

Aus der Klinik und Hochschulambulanz für Psychiatrie und  
Psychotherapie der Medizinischen Fakultät Charité -  
Universitätsmedizin Berlin

Elektrophysiologische Aktivität des orbitofrontalen Cortex auf  
Belohnungsreize in Depression

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Ivonne Mackert-Wilts

aus Ettlingen

Gutachter: 1 Prof. Dr. med. F. M. Reischies  
2. Priv.-Doz. Dr. med. C. Mulert  
3. Prof. Dr. med. R. Uebelhack

Datum der Promotion: 19.03.2010



1	Einleitung	7
1.1	Depression	9
1.1.1	Definition	9
1.1.2	Pathophysiologie	10
1.2	Der orbitofrontale Cortex	10
1.2.1	Der orbitofrontale Cortex Anatomie und Entwicklung	11
1.2.2	Der orbitofrontale Cortex und das belohnungsverarbeitende System (Rolls, 2000)	12
1.3	OFC und Depression	14
1.4	Belohnung OFC und Depression	14
2	pORT Validierung Probleme und Einschränkungen	15
2.1	Object Reversal Test (ORT)	15
2.2	Probabilistischer Object Reversal Test (pORT)	16
2.2.1	pORT von Reischies (Reischies, 1999; Marschner, 2004)	17
2.2.2	Object reversal Test von Lawrence et al. (Lawrence, 1999)	17
2.2.3	Behaviorale Studien zu pORT und Depression	17
2.3	Hypothesenbildung	17
2.4	Ethische Implikationen	18
3	Patienten und Probanden	19
3.1	Patienten	19
3.1.1	Ein –und Ausschlusskriterien	19
3.2	Probanden	19
3.2.1	Ein –und Ausschlusskriterien	19
4	Methodik	21
4.1	Erstellung der Daten mittels EEG	21
4.1.1	Entstehung und Grundlagen des EEG	21
4.1.2	Evozierte Potentiale (EVOP)	22
4.2	Auswertung der Daten mit Hilfe von LORETA	23
4.2.1	Quellenlokalisierung mit der LORETA (Low Resolution Electromagnetic Tomographie)	23
4.2.2	Validierung des LORETA-Modells	25
4.3	Methoden und Untersuchungsablauf speziell	26
4.3.1	technische Voraussetzung	26
4.4	Testablauf pORT	27
4.4.1	Fragebogen	30
4.4.2	Zusammenfassung des gesamten Untersuchungsablaufs	30

4.5	Auswertung	31	
4.5.1	Vergleich von prae –und poststimulus Zeitabschnitten	31	
4.5.2	Analyse der Amplitudenmaxima	32	
5	Ergebnisse	33	
5.1	Analyse der Testleistung	33	
5.2	Analyse der evozierten Potentiale	33	
5.2.1	Festlegung der Amplitudenmaxima anhand des Grand Average	33	
5.2.2	Amplitudenanalyse der P350	36	
5.3	Vergleich der gemessenen P350 mit anderen pORT Studiendaten	37	
5.4	Quellenanalyse mit LORETA-t-Test	38	
5.5	Darstellung der signifikanten Stromdichtemaxima mittels LORETA	39	
5.6	Tabellarische Darstellung der signifikant unterschiedlichen Stromdichten im Zeitverlauf		41
5.6.1	Darstellung von grenzwertig signifikanten Aktivierungsmaxima	47	
5.6.2	Vergleich Prä –und Poststimulus-Bereiche für den Kontrollstimulus	49	
6	Diskussion der ermittelten Daten	52	
6.1	Methode	52	
6.1.1	Analyse der Amplitudenmaxima und Grand Average-Kurven	54	
6.2	Konsistenz der Hauptergebnisse	54	
6.3	LORETA-Quellenanalyse und Statistik	55	
6	Zusammenfassung und Interpretation mit anderen Studien	56	
6.4	Amplitudenverminderung	56	
6.5	Fehlende Aktivierung des orbitofrontalen Cortex bei depressiven Patienten auf positive Verstärker	57	
7	Zusammenfassung	59	
8	Quellenverzeichnis	61	

## Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
EEG	Elektroenzephalogramm
EOG	Elektrookulographie
EVOP	evozierte Potentiale
GA	Grand Average
LORETA	Low Resolution Tomography Analysis
OFC	orbitofrontaler Cortex
ORT	Object Reversal Test
pORT	probabilistic Object Reversal Test
Tab.	Tabelle
fMRI	functional magnetic resonance imaging (funktionelle Kernspintomographie)
PET	Positronen Emissions Tomographie

## 1 Einleitung

Während der letzten Jahre ist die Analyse der emotionalen Informationsverarbeitung immer weiter fortgeschritten, dabei wurde auch der Frage nachgegangen, ob affektive Störungen wie die Depression durch eine Störung der Informationsverarbeitung auf emotionaler Ebene verursacht werden.

Die elektrophysiologische Analyse von Verstärkersignalen im Sinne der Lerntheorie wäre eine Möglichkeit, Antwort auf diese Frage zu erhalten. Erste Anhalte zur Untersuchung von Veränderungen bei depressiven Patienten konnte bislang in Form einer Verminderung der corticalen Aktivität der medialen Anteile der Basalganglien, sowie des orbitofrontalen Cortex in einer Studie von Elliot et al. 1998 (Elliott, 1998) bei depressiven Patienten gefunden werden, die Verstärkersignale als Untersuchungsgegenstand hatte.

Eine Störung der Informationsverarbeitung von Belohnungsstimuli, die ja als positive Verstärkersignale angesehen werden können, kann aufgrund der Psychopathologie der Depression angenommen werden. Das Syndrom der schweren Depression (major depressive) DSM-IV (American Psychiatric Association, 1995) beinhaltet als Grundelemente die Gefühle der Freudlosigkeit, des Interessens –und Initiativverlusts. Der Verlust der Initiative kann dabei mit einer gestörten Verarbeitung im motivationalen System zusammenhängen (Tremblay, 1999). Eine Störung in der Verarbeitung von Verstärkersignalen des Cortex würde auch die emotionale und cognitive Verarbeitung auf Rückmeldungsstimuli aus der Umwelt betreffen. Innerhalb der motivationalen Verarbeitung spielen Verstärkersignale, die entweder positive oder negative Konsequenzen des eigenen Handelns darstellen, eine entscheidende Rolle für die Anpassung und Reaktion der Person auf seine alltägliche Umwelt.

Die hypothetischen Überlegungen, der hier vorliegenden Untersuchung waren, dass ausgehend von der Depressionssymptomatik der Interesselosigkeit und dem damit verbundenen Motivationsverlust eine Störung der Verarbeitung von positiven als auch negativen Verstärkern bei diesen Patienten vorliegen müsste. Vom primären Verstärker ausgehend erfolgt die gesamte Reaktion des Belohnungssystems (Rolls, 2000) bis hin zur Verhaltensänderung mit der Ausrichtung zu diesem Reiz.

Ein Verstärker ist gemäss der Lerntheorie ein Reiz auf den hin das Verhalten des Organismus ausgerichtet wird. Er muss für den Körper eine besondere Bedeutung haben, häufig im Sinne für eine Überlebensstrategie. Somit fungiert gerade Nahrung als Prototyp für einen Verstärker. Der Organismus erkennt den Reiz, den der Anblick von Nahrung auf ihn ausübt und richtet hinsichtlich dessen sein Verhalten, diese Nahrung zu erhalten, aus. Aber nicht nur dieser primäre Verstärker ist für den Organismus wichtig auch abstrakte Verstärker wie Geld oder Punkte können eine Verhaltensänderung in Richtung zur Erlangung, was dieser Reiz verspricht, auslösen.

