuchspersonen an diesem Abschnitt lag. Wenn aus den 48 Sekunden vor Beginn der Aufgabe mehr als 3 der 8 Blöcke eliminiert werden mussten, wurde die Messung komplett verworfen, da diese die Baseline darstellen, welche als Referenz für die Differenzbildung konstant sein muss. Am Beginn eines jeden Baselineabschnitts wurden die Variablen willkürlich auf 0 gesetzt (Reset).

Die statistische Auswertung sowohl der neuropsychologischen Ergebnisse als auch der neurophysiologischen Daten erfolgte SPSS® 10.0 für Windows (SPSS Inc., Chicago, USA). Verwendet wurden vor allem parametrische Testverfahren (Varianzanalysen, Regressionsanalysen, t-Tests). Die Vorgehensweise wurde gemeinsam mit Dr. R. Vonthein vom Institut für Biometrie der Universität Tübingen besprochen.

#### **4.9 Neuropsychologische Daten**

Aufgezeichnet und ausgewertet wurden die Antwortlatenzen, die Anzahl richtiger und falscher Antworten (nFC, Stroop) bzw. positiver oder negativer selbst-attribuierender (eFC) Antworten, die Anzahl ausgelassener Items und die Gesamtanzahl von Items, die umso größer sein konnte, je schneller die Versuchspersonen reagierten. Latenzen kürzer als 500 ms wurden nicht in die Auswertung mit einbezogen, da diese nicht korrekte Antworten repräsentierten, sondern zustande kamen, wenn Versuchspersonen über die Stimuluspräsentationsdauer von 4 Sekunden hinaus zögerten und erst bei Darbietung des nächsten Stimulus reagierten. Wenn die Versuchsperson nicht innerhalb von 4000ms nach Stimuluspräsentation reagierte, wurde das nächste Item präsentiert. Näheres zu den statistischen Verfahren der neuropsychologischen Datenauswertung findet sich im Kapitel „Ergebnisse“.

## 5 Ergebnisse

### 5.1 Versuchspersonen

#### 5.1.1 Patientengruppe

Von den 38 rekrutierten Patienten erfüllten 35 die Einschlusskriterien. Bei 3 Patienten ergab sich im weiteren Verlauf das anamnestische Vorliegen einer schizoaffektiven Erkrankung. Da bei diesen Patienten aktuell die depressive Symptomatik deutlich im Vordergrund stand (die BDI-Werte der Patienten lagen bei 28, 37 und 40 Punkten) und zum Zeitpunkt der Messung keinerlei psychotische Symptome vorlagen, wurden sie in die weitere Analyse einbezogen. Bei 4 Patienten waren die neurophysiologischen NIRS-Daten zu artefaktüberlagert und konnten nicht ausgewertet werden. Es bestanden somit 34 verwertbare Datensätze. Es lagen von allen Patienten neuropsychologische Daten über die Reaktionszeiten vor. Insgesamt wurden 16 Männer und 22 Frauen rekrutiert. Weitere Informationen zeigt Tabelle 5-1. Eine ausführliche Darstellung der Patientencharakteristika befindet sich im Anhang in Tabelle 8-12.

	Gruppe	N	Mittelwert	Std.Abw.	Min	Max	t-Wert	p-Wert
Alter	Depressive	38	52.4	12.23	28	78	0.99	0.33
	Kontrolle	29	49.1	14.57	23	66		
Bildungsjahre	Depressive	38	12.9	2.964	8	18	2.55	0.013
	Kontrolle	29	14.8	3.152	8	18		
BDI gesamt	Depressive	38	30.9	12.14	5	52	9.76	<0.001
	Kontrolle	29	4.2	3.71	0	13		
Geschlecht	Depressive	16	männlich	$\chi^2=0.4$				p=0.53
		22	weiblich					
	Kontrollen	10	männlich					
		19	weiblich					

Heredität der Depression	Depressive	16	hereditär
		10	nicht hereditär
		12	keine Angabe

			Mittelwert	Std.Abw.	Min	Max.
Anzahl früherer Episoden	Depressive	38	3.19	1.72	1	7
Anzahl Psychopharmaka	Depressive	38	2.58	1.06	0	5

**Tabelle 5-1:** Demographische Daten der Patienten. Alter, Bildungsjahre und Gesamtwert BDI wurden in 2-seitigen, unverbundenen t-Tests verglichen.

31 Patienten nahmen Psychopharmaka ein: 21 nahmen neuere Antidepressiva, 15 klassische Antidepressiva, 12 klassische Neuroleptika, 4 atypische Neuroleptika, 4 Phasenprophylaktika (Lithium, Carbamazepin, Valproat, etc.) und 13 Benzodiazepine. Ein Patient hatte keinerlei Medikation. Insgesamt nahmen 16 Patienten Medikamente mit anticholinergen Nebenwirkungen ein, ebenfalls 16 Patienten hatten nicht-anticholinerge Medikation. Von 6 Patienten waren keine Angaben vorhanden. Im Mittel nahmen die Patienten 2,58 (SD = 1,06) Psychopharmaka ein. Der mittlere Wert des BDI von rund 31 entspricht einem mittleren bis schweren Depressivitätsgrad im Patientenkollektiv. Dies war aufgrund der Notwendigkeit einer stationärer Behandlung der Patienten zu erwarten.

### 5.1.2 Kontrollgruppe

Von den 29 rekrutierten Kontrollpersonen waren 10 Männer und 19 Frauen. Im Mittel waren sie 49,1 (SD = 14,6) Jahre alt und wiesen 14,8 (SD = 3,15) Bildungsjahre auf. 9 Personen nahmen Medikamente ein, darunter keine Psychopharmaka. 3 Kontrollpersonen nahmen Betablocker, 3 weibliche Sexualhormone, 2 Schilddrüsenhormone und jeweils ein Proband nahm einen Calciumantagonist und einen AT<sub>2</sub>-Rezeptorantagonist ein. Von allen Kontrollpersonen lagen neuropsychologische Daten der beiden Forced Choice Aufgaben vor. Verwertbare NIRS-Datensätze konnten von 28 Personen erhoben werden.

Die normalverteilten Daten (getestet im Kolmogorov-Smirnov-Test, abgekürzt KS-Test) zu Alter und Anzahl der Bildungsjahre wurden in einem zweiseitigen, unverbundenen t-Test verglichen. Für das mittlere Alter zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Depressiven und Kontrollen ( $t = 0.986$ ,  $df = 65$ ,  $p = 0.33$ ). Der Mittelwert der Anzahl der Bildungsjahre in der Kontrollgruppe lag jedoch signifikant über dem der Patienten ( $t = 2.548$ ,  $df = 63$ ,  $p = 0.013$ ). Für diese Kontrollvariable hatte die Parallelisierung also keine befriedigenden Ergebnisse gezeigt. Jedoch konnte in den multivariaten Analyseverfahren, in denen Bildung als Kovariate fungierte, kein signifikanter Einfluss auf die interessierenden abhängigen Variablen gefunden werden. So zeigten sich weder in der Antwortlatenz, noch in den Fehlerhäufigkeiten Unterschiede zwischen höher gebildeten und Versuchspersonen mit niedrigerem Bildungsgrad.

Für die Verteilung von Männern und Frauen in den beiden Gruppen zeigen sich im Chiquadratstest nach Pearson keine signifikanten Unterschiede ( $\chi^2 = 0.402$ ,  $df = 1$ ,  $p = 0.53$ ). Erwartungsgemäß bestand ein deutlicher Unterschied in der Selbsteinschätzung der

Depressivität. Die Mittelwerte im BDI zwischen Depressiven und Kontrollen lagen für die Patienten signifikant höher ( $t = 9.76$ ;  $df = 53$ ;  $p < 0.001$ ). Der mittlere BDI-Wert von 4.2 bei den Kontrollen entspricht dem eines gesunden Probandenkollektivs. Wie bereits erwähnt gelten Gesamtwerte unter 11 als unbedenklich (Hautzinger et al. 1994).

## 5.2 Auswertung der neuropsychologischen Daten

### 5.2.1 Neutrale Forced Choice Aufgabe

Im neutralen Forced Choice (nFC) lagen die Gesamtantwortlatenzen der Depressiven - in einem zweiseitigen ungepaarten t-Test gerechnet - signifikant über denen der Kontrollen. Tabelle 5-2 zeigt die zusammengefassten Ergebnisse. Hinsichtlich Anzahl und Latenz fehlerhafter Antworten gab es zwischen Patienten und Kontrollen keine signifikanten Unterschiede. Tabelle 5-3 listet die Anzahl der Fehler und richtigen Antworten im nFC auf. Bedingt durch die signifikant langsameren Reaktionszeiten bei den richtigen Antworten erreichten die Depressiven nicht die gleiche Gesamtanzahl von Antworten im nFC. Da die Aufgabe nach zwei Minuten beendet wurde, konnten den Patienten nicht die gleiche Anzahl an Items präsentiert werden wie den Kontrollen.

		N	Mittelwert	Std.Abw.	t-Wert	df	Sig.
Gesamtlatenz eFC	Depressive	38	2143.02	536.99	2.4	64	0.02
	Kontrolle	29	1870.17	385.12			
Latenz neg. Antw. eFC	Depressive	38	2120.67	561.50	0.71	50	0.58
	Kontrolle	29	2213.26	562.36			
Latenz pos. Antw. eFC	Depressive	38	2539.12	566.79	5.73	60	<0.001
	Kontrolle	29	1856.01	366.25			
Gesamtlatenz nFC	Depressive	38	2000.83	450.04	2.61	65	0.011
	Kontrolle	29	1727.59	390.44			
Latenz Fehler nFC	Depressive	38	1947.31	685.42	0.73	38	0.26
	Kontrolle	29	2212.23	768.97			
Latenz richt. Antw. nFC	Depressive	38	2031.69	494.37	2.53	62	0.014
	Kontrolle	29	1739.05	408.56			

**Tabelle 5-2:** Mittelwerte und Standardabweichungen der Reaktionszeiten für emotionalen und neutralen Forced Choice, sowie Teststatistik für Gruppenvergleiche. Mittelwertvergleiche der normalverteilten Daten (getestet im KS-Test) wurden in zweiseitigen, unverbundenen t-Tests nach Student durchgeführt. Die Einheit der Werte ist Millisekunden.

### 5.2.2 Emotionale Forced Choice Aufgabe

Zunächst wurden die normalverteilten (getestet im KS-Test) eFC-Gesamtlatenzen der beiden Gruppen ebenfalls im unverbunden, zweiseitigen t-Test nach Student verglichen. Hierbei lagen die Mittelwerte der Patienten signifikant über denen der Kontrollpersonen, d.h. die Patienten benötigten insgesamt mehr Zeit für die Entscheidungsfindung und Reaktion. Die Ergebnisse sind ebenfalls in Tabelle 5-2 dargestellt.

Betrachtete man die Anzahl der positiven und negativen Bewertungen im eFC, zeigten sich hypothesenkonform deutliche Unterschiede. Depressive gaben sich signifikant mehr negative und weniger positive Bewertungen als Kontrollpersonen. Die Gesamtanzahl aller Antworten im eFC war in der Patientengruppe aufgrund der längeren Latenzen wie schon im nFC signifikant kleiner. Tabelle 5-3 stellt die Ergebnisse und die zum Gruppenvergleich der teilweise nicht normalverteilten Daten durchgeführten Rangsummentest nach Mann-Whitney dar.

		N	Median	Bereich	U	z-Wert	Sig.
Gesamtanzahl aller Antworten eFC	Depressive	38	29	4-55	350	-2.41	0.016
	Kontrolle	29	39	11-56			
Anzahl positiver Antworten emotionaler FC	Depressive	38	4	0-31	20	-6.68	<0.001
	Kontrolle	29	35	11-55			
Anzahl negativer Antworten emotionaler FC	Depressive	38	25	2-53	68	-6.07	<0.001
	Kontrolle	29	2	0-21			
Differenz negative-positive Antworten eFC	Depressive	38	20	(-29)-50	26.5	-6.59	<0.001
	Kontrolle	29	-32	(-54)-3			
Gesamtanzahl aller Antworten nFC	Depressive	38	36.5	10-52	351	-2.53	0.011
	Kontrolle	29	42	25-54			
Anzahl Fehler nFC	Depressive	38	1	0-9	457	-1.24	0.21
	Kontrolle	29	1	0-18			
Anzahl richtiger Antworten nFC	Depressive	38	34	6-52	333	-2.32	0.02
	Kontrolle	29	41	18-54			

**Tabelle 5-3:** Median, Bereich (Min.-Max.) für die Anzahl positiver bzw. negativer Antworten in der emotionalen und richtiger bzw. falscher Antworten in der neutralen Forced Choice Aufgabe. Als Teststatistik wurde der Mann-Whitney Rangsummen-Test gerechnet, da die Daten teilweise nicht normalverteilt waren.

Wie aus Tabelle 5-2 ersichtlich wird, differierten die Latenzen für positive Bewertungen bei Kontrollen und negativen Bewertungen bei Depressiven erheblich, d.h. Depressive benötigten deutlich länger dafür sich eine negative Selbstbewertung zu geben als Kontrollen eine positive. Dies führte zum signifikanten Unterschied in den Gesamtlatenzen, da sich Depressive überwiegend negative Bewertungen gaben und Kontrollen überwiegend positive. Die Gesamtlatenzen in der Gruppe der Depressiven wurden zusätzlich in dem Maß länger, je öfter sich ein Patient für eine positive und gegen eine negative also für eine „stimmungsinkongruente“ Antwort entschied, da für die positiven Antworten die mittleren Latenzen mit circa 400 ms signifikant über denen der negativen lagen (siehe t-Test Tabelle 5-4). Auch im Vergleich zu den Kontrollen waren die Latenzen für positive Antworten bei den Depressiven signifikant länger (siehe Tabelle 5-2). In den negativen Selbstbewertungen zeigten die Depressiven hingegen keine signifikanten Unterschiede im Vergleich zu Kontrollen.

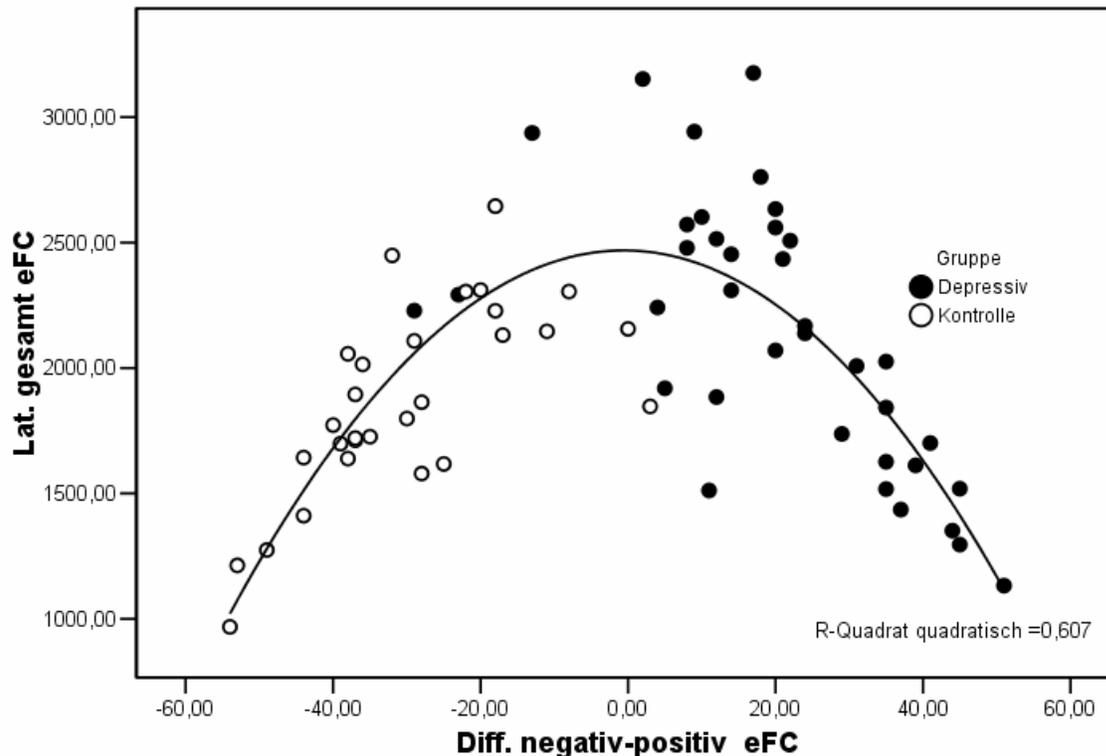
Vergleicht man nun die Latenzen für positive und negative Antworten bei den Kontrollen, fällt auf, dass auch diese bei stimmungsinkongruenten Antworten signifikant längere Latenzen aufwiesen, also wenn sie sich eine negative Selbstbewertung gaben. Sie zeigten damit ein komplementäres Muster zu dem der Patienten. Die Differenz war mit 410 ms ungefähr so groß wie diejenige bei den Patienten. Tabelle 5-4 zeigt die Ergebnisse des zweiseitigen gepaarten t-Tests zwischen den Latenzen für positive und negative Antworten, der getrennt für Kontrollen und Depressive gerechnet wurde.

Gruppe	MW	SD	Std. Fehler	t	df	p
Depressive	403.49	468.68	80.38	5.020	33	<0.001
Kontrolle	410.46	398.78	96.72	4.244	16	<0.001

**Tabelle 5-4** : Zweiseitiger gepaarter t-Test zwischen den Latenzen für positive Selbstbewertungen versus negative Selbstbewertungen im eFC getrennt.

Die deutlich längere Latenz der Depressiven sich für eine positive Antwort und gegen eine negative zu entscheiden spricht für das Vorliegen eines Ambivalenzkonflikts. Da dasselbe Phänomen auch für Kontrollen zu beobachten war, wenn sie sich für eine negative Antwort entschieden, wurde die Gesamtlatenz einer Kontrollperson ebenfalls um so langsamer, je mehr negative Bewertungen sie sich gab. Für Depressive und Kontrollen zusammen betrachtet führte dies zu einer umgekehrt U-förmigen Beziehung zwischen der Anzahl

negativer und positiver (bzw. ihrer Differenz) und der Gesamtlatenz im eFC. Abbildung 5-1 zeigt diesen Zusammenhang.



**Abbildung 5-1:** Zusammenhang zwischen der Differenz negativer-positiver Antworten im eFC und der Gesamtlatenz. Hohe positive Werte entsprechen vielen negativen und wenig positiven Antworten. Ebenfalls angegeben ist  $R^2$  der nicht-linearen Regressionsanalyse.

Für das Vorliegen eines Ambivalenzkonflikts bei den Patienten sprechen die Latenzverzögerungen für stimmungsinkongruente Antworten. Je mehr solcher Antworten von einem Patienten gegeben wurden desto länger wurde die Gesamtlatenz der emotionalen Aufgabe. Die Latenzverzögerung der Kontrollpersonen bei negativen Selbsteinschätzungen lässt sich nicht im Sinne des Beck'schen kognitiven Depressionsmodell als Ambivalenzkonflikt verstehen. Hier müssen andere Mechanismen wirksam geworden sein. Auf mögliche Ursachen dieses Effekts wird später eingegangen. Man muss jedoch zusätzlich in Betracht ziehen, dass die Patienten auch bei der neutralen Entscheidungsaufgabe im nFC Latenzverzögerungen zeigen, die eventuell durch globale Defizite z.B. durch motorische Verlangsamung bedingt sein könnten. Der direkte

Gruppenvergleich der Gesamtlatenzen im eFC könnte allerdings durch diese globalen Defizite konfundiert sein. Zur Klärung der Frage, ob depressive Patienten zusätzlich zum erwähnten Ambivalenzkonflikt ein spezifisches Defizit bei emotionalen Entscheidungsaufgaben haben, dass sich in einer Latenzverzögerung zeigt, müssen die Latenzen auf „Ausgangsleitungsniveau“, wie es durch die Latenzen im nFC abgebildet wird, normiert werden.

Zu diesem Zweck wurden folgende Quotienten gebildet: Latenzen positiver Antworten eFC geteilt durch Gesamtlatenz nFC; Latenzen negativer Antworten eFC geteilt durch Gesamtlatenz nFC; Gesamtlatenz aller Antworten eFC geteilt durch Gesamtlatenz nFC.

Der Gruppenvergleich (Depressive vs. Kontrollen) der Quotienten für positive Antworten im eFC zeigte im ungepaarten zweiseitigen t-Test signifikant größere Werte für die Gruppe der Depressiven. Ein Vergleich des Quotienten für negative Antworten ergab ein signifikantes Ergebnis zugunsten größerer Werte für die Kontrollgruppe. Der Vergleich der Quotienten für die Gesamtlatenzen im eFC ergab kein signifikantes Ergebnis. Tabelle 5-5 und Tabelle 5-6 zeigen die Werte der Quotienten und die Ergebnisse der Teststatistik.

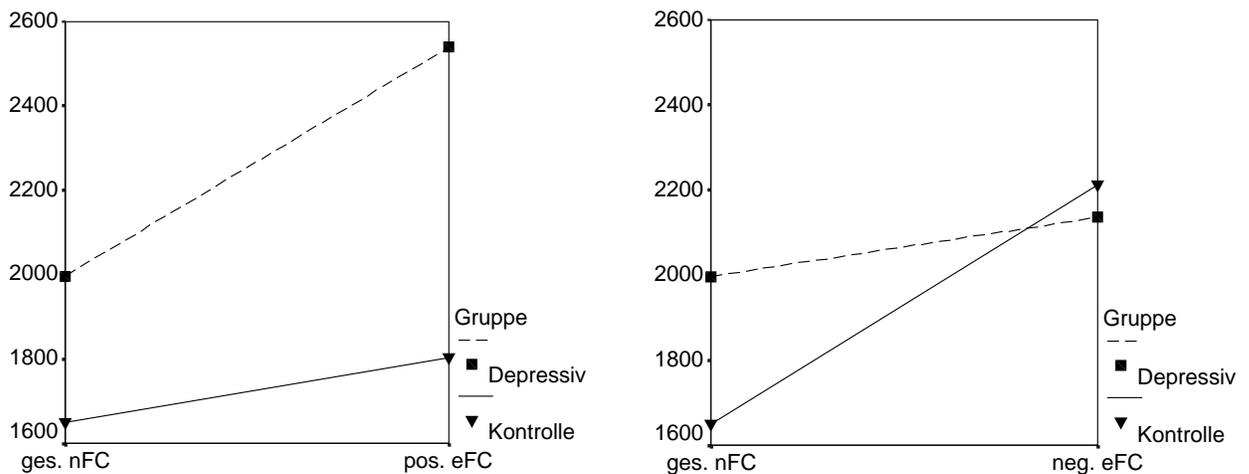
	Gruppe	Mittelwert	Std. Abw.
Verh. Latenz pos. eFC/ nFC	Depressive	1.33	0.38
	Kontrolle	1.11	0.29
Verh. Latenz neg. eFC/ nFC	Depressive	1.09	0.23
	Kontrolle	1.39	0.39
Lat.ges. Latenz eFC/ nFC	Depressive	1.10	0.26
	Kontrolle	1.12	0.30

**Tabelle 5-5:** Quotienten der Latenzen positiver, negativer und aller Antworten im eFC durch die Gesamtlatenzen im nFC. Die Werte sind alle größer als 1, da die Latenzen im eFC insgesamt größer waren als im nFC.

Quotient	Mittlere Differenz	Std. Fehler	95% Konfidenz Intervall		t	df	Sig.
			unteres	oberes			
Lat. neg. Antw. eFC/Gesamtlat.nFC	-.304	0.10	-0.50	-0.11	-3.11	50	0.003
Lat. pos. Antw. eFC/Gesamtlat. nFC	.208	0.09	0.04	0.38	2.43	60	0.018
Gesamtlat. eFC / Gesamtlat. nFC	-0.02	0.07	-0.16	0.11	-0.34	64	0.73

**Tabelle 5-6:** Ungepaarte, zweiseitige t-Tests der normalverteilten Daten (getestet im KS-Test) zum Vergleich der Verhältnisse pos. Bewertungen / Gesamtlatenz nFC und neg. Bewertungen / Gesamtlatenz nFC zwischen Depressiven und Kontrollen.

Die Ergebnisse verdeutlichen nochmals die überproportionale Verlangsamung sowohl der Kontrollen als auch der Depressiven bei stimmungsinkongruenten Antworten. Bei diesen sind die Latenzen und damit auch die Quotienten größer, als auf Basis der Latenzunterschiede im nFC zu erwarten wäre. Die nicht signifikant verschiedenen Quotienten für die Gesamtlatenzen im eFC zeigen hingegen, dass es keine zusätzliche Latenzverzögerung beim Bearbeiten emotionaler Entscheidungsaufgaben gibt (siehe auch Abbildung 5-2 „Aufgabe\*Gruppe“). Die Latenzunterschiede entsprechen also im eFC insgesamt denen im nFC. Eine Aussage darüber, ob die Beeinträchtigung derselben kognitiven Funktionen zu gleichen Latenzunterschieden im eFC und nFC führt, lässt sich daraus jedoch nicht ableiten.



**Abbildung 5-2:** Vergleich der Mittelwerte der Gesamtlatenzen im nFC vs. Latenzen negativer Antworten im eFC (links) und Gesamtlatenzen nFC vs. positive Antworten im eFC (rechts). Depressive und Kontrollen sind in separaten Linien dargestellt. Der nicht parallele Verlauf der Mittelwert-verbindenden Linien verdeutlicht den überproportionalen Anstieg der Latenzen für stimmungsinkongruente Antworten. Die Einheit der y-Achse ist Millisekunden.

Während sich die bisherigen Auswertungen auf die Variable Gruppenzugehörigkeit beschränkt hat, sollen in den folgenden Kapiteln auch Einflüsse wie Alter der Versuchspersonen, Reihenfolge der Präsentation und Ausmaß der Depressivität in multivariaten Analyseverfahren weiter differenziert werden.

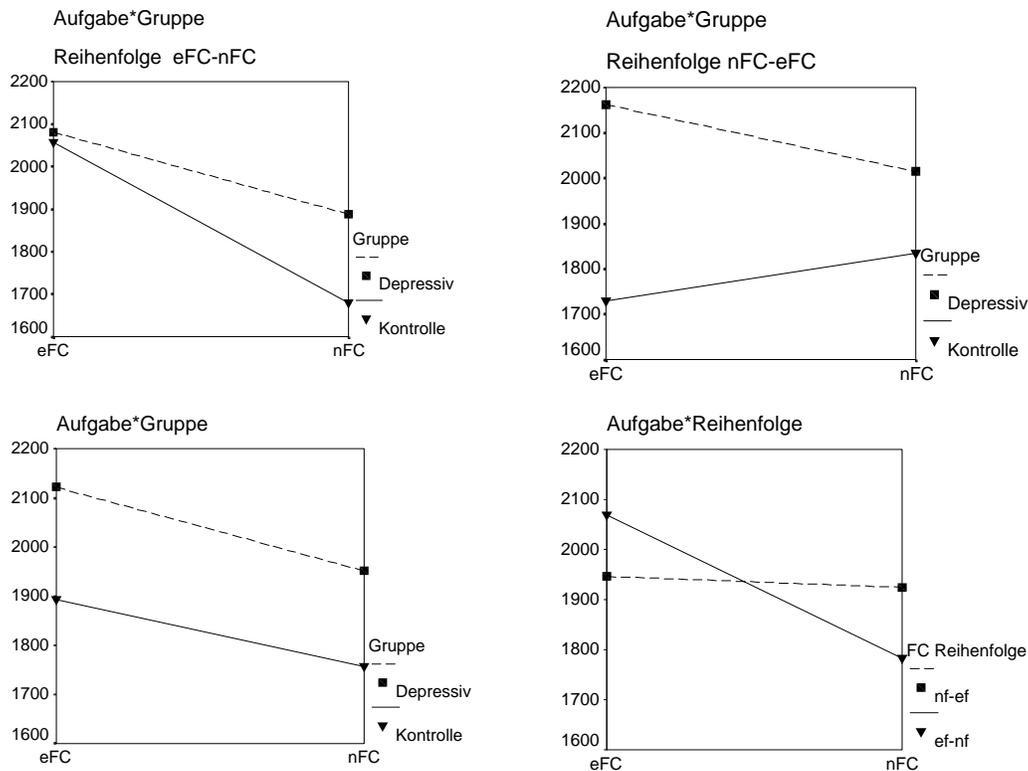
### 5.2.3 Varianzanalysen eFC – nFC

Um Reihenfolgeeffekte in den Antwortlatenzen zu kontrollieren, wurde bei der Durchführung der Messungen die Reihenfolge der Darbietung der Forced Choice Aufgaben randomisiert (erst eFC anschließend nFC, oder alternativ erst nFC anschließend eFC). Beim einfachen Mittelwertevergleich mittels t-Test findet diese Kontrollvariable methodenbedingt keine Berücksichtigung. Das Alter und der Bildungsgrad der Versuchspersonen könnten zusätzlich zur Gruppenzugehörigkeit Einfluss auf die Antwortlatenzen haben. Aus diesem Grund wurde unter Einschluss dieser Variablen eine zweifaktorielle Kovarianzanalyse mit Messwiederholung gerechnet. Abhängige Variablen waren die Gesamtlatenzen für eFC und nFC (Mittelwert aus 1. und 2. Minute) als Innersubjektfaktor „Aufgabe“. Zwischensubjektfaktoren waren „Reihenfolge“ (nFC – eFC bzw. eFC – nFC) und „Gruppe“ (Depressiv – Kontrolle). Als Kovariaten wurde das Alter und die Anzahl der Bildungsjahre der Versuchspersonen dem Modell zugefügt. Alter und Bildungsjahre wurden an jeweils ihrem eigenen Gruppenmittelwert zentriert, d.h. vom Alter einer Versuchsperson wurde 50 Jahre abgezogen, von der Anzahl ihrer Bildungsjahre 13 Jahre (entsprechend den Gruppenmittelwerten für Depressive und Kontrollen gemeinsam). Die Konstante der in der Kovarianzanalyse vorgeschalteten Regressionsanalyse erfasst dann den Erwartungswert für eine 50jährige Versuchsperson mit 13 Bildungsjahren. Die Adjustierung der individuellen Werte zur Auspartialisierung des Kovariateneinfluss erfolgt ebenfalls für dieses mittlere Alter und mittleren Bildungsgrad. Im Ergebnis zeigten sich folgende Effekt für die Innersubjekt-Kontraste (siehe Tabelle 5-7 für Faktoren- und Fehler-Quadratsummen):

Quelle	Quadratsummen vom Typ III	df	Mittel der Quadrate	F	Sig.
Aufgabe	667572	1	667572	6.970	0.011
Aufgabe * Alter	311961	1	311961	3.257	0.076
Aufgabe * Bildung	16308	1	16308	0.170	0.681
Aufgabe * Gruppe	15590	1	15590	0.163	0.688
Aufgabe * Reihenfolge	539610	1	539610	5.634	0.021
Aufgabe * Gruppe* Reihenfolge	380860	1	380860	3.977	0.051
Fehler(Aufgabe)	5746306	60	95772		

**Tabelle 5-7:** Ergebnisse der Innersubjekteffekte für die zweifaktorielle Kovarianzanalyse mit Messwiederholung mit Innersubjektfaktoren „Aufgabe“, Zwischensubjektfaktoren „Reihenfolge“ und „Gruppe“ und Kovariaten „Alter“ und „Bildungsjahre“.

- „Aufgabe“: signifikanter Effekt.  
Unabhängig von Reihenfolge und Gruppenzugehörigkeit lagen im nFC kleinere Latenzen vor als im eFC.
- „Aufgabe\*Alter“: grenzwertig signifikanter Trend.  
Das Alter der Versuchspersonen hatte auf die Latenzen im nFC einen deutlich größeren Einfluss als auf die Latenzen im eFC, was sich beim Betrachten der Parameterschätzer an der unterschiedlichen Größe des Regressionskoeffizienten ablesen lässt. Dieser war für den nFC deutlich größer als für den eFC. Der differentielle Einfluss des Alters auf die beiden Aufgabentypen wird unter dem Punkt Regressionsanalyse weiter behandelt.
- „Aufgabe\*Bildung“: keine signifikante Wechselwirkung, kein signifikanter Einfluss des Bildungsgrads auf die Latenzen.
- „Aufgabe\*Gruppe“: keine signifikante Wechselwirkung. Unabhängig von der Reihenfolge der Präsentation betrachtet, nahmen Depressive wie Kontrollen im gleichen Maß von eFC zu nFC in ihren Latenzen ab. Man sieht dies am parallelen Verlauf der Mittelwert-verbundenen Linien in Abbildung 5-3
- „Aufgabe\*Reihenfolge“: signifikante Wechselwirkung. Wurde eine Aufgabe an erster Stelle präsentiert, waren die Latenzen signifikant länger als wenn sie an zweiter Stelle stand. Unabhängig davon wies der eFC aber immer längere Latenzen auf als der nFC. Daraus folgt, dass der Latenzunterschied zwischen eFC und nFC deutlich kleiner war, wenn die Reihenfolge nFC-eFC war und deutlich größer, wenn sie eFC-nFC war (siehe Abbildung 5-3).
- „Aufgabe \*Gruppe \*Reihenfolge“: signifikante Wechselwirkung  
Betrachtet man den Einfluss der Präsentationsreihenfolge auf die Antwortlatenzen in Abhängigkeit der Gruppenzugehörigkeit, so zeigt sich ein noch differenzierteres Bild: in der Kontrollgruppe war der zuvor beschriebene Reihenfolgeeffekt in den Latenzen vorhanden. Stand der eFC bei ihnen an erster Stelle, dann war er deutlich langsamer als der nFC; stand der nFC an erster Stelle war er langsamer als der eFC.



**Abbildung 5-3:** Unterschiede in den Antwortlatenzen zwischen eFC und nFC in Abhängigkeit von Gruppenzugehörigkeit und Präsentationsreihenfolge. Darstellung der geschätzten Randmittelwerte der Kovarianzanalyse.

In den Zwischensubjekteffekten zeigten sich signifikante Ergebnisse für

- „Gruppe“: in beiden Aufgaben gemeinsam betrachtet und unabhängig von der Reihenfolge waren die Depressiven signifikant langsamer als die Kontrollen.
- „Alter“: ältere Versuchspersonen zeigten in beiden Gruppen längere Antwortlatenzen als jüngere.
- Für den Faktor „Reihenfolge“ ergaben sich in den Zwischensubjekteffekten keine signifikanten Werte.

Tabelle 5-8 stellt Summen der Abweichungsquadrate und Signifikanztests der einzelnen Zwischensubjektfaktoren dar. Das Ausbildungsniveau der Versuchspersonen hatte keinen Einfluss auf die Antwortlatenzen, wenn man beide Forced Choice Aufgaben gemeinsam betrachtet. Auch die Interaktionen der Ausbildung mit anderen Faktoren waren nicht signifikant.

Quelle	Quadratsummen vom Typ III	df	Mittel der Quadrate	F	Sig.
--------	---------------------------	----	---------------------	---	------

Konstante	424335702	1	424335702	1849.041	<0.001
Alter	4049076	1	4049076	17.644	<0.001
Bildung	50702	1	50702	0.221	0.640
Gruppe	1180269	1	1180269	5.143	0.027
Reihenfolge	1439	1	1439	0.006	0.937
Gruppe*Reihenfolge	278297	1	278297	1.213	0.275
Fehler	13769377	60	229490		

**Tabelle 5-8:** Test der Zwischensubjekteffekte für die zweifaktorielle Kovarianzanalyse mit Messwiederholung mit Innersubjektfaktoren "Aufgabe" (Gesamtlatenzen eFC und Gesamtlatenzen nFC) und Zwischensubjektfaktoren "Reihenfolge"(eFC-nFC vs. nFC-eFC) und "Gruppe" (Depressiv-Kontrolle). Kovariaten waren Alter und Bildungsjahre.

#### 5.2.4 Implizite Lerneffekte

Es wurde weiter der Frage nachgegangen, ob die Reaktionszeiten der Probanden in der 2. Minute der Aufgabe signifikant niedriger lagen als in der 1. Minute. Ein Abnehmen der Antwortlatenzen von 1. zu 2. Minute würde auf implizite Lernvorgänge hindeuten. Da sich sowohl im eFC als auch im nFC nach einiger Zeit Items wiederholen, ist es vorstellbar, dass bei diesen wiederholten Durchgängen die Entscheidung zwischen richtig/ falsch bzw. für die Person zutreffend/ nicht zutreffend durch implizite Lernvorgänge schneller getroffen werden kann. Weiterhin sollte untersucht werden, ob für den möglicherweise vorhandenen Effekt Gruppenunterschiede zwischen Depressiven und Kontrollpersonen oder Einflüsse des Alters und Bildungsgrades vorlägen.

Als Test wurde eine einfaktorielle Kovarianzanalyse mit Messwiederholung getrennt für eFC und nFC gerechnet. Abhängige Variablen waren die Gesamtlatenzen der 1. und 2. Minute als Innersubjektfaktor „Minute“, Zwischensubjektfaktor war „Gruppe“ (Depressiv vs. Kontrolle). Als Kovariate wurde wiederum das zentrierte „Alter“ und die zentrierten „Bildungsjahre“ dem Modell zugefügt.

Als Ergebnis sowohl für den emotionalen als auch den neutralen Forced Choice zeigten sich hochsignifikante Innersubjekt-Effekte für den Faktor „Minute“, da in beiden Gruppen die Latenzen in der 2. Minute niedriger waren. Die Wechselwirkung „Minute\*Gruppe“ ergab für beide Aufgaben einen grenzwertig signifikanten Trend (eFC:  $p = 0.07$ , nFC:  $p = 0.066$ ), weil die Patienten in der zweiten Minute nicht ebenso stark in den Antwortlatenzen abnahmen wie die Kontrollen. Im eFC zeigte die Interaktion „Minute\*Alter“ keinen signifikanten Effekt, d.h. der Einfluss des Alter war auf beide Stufen der Variable mit

Messwiederholung (Min. 1 vs. Min. 2) im eFC annähernd gleich. Ältere Versuchspersonen zeigten einen ebenso starken Geschwindigkeitszuwachs wie jüngere, allerdings auf einem höheren Niveau, wie die Ergebnisse der Zwischensubjekteffekte zeigten (siehe unten). Im nFC zeigte sich für die Interaktion „Minute\*Alter“ jedoch ein grenzwertig signifikanter Effekt ( $p = 0.06$ ), da das Alter sich unterschiedlich stark auf die beiden Aufgaben auswirkte. Zur Interpretation dieser Interaktion wurde Einfluss des Alters in einer getrennten Regressionsanalyse genauer differenziert (siehe unten).

In den Tests der Zwischensubjekt-Effekte zeigte der Faktor „Alter“ für beide Aufgaben signifikante Ergebnisse. Es war bereits in der vorangegangenen Varianzanalyse dargestellt worden, dass ältere Versuchspersonen längere Latenzen aufwiesen als jüngere. Der Faktor „Gruppe“ war für den nFC signifikant, während er im eFC einen grenzwertigen Trend aufwies, die höheren Latenzen der Gruppe der Depressiven anzeigend.

Tabelle 5-9, Tabelle 5-10 und Tabelle 5-11 stellen deskriptive Daten, Quadratsummen und Signifikanztests der Varianzanalyse dar.

	Gruppe	Mittlerwert	Std.Abw.	N
Gesamtlatenz eFC 1. Min.	Depressive	2332.43	562.96	35
	Kontrolle	2129.36	435.80	28
	Total	2242.17	516.58	63
Gesamtlatenz eFC 2. Min.	Depressive	2008.30	571.82	35
	Kontrolle	1657.46	383.88	28
	Total	1852.37	523.80	63
Gesamtlatenz nFC 1. Min.	Depressive	2164.88	437.87	38
	Kontrolle	1978.25	372.33	29
	Total	2084.10	418.31	67
Gesamtlatenz nFC 2. Min.	Depressive	1881.18	525.24	38
	Kontrolle	1537.64	428.33	29
	Gesamt	1732.49	511.77	67

**Tabelle 5-9:** Mittelwerte und Standardabweichungen der Latenzen in der 1. und 2. Minute im neutralen und emotionalen Forced Choice (Einheit Millisekunden).

	Quelle	Quadratsummen vom Typ III	df	Mittel der Quadrate	F	Sig.
--	--------	---------------------------	----	---------------------	---	------

nFC	Minute	4046421	1	4046421	89.973	0.000
	Minute * Alter	165431	1	165431	3.678	0.060
	Minute * Bildung	3426	1	3426	0.076	0.783
	Minute * Gruppe	157904	1	157904	3.511	0.066
	Fehler(Minute)	2833335	63	44974		
eFC	Minute	4248135	1	4248135	118.239	0.000
	Minute * Alter	1411	1	1411	0.039	0.844
	Minute * Bildung	24058	1	24058	0.670	0.416
	Minute * Gruppe	122122	1	122122	3.399	0.070
	Fehler(Minute)	2119771	59	35928		

**Tabelle 5-10:** Test der Innersubjekt-Kontraste der einfaktoriellen Kovarianzanalyse mit Messwiederholung mit Innersubjektfaktor 1. und 2. Minute der Aufgaben, Zwischensubjektfaktor Gruppenzugehörigkeit und Kovariaten „Bildung“ und „Alter“.

	Quelle	Quadratsummen vom Typ III	df	Mittel der Quadrate	F	Sig.
nFC	Konstante	423059011	1	423059011	1726.17	<0.001
	Alter	6209297	1	6209297	25.34	<0.001
	Bildung	197121	1	197121	0.80	0.373
	Gruppe	1000420	1	1000420	4.08	0.048
	Fehler	15440417	63	245086		
eFC	Konstante	460693630	1	460693630	1061.55	<0.001
	Alter	2792428	1	2792428	6.43	0.014
	Bildung	4816	1	4816	0.01	0.916
	Gruppe	1552733	1	1552733	3.58	0.063
	Fehler	25604889	59	433981		

**Tabelle 5-11:** Test der Zwischensubjekteffekte

Zusammenfassend lässt sich also sagen, dass Depressive in beiden Aufgaben in impliziten Lernvorgängen beeinträchtigt waren, während sich eine Beeinträchtigung älterer Versuchspersonen nur im nFC fand. Der Grad der Bildung hingegen hatte keinen Einfluss darauf, in wie weit eine Versuchsperson im Verlauf der Aufgaben schneller wurde.

### 5.2.5 Einfluss des Alters auf die Latenzen beider Aufgaben

Wie aus den Ergebnissen der Zwischensubjekteffekte der Varianzanalyse über eFC und nFC ersichtlich wurde, war der durch die Kontrollvariable „Alter“ determinierte Anteil der Varianz in den Reaktionszeiten deutlich größer als der durch Gruppenzugehörigkeit erklärte. Zudem zeigte die Interaktion „Aufgabe\*Alter“ einen unterschiedlichen Einfluss des Alters auf die beiden Aufgabentypen an. Um die Stärke des Einflusses des Alters auf die Reaktionszeiten zu quantifizieren und in Relation zum Einfluss der Gruppenzugehörigkeit zu setzen, wurde eine schrittweise lineare Regressionsanalyse mit abhängiger Variable Gesamtlatenzen und stetigen unabhängigen Variablen „Alter“, und „Bildungsjahre“ sowie dichotomer Variable „Gruppe“ für nFC und eFC getrennt gerechnet. „Bildungsjahre“ wurde in die schrittweise Regressionsanalyse eingeführt, da - wie oben beschrieben- die Parallelisierung der Gruppen in Bezug auf diese Variable insuffizient war und der Bildungsgrad in der Kontrollgruppe deutlich höher lag. Daher sollte geprüft werden, wie groß der Einfluss dieser Störvariable war.

Als Resultat ergab sich im nFC für das Modell mit Alter alleine ein korrigierter Wert  $R^2$  von 0.337 (unkorrigiertes  $R^2 = 0.347$ ,  $R = 0.589$ , Std.Fehler 361.24) und ein Regressionskoeffizient B von 19.675. (Std. Fehler 3.347). Das heisst, dass 33.7 % der gesamten Streuung der Antwortlatenzen im nFC durch die Variable Alter erklärt werden und pro Lebensjahr die Gesamtlatenz um circa 20 ms langsamer war. Die F-Statistik zeigte die Gültigkeit des Modells ( $F = 34.547$ ,  $df = 1;65$ ,  $p < 0.001$ ). Der Zusammenhang erschien linear. Die Residuen erschienen in den entsprechenden graphischen Darstellungen normalverteilt.

Die Variable Gruppe wurde im nächsten Schritt hinzu genommen. Damit stieg das korrigierte  $R^2$  auf 0.385 (unkorrigiertes  $R^2 = 0.404$ ,  $R = 0.635$ , Std.Fehler = 347.944), was lediglich einen Zuwachs von 4.8% erklärter Varianz der abhängigen Variable bedeutet. Auch dieses Modell zeigte einen signifikanten Effekt ( $F = 21.65$ ,  $df = 2;64$ ,  $p < 0.001$ ), wobei die Gruppenzugehörigkeit trotz geringen Ausmaßes ebenfalls einen signifikanten Einfluss hatte ( $t = -2.462$ ,  $df = 64$ ,  $p = 0.017$ ).

Die Variable Bildungsjahre wurde in der schrittweisen Regressionsanalyse nicht in das nächste erweiterte Modell einbezogen, da das durch sie verursachte Inkrement an erklärter Varianz zu klein war. Der Unterschied in der Stärke der Auswirkung auf die abhängige Variable Antwortlatenzen zeigt sich auch im Vergleich der standardisierten

Regressionskoeffizienten Beta. Da Kollinearität zwischen den unabhängigen Variablen nicht gegeben war (getestet durch Eigenwert und Varianzanteil), spiegelt Beta deren direkten relativen Einfluss wider.  $Beta_{Alter}$  war mit 0.560 mehr als doppelt so groß wie  $Beta_{Gruppe}$  mit  $-0.239$ . Tabelle 5-12 zeigt die Ergebnis der Regressionsanalyse.

Modell	1	2	
Variablen	Alter	Alter	Gruppe
$R^2$	0.347	0.404	
korrigiertes $R^2$	0.337	0.385	
F	34.55	21.65	
Sig.	<0.001	<0.001	
nicht standardisierte Koeffizienten B	19.68	18.70	-212.81
standardisierte Koeffizienten B	0.589	0.560	-0.239
t	5.88	5.76	-2.46
Sig.	<0.001	<0.001	0.017

**Tabelle 5-12:** Ergebnisse der schrittweisen Regressionsanalyse für die Gesamtlatenzen im neutralen Forced Choice als abhängige Variable und: Modell 1 mit unabhängige Variable Alter; Modell 2 mit unabhängigen Variablen Alter und Gruppe.

Im eFC ergab die Regressionsanalyse deutlich kleinere Werte für den Anteil der durch die Modelle erklärten Varianz. Die erklärte Varianz betrug durch Alter alleine nur 9.8% (korr.  $R^2 = 0.098$ ), und stieg auf 14.3% (korr.  $R^2 = 0.143$ ) an, wenn die Variable Gruppe in das Modell aufgenommen wurde. Die Variable Bildungsjahre wurde wiederum nicht in das Modell aufgenommen, wegen unzureichenden Inkrements. Es zeigt sich, dass der Zuwachs an erklärter Varianz durch die Variable Gruppe im eFC mit 4.5% ungefähr gleich groß ist wie im nFC. Auch hier ist der Gruppeneinfluss deutlich schwächer als der Alterseinfluss. Der Vergleich der standardisierten Regressionskoeffizienten veranschaulicht diesen Unterschied ebenfalls:  $Beta_{Alter} = 0.307$  versus  $Beta_{Gruppe} = -0.243$ . Der deutlich kleinere Einfluss des Alters auf die Latenzen im eFC im Vergleich zum nFC (9.8% versus 33.7%) erklärt die grenzwertig signifikante Interaktion von „Alter\*Aufgabe“ in der Varianzanalyse mit Messwiederholung (siehe Tabelle 5-7). Tabelle 5-13 zeigt die Ergebnisse der Regressionsanalyse für den eFC.

Modell	1		2	
Variablen	Alter	Alter	Gruppe	
R <sup>2</sup>	0.111	0.170		
korrigiertes R <sup>2</sup>	0.098	0.143		
F	8.03	6.44		
Sig.	0.006	0.003		
nicht standardisierte Koeffizienten B	12.33	11.32	-238.92	
standardisierte Koeffizienten B	0.334	0.307	-0.243	
t	2.83	2.65	-2.10	
Sig.	0.006	0.01	0.04	

**Tabelle 5-13:** Ergebnisse der schrittweisen Regressionsanalyse für die Gesamtlatenzen im emotionalen Forced Choice als abhängige Variable und Modell 1 mit unabhängiger Variable Alter; Modell 2 mit unabhängigen Variablen Alter und Gruppe.

Abschließend lässt sich also sagen, dass in beiden Aufgaben das Alter deutlich größere Auswirkung auf die Latenzen hatte als die Gruppenzugehörigkeit. Im nFC war der Einfluss mehr als doppelt so groß, im eFC ungefähr 1/4 größer. Die Latenzen im nFC waren deutlich mehr altersabhängig als diejenigen im eFC. Der Einfluss der Gruppenzugehörigkeit hingegen war in beiden Aufgaben ungefähr gleich groß. Die Bildung hatte keinen Einfluss auf die Latenzen.

#### 5.2.6 Einfluss des Alters auf implizite Lernvorgänge

Wie bereits im Kapitel implizite Lerneffekte beschrieben, zeigte sich in der Varianzanalyse zur Testung impliziter Lernvorgänge eine signifikante Interaktion „Minute\*Alter“ nur für den nFC, während diese im eFC nicht signifikant war. D.h. der Geschwindigkeitszuwachs von Minute 1 zu Minute 2 war im nFC stark durch das Alter mitbedingt. Aus dem vorigen Kapitel wurde ja bereits ersichtlich, dass der Einfluss des Alters auf die Gesamtlatenzen im nFC deutlich größer war als auf die im eFC.

Zusätzlich dazu war die Interaktion „Minute\*Gruppe“ in beiden Forced Choice Aufgaben signifikant, da die Depressiven in der zweiten Minute nicht so stark in ihren Latenzen abnahmen wie die Kontrollen. Um den unterschiedlichen Einfluss der beiden Variablen Gruppenzugehörigkeit und Alter auf implizite Lerneffekte zu quantifizieren, rechneten für Minute 1 und 2 sowie für beide Aufgaben getrennt insgesamt vier Regressionsanalysen,

jeweils mit einem eingeschränkten Modell, das nur das Alter enthielt und einem erweiterten Modell mit Alter und Gruppenzugehörigkeit. Wichtig für die Auswirkung auf implizite Lernprozesse ist der unterschiedlich starke Einfluss der untersuchten Variablen auf Minute 1 und 2, wie er sich in den Werten für  $R^2$  und vor allem in Wert der Koeffizienten B der Regressionsgerade ausdrückt. Der Einfluss des Bildungsgrades wurde nicht weiter untersucht, da in der vorangegangenen Regressionsanalyse keine signifikante Auswirkung auf die Latenzen zeigte. Die Ergebnisse sind in Tabelle 5-14 zusammengefasst. Die Residuen erschienen normalverteilt; die Varianzen über den gesamten Bereich homogen.

Aufgabe	Minute	Modell	korr. $R^2$	Std. Fehler	F	Sig.
nFC	Minute 1	Alter	0.254	361.34	23.45	<0.001
		Alter + Gruppe	0.269	357.64	13.15	<0.001
	Minute 2	Alter	0.323	420.99	32.53	<0.001
		Alter + Gruppe	0.386	400.94	21.77	<0.001
eFC	Minute 1	Alter	0.087	493.53	6.93	0.011
		Alter + Gruppe	0.097	490.78	4.35	0.017
	Minute 2	Alter	0.107	491.82	8.77	0.004
		Alter + Gruppe	0.183	470.34	8.28	<0.001

**Tabelle 5-14:** Ergebnisse der Regressionsanalysen mit abhängigen Variablen Latenzen 1. Minute eFC, Latenzen 2. Minute eFC, Latenzen 1. Minute nFC, Latenzen 2. Minute nFC und unabhängigen Variable Alter und Gruppenzugehörigkeit.

	Modell	B	Std. Fehler	Beta	t	Sig.
Lat. ges. nFC 1. min.	(Konstante)	2068.37	44.26		46.73	<0.001
	Alter	16.21	3.35	0.515	4.84	<0.001
	(Konstante)	2127.95	58.55		36.34	<0.001
Lat. ges. nFC 2. min.	Alter	15.59	3.34	0.495	4.67	<0.001
	Gruppe	-136.27	88.84	-0.163	-1.53	0.130
	(Konstante)	1710.90	51.57		33.18	<0.001
Lat. ges. nFC 2. min.	Alter	22.25	3.90	0.578	5.70	<0.001
	(Konstante)	1831.46	65.64		27.90	<0.001
	Alter	20.99	3.74	0.545	5.61	<0.001
Lat. ges. eFC 1. min.	Gruppe	-275.72	99.60	-0.269	-2.77	0.007
	(Konstante)	2233.64	62.26		35.87	<0.001
	Alter	12.22	4.64	0.319	2.63	0.011
Lat. ges. eFC 1. min.	(Konstante)	2306.62	83.62		27.58	<0.001
	Alter	11.43	4.66	0.299	2.45	0.017
	Gruppe	-162.97	125.50	-0.158	-1.30	0.199
Lat. ges. eFC 2. min.	(Konstante)	1857.65	60.65		30.63	<0.001
	Alter	13.55	4.58	0.347	2.96	0.004
	(Konstante)	1994.98	77.89		25.61	<0.001
Lat. ges. eFC 2. min.	Alter	12.25	4.41	0.314	2.78	0.007
	Gruppe	-310.10	117.40	-0.298	-2.64	0.010

**Tabelle 5-15:** Koeffizienten der Regressionsanalysen zur Quantifizierung des Alters- und Gruppeneinfluss auf die Latenzen im nFC und eFC.

Vergleicht man die korrigierten Werte  $R^2$  des Modells für Alter als alleinige unabhängige Variable, so fällt auf, dass im eFC der Anstieg von 8.7 % erklärter Varianz in Minute 1 auf 10.7 % erklärter Varianz in Minute 2 nicht sehr groß ist. Vor allem sind die Regressionskoeffizienten für Minute 1 und 2 mit 12.22 bzw. 13.55 annähernd identisch. Dies bedeutet, dass der Einfluss des Alters allein in beiden Minuten in etwa gleich ist. Aus diesem Grund wurde die Interaktion „Minute\*Alter“ in der Varianzanalyse für den eFC nicht signifikant. Ältere Versuchspersonen waren im eFC zwar langsamer als jüngere, aber in Minute 1 und 2 in gleichem Ausmaß und nicht überproportional in der 2. Minute.

Durch Hinzunahme der Variable Gruppe stieg der Anteil der erklärten Varianz in der 1. Minute nur minimal von 8.7 % auf 9.7%. Der Regressionskoeffizient betrug 163 ms zugunsten der Kontrollen, erreichte aber nicht 5%-Signifikanzniveau. Die Gruppenzugehörigkeit hatte somit auf die Ausprägung der Antwortlatenzen in der 1. Minute keinen signifikanten Einfluss. In der zweiten Minute jedoch hatte die Variable

Gruppe einen deutlichen Einfluss auf die abhängige Variablen. Der Anteil erklärter Varianz stieg von 10.7 % auf 18.3 %. Berechnet man aus den Werten für  $R^2$  den Anteil der Varianz, der in der 2. Minute allein durch Gruppenzugehörigkeit bedingt ist, fällt dieser mit 7.6% deutlich größer aus als die 1% der 1. Minute. Dementsprechend ist der Regressionskoeffizient mit -310 ms in diesem Modell auf 1%-Niveau signifikant.

Im nFC stellte sich das Bild etwas anders dar. Hier war der Einfluss des Alters insgesamt größer. Weiterhin stieg der Anteil der allein durch Alter erklärten Varianz von 25.4 % in Minute 1 deutlich auf 32.3 % in Minute 2. Dies zeigt sich ebenso an dem deutlich größeren Regressionskoeffizienten 22.25 für die 2. Minute versus 16.21 in der 1. Minute. Ältere Versuchspersonen zeigten folglich nicht so starke Abnahmen in ihren Latenzen von erster zu zweiter Minute wie jüngere Versuchspersonen. Nahm man nun wieder die Variable Gruppe in das Modell auf, dann ergab sich das gleiche Bild wie im eFC: in der 1. Minute zeigte sich mit 1.5 % erklärter Varianz ein sehr geringer Einfluss, während in der 2. Minute der Einfluss mit 6.3 % deutlich vorhanden war. Der Regressionskoeffizient ist mit -276 ms in der 2. Minute doppelt so groß wie in der 1. Minute. In Relation zum Einfluss des Alters betrachtet ist der Anteil der durch Gruppe erklärten Varianz jedoch klein (6.3% Gruppe versus 32.3 % Alter).

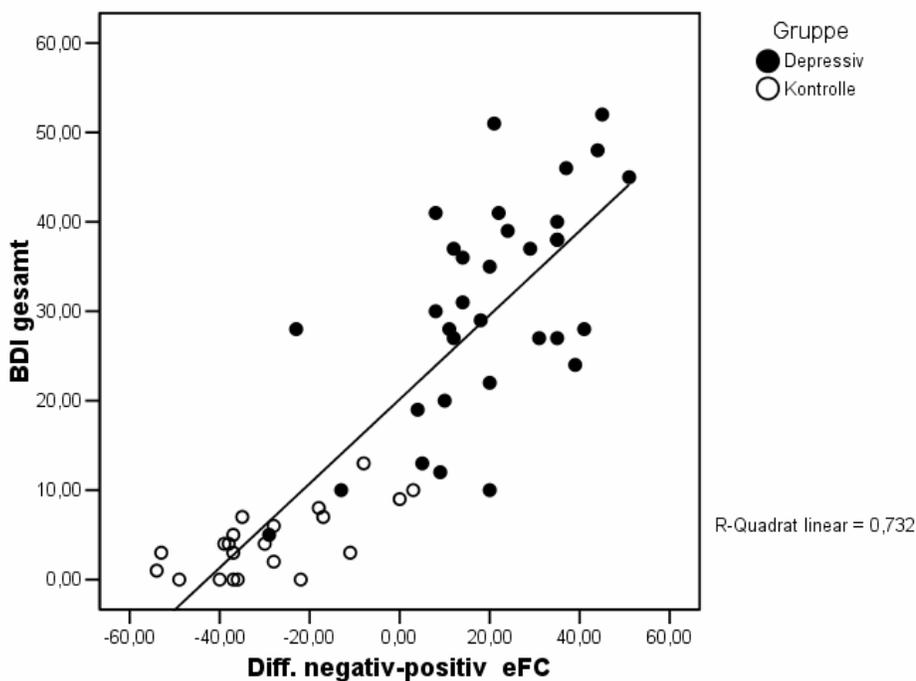
Zusammenfassend lässt sich sagen: Das Alter hat im eFC keinen Einfluss auf implizite Lernvorgänge. Die Zugehörigkeit zur Gruppe der Depressiven hingegen determinierte die kleineren Geschwindigkeitszuwächse in der 2. Minute der Aufgabe. Im nFC hingegen hatten sowohl das Alter als auch die Gruppenzugehörigkeit Einfluss darauf, wie sehr eine Versuchsperson in ihren Latenzen schneller wurde, wobei hier das Alter etwas mehr Gewicht hat als die Gruppenzugehörigkeit.

### 5.2.7 Einfluss des Alters auf Fehlerhäufigkeit im nFC

Die nicht normalverteilten (getestet im KS-Test) Häufigkeiten für Fehler im neutralen Forced Choice wurden mit dem Alter der Versuchspersonen korreliert. Die hochsignifikante positive Korrelation nach Spearman (Korrelationskoeffizient  $\rho = 0.391$ ,  $n = 67$ ,  $p = 0.001$ ) zeigte, dass älteren Versuchspersonen mehr Fehler unterliefen als jüngeren.