In der Verarbeitung dieser Reize innerhalb des von Rolls beschriebenen Belohnungssystems gibt es mehrere Komponenten die eine wichtige Rolle spielen und in ihrer Funktion bei depressiven Patienten gestört sein können. So kann der Reiz schon von Beginn an nicht als wichtig oder als solcher erkannt werden, oder nach Weiterleitung der Information kann es bei der Bewertung der Wichtigkeit zu Fehlern kommen. Weiterhin kann zwar eine korrekte Verarbeitung der Information stattfinden, aber eine fehlende Motivation, die die Aufmerksamkeit in Richtung des zu verarbeitenden Stimulus richten soll, fehlen, was wiederum keine folgerichtige Verarbeitung der Information zu Folge hätte.

In unserer Studie stellten wir uns die Frage, ob es nach der Präsentation von Verstärkersignalen positive wie auch negative im Sinne eines Belohnungssystems (Rolls), zu einer veränderten Verarbeitung gemessen mit neurophysiologischen Methoden dieser Stimuli bei depressiven Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollen kommt. Im Besonderen richteten wir dabei unser Augenmerk auf den orbitofrontalen Cortex als integralen Bestandteil dieses Belohnungssystems in der Steuerung von rückmeldungsgesteuertem Verhalten in Belohnungssituationen.

Die Analyse evozierter Potentiale ist eine Methode, die Informationsverarbeitung des menschlichen Gehirns mit dem Vorteil einer hohen zeitlichen Auslösung, zu untersuchen. Die Frage war: Sind die evozierten Potentiale auf positive oder negative Verstärker-Stimuli in der Depression verändert?

Studien konnten eine veränderte P300 in der Analyse evozierter Potentiale bei Untersuchungen der gerichteten Aufmerksamkeit auf einen seltenen Stimulus (Kayser, 2000) oder bei Stimuli, die eine negative emotionale Reaktion hervorrufen bei



depressiven Patienten feststellen (Hansenne, 2000). Aber die entscheidende, nicht beantwortete Frage ist, ob die evozierten Antworten nach positiver oder negativer Rückmeldung angesichts der Psychopathologie bei depressiven Patienten deutlich reduziert oder verspätet sind. Erwartet wurde, dass Stimuli, die als positive oder negative Verstärker gelten, bei depressiven Patienten im Gegensatz zu gesunden Kontrollen verändert verarbeitet werden. Von besonderem Interesse war dabei die Beteiligung des orbitofrontalen Cortex und dessen Beteiligung bei der Verarbeitung dieser Stimuli, sowie die zeitliche Abfolge der Potentiale mit eingehender Analyse der späteren Potentiale.

## **1.1 Depression**

### **1.1.1 Definition**

Gemäß dem DSM-IV (American Psychiatric Association, 1995) ist die Depression eine behandelbare Krankheit mit signifikanter Mortalität und Morbidität (Tuma, 2000). Untergruppen dieser zu den affektiven Psychosen gezählten Störung sind die saisonale, postpartale und atypische Depression und wird definiert als affektive Störung, die nicht aufgrund einer anderen Krankheit oder aufgrund eines Substanzabusus entstand. Die genauen Kriterien für die Episode einer Major Depression nach DSM-IV sind: Mindestens fünf der folgenden Symptome während derselben Zwei-Wochen-Periode. Dabei ist mindestens eines der aufgelisteten Symptome entweder depressive Verstimmung oder Freud –bzw. Interessensverlust

sowie die Symptome:

- Gewichtsverlust/-Zunahme oder verminderter/gesteigerter Appetit,
- Schlaflosigkeit/vermehrter Schlaf,
- Psychomotorische Unruhe oder Verlangsamung,
- Müdigkeit oder Energieverlust,
- Gefühle von Wertlosigkeit oder Schuldgefühle,
- Konzentrationsschwierigkeiten/verringerte Entscheidungsfähigkeit oder auch

- Suizidgedanken

, die im Verlauf der Krankheit auftreten.