## 5.2.8 Einfluss der Depressivität auf die Latenzen beider Aufgaben

Als subjektives Maß für die Depressivität der Patienten wurde zum einen der Gesamtwert im BDI herangezogen, zum anderen zeigte die Anzahl positiver und negativer Bewertungen im eFC (bzw. die Differenz pos. – neg.) ebenfalls an, wie stark die Patienten erkrankt waren. In der Tat korrelierte der Wert im BDI stark positiv linear mit der Differenz pos.-neg. Bewertungen im eFC (Pearsons  $r = 0.856$ ,  $n = 54$ ,  $p < 0.001$ ). Abbildung 5-4 zeigt im bivariaten Streudiagramm den linearen Zusammenhang.



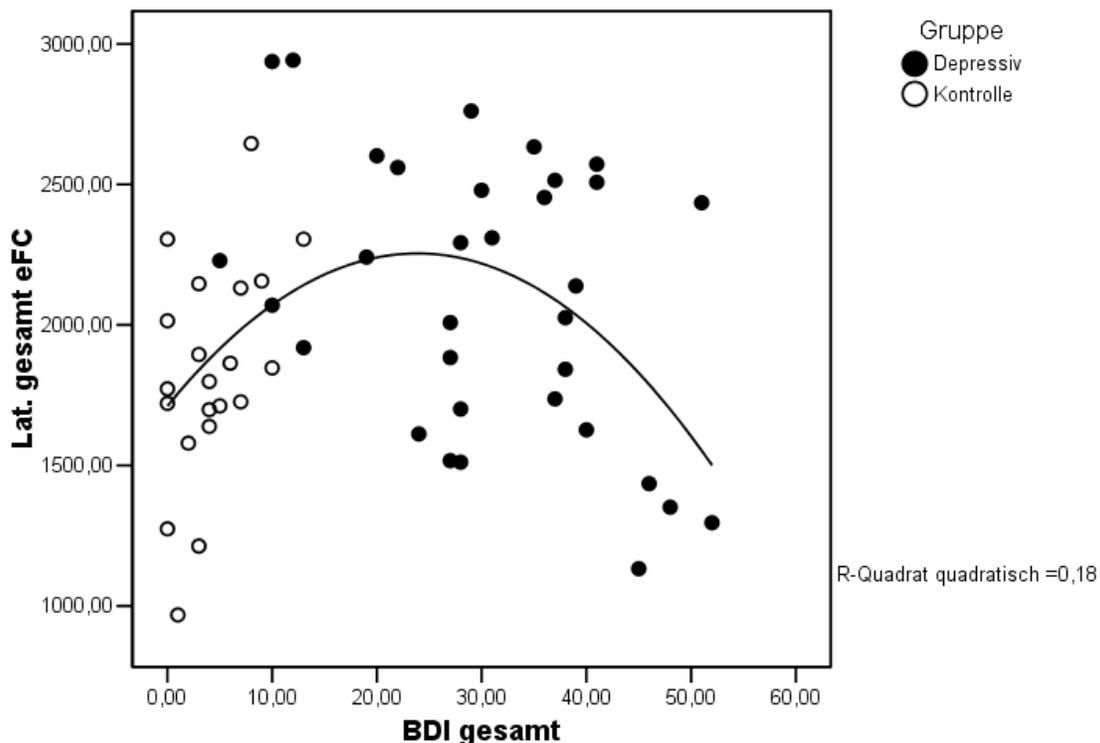
**Abbildung 5-4:**

Korrelation der Differenzen negativer-positiver Zuweisungen im eFC und dem BDI-Wert in der Kontrollgruppe und depressiven Gruppe. Die beiden Variablen korrelieren erwartungsgemäß hoch mit-einander (Pearsons  $R = 0.86$ ,  $R^2 = 0.73$ ,  $n = 55$ ,  $p < 0.001$ )

Die Kontrollpersonen hatten, wie aus dem Diagramm ersichtlich wird, nicht ausschließlich 0 Punkte im BDI, sondern zeigten eine Streuung um kleine Werte. Durch diese Streuung eignete sich der BDI als unabhängige Variable für die folgenden Regressionsanalysen. Ebenfalls als Regressor wurde die Anzahl negativer bzw. positiver Selbstbewertungen im eFC herangezogen. Weiter oben wurde bereits gezeigt, dass die Gruppenzugehörigkeit einen Teil der Variabilität in den Reaktionszeiten im eFC und nFC erklärte. Da die Gruppenzugehörigkeit verständlicherweise ebenfalls stark mit dem Wert im BDI korrelierte (Pearsons  $r = -0.802$ ,  $n = 55$ ,  $p < 0.001$ ), war zu erwarten, dass auch der Wert im BDI einen Teil der Varianz in den Reaktionszeiten erklärte.

Hier zunächst die Ergebnisse der Regressionsanalyse mit abhängiger Variable Gesamtlatenzen nFC und unabhängiger Variable Gesamtwert im BDI: Es zeigte sich kein statistisch signifikanter linearer Zusammenhang zwischen BDI-Gesamtwert und Latenzen im nFC.  $R^2$  war mit 0.005 außerordentlich klein. Die Varianzanalyse zur Gültigkeit des Regressionsmodell zeigte dementsprechend kein signifikantes Ergebnis ( $F = 0.242$ ,  $df = 1$ ,  $p = 0.63$ ). Der Grad der Depressivität hatte also im nFC keinen signifikanten Einfluss auf die Reaktionszeiten, was im Widerspruch zu dem (schwach) signifikanten Einfluss der Gruppenzugehörigkeit steht.

Im eFC erschien in der grafischen Darstellung als bivariates Punktdiagramm (siehe Abbildung 5-5 ein Zusammenhang zwischen BDI und Gesamtlatenz eFC wahrscheinlich, der allerdings nicht linear sondern parabelförmig wirkte. Hier korrelierte der BDI-Wert positiv mit der Latenz positiver Antworten ( $R = 0.42$ ,  $p = 0.002$ ) und negativ mit der Latenz negativer Antworten im eFC ( $R = -0.36$ ,  $p = 0.013$ ), was bedeutet, dass je depressiver eine Versuchsperson war, um so länger benötigte sie für eine positive und um so schneller war sie bei einer negativen Selbstbeurteilung.



**Abbildung 5-5:** Bivariates Punktdiagramm mit Gesamtlatenzen im eFC und BDI-Wert. Eingezeichnet ist eine umgekehrte quadratische Kurvenanpassung mit Bestimmtheitsmaß  $R^2 = 0.18$ .

Wegen des parabelförmig erscheinenden Zusammenhangs wurde eine nicht-lineare Regressionsanalyse mit einem quadratischen Modell:  $Y = b_0 + b_1X + b_2X^2$  gerechnet. Es zeigte sich ein signifikanter Einfluss des BDI-Werts auf die Latenzen im eFC mit 14.8% erklärter Varianz ( $R^2 = 0.180$ , korrigiertes  $R^2 = 0.148$ , Standardfehler: 435.92). Die Varianzanalyse zur Gültigkeit des Modells zeigte einen hochsignifikanten Wert (siehe Tabelle 5-16).

	df	Quadratsummen	Mittel der Quadrate	F	Sig.
Regression	2	2130640.9	1065320.4	5.61	0.006
Residuals	51	9691210.0	190023.7		

**Tabelle 5-16:** Tafel der Varianzanalyse zur Prüfung der Gültigkeit des Modells.

Variable	nicht std. Koeffizienten		std. Koeffizient Beta	t	Sig.
	B	Std.Fehler			
BDI ( $b_1$ )	45.49	13.66	1.57	3.33	.0016
BDI <sup>2</sup> ( $b_2$ )	-.95	0.29	-1.56	-3.30	.0018
Konstante ( $b_0$ )	1711.52	120.28		14.23	<.001

**Tabelle 5-17:** Koeffizienten des Regressionsmodells.

Der umgekehrt parabelförmige Zusammenhang zwischen Depressivität und Gesamtlatenz eFC lässt sich so interpretieren, dass sehr depressive Patienten sich schneller entscheiden konnten als weniger depressive und etwas „depressive“ Kontrollen langsamer als gar nicht „depressive“ (die Kontrollen waren per Definition nicht depressiv, zeigten aber eine gewisse Streuung in ihren BDI-Werten). Diese zunächst erstaunlichen Ergebnisse werden verständlicher, wenn man den Einfluss der Depressivität auf die Anzahl der positiven bzw. negativen Bewertungen und deren Latenzen in Betracht zieht.

Wie bereits gezeigt wurde, gaben sich die Versuchspersonen unabhängig von der Gruppenzugehörigkeit mit zunehmendem Wert im BDI mehr negative und weniger positive Bewertungen. Hinzu kommt, dass die Kontrollen für negative Bewertungen signifikant längere Latenzen zeigten als für positive, und die Depressiven für positive deutlich längere als für negative. Je weniger depressiv ein Patient war, desto mehr positive Selbstbewertungen gab er sich und durch diese verlangsamte sich also seine durchschnittliche Gesamtlatenz. Für die Kontrollen galt genau das Gegenteil: je

„depressiver“ eine Kontrollperson war desto mehr negative Bewertungen gab sie sich, wofür sie signifikant länger brauchte und was im Ergebnis die durchschnittliche Gesamtlatenz verlängerte. Dieser Zusammenhang ist in Abbildung 5-1 veranschaulicht. Es ist eine ähnliche Beziehung wie in Abbildung 5-5 erkennbar.

Ebenfalls wurde für die Differenz neg.-pos. Bewertungen als erklärende Variable und Gesamtlatenz eFC als zu erklärende Variable eine nicht lineare Regressionsanalyse gerechnet. Das korrigierte  $R^2$  war mit 0.595 außerordentlich hoch (unkorrigiertes  $R^2 = 0.61$ , Standardfehler = 313.2). Die Anzahl negativer und positiver Antworten bzw. deren Differenz erklärte demnach circa 60 % der Varianz der Latenzen im eFC. Tabelle 5-18 und Tabelle 5-19 zeigen die Tafel der Varianzanalyse zur Gültigkeit des Modells und die Koeffizienten der Regressionsanalyse.

	df	Quadratsummen	Mittel der Quadrate	F	Sig.
Regression	2	9562948.0	4781474.0	48.73	< 0.001
Residuen	34	6181229.2	98114.7		

**Tabelle 5-18:** Varianzanalyse zum Modell der Regression Diff. neg.-pos. Bewertungen Regressor, Gesamtlatenz eFC Regressand.

Variable	nicht std. Koeffizienten		std. Koeffizient Beta	t	Sig.
	B	Std.Fehler			
Diff. neg-pos (b1)	-.612	1.33	-.037	-0.46	.40
Diff. neg-pos <sup>2</sup> (b2)	-.51	.052	-.785	-9.78	<.001
Konstante (b0)	2468.73	59.48		41.51	<.001

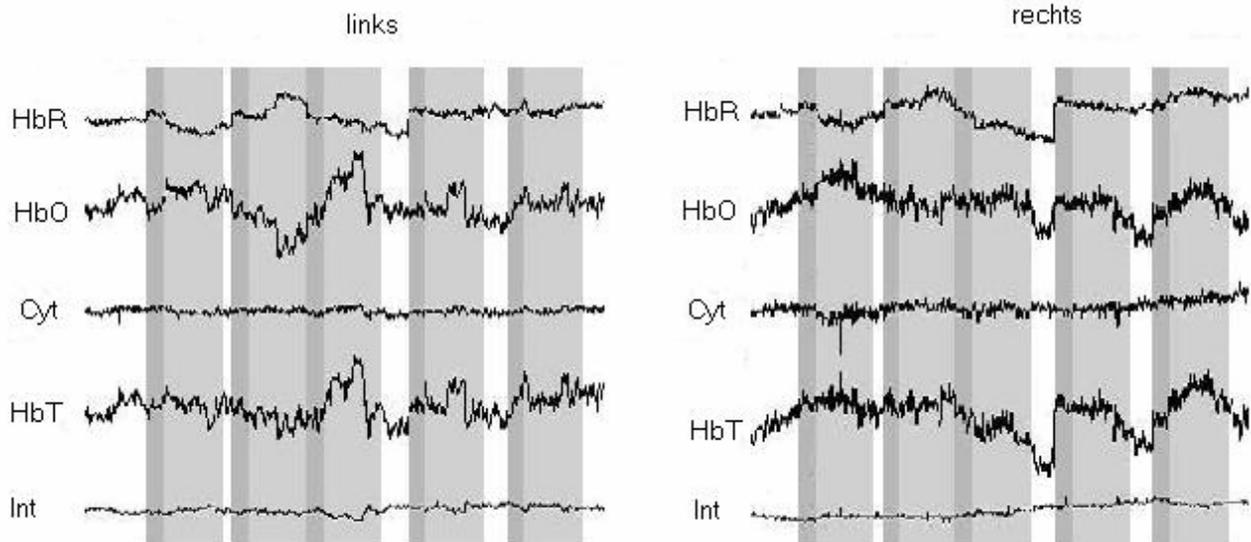
**Tabelle 5-19:** Standardisierte und nicht standardisierte Koeffizienten des Regressionsmodells.

Der hohe Wert an erklärter Varianz verdeutlicht den großen Einfluss des Ambivalenzkonflikts auf die Latenzen im eFC. Stärker als die Gruppenzugehörigkeit war entscheidend wie oft sich eine Versuchsperson stimmungsinkongruent entschied.

## 5.3 Auswertung der NIRS-Daten

### 5.3.1 Deskriptive Darstellung

Es folgt die Besprechung der neurophysiologischen Daten der Spektroskopie. Wie bereits beschrieben wurden in einem ersten Schritt sämtliche Messungen mit gleicher Skalierung auf Papierausdrucken visuell inspiziert. Abbildung 5-6 zeigt einen solchen Ausdruck beispielhaft.



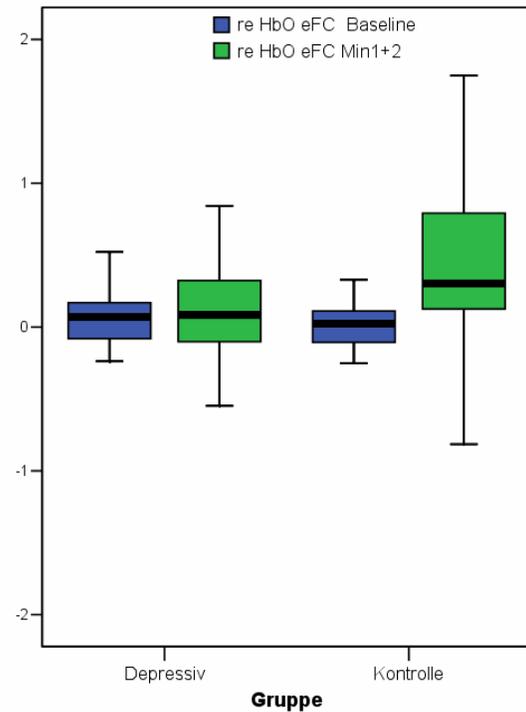
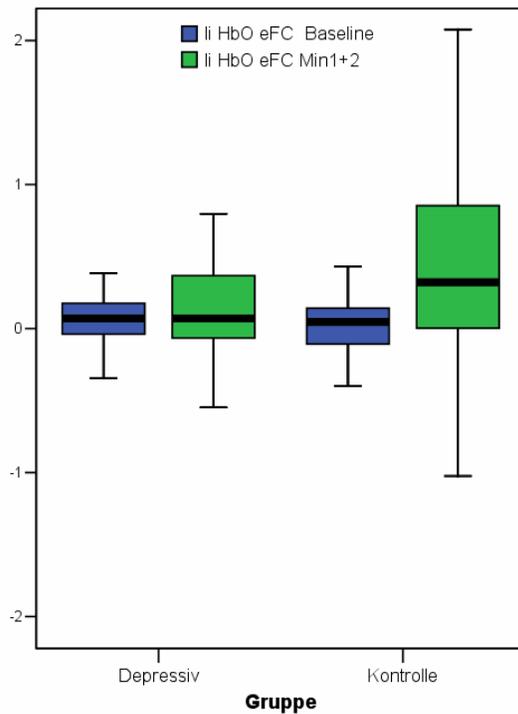
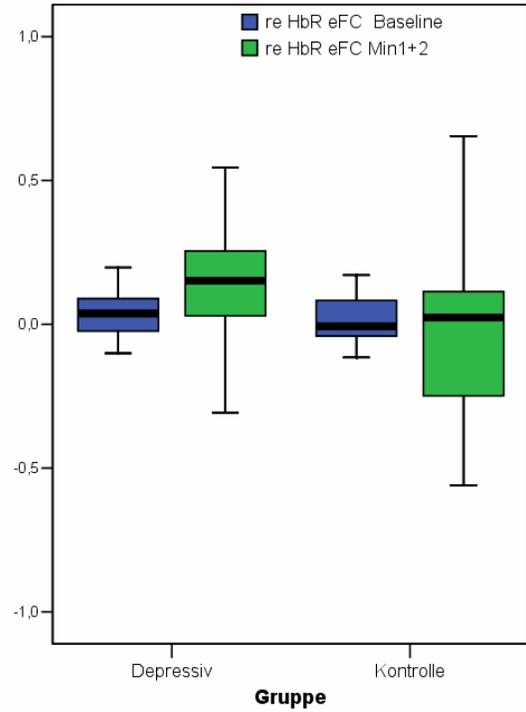
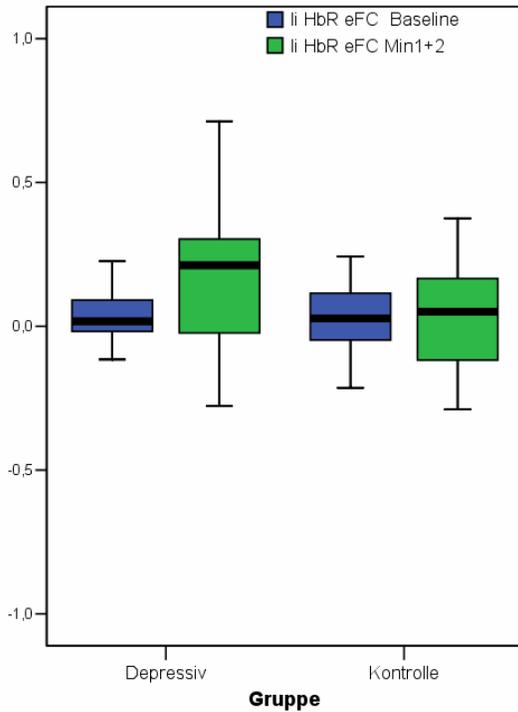
**Abbildung 5-6:** Beispieloptogramm eines Patienten. Dargestellt sind rechter und linker Kanal sowie die einzelnen Chromophoren deoxygeniertes Hämoglobin (HbR), oxygeniertes Hämoglobin (HbO), Oxygenierungszustand der Cytochromoxidase (Cyt). Zusätzlich wurde das Gesamthämoglobin (HbT) aus der Summe von HbR und HbO berechnet, sowie ein Maß für die Gesamtlichtintensität (Int) berechnet. Die beiden ersten Blöcken repräsentieren die Forced Choice Aufgaben. Anschließend daran wurden noch drei weitere Tests gemacht (letzten drei Blöcke), die nicht Teil dieser Arbeit waren. Man sieht die komplementären Veränderungen der Signalintensität in HbR und HbO. Das HbO steigt in der ersten Aufgabe (nFC) als Folge der vermehrten neuronalen Aktivität und des daraus resultierenden ansteigenden regionalen Blutvolumens im untersuchten Kortexareal an, während das HbR aufgrund der vermehrten Oxygenierung abfällt. In der zweiten Aufgabe (eFC) ist das Muster entgegengesetzt: Anstieg im HbR und Abfall im HbO, was einer funktionellen Deaktivierung gleichkommt. Weiterhin fällt auf, dass im rechten Kanal das Signal-Rausch-Verhältnis in dieser Messung schlechter war als im linken.

Tabelle 5-20 stellt die Mittelwerte für Minute 1 und 2 der Aufgaben, ihre Standardabweichungen und Streuung dar. Die Daten für den Oxygenierungszustand der Cytochromoxidase werden im folgenden nicht berichtet und wurden auch hier keiner weiteren Analyse unterzogen, da für dieses Chromophor das Signal-Rausch-Verhältnis schlecht und die Daten sehr artefaktüberlagert waren.

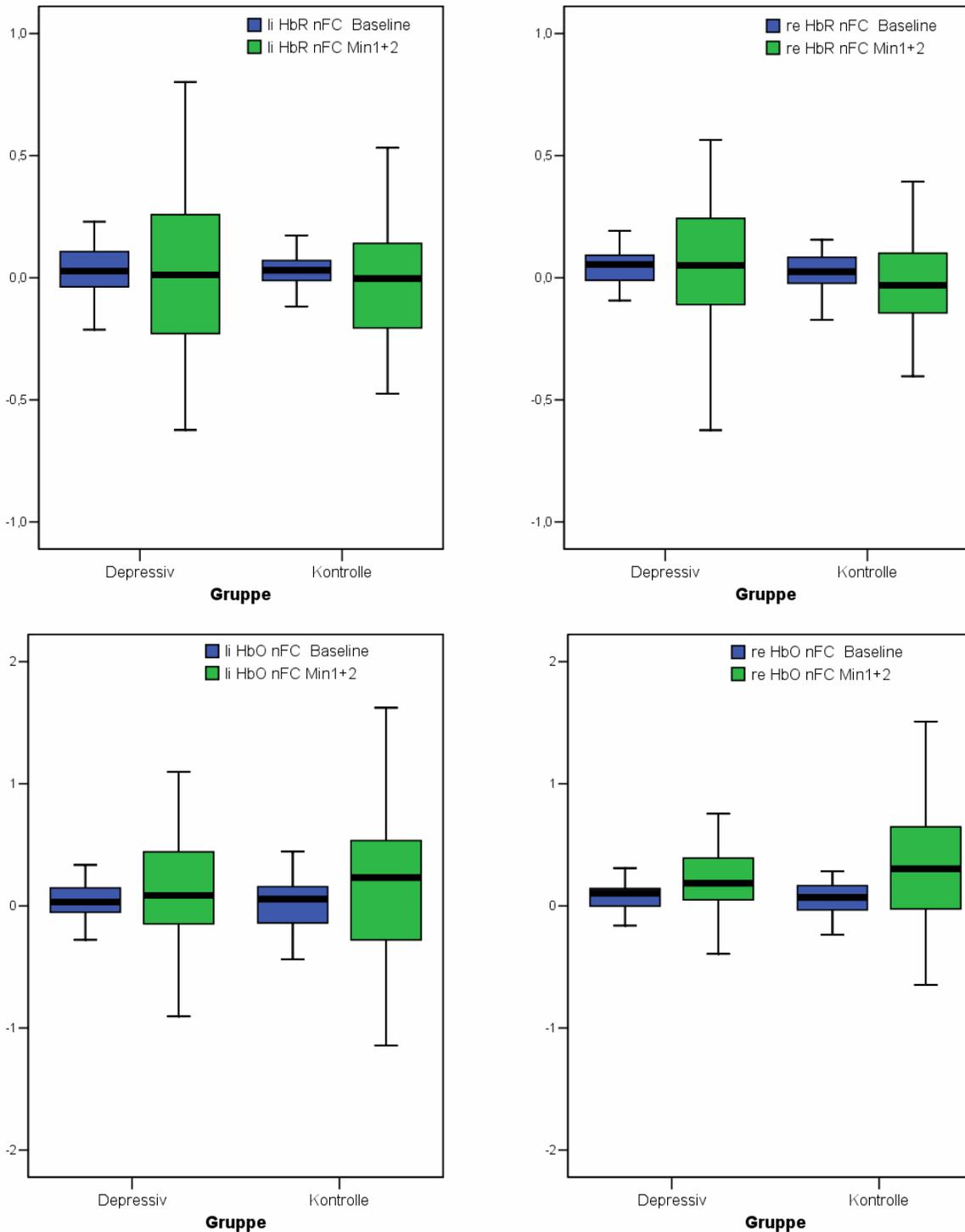
		Mittelwert Baseline	Mittelwert Aufgabe	Std.Abw. Aufgabe	Min. Aufg.	Max. Aufg.	Sig.
rechts HbR eFC	Depressiv	0.023	0.146	0.194	-0.307	0.545	<0.001
	Kontrolle	0.012	0.002	0.322	-0.560	0.654	0.842
links HbR eFC	Depressiv	0.033	0.181	0.267	-0.277	0.851	<0.001
	Kontrolle	0.036	0.023	0.302	-0.713	0.844	0.766
rechts HbR nFC	Depressiv	0.041	0.027	0.413	-1.133	1.124	0.795
	Kontrolle	0.026	0.019	0.269	-0.403	0.775	0.887
links HbR nFC	Depressiv	0.036	0.028	0.360	-0.624	0.802	0.864
	Kontrolle	0.030	-0.022	0.241	-0.474	0.532	0.328
rechts HbO eFC	Depressiv	0.076	0.131	0.367	-0.548	0.843	0.260
	Kontrolle	-0.019	0.480	0.677	-0.814	2.359	<0.001
links HbO eFC	Depressiv	0.071	0.081	0.447	-1.514	0.797	0.878
	Kontrolle	0.009	0.485	0.872	-1.024	2.335	0.004
rechts HbO nFC	Depressiv	0.089	0.202	0.471	-0.896	1.808	0.158
	Kontrolle	0.058	0.309	0.583	-0.647	1.510	0.032
links HbO nFC	Depressiv	0.036	0.081	0.494	-1.047	1.098	0.576
	Kontrolle	0.013	0.168	0.699	-1.144	1.622	0.235

**Tabelle 5-20:** Deskriptive Daten der Chromophorenkonzentrationen getrennt nach Gruppe, Hemisphäre und Aufgabe. Einheit der Werte sind Arbitrary Units (AU). Dargestellt sind auch die Signifikanzniveaus der zum Vergleich von Baseline und Aufgabe durchgeführten zweiseitigen gepaarten t-Tests.

Alle Daten wurden im KS-Test getrennt für Depressive und Kontrollen auf Normalität getestet. Es zeigten sich keine signifikanten Abweichungen von der Normalverteilung. Bereits anhand der Mittelwerte fällt auf, dass die Kontrollen die größten Anstiege der Konzentrationen im HbO beim eFC beidseits, sowie beim nFC rechts zeigten, während die Depressiven vor allem im HbR beim eFC Anstiege zu verzeichnen haben, die einer funktionellen Deraktivierung entsprechen. Tatsächlich ergeben sich in denen zum Vergleich von Baseline und Aufgabe durchgeführten zweiseitigen gepaarten t-Tests hochsignifikante Werte für diese Analysen. Die Abbildung 5-7 und Abbildung 5-8 stellt die Daten für Baseline und Mittelwerte der Aufgaben in Form von Box-und-Whiskers-Plots dar.



**Abbildung 5-7:** Box-und-Whiskers-Plots der Chromophorenkonzentrationen während Baseline und Aufgabe des emotionalen Forced Choice. Die Box gibt den Bereich zwischen der 25. und 75. Perzentile an, die Whiskers den Bereich zwischen der 5. und 95. Perzentile, der schwarze Strich den Mittelwert. Die Einheit der Konzentrationen sind Arbitrary Units.



**Abbildung 5-8:** Box-und-Whiskers-Plots der Chromophorenkonzentrationen während Baseline und Aufgabe des neutralen Forced Choice. Die Box gibt den Bereich zwischen der 25. und 75. Perzentile an, die Whiskers den Bereich zwischen der 5. und 95. Perzentile, der schwarze Strich den Mittelwert. Die Einheit der Konzentrationen sind Arbitrary Units.

Die signifikanten Konzentrationsanstiege werden so trotz relativ großer Überlappungsbereiche und Streuung augenfällig. Es gibt in beiden Gruppen während beider Aufgaben Muster von Aktivierung und Deaktivierung.

### 5.3.2 Korrelationsanalysen

Die mittleren Konzentrationen für HbR und HbO wurden getrennt nach Aufgabe und Seite miteinander korreliert, um zu untersuchen, wie konsistent die Reaktionsmuster der Versuchspersonen waren und ob sich die beiden Hemisphären in gleicher Weise aktivieren ließen. Hierbei zeigte sich, dass durchgehend für alle Aufgaben und Chromophoren die Konzentrationen hoch mit denen der Gegenseite korrelierten, wenn man nach Aufgaben differenzierte (z.B. die Werte für HbR rechts eFC korrelierten mit denen links, etc.). Dies legt nahe, dass große Hemisphärenunterschiede in der Aktivierbarkeit des anterioren Präfrontalkortex nicht bestanden.

Zum Teil korrelierten die Konzentrationen auch innerhalb der Seiten (z.B. die Werte für HbR rechts eFC mit denen rechts im nFC). Entgegen der Erwartung bestand hingegen keine Korrelation zwischen HbR und HbO. Hier waren also offensichtlich Einflüsse wirksam, die ein komplementäres Reaktionsmuster (eine Zunahme im HbO ist begleitet von einer Abnahme im HbR ) verhinderten. Die Depressivität gemessen im BDI-Wert korrelierte nicht signifikant mit den mittleren Chromophorenkonzentrationen. Die ausführlichen Ergebnisse sind in Tabelle 8-1 im Anhang dargestellt.

### 5.3.3 Kovarianzanalyse zur Untersuchung auf globale Gruppenunterschiede

Zur Kontrollen von Reihenfolgeeffekten der randomisierten Präsentationsreihenfolge, und zur Korrektur von möglichen Altersunterschieden in der kortikalen Durchblutung, wurde eine zweifaktorielle Kovarianzanalyse mit Messwiederholung gerechnet. Abhängige Variablen waren die mittleren Chromophorenkonzentrationen im eFC und nFC rechts und links (Innersubjektffaktoren Aufgabe und Seite), und unabhängige Variablen waren Gruppenzugehörigkeit und Reihenfolge der Präsentation. Kovariate war das zentrierte Alter der Versuchspersonen. Dieser Ansatz ermöglicht mit größerer Wahrscheinlichkeit die Detektion von Gruppenunterschieden, da geringere Unterschiede, die durchgängig in beiden Aufgaben und Hemisphären vorhanden sind, zu signifikanten Zwischensubjekteffekten führen können.

Aufgabenspezifische Unterschiede zwischen Depressiven und Kontrollen zeigen sich hierbei in der Interaktion „Aufgabe\*Gruppe“, werden aber mit geringerer Sensitivität abgebildet, als wenn man zwei für die eFC und nFC zwei Varianzanalysen getrennt berechnet. Ausserdem werden in diesem Ansatz das Verhältnis zu den Konzentrationen der Baselines außer acht gelassen. Diese waren zwar zu Beginn durch einen Reset auf Null gesetzt worden, unterlagen aber dennoch teilweise einem gewissen Drift. In einer anderen Art der Analyse wird weiter unten das Verhalten der Chromophorenkonzentrationen in Verhältnis zur Baseline gesetzt. Der Fokus der Varianzanalyse hier lag in der größtmöglichen Sensitivität für globale Gruppenunterschiede.

Im Ergebnis zeigten sich für die Zwischensubjektfaktoren folgende Resultate:

- „Gruppe“ zeigte sowohl für HbO als auch für HbR signifikante Effekte: die Depressiven zeigten im HbO für beide Aufgaben und Hemisphären gemeinsam betrachtet niedrigere Werte, während sie im HbR deutlich größere (positive) Werte aufwiesen, was im Fall des HbR einer Deaktivierung des Präfrontalkortex entspricht. Es konnte also ein globaler Unterschied im Durchblutungsverhalten des untersuchten anterioren Präfrontalkortex während neutraler und emotionaler Entscheidungsaufgaben gezeigt werden. Dieser wird in weiteren Analysen nach Aufgabentyp und Seite differenziert.
- Die Kovariate „Alter“ und der Faktor „Reihenfolge“ zeigten keine in den Zwischensubjekteffekten keine signifikanten Ergebnisse.
- Die Interaktion „Gruppe\*Reihenfolge“ zeigte keinen signifikanten Effekt.

Quelle		Quadratsumme vom Typ III	df	Mittel der Quadrate	F	Sig.
Konstante	HbO	12.516	1	12.516	18.792	0.000
	HbR	0.892	1	0.892	5.189	0.027
Alter	HbO	1.333	1	1.333	2.002	0.163
	HbR	0.277	1	0.277	1.612	0.210
Gruppe	HbO	3.111	1	3.111	4.670	0.035
	HbR	0.876	1	0.876	5.095	0.028
Reihenfolge	HbO	0.639	1	0.639	0.959	0.332
	HbR	0.024	1	0.024	0.138	0.712
Gruppe*Reihenfolge	HbO	0.003	1	0.003	0.004	0.951
	HbR	0.367	1	0.367	2.136	0.150
Fehler	HbO	35.966	54	0.666		
	HbR	9.284	54	0.172		

**Tabelle 5-21:** Ergebnisse der Zwischensubjekteffekte der zweifaktoriellen Kovarianzanalyse der NIRS-Daten.

In den Innersubjekteffekten werden in Tabelle 5-22 nur die signifikanten Faktoren und Interaktionen besprochen. Die nicht signifikanten Interaktionen des gesättigten Modells werden in Tabelle 8-2 Anhang dargestellt.

Quelle		Quadratsumme vom Typ III	df	Mittel der Quadrate	F	Sig.
Aufgabe	HbO	0.442	1	0.442	1.050	0.310
	HbR	0.293	1	0.293	4.504	0.038
Aufgabe * Alter	HbO	0.141	1	0.141	0.335	0.565
	HbR	0.225	1	0.225	3.467	0.068
Aufgabe * Reihenfolge	HbO	1.932	1	1.932	4.590	0.037
	HbR	0.263	1	0.263	4.051	0.049
Aufgabe * Gruppe * Reihenfolge	HbO	0.390	1	0.390	0.927	0.340
	HbR	0.283	1	0.283	4.350	0.042
Fehler(Aufgabe)	HbO	22.733	54	0.421		
	HbR	3.508	54	0.065		
Aufgabe * Seite	HbO	0.216	1	0.216	5.812	0.019
	HbR	0.037	1	0.037	2.336	0.132
Aufgabe * Seite * Alter	HbO	0.148	1	0.148	3.988	0.051
	HbR	0.004	1	0.004	0.264	0.610
Fehler(Aufgabe*Seite)	HbO	2.004	54	0.037		
	HbR	0.852	54	0.016		

**Tabelle 5-22:** Ergebnisse der Innersubjekteffekte der zweifaktoriellen Kovarianzanalyse der NIRS-Daten. Dargestellt sind lediglich die signifikanten Ergebnisse des gesättigten Modells. Die ausführlichen Ergebnisse finden sich im Anhang .

- „Aufgabe“ zeigte im HbR einen signifikanten Effekt, da für beide Gruppe und Hemisphären gemeinsam betrachtet, die Werte im eFC im positiven Bereich waren, während sie beim nFC nahe Null lagen. Dieser Effekt kam zustande, da die Depressiven während des eFC deutlich im HbR deaktivierte. Die Kontrollen hingegen zeigten weder im eFC noch nFC eine Aktivierung oder Deaktivierung, sodass als Nettoeffekt der eFC im HbR positivere Werte verzeichnete.
- „Aufgabe\*Alter“ zeigte im HbR einen grenzwertig signifikanten Trend, da die Durchblutungsreaktion im nFC etwas vom Alter abhängig war, während dies im eFC nicht zu beobachten war. Dies zeigt sich am größeren Wert des Regressionskoeffizienten in den Parameterschätzern (nFC=  $-0.005$ ; eFC =  $0.000$ ).
- „Aufgabe\*Reihenfolge“ (HbO und HbR) zeigt einen signifikanten Effekt. Die Aufgabe, die als erste präsentiert wurde führte im HbO zu größeren Konzentrationsanstiegen. Dies war auch im HbR der Fall. Allerdings waren die Konzentrationen hier positiv, was eine funktionelle Deaktivierung signalisiert. Die Deaktivierung war demnach schwächer, wenn der eFC an erster Stelle präsentiert wurde.
- „Aufgabe\*Gruppe\*Reihenfolge“ (nur HbR) zeigte im HbR einen signifikanten Effekt, da die Depressive im eFC durchgängig deaktivierte, während Kontrollen bei der Reihenfolge eFC-nFC eine leichte Aktivierung und bei der Reihenfolge nFC-eFC eine leichte Deaktivierung zeigten, was in der Summe einer Nonresponse gleichkam (siehe Tabelle 5-20).
- „Aufgabe\*Seite“ war im HbO signifikant, da der nFC zu deutlich stärkeren Reaktionen rechts als links führte, während beim eFC die Aktivierung auf beiden Seiten gleich war (für beide Gruppen gemeinsam betrachtet).
- „Aufgabe\*Seite\*Alter“ zeigte im HbO schließlich einen signifikanten Effekt, da der Einfluss des Alters links beim eFC deutlich größer war als rechts und während des nFC, was sich an dem deutlich größeren Regressionskoeffizienten B zeigte (links =  $-0.012$  vs. rechts =  $-0.006$  im eFC, links =  $-0.006$  vs. rechts =  $-0.001$  im nFC). Ältere Versuchspersonen zeigten hier eine verminderte Durchblutung gegenüber jüngeren Personen.

Als Fazit lässt sich festhalten, dass in varianzanalytischer Auswertung insgesamt deutliche Unterschiede in der Durchblutung des anterioren Präfrontalkortex zwischen Depressiven und Kontrollen bestanden, die eine funktionelle Aktivierung dieses Areals bei den Kontrollen und eine funktionelle Deaktivierung bei den Depressiven nahe legen. Als weiteren Befund lässt sich eine Habituation der Durchblutungsantwort nachweisen, die in den höheren Konzentrationen der ersten Aufgabe abgebildet wird. Aufgabenspezifische Unterschiede zwischen den Gruppen konnten in diesem globalen Ansatz nicht gefunden werden. Auch wurden hier nur Unterschiede der Konzentrationen während der Aufgaben untersucht, nicht die Konzentrationsänderungen gegenüber der Baseline. Schwache Alterseinflüsse zeigten sich grenzwertig signifikant im HbR beim nFC und im HbO beim eFC.

#### 5.3.4 ANOVAs zur Differenzierung aufgabenspezifischer Unterschiede

Nachdem in der Kovarianzanalyse des vorangegangenen Kapitels ein globaler Unterschied zwischen Depressiven und Kontrollen gezeigt werden konnte (signifikante Werte in den Zwischensubjekteffekten), wurde hier der Frage nachgegangen, ob dieser Unterschied in beiden Aufgaben und Hemisphären gleichmäßig vorhanden war, oder ob es Unterschiede zwischen rechts und links bzw. emotionalem und neutralem Forced Choice gab.

Aus diesem Grund wurde für beide Hemisphären und Aufgaben, sowie für HbR und HbO getrennt insgesamt 8 univariate, zweifaktorielle Kovarianzanalysen mit abhängiger Variablen Mittelwert der Chromophorenkonzentration, unabhängigen Variablen „Gruppe“, und „Reihenfolge“ und Kovariaten „Alter“ gerechnet.

Im Ergebnis zeigte sich, dass die Gruppenunterschiede der Chromophorenkonzentrationen in der globalen Varianzanalyse lediglich durch Unterschiede im emotionalen Forced Choice bedingt waren, während die Werte in der neutralen Aufgabe nicht signifikant verschieden waren. Tabelle 5-23 zeigt die p-Werte der einzelnen univariaten Kovarianzanalysen.

Chromophor	Aufgabe	Seite	Sig.
HbR	eFC	rechts	0.028
		links	0.017
	nFC	rechts	0.797
		links	0.168
HbO	eFC	rechts	0.038
		links	0.030
	nFC	rechts	0.381
		links	0.472

**Tabelle 5-23:** p-Werte der univariaten Kovarianzanalysen getrennt für Aufgabe, Seite und Chromophor für den Zwischensubjektfaktor „Gruppe“.

Der Faktor „Reihenfolge“ war im nFC bilateral (nur HbO,  $p = 0.057$  bzw.  $p = 0.024$ ), im eFC nur rechts (nur HbR,  $p = 0.052$ ) signifikant bzw. grenzwertig signifikant. Für das Alter ergaben sich keine signifikanten Zwischensubjekteffekte. Die Interaktion „Gruppe\*Reihenfolge“ zeigte im eFC bilateral einen signifikanten Effekt (nur im HbR,  $p = 0.005$  rechts bzw.  $p = 0.007$  links). Die Kontrollen aktivierten in dieser Aufgabe deutlich, wenn sie zuerst präsentiert wurde. Wurde sie hingegen an zweiter Stelle präsentiert, zeigten die Kontrollen ein nicht responsives Reaktionsmuster. Die Depressiven hingegen zeigten ein deaktivierendes Reaktionsmuster unabhängig von der Präsentationsreihenfolge des eFC. Die ausführlichen Tafeln der Kovarianzanalyse finden sich im Anhang (siehe Tabelle 8-3 und Tabelle 8-4).

### 5.3.5 Varianzanalyse unter Berücksichtigung der Baseline

In dem bisher verfolgten varianzanalytischen Ansatz lag der Fokus im Vergleich der Chromophorenkonzentrationen während der Aufgabe. Dabei wurde zum einen zugrunde gelegt, dass das Ausgangsniveau (= Baseline) der Versuchspersonen in etwa gleich war. Dies wurde durch das Durchführen eines Resets zu Beginn der Baseline verwirklicht. Dennoch unterlagen Werte während der 48 Sekunden vor der Aufgabe zum Teil einem Drift. Zum anderen ist eine notwendige Voraussetzung für diese Art des Vergleiches, dass gleiche starke Anstiege der kortikalen Durchblutung auch zu gleich starken Ausschlägen in den mittels NIRS gemessenen Konzentrationen führen. Dies ist aber nur bedingt der Fall. In Messungen, bei denen die Gesamtlichtintensität gering ist, führt ein Anstieg der Durchblutung zu kleineren gemessenen Konzentrationsanstiegen als bei Messungen, in

denen die Leuchtintensität hoch ist. Um dieses Problem zu umgehen wurden im folgenden zwei einfaktorielle Varianzanalysen mit Messwiederholung unter Berücksichtigung der Baselinewerte getrennt für eFC und nFC gerechnet. Zunächst wurde noch die Kovariate „Alter“ dem Modell hinzugefügt. Sie zeigte allerdings in keiner der Analysen signifikanten Effekte und wurde daher im weiteren vernachlässigt. Abhängige Variablen mit Messwiederholung waren die mittleren Konzentrationen während der Baseline und während der Aufgabe (Innersubjektfaktor „Zeit“) sowohl rechts als auch links (Innersubjektfaktor „Seite“) und unabhängige Variablen war die Gruppenzugehörigkeit.

Quelle		eFC	nFC
Zeit	HbO	0.000	0.036
	HbR	0.019	0.446
Zeit * Gruppe	HbO	0.002	0.283
	HbR	0.003	0.456
Zeit * Reihenfolge	HbO	0.389	0.037
	HbR	0.115	0.415
Zeit * Gruppe * Reihenfolge	HbO	0.353	0.490
	HbR	0.032	0.517
Seite	HbO	0.602	0.036
	HbR	0.514	0.718

**Tabelle 5-24** zeigt die Ergebnisse der Innersubjekteffekte. Abgebildet sind nur die Signifikanzniveaus ( $p$ ). Die ausführlichen Tabellen befinden sich im Anhang (siehe Tabelle 8-5 und Tabelle 8-6).

- „Zeit“: die signifikanten Ergebnisse für eFC (HbO und HbR) und nFC (nur HbO) zeigen, dass die Aufgaben im Vergleich zur Baseline insgesamt zu signifikanten Konzentrationsänderung des untersuchten Kortexareals geführt haben, wenn man Depressive und Kontrollen gemeinsam betrachtet.
- „Zeit\*Gruppe“: die signifikante Interaktion im eFC zeigt an, dass Depressive nicht in gleichem Maß von der Baseline zur Aufgabe in ihren Chromophorenkonzentrationen anstiegen. Sie zeigten vielmehr im HbO ein Muster von Nonresponse, während der Unterschied im HbR daher herrührt, dass die Depressiven im eFC eine signifikante Deaktivierung zeigten. Im nFC gibt es ebenso Gruppenunterschiede, die sich in den Unterschiedlichen mittleren Konzentrationen während Baseline und Aufgabe zeigen, sie erreichen in der Varianzanalyse jedoch nicht Signifikanzniveau. Anders also als der

einfache gepaarte t-Test, der dafür sprach, dass nur die Kontrollen im nFC aktivierten, lässt sich diese Aussage auf Basis dieser Analyse nicht treffen. Allerdings wurden hier wieder beide Seiten Hemisphären gemeinsam betrachtet, so dass kleinere Konzentrationsanstiege genügten, um Signifikanzniveau zu erreichen.

- „Zeit\*Reihenfolge“: im eFC zeigten sich keine signifikanten Effekte, während im nFC für das HbO ein Reihenfolgeeffekt nachzuweisen war. Hier war eine deutliche Aktivierung vorhanden, wenn der nFC zuerst präsentiert wurde, während diese deutlich schwächer war, wenn er an zweiter Stelle stand.
- „Zeit\*Gruppe\*Reihenfolge“: hier zeigte sich nur im eFC für das HbR ein signifikanter Effekt, da die Kontrollen deutlich aktivierten, wenn der eFC als erster präsentiert wurden. Wurde er an zweiter Stelle präsentiert, zeigten sie keine deutliche Aktivierung mehr sondern eher eine Deaktivierung. Die Depressiven hingegen zeigte unabhängig von der Reihenfolge ein Muster der Deaktivierung im eFC.

In den Zwischensubjekteffekten fanden sich folgende Effekte:

Quelle		eFC	nFC
Konstante	HbO	<0.001	0.002
	HbR	<0.001	0.362
Gruppe	HbO	0.051	0.503
	HbR	0.005	0.430
Reihenfolge	HbO	0.464	0.037
	HbR	0.063	0.459
Gruppe*Reihenfolge	HbO	0.310	0.688
	HbR	0.002	0.698

**Tabelle 5-25:** Ergebnisse der Zwischensubjekteffekte der zweifaktoriellen Varianzanalyse mit Messwiederholung unter Berücksichtigung der Baseline. Dargestellt sind nur die Signifikanzniveaus (p-Werte). Die ausführlichen Tabellen befinden sich im Anhang (siehe Tabelle 8-7).

In den Zwischensubjekteffekten erkennt man wiederum, dass nur im eFC die Unterschiede zwischen Depressiven und Kontrollen zu signifikanten Ergebnissen geführt haben, während dies im nFC nicht der Fall war. Im nFC hingegen waren die Reihenfolgeeffekte (im HbO) deutlich stärker ausgeprägt, sodass unabhängig von der Gruppenzugehörigkeit Versuchspersonen mit der Reihenfolge nFC-eFC höhere HbO-Konzentrationen aufwiesen

als Versuchspersonen mit der Reihenfolge eFC-nFC. Dies war auch schon in den Innersubjekteffekten sichtbar geworden.

Die signifikante Interaktion „Gruppe\*Reihenfolge“ im eFC (HbR) kam zustande, da die Kontrollen mit der Reihenfolge eFC-nFC deutlich aktivierten, während Kontrollen mit der Reihenfolge nFC-eFC (sowie die Depressiven) nicht repondierten. Dieser Befund war auch so in der Kovarianzanalyse ohne Berücksichtigung der Baseline auffällig geworden.

### 5.3.6 Untersuchung zur Dynamik der Durchblutungsreaktion

Um zu prüfen, ob die Dynamik der Durchblutungsantwort zwischen Depressiven und Kontrollen verschieden ist, d.h. ob der Anstieg der Durchblutung bei den Depressiven verzögert einsetzte, wurden für Chromophor, Seite und Aufgabe getrennt Varianzanalysen mit Messwiederholung gerechnet. Abhängige Variablen waren dabei die mittleren Chromophorenkonzentrationen während Minute 1, Minute 2 der Aufgaben und der ersten Minute der Postaktivierung (= Innersubjektfaktor „Minute“). Als Zwischensubjektfaktor wurde „Gruppe“ und „Alter“ den Modellen hinzugefügt. Die Analysen wurden nur für die Versuchspersonen durchgeführt, die ein aktivierendes Reaktionsmuster zeigten, um Konfundierungen durch Nonresponder und Deaktivierer auszuschließen.

Im Ergebnis bestand für beide Chromophoren, beide Aufgaben und beide Hemisphären ein signifikanter Minuteneffekt, der anzeigte, dass Minute 1 und 2 und die erste Minute der Postaktivierung verschieden hohe Konzentrationen aufwiesen. Dabei zeigte sich, dass der Wert in der 2. Minute stets am größten war, während er in der 1. Minute der Aufgabe und der Postaktivierung nicht verschieden imponierte. Die Interaktion „Minute\*Gruppe“ war für keine der Analysen signifikant. Dies bedeutet, dass das dynamische Verhalten der Durchblutungsreaktion für Depressive nicht signifikant von Kontrollen verschieden war. Die Tests der Zwischensubjektfaktoren waren in dieser Art der Auswertung mit einer Ausnahme nicht signifikant. Für HbR links im eFC erreichten die Zwischensubjektfaktoren „Alter“ und „Gruppe“ Signifikanzniveau, da depressive und ältere Versuchspersonen deutlich niedrigere Konzentrationen aufwiesen. Die Tabellen der Varianzanalysen sind im Anhang dargestellt (siehe Tabelle 8-8 und Tabelle 8-9)

Durch Hinzunahme der ersten Minute der Postaktivierung und Analyse in einem Design mit Messwiederholung sind einige der Gruppenunterschiede zwischen Depressiven und Kontrollen im Vergleich zu den univariaten Kovarianzanalysen nicht mehr signifikant. Dies

liegt an der unterschiedlichen Berechnung der Quadratesummen (Innersubjekt vs. Zwischensubjekt) sowie an der Hinzunahme einer weiteren unabhängigen Variablen (Postaktivierung). Die ausführlichen Ergebnisse der Zwischensubjekteffekte dieser Analyse befinden sich im Anhang in Tabelle 8-10.

#### **5.4 Korrelation von neuropsychologischen und neuropsychologischen Daten**

Es stellte sich die Frage, ob zwischen der Testleistung im eFC und nFC (Reaktionszeiten, Fehler, Differenz negativer-positiver Bewertungen) und der Durchblutungsreaktion ein irgendwie gearteter Zusammenhang bestand, zum Beispiel in der Form, dass Versuchspersonen mit größerem Durchblutungsanstieg eine bessere Performance in nFC zeigten. Beim Vorliegen eines solchen Zusammenhangs ließe sich jedoch nicht sagen, ob eine größerer Durchblutungsanstieg eine bessere Performance zur Folge hat oder umgekehrt. Eine Untersuchung mittels Regressionsanalyse, bei der abhängige und unabhängige Variable klar definiert sein müssen, schliesst sich somit aus.

Hier wurde daher eine Partialkorrelation der interessierenden Variablen gerechnet, da für diese Analyse eine solche Zuordnung nicht getroffen werden muss. Weil der signifikante Einfluss des Alter sowohl auf Durchblutung als auch auf die Reaktionszeiten bereits deutlich gemacht wurde, fungierte Alter in der Partialkorrelation als Kontrollvariable, d.h. Alterseinflüsse (Korrelationen mit der Variable Alter) wurden vor der eigentlichen Korrelationsanalyse bereinigt. Kontrollgruppe und Depressive wurden getrennt von einander ausgewertet, um keine Konfundierung durch den vorhandenen Gruppeneffekt zu erzielen. Nicht-lineare Korrelationen, die ebenfalls untersucht wurden zeigten keine signifikanten Ergebnisse.

Für den nFC wurde die die Durchblutung während Minute 1 und 2 getrennt für Seite und Chromophor (HbR und HbO) mit der Gesamtlatenz und der Gesamtanzahl aller Items korreliert. Die Anzahl der fehlerhaften Items ließ sich wegen Verletzung der Normalverteilung nicht in die Korrelation aufnehmen. Tabelle 5-26 und Tabelle 5-27 zeigen die Ergebnisse der Analyse.

	HbR re eFC	HbO re eFC	HbR li eFC	HbO li eFC
Gesamtlatenz nFC	0,1101	-0,1371	0,1387	-0,0517
	p= 0,542	p= 0,447	p= 0,442	p= 0,775
Gesamtanzahl nFC	-0,0275	0,1594	-0,1398	0,0169
	p= 0,879	p= 0,375	p= 0,438	p= 0,925

**Tabelle 5-26:** Partielle Korrelation von neuropsychologischen und neurophysiologischen Daten der depressiven Patienten im nFC, kontrolliert für Alter.

	HbR re nFC	HbO re nFC	HbR li nFC	HbO li nFC
Gesamtlatenz nFC	0,2593	0,3782	0,0378	0,3598
	p= 0,211	p= 0,062	p= 0,858	p= 0,077
Gesamtanzahl nFC	-0,0891	-0,3758	0,0391	-0,3956
	p= 0,672	p= 0,064	p= 0,853	p= 0,050

**Tabelle 5-27:** Partielle Korrelation von neuropsychologischen und neurophysiologischen Daten der Kontrollen im nFC, kontrolliert für Alter.

Bei den Depressiven ergeben sich keine signifikanten Korrelationen. Bei den Kontrollpersonen hingegen fällt auf, dass mit zunehmender Gesamtanzahl an Items im nFC die Durchblutung abnimmt (signifikant für HbO links, Trend für HbO rechts). Bei den Latenzen ergibt sich ein Trend, der anzeigt, dass je langsamer eine Kontrollperson war, desto größer war ihr Durchblutungsanstieg während des nFC. Gemeinsam deutet dies darauf hin, dass nicht diejenigen Versuchspersonen höhere Durchblutungsreaktionen, die schneller und besser waren, sondern eher diejenigen, denen die Aufgabe offensichtlich schwerer gefallen ist.

Für den eFC wurde ebenfalls der Zusammenhang zwischen Latenzen und Durchblutung untersucht. In dieser Aufgabe gab es keine richtigen oder falschen Antworten, sodass sich in der Hinsicht keine Korrelation zwischen Performance und Durchblutung darstellen lässt. Es wurde aber die Differenz zwischen negativen-positiven Selbstbewertungen als Faktor in die Korrelationsanalyse aufgenommen. Tabelle 5-28 und Tabelle 5-29 zeigen die Ergebnisse.

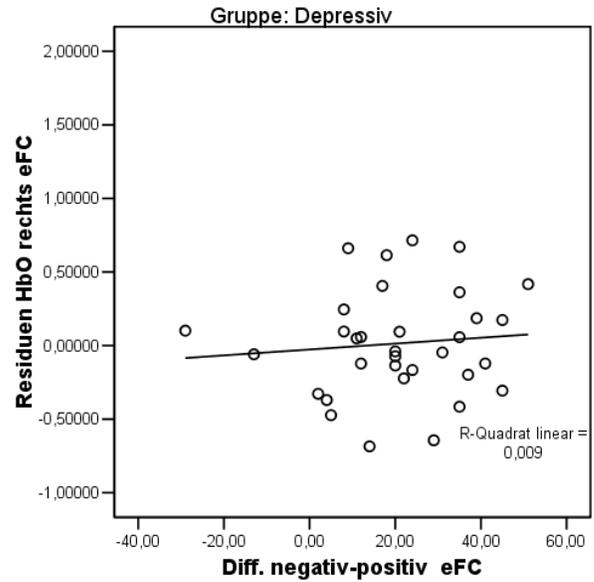
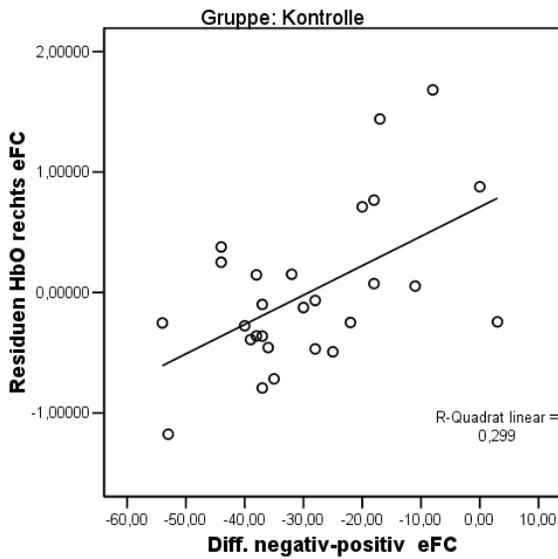
	HbR re eFC	HbO re eFC	HbR li eFC	HbO li eFC
Ges. Latenzen eFC	0,033	0,083	0,132	-0,141
	p = 0,856	p = 0,652	p = 0,471	p = 0,442
Diff. neg-pos eFC	0,052	0,098	-0,223	0,138
	p = 0,780	p = 0,593	p = 0,220	p = 0,452

**Tabelle 5-28:** Partielle Korrelation von neuropsychologischen und neurophysiologischen Daten der Depressiven im nFC, kontrolliert für Alter.

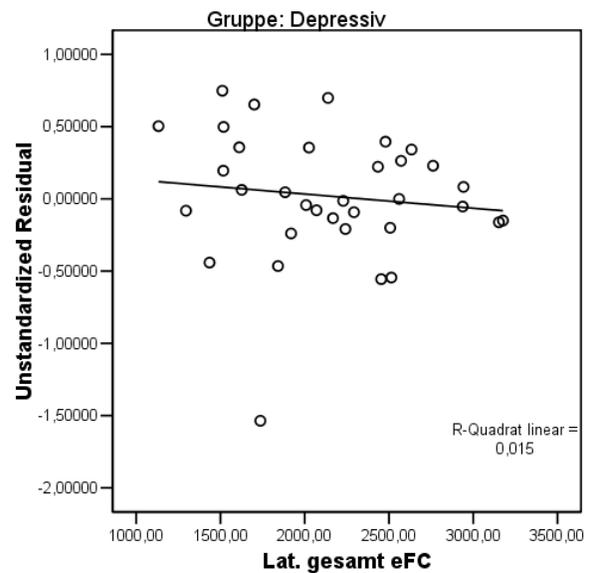
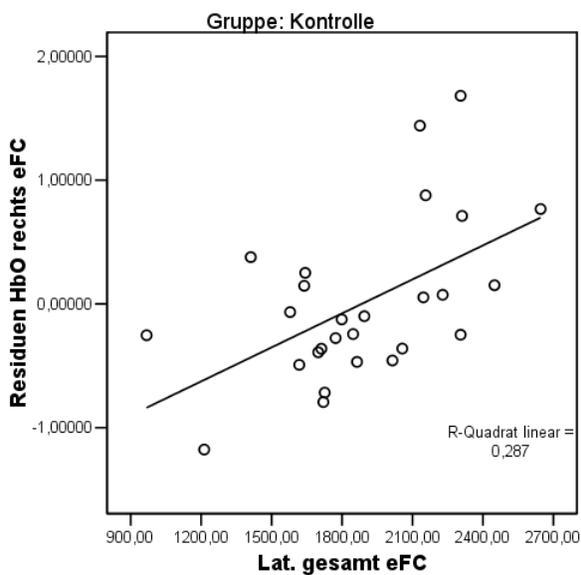
	HbR re eFC	HbO re eFC	HbR li eFC	HbO li eFC
Ges. Latenzen eFC	0,036	0,556	-0,166	0,501
	p= 0,860	p= 0,003	p= 0,419	p= 0,009
Diff. neg-pos eFC	0,271	0,547	-0,077	0,499
	p= 0,180	p= 0,004	p= 0,708	p= 0,009

**Tabelle 5-29:** Partielle Korrelation von neuropsychologischen und neurophysiologischen Daten der Kontrollen im eFC, kontrolliert für Alter.