### 1.1.2 Pathophysiologie

Es gibt viele Theorien in bezug auf auslösende Mechanismen der Depression. Daten aus Untersuchungen, die sich mit den neuroendokrinen Veränderungen bei Depression beschäftigen, konnten zeigen, dass Stress, genetische Prädisposition oder bestimmte Vorgänge während kritischer Momente in der Kindheitsentwicklung dieser affektiven Störung zu Grunde liegen können (Kendler et al., 1995). Besonders während der Kindheitsentwicklung kann sich abnormal hoher Stress auf die Ausbildung des zentralen Nervensystems auswirken. Der Nachweis von erhöhter zentraler Ausschüttung von Cortisol bei Menschen mit Erfahrungen von Vernachlässigung oder Kindesmissbrauch unterstützen diese Annahme (Heim, 2001). Weitere Studien an Selbstmordopfern, postmortale Rezeptoranalyse und Modelle an Tieren hinsichtlich Belohnungssituationen, sowie bildgebende Verfahren weisen darauf hin, dass verschiedene corticale Areale bei der pathophysiologischen Entwicklung der Depression beteiligt sind. In Studien konnten mittels bildgebender Verfahren wie z. B. Magnetresonanz Tomographie oder Positronen Emissions Tomographie verschiedene Areale identifiziert werden, die im Vergleich zu gesunden Kontrollen bei depressiven Patienten verändert waren. Zu diesen Arealen gehören der Temporallappen (Biver, 1994), das anteriore Cingulum (Mazziotta, 1981), der subgenuale (Drevets, 1997), der dorsomediale und dorsolaterale (Baxter, 1989) Präfrontalcortex, Teile der Basalganglien (Greenwald, 1997), sowie der orbitofrontale Cortex (Baxter, 1987).

Bei postmortalen Untersuchungen konnte zudem eine Verminderung der Gliazellen im subgenualen Präfrontalcortex (Ongur, 1998) festgestellt werden.

## 1.2 Der orbitofrontale Cortex

Ein von Rolls et al 1994 entwickeltes Modell besagt, dass die Belohnungsverarbeitung eine wichtige Rolle im konditioniertem Lernen und dessen Extinktion spielt. In der Interaktion mit seiner Umwelt und die daraus entstehende Erfahrungen eines Individuums bauen sich über Rückmeldungsverarbeitung Erwartungen auf, die als

Grundlage der Steuerung des Verhaltens dienen (Rolls, 1994), wobei diese Informationsverarbeitung nicht über kognitive Prozesse, sondern eher auf einer motivationalen Ebene abläuft. In diesem System spielt der orbitofrontale Cortex eine entscheidende Rolle bei der Erkennung, Verarbeitung und Verhaltenssteuerung im Hinblick auf belohnende Stimuli und wird deshalb als der hauptsächliche Untersuchungsgegenstand dieser Studie näher untersucht und beschrieben.

### 1.2.1 Der orbitofrontale Cortex Anatomie und Entwicklung

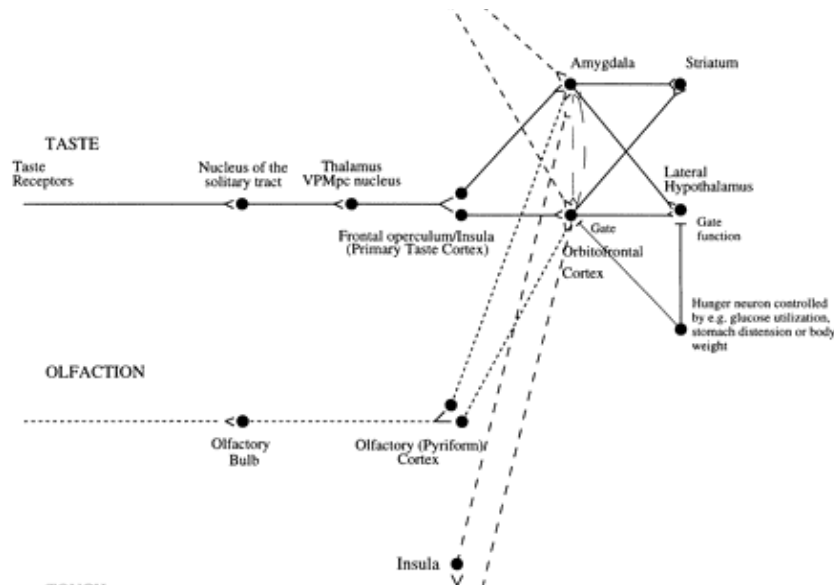
Der orbitofrontale oder auch orbital genannte Teil des Präfrontalcortex beinhaltet die orbitale Oberfläche des Frontallappen und besteht caudal aus der Area 13 und medial der Area 14. Die Areas 12 und 11 bilden den orbitofrontalen Cortex an der unteren Convexität (Carmichael, 1994).