Wiederum zeigen sich für die Gruppe der Depressiven keine signifikanten Korrelationen. Bei den Kontrollpersonen ergibt sich hingegen eine sehr interessante höchst signifikante Korrelation zwischen der Durchblutungsantwort einerseits und den Latenzen und Differenz negativ-positiver Selbstbewertungen andererseits. Dabei ist es so, dass je länger eine Kontrollperson für die Antwort benötigte und je mehr negative Selbstbewertungen sie sich gab, desto größer war der Anstieg der Durchblutung im anterioren Präfrontalkortex, gemessen im HbO. Es waren also nicht die schnellen Personen, die sich fast ausschließlich positiv einschätzten, die die stärkste Aktivierung des aPFC zeigten, sondern diejenigen, die länger reflektierten und (wahrscheinlich ehrlicherweise) öfters zu einer negativen Einschätzung ihrer aktuellen Stimmungslage gelangten. Abbildung 5-9 und Abbildung 5-10 zeigt diesen Zusammenhang beispielhaft für die Latenzen im eFC.



**Abbildung 5-9:** Korrelation der Differenz negativer-positiver Antworten im emotionalen Forced Choice mit der um die Einflüsse des Alters bereinigten Daten der Durchblutung des anterioren dorsomedialen Präfrontalkortex im HbO rechts.



**Abbildung 5-10:** Korrelation der Gesamtantwortlatenzen im emotionalen Forced Choice mit der um die Einflüsse des Alters bereinigten Daten der Durchblutung des anterioren Präfrontalkortex im HbO rechts.

## 6 Diskussion

### 6.1 Allgemeines

In der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass neurophysiologische Unterschiede in der Funktion des anterioren dorsomedialen Präfrontalkortex bei Patienten mit depressivem Krankheitsbild vorliegen. Es war möglich zu zeigen, dass die untersuchten Areale, welche im wesentlichen Areal 10 nach Brodmann (BA 10) sowie Anteile von BA 9 und BA 46 darstellen, vorrangig in emotional getönten, selbstreferentiellen Entscheidungsaufgaben neurophysiologische Unterschiede zwischen Depressiven und gesunden Normalpersonen aufweisen. Bei neutralen kognitiven Entscheidungsaufgaben hingegen, die vor allem exekutive Funktionen ansprechen, wurden in der vorliegenden Studie hier (im varianzanalytischen Ansatz) keine signifikant unterschiedlichen Reaktionsmuster hervorrufen.

In der emotionalen Aufgabe zeigten sich die Gruppenunterschiede einerseits durch ein starkes Aktivierungssignal im HbO bei den Kontrollen und zum anderen durch ein deutliches Deaktivierungssignal im HbR bei den Depressiven. Ein Einfluss des Grades der Depressivität auf die kortikale Durchblutung konnte nicht gefunden werden, jedoch waren sich gewisse Alterseinflüsse nachweisbar. Diese hatten allerdings keine Auswirkung im Sinne einer globalen kortikalen Minderdurchblutung, sondern zeigten sich nur aufgabenspezifisch vor allem bei der neutralen Forced Choice Aufgabe und nur im HbO. Hier hatten ältere Versuchspersonen im Vergleich zu jüngeren eine signifikant verminderte kortikale Durchblutungsantwort. Auffällig war jedoch, dass bei der neutralen Forced Choice Aufgabe bei den Kontrollen diejenigen Personen den stärksten Durchblutungsanstieg zeigten, die am langsamsten reagierten. Bei der emotionalen Aufgabe zeigten ebenfalls die Kontrollen größere Durchblutungsanstiege, die mehr Zeit zur Entscheidungsfindung benötigten und sich öfter negativ einschätzten.

Ausgehend von gesunden Versuchspersonen wurde bei der emotionalen Forced Choice Aufgabe der anteriorer Präfrontalkortex deutlicher aktiviert als bei der neutralen. So waren die Anstiege der Chromophorenkonzentration des HbO (im HbR reagierten die Kontrollen nicht) für den eFC deutlich größer. Trotz dieser größeren Nutzung des Präfrontalkortex beim eFC konnten Hemisphärenunterschiede in der neurophysiologischen Antwort nur für den nFC nachgewiesen werden (im HbO). Für diese Aufgabe wurde etwas mehr rechtshemisphärische Aktivierung beobachtet. Dennoch ist festzuhalten, dass sowohl eFC

als auch nFC vornehmlich zu bilateralen Aktivierungen bzw. im Falle der Depressiven zu Deaktivierungen geführt haben, wie an der durchgängig hohen Korrelation von HbO-/HbR-Konzentrationen der einen Seite mit denen der anderen Seite demonstriert werden konnte. Die vermehrte Beanspruchung rechtshemisphärischer Funktionen während des nFC war demnach nur gradueller Art. Die viel diskutierte Valenzhypothese nach Davidson (1999) nach der negative Emotionen vornehmlich rechtshemisphärisch verarbeitet werden, während positive vor allem linkshemisphärisch lokalisiert seien lässt sich durch die Daten dieser Arbeit nicht stützen. Hier hat die Verarbeitung von hauptsächlich positiven selbstreferentiellen Attributen (Kontrollen) sowie die Prozessierung von vor allem negativen Attributen (Depressive) keine signifikanten Hemisphärenunterschiede gezeigt.

Als weiterer Befund konnte ein Habituationseffekt nachgewiesen werden. Für die Höhe der neurophysiologischen Reaktion war es entscheidend, ob die Aufgabe an erster oder zweiter Stelle präsentiert wurde. Stand sie an zweiter Stelle, war der Anstieg der Durchblutung in diesem Fall deutlich geringer. Dieser Effekt war im nFC beim HbO und im eFC beim HbR prononciert. Für die Depressiven gilt hier jedoch einschränkend, da sie beim eFC (im HbR) stets deaktivierten, dass ihre HbR-Konzentrationen im eFC stets größer waren als im nFC, unabhängig an welcher Stelle er präsentiert wurde. In der Dynamik der Durchblutungsreaktion manifestierten sich keine signifikanten Gruppenunterschiede, wenn man nur diejenigen Patienten und Kontrollen miteinander verglich, die eine Aktivierung zeigten.

Einflüsse der Medikation wurden ebenfalls untersucht, werden aber nur an dieser Stelle in Kürze berichtet. Das Patientenkollektiv ließ sich in eine Gruppe mit anticholinerger Medikation und eine Gruppe ohne solche Medikation unterteilen. Sämtliche Gruppenvergleiche auf Basis dieser Unterteilung zeigten keine signifikanten Unterschiede. Sowohl Reaktionszeiten, implizite Lernvorgänge als das Durchblutungsverhalten unterschieden sich nicht. Aus diesem Grund wurde die Variable Medikation nicht in die multivariaten Auswerteverfahren einbezogen.

Zusammenfassend ist zu sagen, dass aufgrund der vorliegenden Daten und Analysen die Hypothese einer verminderten Aktivierbarkeit des anterioren Präfrontalkortex in der Depression gestützt werden konnte, allerdings mit der Einschränkung für emotional getönte Aufgaben zur Selbstattribution.

Die Befindlichkeitsskala nach v. Zerssen, die bisher nur als Papier-und-Bleistift Version vorlag, trennte auch in der als emotionalem Forced Choice vorliegenden Computerversion gut zwischen gesunden Versuchspersonen und depressiven Patienten. Depressive Patienten gaben sich hier signifikant mehr negative und signifikant weniger positive Selbstattributionen als gesunde Kontrollpersonen. Auch korrelierte der Punktwert im Beck'schen Depressionsinventar stark mit der Differenz positiv-negativer Antworten im eFC. Ein direkter Vergleich mit den Originalwerten der Bf-S war nicht möglich, da in der vorliegenden Studie im eFC die Kategorie „weder-noch“ weggelassen wurde, um die Patienten zu einer eindeutigen Antwort zu „zwingen“.

Was die neuropsychologischen Ergebnisse betrifft, war einerseits die generelle Beeinträchtigung depressiver Patienten bei neutralen Entscheidungsaufgaben auffällig, welche die Hypothese einer Beeinträchtigung exekutiver Funktionen stützt. Andererseits ließ sich auch die Hypothese des Ambivalenzkonflikts und seine Auswirkung auf die Antwortlatenzen untermauern. Stimmungsinkongruente Antworten wurden sowohl von Depressiven aber interessanterweise auch von Kontrollen deutlich langsamer gegeben bzw. benötigten mehr Entscheidungszeit als kongruente, was zu einer umgekehrt U-förmigen Beziehung und der Häufigkeit solcher Antworten führte (siehe Abbildung 5-1). In dem Maß wie sich eine Versuchsperson mehr inkongruente Antworten gab, nahm ihre Gesamtantwortlatenz zu. Kontrollen und Depressive zeigten also als Erweiterung der Hypothese gleichermaßen einen Ambivalenzkonflikt. Der Grad der Depressivität zeigte sich im emotionalen Forced Choice ebenfalls in einer umgekehrt U-förmigen Korrelation mit den Latenzen, was dadurch zu erklären ist, dass je weniger depressiv die Patienten waren, um so mehr stimmungsinkongruente Selbstattributionen gaben sie sich, und ebenso bei den Kontrollen: in dem Maß wie sie höhere Werte im BDI aufwiesen, gaben sie sich auch mehr negative Selbstbewertungen. Es waren also keineswegs die depressivsten Patienten im eFC am langsamsten. Was den Einfluss der Depressivität auf den nFC angeht, so konnte hier kein Zusammenhang mit den Antwortlatenzen gefunden werden. Der Grad der Ausbildung trug in dieser Studie nicht zur Aufklärung der Variabilität in den neuropsychologischen Daten bei.

Hingegen konnte für beide Aufgaben ein starker Alterseffekt gefunden werden, der sich insofern auswirkte, dass ältere Versuchspersonen deutlich mehr Zeit für die einzelnen Items benötigten als jüngere. Dieser Effekt war sogar deutlich stärker als der Krankheitseffekt, im nFC mehr als doppelt so stark. Ausserdem war der Alterseinfluss im

nFC deutlich größer als im eFC. Bildungsunterschiede in den beiden Gruppen trugen nicht zur Erklärung der Latenzunterschiede bei.

Implizite Lernvorgänge waren sowohl für den nFC als auch für den eFC nachweisbar. Auch hierauf hatten das Alter und die Zugehörigkeit zu Gruppe der Depressiven einen Einfluss. Ältere Versuchspersonen und depressive Patienten waren weniger in der Lage durch implizite Lernvorgänge im Verlauf der Aufgaben an Reaktions- und Entscheidungsgeschwindigkeit zu zunehmen. Auch hier ließ sich also die eingangs formulierte Hypothese stützen.

## **6.2 Diskussion der neuropsychologischen Befunde**

### 6.2.1 neutrale Forced Choice Aufgabe

Die bei der Bearbeitung des nFC aktivierten neuropsychologischen Funktionen lassen sich in einzelne Elemente unterteilen. Jedes Item musste zunächst visuell wahrgenommen, dann kognitiv verarbeitet werden und anschließend folgte eine motorische Reaktion. Diese Elemente waren ebenso beim eFC vorhanden, wobei hier Unterschiede im Bereich der kognitiven Verarbeitung zu suchen sind. Beim nFC waren die Anforderungen an spezielle exekutive Funktionen des Präfrontalkortex deutlicher ausgeprägt. In dieser Aufgabe wurden insbesondere Funktionen sowohl aus dem Bereich „Planung komplexeren Verhaltens“ wie Umgebungsanalyse, Konzeptentwicklung, Sequenzierung und Handlungsinitiierung als auch aus dem Bereich „Steuerung komplexeren Verhaltens“ wie Koordination, kognitive Flexibilität, Fehlermonitoring bzw. Zielüberwachung beansprucht. Genau genommen handelte es sich beim nFC nicht um eine Entscheidungsaufgabe im Sinne einer Entscheidung sich für oder gegen etwas, sondern darum richtig von falsch abzugrenzen. Die Elemente aus dem Bereich „Planung“ sowie einzelne Teile aus dem Bereich „Steuerung“ waren sicher ebenfalls im eFC involviert, allerdings nicht das Fehlermonitoring bzw. Zielüberwachung, da im eFC die Kategorie „richtig oder falsch“ nicht existiert.

Störungen in den genannten exekutiven Funktionen sind bei depressiven Patienten seit langem bekannt und häufig Gegenstand neuropsychologischer Forschung. Hier soll der Versuch gemacht werden, die wichtigsten Befunde zusammen zu fassen, sofern sie für die Vorliegende Studie von Belang sind.

Die oben genannten Komponenten exekutiver Funktionen aus dem Bereich „Planung“ und „Steuerung“ wurden zahlreichen neuropsychologischen Studien bei depressiven Patienten untersucht. Es konnten wiederholt Defizite in diesen Bereichen registriert werden (Austin et al. 1999; Beblo & Herrmann 2000; Austin et al. 2001; Fossati et al. 2002). Als neuronale Basis der exekutiven Funktionen wird gemeinhin der dorsolaterale Präfrontalkortex, in welchem depressive Patienten neurophysiologische Pathologika aufweisen. Damasio und Mitarbeiter konnten in diesem Zusammenhang wiederholt zeigen, dass Patienten mit teilweise erheblichen Läsionen des OFC/VMPFC aber intaktem DLPFC normale Ergebnisse bei Aufgaben zeigen, die exekutive Funktionen testen, wie zum Beispiel im Wisconsin Card Sorting Test (Bechara et al. 2000).

Die neuropsychologische Beeinträchtigung der Patienten bei der neutralen Forced Choice Aufgabe, könnte Folge einer hypometabolen Dysfunktion im Bereich des DLPFC sein. So ist das Vorliegen eines hypometabolen dorsolateralen Präfrontalkortex einer der konsistentesten Befunde in funktionellen, bildgebenden Studien über Depression (Drevets 2000). Inwieweit die Leistung der Versuchspersonen in der vorliegenden Studie mit den Daten der Durchblutung korrelierte wird bei der Besprechung der neurophysiologischen Ergebnisse diskutiert.

Aufmerksamkeitsdefizite und psychomotorische Verlangsamung sind konzeptuell und experimentell nur schwer von Störungen exekutiver Funktionen zu trennen. Bei fast allen Reaktionszeitaufgaben, also auch in dieser Studie bei den Forced Choice Aufgaben, ist eine Konfundierung durch motorische Anteile und Aufmerksamkeitsunterschiede gegeben. Psychomotorische Beeinträchtigungen depressiver Patienten werden sehr häufig in neuropsychologischen Untersuchungen berichtet, allerdings wird dabei meist der Versuchsaufbau nicht in der Art kontrolliert, dass eine Aussage ausschliesslich über die motorischen Anteile möglich wäre, so auch in der vorliegenden Studie. In einer Arbeit von Deijen und Kollegen, in der die Reaktionszeiten explizit nach den Komponenten Entscheidungszeit und motorische Bewegungszeit methodisch unterteilt wurden, konnten keine Unterschiede zwischen depressiven Patienten und Kontrollpersonen bei der motorischen Ausführung gefunden werden, wohl aber bei der Entscheidungszeit, in welche die kognitive Verarbeitung der Stimuli fällt (Deijen et al. 1993).

In der vorliegenden Studie waren ältere Versuchspersonen gruppenübergreifend sowohl im eFC aber vor allem im nFC in ihren Reaktionszeiten langsamer als jüngere. Zum einen könnte die aus der klinischen Praxis bekannte psychomotorische Retardierung älterer Menschen dafür ursächlich sein, die sich wie oben besprochen aus dem Versuchsaufbau jedoch nicht klären lässt. Zum anderen konnten jedoch auch für exekutive Funktionen Alterungsprozesse nachgewiesen werden. Ältere Versuchspersonen zeigen in vielen Experimenten zur Untersuchung exekutiver Funktionen deutlich schlechtere Leistungen (Mejia et al. 1998; Phillips et al. 2002; De Luca et al. 2003). Die „frontale Alterungshypothese“ postuliert, dass diese Leistungsabnahme eine Folge einer Volumenreduktion frontaler Kortexareale ist. Unterstützung für diese These lässt sich in vielen Studien finden, auch wenn die kortikale Volumenminderung sich nicht ausschließlich auf frontale Areale beschränkt (Greenwood 2000). So konnten Gunning-Dixon und Raz zum Beispiel zeigen, dass die Leistung im Wisconsin Card Sorting Test, einem der am meisten verbreiteten Tests, mit dem Volumen des Präfrontalkortex positiv und mit der Zahl der Läsionen der weißen Substanz negativ korrelierte (Gunning-Dixon & Raz 2003). Ältere Versuchspersonen hatte in dieser Studie ein kleineres Volumen des PFC und eine höhere Anzahl von Läsionen der weißen Substanz. Sowohl diese altersabhängige als auch die durch die depressive Erkrankung bedingte Beeinträchtigung exekutiver Funktionen waren in den Forced Choice Aufgaben der vorliegenden Studie nachweisbar und addierten sich, sodass ältere Depressive die langsamsten Reaktionszeiten aufwiesen.

Dass die Einflüsse des Alters auf die Reaktionszeiten und implizite Lernvorgänge in der vorliegenden Studie im neutralen Forced Choice deutlich größer waren als im emotionalen, spricht für die These einer räumlich distinkten funktionellen Spezialisierung innerhalb des PFC für exekutive Funktionen einerseits und soziale bzw. emotionaler Entscheidungsfähigkeit andererseits. Dieselbe Dissoziation konnten MacPherson und Kollegen in einer Untersuchung ebenfalls nachweisen (MacPherson et al. 2002). Sie verglichen Aufgaben, die vor allem exekutive Funktionen und Arbeitsgedächtnis beanspruchten, mit Aufgaben emotionaler und sozialer Entscheidungsfindung. In Übereinstimmung mit den Befunden der vorliegenden Studie, fanden sie nur bei den exekutiven Funktionen beanspruchenden Aufgaben Leistungseinbußen älterer Versuchspersonen im Sinne verlängerter Antwortlatenzen und reduziertem impliziten Lernen, nicht aber bei den Aufgaben emotionaler Entscheidungsfindung.

Eine mögliche Erklärung der psychomotorischen Verlangsamung älteren Versuchspersonen aber auch der Verschlechterung impliziter Lernvorgänge (die nur für den nFC nachgewiesen werden konnte), ist die altersabhängige Verminderung der Dopaminkonzentration im Striatum. Eine Abnahme der striatalen Dopaminkonzentration bei neurologisch gesunden Menschen in Abhängigkeit des Alters ist ebenso schon seit längerem bekannt wie das dopaminerge Defizit mesolimbischer, mesokortikaler und mesostriataler Projektionen bei depressiven Patienten (Lambert et al. 2000; Haycock et al. 2003). Andererseits konnte der Einfluss des Dopamins auf motorische Aufgaben und Reaktionszeiten gezeigt werden. So verbessert zum Beispiel die Einnahme einer Dosis Levodopa, die akut die Dopaminkonzentration im Striatum erhöht, die Reaktionszeit solcher motorischer Tests (Rieth et al. 2002). Die motorische Verlangsamung von Patienten mit Morbus Parkinson, die bekanntermaßen eine striatale Dopaminverarmung aufweisen, ist unter dem Begriff Akinese ein Kardinalsymptom dieser Erkrankung. Es konnte aber auch wiederholt gezeigt werden, dass Patienten mit M. Parkinson ebenso wie schizophrene Patienten, die mit klassischen D<sub>2</sub>-Rezeptorantagonisten behandelt wurden, nicht aber solche mit neueren atypischen Dopaminrezeptorantagonisten, Beeinträchtigungen in impliziten Lernvorgängen erkennen ließen (Doyon et al. 1997; Stevens et al. 2002). Dies legt den Schluss nahe, dass eine ausreichende dopaminerge Aktivität am D<sub>2</sub> Rezeptor zusätzlich zu Normokinese auch notwendig für intakte implizite Lernvorgänge ist.

Die geringere Beschleunigung der Antwortlatenzen in der 2. Minute der Aufgaben, die im nFC für ältere Versuchspersonen nachgewiesen werden konnte, betraf Depressive in beiden Aufgaben. Implizite Lernvorgänge sind bei beinahe allen neuropsychologischen Experimenten zu beobachten, bei denen sich Aufgaben oder Items wiederholen und die Antwort in Form einer motorischen Aktion gegeben werden muss. Die Störung dieser Lernvorgänge konnte in Studien bei depressiven Patienten gezeigt werden (Sabe et al. 1995). Pascual-Leone und Mitarbeiter konnten darüber hinaus demonstrieren, dass auch implizite Lernvorgänge an eine intakte Funktion des dorsolateralen Präfrontalkortex gebunden sind. Stört man dieses Areal zum Beispiel durch eine kurzzeitige Stimulation mittels repetitiver transkranieller Magnetstimulation, so zeigt sich eine deutliche Beeinträchtigung impliziter Lernvorgänge (Pascual-Leone et al. 1996). Es könnte also auch für diese Beeinträchtigung der Depressiven ein Hypometabolismus im DLPFC ursächlich verantwortlich sein.

Es lassen sich aber auch die beeinträchtigten impliziten Lernleistungen der älteren Versuchspersonen über eine verminderte Funktion des DLPFC erklären. So konnte in einer NIRS-Untersuchung von Kwee und Kollegen gezeigt werden, dass die Aktivierbarkeit dieses Kortexareals deutlich mit zunehmendem Alter abnahm (Kwee & Nakada 2003). Ebenso wie für die Alterungsprozesse der exekutiven Funktionen, lässt sich eine Volumenminderung des PFC als Teil-Ursache der verminderten impliziten Lernleistung hypothetisieren (Greenwood 2000).

Auf Auffälligkeiten im Bereich des Neugedächtnisses bei depressiven Patienten mit Störungen beim Enkodieren, Abruf- und Wiedererkennungslernleistung, geringerem Lernerfolg und höherer Vergessensrate etc. wurde schon in der Einleitung hingewiesen. Gedächtnisfunktionen, die für die Durchführung der Forced Choice Aufgaben relevante waren, sind hauptsächlich Leistungen des Kurzzeit- und Arbeitsgedächtnis sowie Funktionen des visuo-räumlichen Neugedächtnisses. In diesen Teilbereichen konnten für depressive Patienten in einigen Arbeiten Beeinträchtigungen nachgewiesen werden, auch wenn die Datenlage hier heterogen ist (Beblo & Herrmann 2000; Austin et al. 2001). Auch für ältere Personen sind Beeinträchtigungen im Bereich des Arbeitsgedächtnisses beobachtet worden, was zusätzlich als Erklärung der längeren Latenzen im nFC und eFC dienen könnte (De Luca et al. 2003).

Schließlich könnte auch die Motivationslage depressiver Patienten eine Ursache für ihre schlechteren Leistungen in neuropsychologischen Studien darstellen (Beblo & Herrmann 2000; Austin et al. 2001). Es ist vorstellbar, dass es depressiven Patienten an affektiven Fähigkeit mangelt, eine Belohnung für das richtige Ausführen einer Aufgabe als positiv zu erleben. Ihre Motivation, sich bei komplizierten Aufgaben für ein gutes Testergebnis anzustrengen, ist als Konsequenz um so stärker reduziert je depressiver sie sind. Eine Studie von Henriques und Kollegen konnte in diesem Zusammenhang zeigen, dass finanzielle Belohnung für richtiges Antworten, die Leistungen der depressiven Patienten im Gegensatz zu gesunden Kontrollen nicht steigern konnte (Henriques et al. 1994). Zudem ist es vorstellbar, dass das negative Feedback, das depressive Patienten durch ihre schlechteren Leistungen erhalten, aufgrund ihres negativen affektiven Tonus die weitere Performance in diesen Test verschlechtert. Depressive Patienten haben häufig eine kognitive Einengung auf fehlerhaftes und insuffizientes Verhalten im Sinne der Beck'schen dysfunktionalen Realitätswahrnehmung. Es ist vorstellbar, dass dieses negative

Selbstkonzept im Rahmen einer neuropsychologischen Testung, bei Auftreten von Fehlern die Motivation der Patienten schwächt, sich bei den weiteren Items anzustrengen. Das schlechte Abschneiden wurde vom Patienten vor Beginn der Aufgabe schon erwartet und wird im Sinne einer selbsterfüllenden Prophezeiung durch mangelnde Motivation wahr (Elliott et al. 1997). Die Tatsache, dass die Depressiven, die sich im eFC hauptsächlich negativ einschätzten, fast gleich lange Latenzen aufwiesen wie die Gesunden spricht jedoch gegen das Vorliegen eines Motivationsdefizits.

### 6.2.2 emotionale Forced Choice Aufgabe

Die emotionale Forced Choice Aufgabe teilte mit der neutralen Forced Choice Aufgabe einige Komponenten bezüglich der dabei benötigten kognitiven Funktionen. Vor allem waren die Elemente Handlungsinitiierung, Initiative und Fähigkeit zur Aufmerksamkeitsfokussierung aus dem Bereich „Planen“ der exekutiven Funktionen bei beiden Aufgaben gleichermaßen involviert. Tatsächlich waren die Antwortlatenzen der Depressiven im eFC, wenn man die Valenz der Antworten unberücksichtigt lässt und nur die Gesamtlatenzen betrachtet, ebenfalls langsamer als die der Kontrollen. Auch war die Relation zwischen Depressiven und Kontrollen bei beiden Aufgaben exakt gleich. Das heisst, die Latenzen der Depressiven waren zwar im eFC auf höherem Niveau aber ohne überproportionale Verlangsamung. Dass die beide Aufgaben zu exakt gleichen Latenzen führen würden, war allerdings wegen der Unterschiedlichkeit des Aufgabeninhalts auch nicht zu erwarten. Die exakt gleiche Relation zwischen Depressiven und Kontrollen bei eFC und nFC (gleicher Quotient Latenzen eFC/ Latenzen nFC) könnte entweder dafür sprechen, dass von den genannten Komponenten kognitiver und neurophysiologischer Funktionen, die zur Erklärung der Latenzunterschiede zwischen Depressiven und Kontrollen für den nFC angeführt wurden (exekutive Funktionen, psychomotorische Verlangsamung, Motivationslage, Arbeitsgedächtnis, Dopaminhypothese), sich die entscheidenden Elemente auf beide Aufgaben gleich auswirkten. Andererseits ist es aber auch vorstellbar, dass der Einfluss der exekutiven Funktionen zur Bearbeitung des eFC - wie oben beschrieben - kleiner war als beim nFC, jedoch ein spezifisches Defizit bei der emotionalen Selbstattribution bei den Depressiven hinzukam. Schließlich stellte die emotionale Forced Choice die zusätzliche Aufgabe einer wirklichen Entscheidung zwischen zwei Stimuli mit selbstreferentiellen Gehalt. Nach den bereits in der Einleitung

erwähnten Studien zu selbstreferentieller Verarbeitung bei gesunden Versuchspersonen, wurden dabei sehr wahrscheinlich mehr anteriore Anteile des PFC aktiviert als bei der mehr die exekutiven Funktionen ansprechenden neutralen Forced Choice Aufgabe (Frith et al. 1999; Fossati et al. 2003; Gusnard et al. 2001). Dass depressive Patienten spezifische Defizite im Sinne von verlängerten Antwortlatenzen bei emotionalen Entscheidungsaufgaben haben, konnte bereits in früheren Studien gezeigt werden (Murphy et al. 2001). Bei gesunden Versuchspersonen hingegen konnten in einer kürzlich erschienenen Arbeit von Fossati und Kollegen in einem sehr ähnlichen Paradigma (Entscheidung, ob ein Persönlichkeits-beschreibendes Adjektiv zutrifft oder nicht) fast die gleichen Reaktionszeiten wie in der vorliegenden Studie gefunden werden. (1816 ms Mittelwert +/- 478 ms SD (Fossati et al. 2003) versus 1870 ms MW +/- 385 ms SD vorliegende Arbeit).

Der Faktor psychomotorische Verlangsamung, der sich im letzten Teil der Antwortreaktion bemerkbar macht, hat sich höchst wahrscheinlich auf beide Aufgaben gleichermaßen ausgewirkt. Die bereits für den nFC genannten Erklärungen für die Verlangsamung von älteren Versuchspersonen und Depressiven sind daher gleichfalls für den eFC gültig. Ebenfalls sind keine prinzipiell unterschiedlichen Effekte für die Faktoren Motivationslage und Arbeitsgedächtnis zu erwarten. Wie bereits gesagt erscheint es eher unwahrscheinlich, dass die eine mangelnde Motivation zu schnellem und fehlerfreiem Antworten vorgelegen hat, da die Depressiven bei eFC teilweise sehr kurze Antwortlatenzen zeigte, vor allem dann, wenn sie sich häufig negativ einschätzten.

Für die Vorstellung, dass in dem Maß, wie die exekutiven Funktionen beim eFC weniger relevant wurden, die spezifischen Defizite der Depressiven bei der Selbstattribution wirksam wurden, sprechen vor allem die Ergebnisse der Regressionsanalysen, welche die Einflüsse der Gruppenzugehörigkeit und des Alters auf die Ausprägung der Latenzen quantifizierten. So konnte gezeigt werden, dass der Einfluss der Gruppenzugehörigkeit im eFC und nFC fast gleich groß war, der Einfluss des Alters hingegen im eFC deutlich geringer aber immer noch vorhanden war. Geht man weiterhin davon aus, dass vor allem die exekutiven Funktionen aus oben genannten Gründen Alters- und Depressionseinflüssen unterliegen, wohingegen die Fähigkeit der emotionalen Selbstattribution vorrangig durch die Depression beeinträchtigt wird, erfährt diese Hypothese weitere Unterstützung.

Ebenfalls dafür spricht die Tatsache, dass implizite Lernvorgänge im eFC nur bei den Depressiven beeinträchtigt waren aber nicht bei älteren Versuchspersonen. Es wurde bereits angeführt, dass eine physiologische Prozessierung im dorsolateralen Präfrontalkortex für implizite Lernvorgänge vermutlich notwendig ist. Wenn der eFC aber weniger exekutive Funktionen beanspruchte (und damit Leistungen des DLPFC) und mehr anteriore Anteile des PFC ansprach, dann wird verständlich, dass nun nur noch die Depressiven Beeinträchtigungen zeigten, da ihr DLPFC vermutlich weitaus mehr gestört sein dürfte als dies bei älteren Menschen der Fall ist. Die exekutiven Anteile, die zur Bearbeitung des eFC dennoch nötig sind, waren bei den Depressiven vermutlich stärker gestört, daher dieser Befund.

Was den Attributionsstil betrifft, so wurde aus dem Beck'schen Depressionsmodell heraus argumentierend postuliert, dass depressive Patienten ein spezifisches Defizit zeigen, sich entgegen ihrer negativen Grundtendenz für eine positive Selbstbeurteilung zu entscheiden. Die neuropsychologischen Daten konnten diese Hypothese durchaus stützen. So waren die Antwortlatenzen für positive Antworten bei den Depressiven signifikant länger als die für negative Antworten. Patienten, die durchgängig negative Beurteilungen abgaben, waren insgesamt sehr viel schneller, als solche, die sich dem Entscheidungskonflikt eher aussetzten und ihn nicht vermieden. Allerdings war dasselbe Phänomen auch für die Kontrollen nachweisbar, wenn sie sich für eine negative Antwort entschieden. Als Schlussfolgerung daraus ließe sich der Ambivalenzkonflikt nicht zufriedenstellend mit der Beck'schen Theorie der dysfunktionalen Kognitionen erklären, nach derer Depressive dazu neigen, die Umwelt, ihre Zukunft und sich selbst als zu negativ zu betrachten. In dieser Logik gedacht, würde das bedeuten, gesunden Menschen eine Tendenz zu unterstellen, sich selbst als zu positiv zu betrachten oder darzustellen.

Diese Sichtweise ist jedoch nicht so hypothetisch, wenn man bedenkt, dass sich die Versuchspersonen darüber bewusst waren, an einem wissenschaftlichen Experiment teilzunehmen. Sie wussten, dass die Antworten, die sie im eFC gaben, später von den Studienleitern ausgewertet würden. Dies könnte die Kontrollpersonen dazu bewegen haben nicht absolut wahrheitsgemäß, sondern eher im Sinne sozialer Erwünschtheit zu antworten – und zwar tendenziell zu positiv. Es könnte also in gewisser Weise ein Hawthorne-Effekt vorgelegen haben, der ein „zu gutes“ Testergebnis vortäuscht. Den Versuchspersonen war schließlich bei der Rekrutierung gesagt worden, dass sie als

gesunde – nicht depressive Kontrollen – zum Vergleich mit Patienten fungieren würden. Wenn also aus diesem Grund eine experimentell bedingte Tendenz zur Angabe von positiven Selbstattributionen bestand, so ist die starke Verzögerung bei Antworten entgegen dieses Trends verständlich, da diese dann vermehrter Anstrengung bedurften. Gleichzeitig ist die Vorstellung, dass die überwiegend negativen Selbstattributionen der Depressiven Antworten im Sinne sozialer Erwünschtheit waren, nicht einleuchtend. Auch wenn sie im klinischen Alltag nicht ausschließlich dafür verstärkt werden, dass sie über Besserungen ihrer Symptomatik und über positives Befinden berichten, sondern es leider auch teilweise Verstärkung eines klagsamen und symptom-überbetonenden Verhaltens gibt, ist es doch nicht so einfach verständlich, warum depressive Patienten es als sozial bzw. situativ erwünscht ansehen sollten, sich vermehrt schlechte Attributionen zu erteilen.

Zusammengefasst sind die Befunde durchaus vereinbar mit der Hypothese einer negativ verzerrten kognitiven Tendenz als Ursache für den depressiven Ambivalenzkonflikt. Die gleichgearteten Befunde bei Gesunden lassen sich durch andere Variablen erklären und führen infolgedessen nicht zur Falsifizierung der Hypothese.

### **6.3 Diskussion der neurophysiologischen Befunde**

#### **6.3.1 Neutrale Forced Choice Aufgabe**

In Zusammenschau der unterschiedlichen Verfahren der Datenauswertung lässt sich schlussfolgern, dass der untersuchte anteriore Präfrontalkortex im neutralen Forced Choice rechtshemisphärisch aktiviert wurde, von den Kontrollen mehr als von den Depressiven. Diese Gruppenunterschiede in der kortikalen Durchblutung während des nFC waren jedoch nicht so ausgeprägt, dass sie Signifikanzniveau erreichten. Zwar zeigte der gepaarte t-Test zum Vergleich der Baselinewerte mit den Mittelwerten der Aufgabe nur ein signifikantes Ergebnis rechts für die Kontrollen, dieser Unterschied konnte in der multivariaten Auswertung unter Berücksichtigung von Alter und Reihenfolge jedoch nicht reproduziert werden. Die Durchblutungsanstiege während der emotionalen Aufgabe allerdings waren im Vergleich dazu deutlich stärker und bilateral. Wenn man das Durchblutungsverhalten der Kontrollen als das physiologische zugrunde legt, kann man schließen, dass untersuchte anteriore Präfrontalkortex nicht durch beide Forced Choice Aufgaben in gleicher Weise aktivierbar ist.

Das Areal, das in dieser Studie im Hauptfokus des Messbereichs lag, ist Brodmannareal 10 sowie gewisse Anteile von BA 9 und BA 46. Um Durchblutungsanstiege im DLPFC zu detektieren, war die Optodenposition aber vermutlich nicht optimal gewählt sondern etwas zu ventral und anterior. Basierend auf der These, dass exekutive Funktionen vermehrt dorsolaterale PFC-Anteile aktivieren, werden die in dieser Studie beobachteten deutlich schwächeren Durchblutungsanstiege während des nFC verständlich. Es ist vorstellbar, dass vorhandene Unterschiede in der Aktivierbarkeit des DLPFC zwischen Gesunden und Depressiven aus diesem Grund nicht darstellbar waren bzw. nicht signifikant wurden. Betrachtet man die Rohwerte der Konzentrationen von Baseline und Aufgabe, fallen gewisse Gruppenunterschiede auf. Dass diese im multivariaten Analyseansatz nicht signifikant wurden, liegt an der relativ großen Streuung in den Daten, wie sie sich in der verhältnismäßig großen Standardabweichung zeigt. Es ist also vorstellbar, dass bei einem besseren Signal-Rausch-Verhältnis die gefundenen Unterschiede aufgrund kleinerer Varianz Signifikanzniveau erreicht hätten. Eventuell wäre dies bei einem besseren Fokussieren der Optoden auf den DLPFC der Fall gewesen.

Andererseits scheint ein starker Anstieg der Durchblutung des DLPFC für eine gute Performance nicht zwingend notwendig zu sein, korrelieren doch die Werte des HbO bei den Kontrollen negativ mit den Latenzen in der neutralen Forced Choice Aufgabe. Das heisst, je schneller eine Kontrollperson im nFC war, je einfacher ihr also eventuell die Aufgabe fiel, desto weniger Durchblutungsanstieg war messbar. Möglicherweise war aber auch der Hauptfokus der Aktivierung bei diesen Personen lediglich schärfer im DLPFC lokalisiert, sodass die mehr im anterioren PFC gemessenen Durchblutungswerte nicht der Situation dort entsprechen. Gleichzeitig könnte es aber auch sein, dass sie die Aufgabe „unterfordert“ hat. Sie war möglicherweise schlichtweg zu einfach, um bei diesen Kontrollen zu einer robusten DLPFC-Aktivierung zu führen. In dieser Logik gedacht, ließen sich die annähernd gleichen Durchblutungsanstiege der Depressiven leichter erklären. Für sie war die Aufgabe wahrscheinlich anspruchsvoller und anstrengender, sodass die gleiche Stimulation bei ihnen zu tendenziell höheren Durchblutungsantworten geführt hat, wodurch ein Aktivierungsdefizit maskiert würde. Um dieser Konfundierung zu entgehen, hätte die neutrale Aufgabe für beide Gruppe hinsichtlich ihrer Komplexität und Anstrengung gematcht werden müssen.

Die Hypothese einer in der Depression verminderten Aktivierbarkeit des DLPFC und den daraus folgenden Beeinträchtigungen exekutiver Funktionen lässt sich folglich auf Basis

der vorliegenden Daten nicht sicher widerlegen. Eine Reduktion des Metabolismus und der Durchblutung im DLPFC wurde seit Beginn der funktionellen Bildgebung im Bereich depressiver Erkrankungen als einer der konsistentesten Befunde reproduziert (Baxter et al. 1989; Dolan et al. 1994; Drevets 2000). Es konnte gezeigt werden, dass diese Reduktion „state-dependent“ ist, d.h. dass sich der Metabolismus mit Remission der depressiven Symptome wieder normalisiert (Mayberg et al. 1999). Allerdings ist der Hypometabolismus bzw. eine verminderte Durchblutung des DLPFC nicht ausschließlich depressionsspezifisch. Eine altersabhängige Abnahme der Aktivierbarkeit wurde bereits erwähnt. Aber auch bei Patienten mit schizophrenen Psychosen ließ sich derartige neurophysiologische Abnormitäten finden. Als eine mögliche Interpretation wurde vorgeschlagen, dass der Hypometabolismus eher ein symptom- oder syndromspezifisches Phänomen (exekutives Defizit, verminderte Wortflüssigkeit) als ein krankheitsspezifisches Befund darstellt (Dolan et al. 1993). Tatsächlich zeigen schizophrene erkrankte Patienten in einigen Bereichen ähnliche kognitive Einbußen wie Depressive.

Dass die Konzentrationsänderung des HbR für die neuronale Aktivitätsänderung nicht sensitiv genug war, mag seine Ursache im schlechteren Signal-Rausch-Verhältnis des HbR sein, basierend auf einer niedrigeren kortikalen Konzentration. Beim eFC waren HbR-Konzentrationsunterschiede zwar deutlich zu registrieren, hier lag der Fokus der Aktivitätsänderung aber auch vermutlich im Zentrum des Messbereichs. Es ist aber auch bekannt, dass das HbO ein im Verhältnis zum HbR größeres kortikales Volumen umfasst, da es auch vermehrt venöse Anteile der Durchblutung widerspiegelt (Kleinschmidt et al. 1996). Auf diese Weise lässt sich verstehen, warum Durchblutungsänderungen im nFC nur im HbO messbar waren.

### 6.3.2 Emotionale Forced Choice Aufgabe

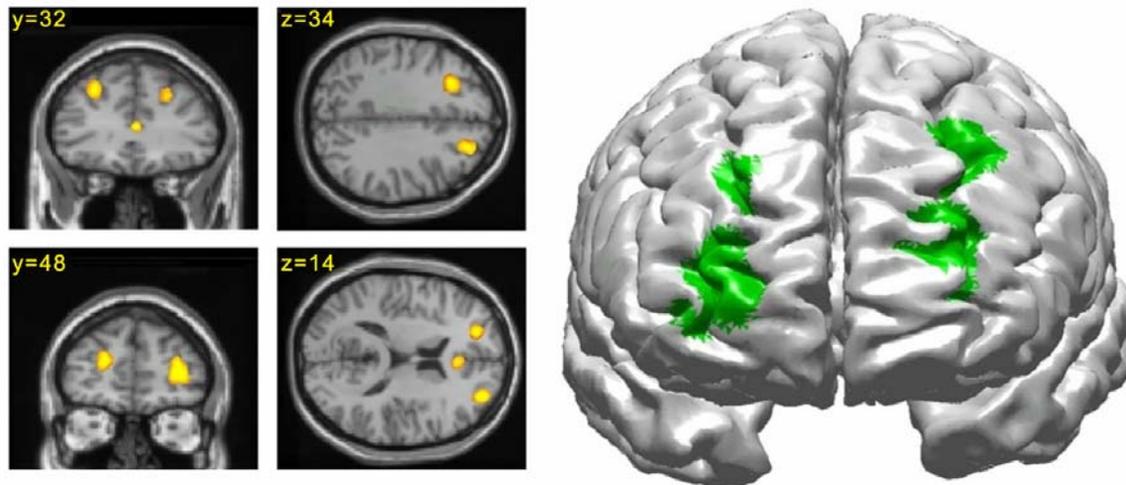
In der emotionalen Forced Choice Aufgabe konnte in der vorliegenden Studie ein unterschiedliches neurophysiologisches Verhalten des anterioren Präfrontalkortex zwischen depressiv erkrankten Patienten und gesunden Kontrollpersonen gezeigt werden. Ausgehend vom Befund bei den Kontrollen stellt eine funktionelle Aktivierung dieses Areals ein physiologisches Reaktionsmuster dar. Im Kontrast hierzu wiesen depressive Patienten eine funktionelle Deaktivierung auf, gemessen im deoxygenierten Hämoglobin.

In der Literatur findet sich eine beachtliche Anzahl von bildgebenden Studien, durch die sich Rolle des medialen anterioren Präfrontalkortex bei Aufgaben mit Selbstbezug unterstreichen lässt. Eine kürzlich zu diesem Thema erschienene Übersichtsarbeit und Meta-Analyse von Wicker und Kollegen fasst diese anschaulich zusammen (Wicker et al 2003). Er klassifiziert die Studien nach der Art des experimentellen Designs unter anderem in

- Studien, die selektive Aufmerksamkeit auf subjektive emotionale Reaktionen untersuchten
- Studien, die Aufgaben enthielten, bei denen die Versuchspersonen über ihre eigenen Charaktereigenschaften, Wesenszüge und Neigungen reflektieren sollten („self-referential mental activity“)
- Studien, die sich mit autobiographischem Gedächtnis beschäftigten
- Studien, über „Theory of Mind“, der Fähigkeit, durch Introspektion in die eigenen Gefühle und Gedanken auf die Wünsche, Gefühle und Überzeugungen anderer Menschen zu schließen und diese treffsicher vorher zu sagen.
- Studien, die unabhängig von unterschiedlichen Paradigmen gemeinsame Deaktivierungen während der aktiven Bedingung im Vergleich zur Baselinebedingung untersuchten („Default State“ des Gehirns ist vermutlich selbst-referentielles Denken)
- und Imagingstudien, in denen Aufgaben-unabhängige Gedanken, die während unterschiedlichster Paradigmen auftreten können („stimulus independent thoughts“, „task unrelated imagery and thought“, „free association“), speziell untersucht wurden.

Jede einzelne Studie im Detail zu besprechen würde sicher den Rahmen sprengen. Alle Studien beinhalteten jedoch eine Bedingung, in der selbst-referentielle Prozesse abliefen, welche mit einer Bedingung verglichen wurde, in der extern getriebene Prozesse enthielt. Die ersten vier der genannten Kategorien sind dadurch charakterisiert, dass bei ihnen Zugang zu expliziten Repräsentationen des Selbst benötigt wird und diese Repräsentationen mit emotionalen Erfahrungen und Reaktionen integriert werden müssen. Die Studien der beiden letzteren Kategorien ebenso wie die Meta-Analyse von Wicker beschäftigen sich mit dem oft schlecht definierten „Ruhezustand“ des Gehirns, d.h. mit der Baselinebedingung vieler bildgebenden Studien. Hier postulieren die Autoren, dass selbst-

referentielle mentale Aktivität und emotionale Verarbeitung, die eigentliche Beschäftigung in „Ruhe“ darstellen. Kommt es dann zur Verlagerung der Aufmerksamkeit hin auf den Aufgabeninhalt, was die selbst-referentielle Aktivität unterbricht, führt das zu Deaktivierungen in den dafür relevanten Arealen. Diese Areale konnten wiederholt im anterioren mediodorsalen PFC BA 9/10 lokalisiert werden (Wicker et al. 2003). Abbildung 6-1



**Abbildung 6-1:** Lokalisation von Hirnarealen, in denen der rCBF während der Ruhebedingung größer war als während einer aktiven Aufgabe. Ergebnisse einer Metanalyse von 5 Studien (Wicker et al. 2003)

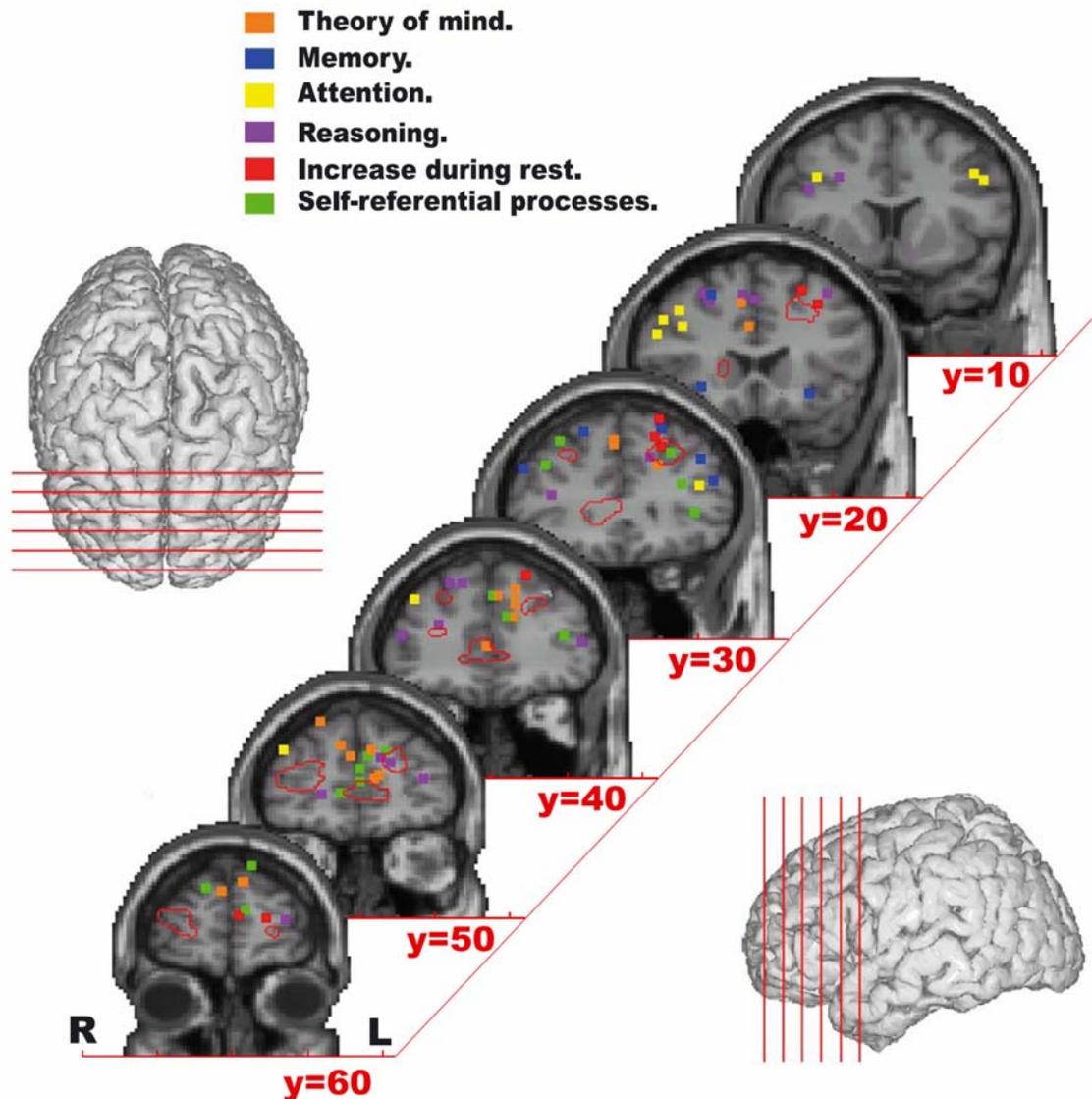
Ein Beispiel für Studie zu self-referential mental activity ist die Arbeit von Johnson und Mitarbeitern (Johnson et al 2002), die als aktive Bedingung die Präsentation von Statements wie „Ich bin lieber alleine“, „Ich werde leicht ärgerlich“, „Ich bin vertrauenswürdig“ etc. hatte, denen die Versuchspersonen zustimmen sollten bzw. sie ablehnen. Diese aktive Bedingung, bei der Introspektion nötig ist, wurde mit einer Kontrollbedingung verglichen, in welcher Aussagen über faktische Gegebenheiten beschrieben wurden wie „zehn Sekunden sind weniger als eine Minute“. In dieser Studie fand sich eine robuste Aktivierung des anterioren medialen PFC BA 9/10.

In einer Arbeit von Lane und Kollegen (Lane et al. 1997) war die aktive Bedingung eine Introspektion in die aktuelle emotionale Situation der Versuchspersonen, ähnlich dem Paradigma, das in der vorliegenden Studie verwendet wurde. Den Versuchspersonen wurden affektbeladene Bilder präsentiert, wobei sie einmal entscheiden mussten, wie sie sich beim Betrachten fühlen, während sie in der zweiten Bedingung beurteilen sollten, ob

die dargestellte Szene drinnen oder draußen spielt. Ähnlich wie beim emotionalen Forced Choice der vorliegenden Studie mussten die Versuchspersonen hier Zugang zum aktuellen emotionalen Selbst schaffen. Neuronales Korrelat der emotionalen Introspektion war in diesem Fall ebenfalls der anteriore dorsomediale Präfrontalkortex.

Eine kürzlich erschienene Arbeit von Fossati und Kollegen, kommt dem in der vorliegenden Studie verwendeten Design methodisch am nächsten (Fossati et al. 2003). Hier wurden gesunden Versuchspersonen Persönlichkeits-beschreibende Adjektive präsentiert, die je zur Hälfte positiv und zur anderen Hälfte negativ waren. Die Versuchspersonen sollten dann im Kernspintomographen entscheiden, ob das jeweilige Eigenschaftswort zutrifft oder nicht. Die Kontrollbedingung war, zu entscheiden, ob die Eigenschaft allgemein sozial erwünscht bzw. akzeptabel ist. Abgesehen von sehr ähnlichen Reaktionszeiten für die Entscheidungsfindung der Selbstbedingung (siehe oben), wurde hier der anteriore mediale Präfrontalkortex BA 9/10 in der Selbstbedingung aktiviert. Aktivierungsunterschiede in Abhängigkeit der Valenz der Adjektive (positiv versus negativ) wurden nicht gefunden. Diese Ergebnisse decken sich mit der im eFC gefundenen Durchblutungsreaktion der Kontrollen.

Abbildung 6-2 fasst die Ergebnisse des Übersichtsarbeit von Wicker anschaulich zusammen



**Abbildung 6-2:** Lokalisation der Mehraktivierungen in Studien mit selbst-referentiellm Gehalt, bzw. in der Ruhebedingung während Stimulus-unabhängigen Gedanken (aus Wicker et al. 2003). Die rot eingekreisten Areale stellen Gebiete dar, in denen die Aktivität in den fünf Studien der Meta-Analyse während der Ruhebedingung größer war als während den spezifischen Aufgaben. Jedes farbige Quadrat korrespondiert mit der maximalen Aktivierung der in der in der Literatur angegebenen Studien (siehe Originalarbeit für Referenzen).

Die Zusammenschau der Ergebnisse der bildgebenden Verfahren ergibt ein konsistentes Bild der Funktion des dorsomedialen Präfrontalkortex als neuronales Korrelat selbst-referentiellen Prozessierens. Der DMPFC hat durch Projektionen zu paralimbischen Strukturen, zum ventromedialem PFC, zum Hirnstamm und subgenualen Zingulum auch die geeigneten anatomischen Voraussetzungen kognitive Verarbeitung mit gespeicherten emotionalen Erfahrungen und Reaktionen zu verbinden. Strukturelle Läsionen in diesem führen u.a. zu einer Behinderung des Bewusstseins für sozial angepasste Handlungen und Beurteilungen und zu einer Einschränkung der Fähigkeit, das Verhalten anderer richtig zu interpretieren.(Stuss et al. 2001).

Die Kontrollpersonen zeigten in der vorliegenden Studie also ein physiologisches mit den Befunden der Literatur konsistentes Aktivierungsmuster. Interessant war hier die positive Korrelation des Durchblutungsanstiegs mit den Reaktionszeiten sowie der mit Anzahl negativer Selbsteinschätzungen. Je länger eine Kontrollperson überlegte, welches der präsentierten Adjektive auf sie zutraf und je häufiger sie sich für ein negatives entschied, desto stärker war ihr Durchblutungsanstieg (siehe Abbildung 5-9 und Abbildung 5-10). Basierend auf den Daten von Fossati (Fossati et al. 2003), die im event-related fMRI sowohl bei positiven als auch bei negativen Selbsteinschätzungen gleiche Aktivierungen im DMPFC gefunden haben, lässt sich diese Korrelation nicht so interpretieren, dass die Mehrdurchblutung bei negativen Attributionen ein valenzspezifischer Effekt ist. Es ist eher wahrscheinlich, dass die Versuchspersonen mit mehr negativen Selbsteinschätzungen wirklich mehr über ihren aktuellen emotionalen Zustand reflektierten, d.h. die Aufgabe ernster nahmen. Es ist vorstellbar, dass einige Kontrollen im Sinne sozialer Erwünschtheit nur positive Attributionen vornahmen ohne wirklich zu reflektieren, was folglich zu einer weniger starken Beanspruchung des DMPFC geführt hat.

Nach Kenntnisstand des Autors ist die vorliegende Arbeit die erste funktionelle Bildgebungsstudie zu selbst-referentieller Prozessierung bei depressiven Patienten. Es liegen folglich keine Vergleichsdaten vor. Das Durchblutungsmuster der Patienten war im eFC genau entgegengesetzt zu dem der Kontrollpersonen. Sie zeigten eine robuste Deaktivierung des untersuchten Areals im dorsomedialen Präfrontalkortex. Kortikale Deaktivierungen sind gemeinhin schwieriger zu deuten als Aktivitätssteigerungen. Eine gängige Interpretation ist, dass während der regionale zerebrale Blutfluss in Arealen ansteigt, die für die Ausführung einer Aufgabe essentiell sind, in anderen nicht essentiellen neuronalen Systemen der Blutfluss gleichzeitig gedrosselt wird (Drevets & Raichle 1998).

Beispielhaft lässt sich dieses Phänomen am somatomotorischen Kortex demonstrieren: wird wiederholt ein somatosensorischer Stimulus präsentiert, so steigt bei weiteren Durchgängen während der Erwartung des Stimulus in dem dazugehörigen kortikalen Areal in SI die Durchblutung an. In daneben gelegenen Arealen des primären somatosensorischen Kortex hingegen, die das entsprechende Hautareal nicht repräsentieren, lässt sich eine Abnahme der regionalen Durchblutung während der Erwartung des Stimulus messen (Drevets et al. 1995). Diese wird vermutlich durch aktive Suppression der synaptischen Transmission verursacht. Solche Phänomene wurden auch über sensorische Modalitäten hinweg beobachtet. Zum Beispiel konnte eine Abnahme der Durchblutung des auditorischen Kortex während der Prozessierung von visuellen Stimuli gemessen werden (Haxby et al. 1994). Durch diesen Mechanismus lässt sich vermutlich auch die funktionelle Deaktivierung des DLPFC erklären, die während im Experiment induzierter Emotionen zu beobachten ist (Mayberg et al. 1999).

Es wurde bereits mehrfach darauf hingewiesen, dass der anteriore DMPFC eine sehr hohe metabolische Aktivität in Ruhe zeigt und bei vielen, sehr unterschiedlichen aufmerksamkeits-erfordernden Aufgaben deaktiviert wird, wenn diese nicht selbst-referentielle Prozessierung zum Gegenstand haben (Gusnard et al. 2003). Diese hohe Ruhedurchblutung wird spontaner Selbstreflexion in der Baselinebedingung zugeschrieben. Im Gegensatz zu dem Befund bei Kontrollpersonen, fanden sich in PET-Untersuchungen jedoch hypometabole Areale im DMPFC bei depressiv erkrankten Patienten (Drevets 2000). Dieses Ergebnis von Ruhemetabolismusuntersuchungen lässt jedoch im Krankheitsfall keine eindeutige Aussage über die Rolle des DMPFC zu. Eine charakteristische Eigenschaft der Depression ist ja die ständige Beschäftigung mit dem eigenen (Gefühls-) Zustand, den andauernden negativen automatischen Gedanken über das Selbst (Beck'sche Triade). Man kann sich vorstellen, dass bei dieser mentalen Aktivität der anteriore dorsomediale Präfrontalkortex massiv beansprucht wird. Dies könnte über längere Zeit zu einer Depletion der Energiereserven oder zu einer lokalen Hochregulation inhibitorischer Einflüsse führen, die den reduzierten rCBF erklären. Kommt es dann zu einem weiteren Ansprechen dieses Kortexareals durch eine adäquate Aufgabe wie der eFC, ist eventuell keine Aktivierungspotential mehr vorhanden. Die Durchblutung kann nicht weiter gesteigert werden bzw. ist die maximale Konzentration an sauerstoffbeladenem Hämoglobin erreicht. Da aber mittels NIRS in dem hier verwirklichten Ansatz nicht absolute Durchblutungskonzentrationen gemessen werden können sondern

lediglich Konzentrationsänderungen gegenüber einer Baseline, würde in dem beschriebenen Fall das Reaktionsmuster als Nonresponse imponieren.

Eine Deaktivierung ließe sich dann erwarten, wenn die kognitive Beanspruchung zur Ausführung der Aufgabe (durch höhere „mental load“ der Aufgabe oder subjektive Anstrengung) bei den depressiven Patienten deutlich größer war als bei den Kontrollen. In diesem Fall würde selbstreferentielle mentale Aktivität durch Umlokation der Aufmerksamkeit ähnlich wie bei den oben genannten Studien an Normalpersonen abnehmen. Legt man weiterhin eine depressive Tendenz zugrunde sich prinzipiell negativ einzuschätzen, ohne wirklich jedes einzelne Mal zu prüfen, ob die Einschätzung in diesem Fall auch zutrifft, ergibt sich daraus ein zusätzlich geringerer Aktivierungsanreiz für den DMPFC.

Abschließend lässt sich zusammenfassen, dass im untersuchten Hirnareal, das anteriore dorsomediale Anteile des Präfrontalkortex umfasste, signifikante neurophysiologische Auffälligkeiten während des emotionalen Forced Choice nicht aber während des neutralen zu finden waren. Ob die unterschiedlichen Durchblutungsparameter von einer verminderten Aktivierbarkeit des DMPFC oder einer primär hypermetabolen Stoffwechsellage dieses Areals herrührt lässt sich in dem hier verwirklichten Ansatz nicht klären. Die neurophysiologische Dysfunktionalität dieses Areals könnte für die bekannte Ambivalenz und Entscheidungsunfähigkeit depressiver Patienten verantwortlich sein, sowie Ausdruck einer pathologischen selbst-referentiellen mentalen Daueraktivierung sein.

## 7 Zusammenfassung

In dieser Studie wurde das Durchblutungsverhalten des anterioren dorsomedialen Präfrontalkortex (DMPFC, Brodmannareale 10/9/46) mittels Nahinfrarot-Spektroskopie bei depressiven Patienten und gesunden Kontrollpersonen während selbstreferentieller emotionaler und neutraler Entscheidungsaufgaben untersucht. Konzentrationsänderungen von oxygeniertem und deoxygeniertem Hämoglobin wurden als indirekte Parameter neuronaler Aktivität gemessen. Die neutrale Entscheidungsaufgabe sprach vor allem exekutive Funktionen des dorsolateralen Präfrontalkortex an. Die emotionale Aufgabe erforderte eine Introspektion in die aktuelle emotionale Situation. Hier musste zwischen einem aus einem paar emotional getönter gegensätzlicher Adjektive das aktuell auf die Stimmung zutreffende gewählt werden.

Im Ergebnis zeigten die Patienten in beiden Aufgaben signifikant langsamere Reaktionszeiten bei gleicher Fehlerrate. In beiden Gruppen waren zusätzlich zum Krankheitseinfluss deutliche Alterseinflüsse auf Antwortlatenzen und implizites Lernen festzustellen. Patienten zeigten in der emotionalen Aufgabe bei positiven, Gesunde bei negativen Selbstbeurteilungen verlängerte Antwortlatenzen. Einflüsse von Medikamenten und unterschiedlichem Ausbildungsniveau konnten ausgeschlossen werden.

Die Durchblutung des DMPFC war nur in der emotionalen Aufgabe signifikant zwischen Kontrollen und Depressiven verschieden. Kontrollen zeigten eine deutliche Aktivierung, während Patienten funktionell deaktivierten. In der neutralen Aufgabe fanden sich keine signifikanten Durchblutungsunterschiede. Beide Gruppen zeigten hier eine leichte Aktivierung, Kontrollen etwas stärker als Depressive. Die physiologische Aktivierung der Kontrollen findet sich in ähnlichen Studien zur funktionellen Bildgebung. Für depressive Patienten liegen keine Vergleichsdaten zu selbstreferentieller emotionaler Verarbeitung vor. Die pathologische Deaktivierung des DMPFC der Patienten könnte Ausdruck einer erhöhten Frequenz depressiogener selbstbezogener automatischer Gedanken sein.

## 8 Anhang

		links HbO nFC	links HbR nFC	rechts HbO nFC	rechts HbR nFC	links HbO eFC	links HbR eFC	rechts HbO eFC	rechts HbR eFC
links HbO nFC	R	1.000	0.056	0.755	0.036	0.131	0.209	0.082	0.173
	Sig.	.	0.669	<0.001	0.784	0.309	0.103	0.528	0.180
links HbR nFC	R	0.056	1.000	-0.131	0.609	0.093	0.500	-0.026	0.116
	Sig.	0.669	.	0.314	<0.001	0.473	<0.001	0.846	0.372
rechts HbO nFC	R	0.755	-0.131	1.000	-0.152	0.180	0.070	0.282	0.089
	Sig.	<0.001	0.314	.	0.243	0.162	0.589	0.028	0.491
rechts HbR nFC	R	0.036	0.609	-0.152	1.000	0.005	0.455	-0.016	0.485
	Sig.	0.784	<0.001	0.243	.	0.969	<0.001	0.904	<0.001
links HbO eFC	R	0.131	0.093	0.180	0.005	1.000	-0.129	0.879	-0.065
	Sig.	0.309	0.473	0.162	0.969	.	0.315	<0.001	0.618
links HbR eFC	R	0.209	0.500	0.070	0.455	-0.129	1.000	-0.172	0.629
	Sig.	0.103	<0.001	0.589	<0.001	0.315	.	0.185	<0.001
rechts HbO eFC	R	0.082	-0.026	0.282	-0.016	0.879	-0.172	1.000	-0.049
	Sig.	0.528	0.846	0.028	0.904	<0.001	0.185	.	0.709
rechts HbR eFC	R	0.173	0.116	0.089	0.485	-0.065	0.629	-0.049	1.000
	Sig.	0.180	0.372	0.491	<0.001	0.618	<0.001	0.709	.

**Tabelle 8-1:** Korrelationsanalysen der Chromophorenkonzentration der original NIRS-Daten

Quelle		Quadratsumme vom Typ III	df	Mittel der Quadrate	F	Sig.
Aufgabe	HbO	0.442	1	0.442	1.050	0.310
	HbR	0.293	1	0.293	4.504	0.038
Aufgabe * Alter	HbO	0.141	1	0.141	0.335	0.565
	HbR	0.225	1	0.225	3.467	0.068
Aufgabe * Gruppe	HbO	0.661	1	0.661	1.570	0.216
	HbR	0.079	1	0.079	1.215	0.275
Aufgabe * Reihenfolge	HbO	1.932	1	1.932	4.590	0.037
	HbR	0.263	1	0.263	4.051	0.049
Aufgabe * Gruppe * Reihenfolge	HbO	0.390	1	0.390	0.927	0.340
	HbR	0.283	1	0.283	4.350	0.042
Fehler (Aufgabe)	HbO	22.733	54	0.421		
	HbR	3.508	54	0.065		
Seite	HbO	0.087	1	0.087	1.050	0.310
	HbR	0.001	1	0.001	0.013	0.909
Seite * Alter	HbO	0.013	1	0.013	0.161	0.689
	HbR	0.049	1	0.049	0.943	0.336
Seite * Gruppe	HbO	0.047	1	0.047	0.566	0.455
	HbR	0.033	1	0.033	0.647	0.425
Seite * Reihenfolge	HbO	0.001	1	0.001	0.010	0.922
	HbR	0.065	1	0.065	1.253	0.268
Seite * Gruppe * Reihenfolge	HbO	0.028	1	0.028	0.342	0.561
	HbR	0.008	1	0.008	0.161	0.690
Fehler (Seite)	HbO	4.477	54	0.083		
	HbR	2.792	54	0.052		
Aufgabe * Seite	HbO	0.216	1	0.216	5.812	0.019
	HbR	0.037	1	0.037	2.336	0.132
Aufgabe * Seite * Alter	HbO	0.148	1	0.148	3.988	0.051
	HbR	0.004	1	0.004	0.264	0.610
Aufgabe * Seite * Gruppe	HbO	0.017	1	0.017	0.469	0.496
	HbR	0.000	1	0.000	0.031	0.861
Aufgabe * Seite * Reihenfolge	HbO	0.029	1	0.029	0.794	0.377
	HbR	0.002	1	0.002	0.143	0.707
Aufgabe * Seite * Gruppe * Reihenfolge	HbO	0.000	1	0.000	0.008	0.929
	HbR	0.004	1	0.004	0.268	0.607
Fehler (Aufgabe*Seite)	HbO	2.004	54	0.037		
	HbR	0.852	54	0.016		

**Tabelle 8-2:** Ausführliche Ergebnisse der Innersubjekteffekte der zweifaktoriellen Kovarianzanalyse zur Untersuchung auf globale Gruppenunterschiede mit abhängigen Variablen Chromophorenkonzentrationen für HbO und HbR während der Aufgabe und unabhängigen Variablen „Gruppe“, „Reihenfolge“ und Kovariate Alter.

	Quelle	Quadratsumme vom Typ III	df	Mittel der Quadrate	F	Sig.
rechts HbR eFC	korrigiertes Modell	0.981	4	0.245	4.210	0.005
	Konstante	0.003	1	0.003	0.057	0.812
	Alter	0.010	1	0.010	0.167	0.684
	Gruppe	0.297	1	0.297	5.100	0.028
	Reihenfolge	0.230	1	0.230	3.955	0.052
	Gruppe*Reihenfolge	0.502	1	0.502	8.616	0.005
	Fehler	3.321	57	0.058		
rechts HbR nFC	korrigiertes Modell	0.356	4	0.089	0.701	0.594
	Konstante	0.269	1	0.269	2.115	0.151
	Alter	0.234	1	0.234	1.844	0.180
	Gruppe	0.009	1	0.009	0.067	0.797
	Reihenfolge	0.000	1	0.000	0.000	0.999
	Gruppe*Reihenfolge	0.096	1	0.096	0.757	0.388
	Fehler	7.245	57	0.127		
links HbR eFC	korrigiertes Modell	1.076	4	0.269	3.712	0.009
	Konstante	0.117	1	0.117	1.617	0.209
	Alter	0.020	1	0.020	0.269	0.606
	Gruppe	0.436	1	0.436	6.008	0.017
	Reihenfolge	0.133	1	0.133	1.833	0.181
	Gruppe*Reihenfolge	0.560	1	0.560	7.727	0.007
	Fehler	4.204	58	0.072		
links HbR nFC	korrigiertes Modell	0.721	4	0.180	1.124	0.354
	Konstante	0.157	1	0.157	0.978	0.327
	Alter	0.217	1	0.217	1.355	0.249
	Gruppe	0.313	1	0.313	1.951	0.168
	Reihenfolge	0.001	1	0.001	0.005	0.945
	Gruppe*Reihenfolge	0.225	1	0.225	1.404	0.241
	Fehler	9.300	58	0.160		

**Tabelle 8-3:** Ergebnisse der univariaten Kovarianzanalysen zur Differenzierung aufgabenspezifischer Unterschiede mit abhängigen Variablen Mittelwerte der Chromophorenkonzentrationen während der Aufgabe, unabhängigen Variablen „Gruppe“ und „Reihenfolge“ und Kovariate „Alter“. Dargestellt sind die Zwischensubjekteffekte für HbR.

	Quelle	Quadratsumme vom Typ III	df	Mittel der Quadrate	F	Sig.
rechts HbO eFC	korrigiertes Modell	2.540	4	0.635	2.104	0.092
	Konstante	1.414	1	1.414	4.685	0.035
	Alter	0.347	1	0.347	1.150	0.288
	Gruppe	1.366	1	1.366	4.527	0.038
	Reihenfolge	0.072	1	0.072	0.239	0.627
	Gruppe*Reihenfolge	0.778	1	0.778	2.577	0.114
	Fehler	17.204	57	0.302		
rechts HbO nFC	korrigiertes Modell	1.492	4	0.373	1.409	0.242
	Konstante	1.061	1	1.061	4.012	0.050
	Alter	0.316	1	0.316	1.193	0.279
	Gruppe	0.206	1	0.206	0.779	0.381
	Reihenfolge	1.002	1	1.002	3.786	0.057
	Gruppe*Reihenfolge	0.004	1	0.004	0.014	0.905
	Fehler	15.083	57	0.265		
links HbO eFC	korrigiertes Modell	4.655	4	1.164	2.681	0.040
	Konstante	2.595	1	2.595	5.978	0.018
	Alter	1.184	1	1.184	2.727	0.104
	Gruppe	2.150	1	2.150	4.953	0.030
	Reihenfolge	0.604	1	0.604	1.391	0.243
	Gruppe*Reihenfolge	0.580	1	0.580	1.337	0.252
	Fehler	25.175	58	0.434		
links HbO nFC	korrigiertes Modell	2.062	4	0.516	1.541	0.202
	Konstante	0.137	1	0.137	0.409	0.525
	Alter	0.019	1	0.019	0.058	0.811
	Gruppe	0.175	1	0.175	0.523	0.472
	Reihenfolge	1.794	1	1.794	5.364	0.024
	Gruppe*Reihenfolge	0.262	1	0.262	0.784	0.380
	Fehler	19.064	57	0.334		

**Tabelle 8-4:** Ergebnisse der univariaten Kovarianzanalysen zur Differenzierung aufgabenspezifischer Unterschiede mit abhängigen Variablen Mittelwerte der Chromophorenkonzentrationen während der Aufgabe, unabhängigen Variablen „Gruppe“ und „Reihenfolge“ und Kovariate „Alter“. Dargestellt sind die Zwischensubjekteffekte für HbO.

Quelle		Quadrat- summe	df	Mittel der Quadrate	F	Sig.
Zeit	HbO	1.193	1	1.193	4.601	0.036
	HbR	0.034	1	0.034	0.589	0.446
Zeit*Gruppe	HbO	0.305	1	0.305	1.175	0.283
	HbR	0.033	1	0.033	0.563	0.456
Zeit*Reihenfolge	HbO	1.184	1	1.184	4.565	0.037
	HbR	0.039	1	0.039	0.675	0.415
Zeit*Gruppe*Reihenfolge	HbO	0.125	1	0.125	0.482	0.490
	HbR	0.025	1	0.025	0.426	0.517
Fehler (Zeit)	HbO	14.520	56	0.259		
	HbR	3.253	56	0.058		
Seite	HbO	0.309	1	0.309	4.603	0.036
	HbR	0.004	1	0.004	0.132	0.718
Seite*Gruppe	HbO	0.009	1	0.009	0.130	0.720
	HbR	0.016	1	0.016	0.471	0.495
Seite*Reihenfolge	HbO	0.000	1	0.000	0.000	0.986
	HbR	0.011	1	0.011	0.335	0.565
Seite*Gruppe*Reihenfolge	HbO	0.004	1	0.004	0.056	0.814
	HbR	0.000	1	0.000	0.005	0.945
Fehler (Seite)	HbO	3.761	56	0.067		
	HbR	1.843	56	0.033		
Zeit*Seite	HbO	0.048	1	0.048	2.266	0.138
	HbR	0.002	1	0.002	0.103	0.749
Zeit*Seite*Gruppe	HbO	0.000	1	0.000	0.014	0.905
	HbR	0.013	1	0.013	0.666	0.418
Zeit*Seite*Reihenfolge	HbO	0.025	1	0.025	1.193	0.279
	HbR	0.010	1	0.010	0.498	0.483
Zeit*Seite*Gruppe*Reihen- folge	HbO	0.020	1	0.020	0.957	0.332
	HbR	0.011	1	0.011	0.570	0.453
Fehler (Zeit*Seite)	HbO	1.180	56	0.021		
	HbR	1.096	56	0.020		

**Tabelle 8-5:** Innersubjekteffekte der Varianzanalyse mit Messwiederholung unter Berücksichtigung der Baseline für den neutralen Forced Choice.

Quelle		Quadrat- summe	df	Mittel der Quadrate	F	Sig.
Zeit	HbO	4.432	1	4.432	15.029	0.000
	HbR	0.211	1	0.211	5.856	0.019
Zeit*Gruppe	HbO	3.230	1	3.230	10.950	0.002
	HbR	0.345	1	0.345	9.543	0.003
Zeit*Reihenfolge	HbO	0.222	1	0.222	0.752	0.389
	HbR	0.092	1	0.092	2.561	0.115
Zeit*Gruppe*Reihenfolge	HbO	0.258	1	0.258	0.876	0.353
	HbR	0.175	1	0.175	4.838	0.032
Fehler (Zeit)	HbO	16.810	57	0.295		
	HbR	2.059	57	0.036		
Seite	HbO	0.015	1	0.015	0.275	0.602
	HbR	0.009	1	0.009	0.431	0.514
Seite*Gruppe	HbO	0.077	1	0.077	1.431	0.237
	HbR	0.011	1	0.011	0.520	0.474
Seite*Reihenfolge	HbO	0.002	1	0.002	0.034	0.855
	HbR	0.031	1	0.031	1.501	0.226
Seite*Gruppe*Reihenfolge	HbO	0.063	1	0.063	1.180	0.282
	HbR	0.000	1	0.000	0.001	0.970
Fehler (Seite)	HbO	3.054	57	0.054		
	HbR	1.192	57	0.021		
Zeit*Seite	HbO	0.002	1	0.002	0.112	0.739
	HbR	0.001	1	0.001	0.057	0.811
Zeit*Seite*Gruppe	HbO	0.015	1	0.015	0.696	0.408
	HbR	0.010	1	0.010	0.767	0.385
Zeit*Seite*Reihenfolge	HbO	0.011	1	0.011	0.528	0.470
	HbR	0.001	1	0.001	0.051	0.822
Zeit*Seite*Gruppe*Reihen- folge	HbO	0.000	1	0.000	0.011	0.918
	HbR	0.003	1	0.003	0.267	0.607
Fehler (Zeit*Seite)	HbO	1.189	57	0.021		
	HbR	0.726	57	0.013		

**Tabelle 8-6:** Innersubjekteffekte der Varianzanalyse mit Messwiederholung unter Berücksichtigung der Baseline für den emotionalen Forced Choice.

			Quadratsumme vom Typ III	df	Mittel der Quadrate	F	Sig.
eFC	Konstante	HBO	6,86	1	6,86	16,30	0,000
		HBR	0,86	1	0,86	12,42	0,001
	Gruppe	HBO	1,68	1	1,68	3,99	0,051
		HBR	0,60	1	0,60	8,56	0,005
	Reihenfolge	HBO	0,23	1	0,23	0,54	0,464
		HBR	0,25	1	0,25	3,60	0,063
	Gruppe * Reihenfolge	HBO	0,44	1	0,44	1,05	0,310
		HBR	0,75	1	0,75	10,78	0,002
	Fehler	HBO	23,98	57	0,42		
		HBR	3,97	57	0,07		
nFC	Konstante	HBO	3,18	1	3,18	10,04	0,002
		HBR	0,11	1	0,11	0,84	0,362
	Gruppe	HBO	0,14	1	0,14	0,45	0,503
		HBR	0,08	1	0,08	0,63	0,430
	Reihenfolge	HBO	1,45	1	1,45	4,58	0,037
		HBR	0,07	1	0,07	0,56	0,459
	Gruppe * Reihenfolge	HBO	0,05	1	0,05	0,16	0,688
		HBR	0,02	1	0,02	0,15	0,698
	Fehler	HBO	17,74	56	0,32		
		HBR	7,40	56	0,13		

**Tabelle 8-7:** Zwischensubjekteffekte der Varianzanalyse mit Messwiederholung unter Berücksichtigung der Baseline für emotionalen und neutralen Forced Choice.

	Quelle		Quadrat- summen	df	Mittel der Quadrate	F	Sig.
HbR rechts eFC	Minute	Linear	0.029	1	0.029	0.645	0.443
		Quadratisch	0.168	1	0.168	15.047	0.004
	Minute*Alter	Linear	0.133	1	0.133	3.000	0.117
		Quadratisch	0.002	1	0.002	0.153	0.705
	Minute*Gruppe	Linear	0.000	1	0.000	0.006	0.938
		Quadratisch	0.024	1	0.024	2.131	0.178
	Fehler(Minute)	Linear	0.400	9	0.044		
		Quadratisch	0.101	9	0.011		
HbR rechts nFC	Minute	Linear	0.023	1	0.023	0.941	0.351
		Quadratisch	0.215	1	0.215	20.639	0.001
	Minute*Alter	Linear	0.070	1	0.070	2.848	0.117
		Quadratisch	0.002	1	0.002	0.159	0.697
	Minute*Gruppe	Linear	0.002	1	0.002	0.064	0.805
		Quadratisch	0.010	1	0.010	0.967	0.345
	Fehler(Minute)	Linear	0.295	12	0.025		
		Quadratisch	0.125	12	0.010		
HbR links eFC	Minute	Linear	0.049	1	0.049	0.374	0.563
		Quadratisch	0.186	1	0.186	20.970	0.004
	Minute*Alter	Linear	0.496	1	0.496	3.791	0.099
		Quadratisch	0.010	1	0.010	1.164	0.322
	Minute*Gruppe	Linear	0.009	1	0.009	0.069	0.802
		Quadratisch	0.018	1	0.018	2.023	0.205
	Fehler(Minute)	Linear	0.784	6	0.131		
		Quadratisch	0.053	6	0.009		
HbR links nFC	Minute	Linear	0.000	1	0.000	0.003	0.958
		Quadratisch	0.187	1	0.187	25.584	0.000
	Minute*Alter	Linear	0.024	1	0.024	0.491	0.492
		Quadratisch	0.000	1	0.000	0.054	0.818
	Minute*Gruppe	Linear	0.035	1	0.035	0.706	0.412
		Quadratisch	0.001	1	0.001	0.117	0.736
	Fehler(Minute)	Linear	0.886	18	0.049		
		Quadratisch	0.132	18	0.007		

**Tabelle 8-8:** Ergebnisse der Kovarianzanalysen mit Messwiederholung zur Untersuchung der Dynamik der kortikalen Durchblutung mit abhängigen Variablen Mittelwerte der Chromophorenkonzentrationen in Minute 1, Minute 2 und der 1. Minute der Postaktivierung, unabhängiger Variablen „Gruppe“ und Kovariate „Alter“. Dargestellt sind die ausführlichen Tafeln die Ergebnisse der Innersubjekteffekte für HbR.

	Quelle		Quadratsummen	df	Mittel der Quadrate	F	Sig.
HbO rechts eFC	Minute	Linear	0.835	1	0.835	7.737	0.009
		Quadratisch	0.738	1	0.738	10.449	0.003
	Minute*Alter	Linear	0.075	1	0.075	0.694	0.411
		Quadratisch	0.060	1	0.060	0.845	0.364
	Minute*Gruppe	Linear	0.177	1	0.177	1.635	0.210
		Quadratisch	0.084	1	0.084	1.196	0.282
	Fehler(Minute)	Linear	3.671	34	0.108		
		Quadratisch	2.400	34	0.071		
HbO rechts nFC	Minute	Linear	0.000	1	0.000	0.003	0.960
		Quadratisch	1.139	1	1.139	26.307	0.000
	Minute*Alter	Linear	0.087	1	0.087	0.649	0.426
		Quadratisch	0.044	1	0.044	1.010	0.322
	Minute*Gruppe	Linear	0.020	1	0.020	0.149	0.702
		Quadratisch	0.117	1	0.117	2.699	0.109
	Fehler(Minute)	Linear	4.823	36	0.134		
		Quadratisch	1.559	36	0.043		
HbO links eFC	Minute	Linear	0.064	1	0.064	0.632	0.433
		Quadratisch	0.453	1	0.453	5.867	0.022
	Minute*Alter	Linear	0.077	1	0.077	0.759	0.391
		Quadratisch	0.104	1	0.104	1.342	0.256
	Minute*Gruppe	Linear	0.264	1	0.264	2.584	0.118
		Quadratisch	0.139	1	0.139	1.802	0.190
	Fehler(Minute)	Linear	3.063	30	0.102		
		Quadratisch	2.315	30	0.077		
HbO links nFC	Minute	Linear	0.076	1	0.076	0.617	0.439
		Quadratisch	0.961	1	0.961	17.795	0.000
	Minute*Alter	Linear	0.315	1	0.315	2.563	0.122
		Quadratisch	0.001	1	0.001	0.016	0.900
	Minute*Gruppe	Linear	0.000	1	0.000	0.002	0.968
		Quadratisch	0.028	1	0.028	0.521	0.477
	Fehler(Minute)	Linear	3.068	25	0.123		
		Quadratisch	1.350	25	0.054		

**Tabelle 8-9:** Ergebnisse der Kovarianzanalysen mit Messwiederholung zur Untersuchung der Dynamik der kortikalen Durchblutung mit abhängigen Variablen Mittelwerte der Chromophorenkonzentrationen in Minute 1, Minute 2 und der 1. Minute der Postaktivierung, unabhängiger Variablen „Gruppe“ und Kovariate „Alter“. Dargestellt sind die Ergebnisse der Innersubjekteffekte für HbO.

	Quelle	Quadratsummen	df	Mittel der Quadrate	F	Sig.
HbR rechts eFC	Konstante	1.258	1	1.258	22.684	0.001
	Alter	0.076	1	0.076	1.378	0.271
	Gruppe	0.062	1	0.062	1.124	0.317
	Fehler	0.499	9	0.055		
HbR rechts nFC	Konstante	5.532	1	5.532	18.831	0.001
	Alter	0.012	1	0.012	0.042	0.842
	Gruppe	0.758	1	0.758	2.579	0.134
	Fehler	3.525	12	0.294		
HbR links eFC	Konstante	2.748	1	2.748	48.702	0.000
	Alter	0.483	1	0.483	8.560	0.026
	Gruppe	0.450	1	0.450	7.967	0.030
	Fehler	0.339	6	0.056		
HbR links nFC	Konstante	10.756	1	10.756	21.853	0.000
	Alter	0.685	1	0.685	1.392	0.253
	Gruppe	0.352	1	0.352	0.715	0.409
	Fehler	8.859	18	0.492		
HbO rechts eFC	Konstante	43.885	1	43.885	49.781	0.000
	Alter	0.007	1	0.007	0.008	0.928
	Gruppe	2.074	1	2.074	2.352	0.134
	Fehler	29.973	34	0.882		
HbO rechts nFC	Konstante	28.784	1	28.784	66.733	0.000
	Alter	1.178	1	1.178	2.731	0.107
	Gruppe	1.080	1	1.080	2.505	0.122
	Fehler	15.528	36	0.431		
HbO links eFC	Konstante	38.893	1	38.893	40.914	0.000
	Alter	2.092	1	2.092	2.201	0.148
	Gruppe	2.956	1	2.956	3.110	0.088
	Fehler	28.518	30	0.951		
HbO links nFC	Konstante	24.986	1	24.986	66.425	0.000
	Alter	0.158	1	0.158	0.420	0.523
	Gruppe	0.127	1	0.127	0.339	0.566
	Fehler	9.404	25	0.376		

**Tabelle 8-10:** Ergebnisse der Kovarianzanalysen mit Messwiederholung zur Untersuchung der Dynamik der kortikalen Durchblutung mit abhängigen Variablen Mittelwerte der Chromophorenkonzentrationen in Minute 1, Minute 2 und der 1. Minute der Postaktivierung, unabhängiger Variablen „Gruppe“ und Kovariate „Alter“. Dargestellt sind die Ergebnisse der Zwischenssubjekteffekte für HbO und HbR

Neutraler Forced Choice			Emotionaler Forced Choice	
gross	klein		matt	frisch
fliegend	schwimmend		teilnahmslos	teilnahmsvoll
gekrümmt	gerade		schwermütig	froh
achtbeinig	zweibeinig		erfolglos	erfolgreich
geöffnet	geschlossen		gereizt	friedlich
säuerlich	süßlich		entschlusslos	entschlussfreudig
langsam	schnell		weinerlich	lustig
natürlich	technisch		verstimmt	gutgelaunt
sommerlich	winterlich		appetitlos	appetitfreudig
unzerbrechlich	zerbrechlich		zurückgezogen	gesellig
weiblich	männlich		minderwertig	vollwertig
alt	neu		gespannt	entspannt
laut	leise		unglücklich	glücklich
wild	zahm		scheu	zugänglich
hüpfend	kriechend		sündig	rein
klassisch	modern		bedroht	sicher
rund	eckig		verlassen	umsorgt
dreieckig	viereckig		getrieben	ausgewogen
glatthäutig	behaart		unsicher	selbstsicher
zweirädrig	dreirädrig		elend	wohl
elektrisch	mechanisch		starr	beweglich
unbekleidet	bekleidet		müde	ausgeruht
tierisch	menschlich		zögernd	bestimmt
kariert	gestreift		unruhig	ruhig
heimisch	exotisch		schwunglos	schwungvoll
blechern	hölzern		nutzlos	unentbehrlich
			schwerfällig	lebhaft
			unterlegen	überlegen

**Tabelle 8-11:** Adjektivlisten emotionaler und neutraler Forced Choice

	Alter	Geschlecht	Bildungs-jahre	ICD 10 Diagnose	Anzahl depressiver Episoden	BDI-Wert	Medikamente
Pat 1	50	m	17	33,3	3	48	Saroten, Risperdal, Remergil
Pat 2	46	w	13	33,2	2	20	Remergil
Pat 3	62	m	13	32,2	4	28	Taxilan, Quilonum, Remergil
Pat 4	48	w	18	33,3	na	39	na
Pat 5	70	m	8	32,3	1	10	Seroxat, Tavor, Zyprexa, Sotalex, Carbimazol,
Pat 6	59	w	11	32,11	1	13	Aponal, Remergil, Fluctin
Pat 7	38	w	13	33,11	na	52	na
Pat 8	39	m	11	33,1	5	41	Saroten, Tavor, Stilnox
Pat 9	54	w	8	33,8	7	27	Fevarin, Ximovan, Antra
Pat 10	49	w	13	33,1	na	24	Saroten, Stilnox
Pat 11	44	m	12	33,2	4	46	Neuroplant, Logotenol
Pat 12	57	m	11	32,11	1	45	Tolvin, Atosil, Ximovan
Pat 13	66	m	12	33,1	2	29	Doxepin, Sulpirid
Pat 14	36	w	13	33,3	4	27	Remergil, Olanzapin
Pat 15	43	w	13	31,6	4	38	Trevilor, Orfiril, Quilonum, Decentan, Thyroxin
Pat 16	39	w	14	25,1	na	28	na
Pat 17	42	w	13	32,1	1	30	Tavor, Ludiomil, Taxilan
Pat 18	41	w	11	31,3	3	41	Quilonum, Taxilan, Ximovan, Remergil, Thyroxin
Pat 19	60	w	9	43,22	2	40	na
Pat 20	34	w	18	25	3	5	na
Pat 21	60	w	8	33,11	3	36	Noctamid, Ximovan
Pat 22	51	w	11	33,3	3	31	Anafranil, Noctamid, Melleril
Pat 23	57	m	11	31,5	3	12	Taxilan, Remergil, Tavor, Ximovan, Sepram
Pat 24	51	w	15	33,3	3	51	Stangyl, Tavor, Tarivid, Concor
Pat 25	73	w	17	33,2	3	na	Sepram, Hypnorex, Tavor, Edronax
Pat 26	63	w	14	33,4	1	10	Sepram, Ergenyl, ASS, Chloralduurat
Pat 27	28	m	18	31,4	3	37	Quilonum
Pat 28	63	m	16	33,2	7	22	Stangyl, Remergil, Nitridipin, Lozaar
Pat 29	38	m	9	32,1	1	27	Piracetam
Pat 30	42	m	12	32,1	4	28	Reboxetin, Medikinet, Truxal
Pat 31	62	w	11	33,2	5	na	Aponal
Pat 32	66	m	14	32,1	1	19	Trevilor, Temergil, Eunerpan
Pat 33	57	w	14	33,2	2	38	Sepram, Tavor, Stangyl, Zyprexa
Pat 34	40	w	16	33,3	4	35	Remergil, Zyprexa
Pat 35	71	w	10	33,2	6	26	Hypnorex, Thyroxin, Seroxat, Tavor
Pat 36	52	m	17	25,1	na	37	na
Pat 37	61	m	11	31,3	3	37	Zoloft, Tavor, Quilonum

**Tabelle 8-12:** Detaillierte Patientencharakteristika. (na = keine Angaben erhältlich)

## 9 Literaturverzeichnis

Aben,I., Verhey,F., Honig,A., Lodder,J., Lousberg,R. & Maes,M. 2001.  
Research into the specificity of depression after stroke: a review on an unresolved issue.  
*Prog. Neuropsychopharmacol. Biol Psychiatry* **25**, 671-689.

Abramson,L.Y., Seligman,M.E. & Teasdale,J.D. 1978.  
Learned helplessness in humans: critique and reformulation.  
*J Abnorm Psychol* **87**, 49-74.

American Psychiatric Association. & American Psychiatric Association.Task Force on  
DSM-IV. 1994.

*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders : DSM-IV*  
Washington, DC: American Psychiatric Association.

Anand,A. & Shekhar,A. 2003.  
Brain imaging studies in mood and anxiety disorders: special emphasis on the amygdala.  
*Ann. N. Y. Acad. Sci.* **985**, 370-388.

Annett,M. 1967. The binomial distribution of right, mixed and left handedness.  
*Q J Exp Psychol* **19**, 327-333.

Austin,M.P., Mitchell,P. & Goodwin,G.M. 2001.  
Cognitive deficits in depression: possible implications for functional neuropathology.  
*Br J Psychiatry* **178**, 200-206.

Austin,M.P., Mitchell,P., Wilhelm,K., Parker,G., Hickie,I., Brodaty,H., Chan,J., Eyers,K.,  
Milic,M. & Hadzi-Pavlovic,D. 1999.  
Cognitive function in depression: a distinct pattern of frontal impairment in melancholia?  
*Psychol Med* **29**, 73-85.

Baker,S.C., Frith,C.D. & Dolan,R.J. 1997.  
The interaction between mood and cognitive function studied with PET.  
*Psychol. Med.* **27**, 565-578.

Barnett,N.J. & Germon,T.J. 1997.  
Theoretical Principles and Practical Problems of Cerebral Near Infrared Spectroscopy.  
In: *Transcranial Cerebral Oximetry* (Ed. by G.Litscher & G.Schwarz), pp. 62-75. Lengerich,  
Pabst Science Publishers.

Baxter,L.R., Schwartz,J.M., Phelps,M.E., Mazziotta,J.C., Guze,B.H., Selin,C.E.,  
Gerner,R.H. & Sumida,R.M. 1989.  
Reduction of prefrontal cortex glucose metabolism common to three types of depression.  
*Arch. Gen. Psychiatry* **46**, 243-250.

Beblo,T. & Herrmann,M. 2000. Neuropsychological deficits in depressive disorders.  
*Fortschr. Neurol Psychiatr* **68**, 1-11.

- Bechara,A., Damasio,H. & Damasio,A.R. 2000.  
Emotion, decision making and the orbitofrontal cortex.  
*Cereb. Cortex.* **10**, 295-307.
- Bechara,A., Damasio,H., Damasio,A.R. & Lee,G.P. 1999.  
Different contributions of the human amygdala and ventromedial prefrontal cortex to decision-making.  
*J Neurosci* **19**, 5473-5481.
- Beck,A.T. 1963.  
Thinking and depression: I. Idiosyncratic content and cognitive distortions.  
*Arch Gen Psychiatry* **9**, 324-333.
- Beck,A.T. 1964.  
Thinking and Depression: II. Theory and Therapy.  
*Arch Gen Psychiatry* **9**, 324-333.
- Beck,A.T., Ward,C.H. & Mendelsohn,M. 1961.  
An inventory for measuring depression.  
*Arch Gen Psychiatry* 561-571.
- Bolla,K.I., Eldreth,D.A., London,E.D., Kiehl,K.A., Mouratidis,M., Contoreggi,C., Matochik,J.A., Kurian,V., Cadet,J.L., Kimes,A.S., Funderburk,F.R. & Ernst,M. 2003.  
Orbitofrontal cortex dysfunction in abstinent cocaine abusers performing a decision-making task.  
*Neuroimage.* **19**, 1085-1094.
- Bonner,R.F., Nossal,R., Havlin,S. & Weiss,G.H. 1987.  
Model for photon migration in turbid biological media.  
*J Opt. Soc Am A* **4**, 423-432.
- Brenner,G. & Graubner,B. 1995.  
*Diagnosenverschlüsselung in Der Arztpraxis : Fachgruppenbezogene Diagnosenkatloge; Auf Der Grundlage Der ICD-10, Internationale Statistische Klassifikation Der Krankheiten Und Verwandter Gesundheitsprobleme.*  
Köln : Deutscher Ärzte-Verlag, 1995.
- Brody,A.L., Barsom,M.W., Bota,R.G. & Saxena,S. 2001.  
Prefrontal-subcortical and limbic circuit mediation of major depressive disorder.  
*Semin. Clin. Neuropsychiatry* **6**, 102-112.
- Carson,A.J., MacHale,S., Allen,K., Lawrie,S.M., Dennis,M., House,A. & Sharpe,M. 2000.  
Depression after stroke and lesion location: a systematic review.  
*Lancet* **356**, 122-126.

- Clark,L., Manes,F., Antoun,N., Sahakian,B.J. & Robbins,T.W. 2003.  
The contributions of lesion laterality and lesion volume to decision-making impairment following frontal lobe damage.  
*Neuropsychologia* **41**, 1474-1483.
- Cooper,C.E., Elwell,C.E., Meek,J.H., Matcher,S.J., Wyatt,J.S., Cope,M. & Delpy,D.T. 1996.  
The noninvasive measurement of absolute cerebral deoxyhemoglobin concentration and mean optical path length in the neonatal brain by second derivative near infrared spectroscopy.  
*Pediatr. Res* **39**, 32-38.
- Cope,M., Delpy,D.T., Wray,S., Wyatt,J.S. & Reynolds,E.O. 1989.  
A CCD spectrophotometer to quantitate the concentration of chromophores in living tissue utilising the absorption peak of water at 975 nm.  
*Adv. Exp Med Biol* **248**, 33-40.
- Cope,M. 1991.  
The Application Of Near Infrared Spectroscopy To Non Invasive Monitoring Cerebral Oxygenation In The Newborn Infant.  
Department of Medical Physics and Bioengineering, University College London.
- Damasio,A.R. 1994. *Descartes' Error : Emotion, Reason, and the Human Brain* .  
New York: G.P. Putnam.
- Damasio,A.R. 1996.  
The somatic marker hypothesis and the possible functions of the prefrontal cortex.  
*Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* **351**, 1413-1420.
- Davidson,R.J., Irwin,W. 1999  
The functional neuroanatomy of emotion and affective style.  
*Trend Cog Sci* **3**,11-21.
- De Luca,C.R., Wood,S.J., Anderson,V., Buchanan,J.A., Proffitt,T.M., Mahony,K. & Pantelis,C. 2003.  
Normative data from the CANTAB. I: development of executive function over the lifespan.  
*J Clin Exp Neuropsychol.* **25**, 242-254.
- Deijjen,J.B., Orlebeke,J.F. & Rijdsdijk,F.V. 1993.  
Effect of depression on psychomotor skills, eye movements and recognition-memory. *J Affect. Disord.* **29**, 33-40.
- Delpy,D.T., Cope,M., van der,Z.P., Arridge,S., Wray,S. & Wyatt,J. 1988.  
Estimation of optical pathlength through tissue from direct time of flight measurement.  
*Phys. Med Biol* **33**, 1433-1442.

- Dolan, R.J., Bench, C.J., Brown, R.G., Scott, L.C. & Frackowiak, R.S. 1994.  
Neuropsychological dysfunction in depression: the relationship to regional cerebral blood flow.  
*Psychol Med* **24**, 849-857.
- Dolan, R.J., Bench, C.J., Liddle, P.F., Friston, K.J., Frith, C.D., Grasby, P.M. & Frackowiak, R.S. 1993.  
Dorsolateral prefrontal cortex dysfunction in the major psychoses; symptom or disease specificity?  
*J Neurol Neurosurg Psychiatry* **56**, 1290-1294.
- Doyon, J., Gaudreau, D., Laforce, R., Jr., Castonguay, M., Bedard, P.J., Bedard, F. & Bouchard, J.P. 1997.  
Role of the striatum, cerebellum, and frontal lobes in the learning of a visuomotor sequence.  
*Brain Cogn* **34**, 218-245.
- Drevets, W.C. 2000.  
Neuroimaging studies of mood disorders.  
*Biol. Psychiatry* **48**, 813-829.
- Drevets, W.C. 2001.  
Neuroimaging and neuropathological studies of depression: implications for the cognitive-emotional features of mood disorders.  
*Curr. Opin. Neurobiol.* **11**, 240-249.
- Drevets, W.C., Burton, H., Videen, T.O., Snyder, A.Z., Simpson, J.R., Jr. & Raichle, M.E. 1995.  
Blood flow changes in human somatosensory cortex during anticipated stimulation.  
*Nature* **373**, 249-252.
- Drevets, W.C. & Raichle, M.E.  
Suppression of Regional Cerebral Blood during Emotional versus Higher Cognitive Processes: Implications for Interactions between Emotion and Cognition.  
*Cognition and Emotion* **12**, 353-385. 1998.
- Duncan, A., Meek, J.H., Clemence, M., Elwell, C.E., Tyszczuk, L., Cope, M. & Delpy, D.T. 1995.  
Optical pathlength measurements on adult head, calf and forearm and the head of the newborn infant using phase resolved optical spectroscopy.  
*Phys. Med Biol* **40**, 295-304.
- Elliott, R., Sahakian, B.J., Herrod, J.J., Robbins, T.W. & Paykel, E.S. 1997.  
Abnormal response to negative feedback in unipolar depression: evidence for a diagnosis specific impairment.  
*J Neurol Neurosurg Psychiatry* **63**, 74-82.

Elliott,R., Sahakian,B.J., McKay,A.P., Herrod,J.J., Robbins,T.W. & Paykel,E.S. 1996.  
Neuropsychological impairments in unipolar depression: the influence of perceived failure  
on subsequent performance.  
*Psychol Med* **26**, 975-989.

Eschweiler,G.W., Plewnia,C., Schlotter,W., Pfeffer,U., Junker,A., Najib,A. & Bartels,M.  
2001.  
Antidepressive response from prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation  
(RTMS) and mental work induced cortical oxygenation changes: Combined RTMS and  
near-infrared spectroscopy (NIRS) studies.  
*Pharmacopsychiatry* **34**, 171.

Firbank,M., Okada,E. & Delpy,D.T. 1998.  
A theoretical study of the signal contribution of regions of the adult head to near-infrared  
spectroscopy studies of visual evoked responses.  
*Neuroimage* **8**, 69-78.

Fletcher,P.C., Anderson,J.M., Shanks,D.R., Honey,R., Carpenter,T.A., Donovan,T.,  
Papadakis,N. & Bullmore,E.T. 2001.  
Responses of human frontal cortex to surprising events are predicted by formal  
associative learning theory.  
*Nat. Neurosci.* **4**, 1043-1048.

Fossati,P., Ergis,A.M. & Allilaire,J.F. 2002.  
Executive functioning in unipolar depression: a review.  
*Encephale* **28**, 97-107.

Fossati,P., Hevenor,SJ., Graham,SJ., Grady,C., Keightley,ML., Craik,F., Mayberg,H. 2003  
In search of the emotional self: an FMRI study using positive and negative emotional  
words.  
*Am J Psychiatry* **160**, 1938-1945

Frith,CD., Frith,U., 1999  
Interacting minds--a biological basis.  
*Science* **286**, 1692-1695

Fuster,J.M. 2000.  
Prefrontal neurons in networks of executive memory.  
*Brain Res Bull.* **52**, 331-336.

Greden,J.F. 2001.  
*Treatment of Recurrent Depression / Edited by John F. Greden.* Washington, DC:  
American Psychiatric Pub.

Greenwood,P.M. 2000.  
The frontal aging hypothesis evaluated.  
*J Int. Neuropsychol. Soc* **6**, 705-726.

- Gunning-Dixon, F.M. & Raz, N. 2003.  
Neuroanatomical correlates of selected executive functions in middle-aged and older adults: a prospective MRI study.  
*Neuropsychologia* **41**, 1929-1941.
- Gusnard, D.A., Akbudak, E., Shulman, G.L., Raichle, M.E. 2001  
Medial prefrontal cortex and self-referential mental activity: relation to a default mode of brain function.  
*Proc Natl Acad Sci* **98**, 4259-4264
- Hamilton, M.A. 1960.  
A rating scale for depression.  
*J Neurol Neurosurg Psychiatry* 56-62.
- Hautzinger, M., Bailer, M., Worall, H. & Keller, F. 1994.  
*Beck-Depressions-Inventar BDI*.  
Bern: Verlag Hans Huber.
- Haxby, J.V., Horowitz, B., Ungerleider, L.G., Maisog, J.M., Pietrini, P. & Grady, C.L. 1994. The functional organization of human extrastriate cortex: a PET-rCBF study of selective attention to faces and locations.  
*J Neurosci.* **14**, 6336-6353.
- Haycock, J.W., Becker, L., Ang, L., Furukawa, Y., Hornykiewicz, O. & Kish, S.J. 2003. Marked disparity between age-related changes in dopamine and other presynaptic dopaminergic markers in human striatum.  
*J Neurochem.* **87**, 574-585.
- Heekeren, H.R., Wartenburger, I., Schmidt, H., Schwintowski, H.P. & Villringer, A. 2003.  
An fMRI study of simple ethical decision-making.  
*Neuroreport* **14**, 1215-1219.
- Henriques, J.B., Glowacki, J.M. & Davidson, R.J. 1994.  
Reward fails to alter response bias in depression.  
*J Abnorm Psychol* **103**, 460-466.
- Jaspers, K. 1973.  
*Allgemeine Psychopathologie*.  
Berlin, New York: Springer-Verlag.
- Johnson SC, Baxter LC, Wilder LS, Pipe JG, Heiserman JE, Prigatano GP 2002.  
Neural correlates of self-reflection  
*Brain* **125**, 1808-1814
- Jobsis, F.F. 1977.  
Noninvasive, infrared monitoring of cerebral and myocardial oxygen sufficiency and circulatory parameters.  
*Science* **198**, 1264-1267.

- Kato,M. 2001.  
Prefrontal lobes and the attentional control: a neuropsychological study using modified Stroop test.  
*Rinsho Shinkeigaku* **41**, 1134-1136.
- Katz,M.M. & Klerman,G.L. 1979.  
Introduction: overview of the clinical studies program.  
*Am J Psychiatry* **136**, 49-51.
- Kleinschmidt,A., Obrig,H., Requardt,M., Merboldt,K.D., Dirnagl,U., Villringer,A. & Frahm,J. 1996.  
Simultaneous recording of cerebral blood oxygenation changes during human brain activation by magnetic resonance imaging and near-infrared spectroscopy.  
*J Cereb Blood Flow Metab* **16**, 817-826.
- Koechlin,E., Corrado,G., Pietrini,P. & Grafman,J. 2000.  
Dissociating the role of the medial and lateral anterior prefrontal cortex in human planning.  
*Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A* **97**, 7651-7656.
- Krawczyk,D.C. 2002.  
Contributions of the prefrontal cortex to the neural basis of human decision making.  
*Neurosci Biobehav. Rev.* **26**, 631-664.
- Kwee,I.L. & Nakada,T. 2003.  
Dorsolateral prefrontal lobe activation declines significantly with age--functional NIRS study.  
*J Neurol* **250**, 525-529.
- Lambert,G., Johansson,M., Agren,H. & Friberg,P. 2000.  
Reduced brain norepinephrine and dopamine release in treatment-refractory depressive illness: evidence in support of the catecholamine hypothesis of mood disorders.  
*Arch Gen Psychiatry* **57**, 787-793.
- Lane, R.D., Fink,G.R., Chau,P.M.L., Dolan,R.J. 1997.  
Neural activation during selective attention to subjective emotional response  
*Neuroreport* **8**, 3969-3972
- Levy,R. & Goldman-Rakic,P.S. 2000.  
Segregation of working memory functions within the dorsolateral prefrontal cortex. *Exp. Brain Res.* **133**, 23-32.
- Lezak,M.D. 1995.  
*Neuropsychological Assessment / Muriel Deutsch Lezak.*  
New York: Oxford University Press.
- MacPherson,S.E., Phillips,L.H. & Della,S.S. 2002.  
Age, executive function, and social decision making: a dorsolateral prefrontal theory of cognitive aging.  
*Psychol. Aging* **17**, 598-609.

Malonek,D. & Grinvald,A. 1996.  
Interactions between electrical activity and cortical microcirculation revealed by imaging spectroscopy: implications for functional brain mapping.  
*Science* **272**, 551-554.

Manes,F., Sahakian,B., Clark,L., Rogers,R., Antoun,N., Aitken,M. & Robbins,T. 2002.  
Decision-making processes following damage to the prefrontal cortex.  
*Brain* **125**, 624-639.

Mavaddat,N., Kirkpatrick,P.J., Rogers,R.D. & Sahakian,B.J. 2000.  
Deficits in decision-making in patients with aneurysms of the anterior communicating artery.  
*Brain* **123 ( Pt 10)**, 2109-2117.

Mayberg,H.S., Liotti,M., Brannan,S.K., McGinnis,S., Mahurin,R.K., Jerabek,P.A., Silva,J.A., Tekell,J.L., Martin,C.C., Lancaster,J.L. & Fox,P.T. 1999.  
Reciprocal limbic-cortical function and negative mood: converging PET findings in depression and normal sadness.  
*Am. J. Psychiatry* **156**, 675-682.

Mejia,S., Pineda,D., Alvarez,L.M. & Ardila,A. 1998.  
Individual differences in memory and executive function abilities during normal aging.  
*Int. J Neurosci* **95**, 271-284.

Miller,E.K., Freedman,D.J. & Wallis,J.D. 2002.  
The prefrontal cortex: categories, concepts and cognition.  
*Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* **357**, 1123-1136.

Miller,W.R. & Seligman,M.E. 1973.  
Depression and the perception of reinforcement.  
*J Abnorm Psychol* **82**, 62-73.

Moll,J., Eslinger,P.J. & Oliveira-Souza,R. 2001.  
Frontopolar and anterior temporal cortex activation in a moral judgment task: preliminary functional MRI results in normal subjects.  
*Arq Neuropsiquiatr.* **59**, 657-664.

Möller,H.J., Laux,G. & Kapfhammer,H.P. 2000.  
*Psychiatrie Und Psychotherapie / Herausgegeben Von H.-J. Möller, G. Laux, H.-P. Kapfhammer.*  
Berlin ; New York: Springer Verlag.

Murphy,F.C., Rubinsztein,J.S., Michael,A., Rogers,R.D., Robbins,T.W., Paykel,E.S. & Sahakian,B.J. 2001.  
Decision-making cognition in mania and depression.  
*Psychol Med* **31**, 679-693.

Obrig,H., Wenzel,R., Kohl,M., Horst,S., Wobst,P., Steinbrink,J., Thomas,F. & Villringer,A. 2000.

Near-infrared spectroscopy: does it function in functional activation studies of the adult brain?

*Int. J. Psychophysiol.* **35**, 125-142.

Owen-Reece,H., Elwell,C.E., Wyatt,J.S. & Delpy,D.T. 1996.

The effect of scalp ischaemia on measurement of cerebral blood volume by near-infrared spectroscopy.

*Physiol. Meas.* **17**, 279-286.

Pascual-Leone,A., Wassermann,E.M., Grafman,J. & Hallett,M. 1996.

The role of the dorsolateral prefrontal cortex in implicit procedural learning.

*Exp Brain Res* **107**, 479-485.

Penfield,W. & Rasmussen,T. 1950.

*The Cerebral Cortex of Man.*

New York: Macmillan.

Phillips,L.H., Bull,R., Adams,E. & Fraser,L. 2002.

Positive mood and executive function: evidence from stroop and fluency tasks.

*Emotion.* **2**, 12-22.

Rajkowska,G. & Goldman-Rakic,P.S. 1995.

Cytoarchitectonic definition of prefrontal areas in the normal human cortex: I. Remapping of areas 9 and 46 using quantitative criteria.

*Cereb Cortex* **5**, 307-322.

Rihet,P., Possamai,C.A., Micallef-Roll,J., Blin,O. & Hasbroucq,T. 2002.

Dopamine and human information processing: a reaction-time analysis of the effect of levodopa in healthy subjects.

*Psychopharmacology (Berl)* **163**, 62-67.

Rogers,R.D., Owen,A.M., Middleton,H.C., Williams,E.J., Pickard,J.D., Sahakian,B.J. & Robbins,T.W. 1999.

Choosing between small, likely rewards and large, unlikely rewards activates inferior and orbital prefrontal cortex.

*J Neurosci* **19**, 9029-9038.

Royall,D.R., Lauterbach,E.C., Cummings,J.L., Reeve,A., Rummans,T.A., Kaufer,D.I., LaFrance,W.C., Jr. & Coffey,C.E. 2002.

Executive control function: a review of its promise and challenges for clinical research. A report from the Committee on Research of the American Neuropsychiatric Association.

*J Neuropsychiatry Clin Neurosci* **14**, 377-405.

Rubinsztein,J.S., Fletcher,P.C., Rogers,R.D., Ho,L.W., Aigbirhio,F.I., Paykel,E.S., Robbins,T.W. & Sahakian,B.J. 2001.

Decision-making in mania: a PET study.

*Brain* **124**, 2550-2563.

- Sabe, L., Jason, L., Juejati, M., Leiguarda, R. & Starkstein, S.E. 1995.  
Dissociation between declarative and procedural learning in dementia and depression.  
*J Clin Exp Neuropsychol.* **17**, 841-848.
- Schmitz, M., Cadore, L., Paczko, M., Kipper, L., Chaves, M., Rohde, L.A., Moura, C. & Knijnik, M. 2002.  
Neuropsychological performance in DSM-IV ADHD subtypes: an exploratory study with untreated adolescents.  
*Can. J Psychiatry* **47**, 863-869.
- Seligman, M.E. 1972.  
Learned helplessness.  
*Annu. Rev. Med* **23**, 407-412.
- Stevens, A., Schwarz, J., Schwarz, B., Ruf, I., Kolter, T. & Czekalla, J. 2002.  
Implicit and explicit learning in schizophrenics treated with olanzapine and with classic neuroleptics.  
*Psychopharmacology (Berl)* **160**, 299-306.
- Stewart, W.F., Ricci, J.A., Chee, E., Hahn, S.R. & Morganstein, D. 2003.  
Cost of lost productive work time among US workers with depression.  
*JAMA* **289**, 3135-3144.
- Strangman, G., Boas, D.A. & Sutton, J.P. 2002.  
Non-invasive neuroimaging using near-infrared light.  
*Biol Psychiatry* **52**, 679-693.
- Stuss, D.T., Gallup, G.G. Jr, Alexander, M.P. 2001.  
The frontal lobes are necessary for 'theory of mind'.  
*Brain* **124**, 279-286
- Talairach, J., Tournoux, P., 1988  
Co-Planar stereotaxic atlas of the human brain.  
New York, Berlin: Thieme Medical Publishers Inc.
- Tranel, D., Bechara, A. & Denburg, N.L. 2002.  
Asymmetric functional roles of right and left ventromedial prefrontal cortices in social conduct, decision-making, and emotional processing.  
*Cortex* **38**, 589-612.
- Veiel, H.O. 1997.  
A preliminary profile of neuropsychological deficits associated with major depression. *J Clin Exp Neuropsychol.* **19**, 587-603.
- Weingartner, H., Keator, D., Smallberg, S., Cohen, R., Ebert, M.H., Gillin, J.C. & Gold, P. 1982.  
Determinants of memory failures in dementia.  
In: *Alzheimer's Disease: A Report of Progress.* (Ed. by S.Corkin), pp. 171-176.  
New York, Raven Press.

Wicker,B., Ruby,P., Royet,J.P., Fonlupt,P. 2003  
A relation between rest and the self in the brain?  
*Brain Res Brain Res Rev* **43**, 224-230

Wood,J.N. & Grafman,J. 2003.  
Human prefrontal cortex: processing and representational perspectives.  
*Nat. Rev. Neurosci* **4**, 139-147.

Wyatt,J.S., Cope,M., Delpy,D.T., van der,Z.P., Arridge,S., Edwards,A.D. & Reynolds,E.O.  
1990.  
Measurement of optical path length for cerebral near-infrared spectroscopy in newborn  
infants.  
*Dev. Neurosci* **12**, 140-144.

Zerssen v.,D. & Koeller,D.M. 1976.  
*Die Befindlichkeitsskala.*  
Weinheim: Beltz Test Gesellschaft GmbH.

Zysset,S., Huber,O., Ferstl,E. & von Cramon,D.Y. 2002.  
The anterior frontomedian cortex and evaluative judgment: an fMRI study.  
*Neuroimage* **15**, 983-991.

Zysset,S., Huber, O., Samson,A., Ferstl,EC., von Cramon,DY. 2003.  
Functional specialization within the anterior medial prefrontal cortex: a functional magnetic  
resonance imaging study with human subjects.  
*Neuroscience Letters*. **335**,183-186.

## 10 Danksagung

Ich möchte allen herzlich Danken, die mir bei der Verwirklichung dieser Arbeit geholfen haben. Allen voran bedanke ich mich bei meinem Betreuer Dr. Eschweiler, auf dessen Überlegungen und Vorarbeiten diese Dissertation fußt. Er stand mir immer beratend zur Seite. Vor allem bin ich ihm für die sechsmonatige Aip-Stelle dankbar, die mir die nötige Zeit gab, diese Arbeit fertig zu stellen. Anja Junker möchte ich für die Mitarbeit bei den Messungen danken, Dr. Christoph Spandl für sein Mitwirken bei den methodischen Grundlagen und der Installierung der NIRS-Technik im Labor für Neurophysiologie an der UKPP. Herrn Prof. Barthels gebührt ebenfalls Dank für seine Betreuung und Supervision.

Selbstverständlich bin ich den Patienten und Probanden zu Dank verpflichtet, die im Dienste der Wissenschaft an dieser Studie teilnahmen. Für viele der depressiven Patienten bedeutete die Teilnahme an dieser Studie sicher eine große Anstrengung, dennoch haben sie durch ihre Überwindung dazu beigetragen, die Pathophysiologie der Depression besser verstehen zu können.

Bei Herr Dr. Reinhard Vonthein möchte ich für die statistische Beratung bedanken.

An dieser Stelle möchte ich mich auch bei all denen bedanken, die mir in meinem Leben am nächsten stehen und am wichtigsten sind. Ohne meine Freunde und Familie hätte ich sicher nicht die Verankerung im Leben und die Schaffenskraft, die zur Erstellung dieser Arbeit nötig war. Frank, Alexander und Conny sind und waren die engsten Freunde für mich. Ihnen möchte ich genauso danken wie meiner Schwester Amira, die im Jahr der Fertigstellung dieser Arbeit mit ihrem Lebensprojekt (Johannes Arif Miro) beschäftigt war und der ich dazu alles Gute wünsche.

## 11 Lebenslauf

### Persönliche Daten

Arif Najib  
Geboren am 17.08.1974 in Kirchheim unter Teck  
ledig

### Schulbildung

1981-1985 Grundschule Nürtingen-Reudern  
1985-1994 Hölderlingymnasium Nürtingen

### Zivildienst

1994-1995 Lebenshilfe für geistig behinderte Erwachsene e.V Tübingen

### Studium

1996-2003 Studium der Humanmedizin, Universität Tübingen  
1996 Krankenpflegepraktikum Filderklinik Filderstadt-Bonlanden  
1998-2003 Famulaturen in  
Innerer Medizin: Kreiskrankenhaus Nürtingen,  
Psychiatrie: Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie Tübingen,  
Chirurgie: Vicoria Hospital, Castries, Saint Lucia  
Psychiatrie: Medical University, Charleston, SC, USA  
1996-1998 Nachtwache Universitätskinderklinik Tübingen  
1998-2003 stud. OP-Assistent BG Unfallklinik Tübingen  
2002-2003 Praktisches Jahr, Universitätsklinik Tübingen, Wahlfach: Neurologie  
20.05.2003 3. Staatsexamen, Gesamtnote: sehr gut

### Auslandsforschungsaufenthalt

2000-2001 Center For Advanced Brain Imaging and Brain Stimulation  
Laboratory, Leiter Prof. Mark George, Charleston, SC, USA  
Studie: „ Functional Resonance Imaging in Women Grieving a Romantic  
Relationship Breakup“, in press: American Journal of Psychiatry, 2004

### Beruflicher Werdegang

06/2003-11/2003 Arzt im Praktikum, Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie  
Tübingen  
12/2003-12/2004 Arzt im Praktikum, Neurologische Universitätsklinik Tübingen  
seit 01/2005 Assistenzarzt Klinik für Neurologie und klinische Neurophysiologie  
Esslingen