Diese Gehirnregion ist bei Nagetieren nur wenig entwickelt, jedoch sehr gut bei Primaten und Menschen, deshalb beziehen sich die Angaben auf Forschungen, die an Menschen oder an Affen durchgeführt wurden. Petrides und Pandya verglichen 1995 (Petrides, 1995 die Architektur des präfrontalen Cortex des Affen und des Menschen mit dem Resultat, dass insgesamt gesehen die Cortexgebiete beider Spezies übereinstimmen.

Der orbitofrontale Cortex (OFC) beinhaltet den sekundären Geschmackscortex (Rolls, 1990) und besitzt zudem anatomische Verbindungen zum primären olfaktorischen Cortex. Visuelle Afferenzen kommen aus dem inferioren temporalen Cortex, dem vorderen Anteil des superioren temporalen Sulcus und dem Temporalpol. Auditorische Informationen erhält der OFC vom superioren temporalen Cortex, somatosensorische aus dem pericentralen Operculum und der Insel (Barbas, 1988). Weitere Afferenzen erhält der OFC aus den Amygdala (1991) und aus dem MD (Nucleus mediodorsalis thalami), der wiederum Verbindungen zum Temporallappen, den Amygdala und dem inferioren temporalen Cortex besitzt.

Afferenzen gehen zum entorhinalen Cortex, dem Gyrus cinguli (Insausti, 1987) und zurück zum Temporallappen. Weiterhin projiziert der OFC zur präoptischen Region, dem lateralen Hypothalamus, der ventralen tegmental Area (Nauta, 1964) und zum Kopf des Nucleus caudatus (Kemp, 1970).

Abb. 1: Der orbitofrontale Cortex und seine Verbindungen (Rolls, 2000)



### 1.2.2 Der orbitofrontale Cortex und das belohnungsverarbeitende System (Rolls, 2000)

Der orbitofrontale Cortex wird durch angenehme und unangenehme Berührung von belohnenden und abstoßenden Geschmacksrichtungen und durch Gerüche aktiviert, all dies dient als primärer Verstärker im Sinne einer Belohnung in Lernsituationen. Affen mit Läsionen in diesem Bereich zeigen deutliche Defizite beim Erlernen von belohnenden Stimuli, ganz besonders dann, wenn sich die Ausgangssituation während eines Testablaufs geändert hat (object reversal) und nun ein anderer Stimulus belohnt wird. Diese Affen zeigen daraufhin die Verhaltensweise, immer wieder den alten, nun nicht mehr belohnten Stimulus, zu wählen oder den neuen belohnten Stimulus nicht zu erlernen. (Rolls, 2000).

Auf angenehme als auch auf abstoßende Stimuli erfolgt eine spezifische Reaktion orbitofrontaler Neurone und es wird auch hinsichtlich der Vorliebe für eine bestimmte Belohnung unterschieden. Das heißt, dass bei Darbietung zweier Belohnungen die angenehmere (A) zu einer höheren Aktivierung führt als die unangenehmere (B), wenn diese nun wiederum in Zusammenhang mit einer noch ungeliebteren Belohnung (C) dargeboten wird, so kann Belohnung B eine Aktivierung wie A zur Folge haben.

(Thorpe, 1983) Weiterhin ist bekannt, dass Neurone abhängig vom Sättigungsgrad auf Belohnungsstimuli in Form von Futter aktiviert werden. So reagieren Neurone des orbitalfrontalen Cortex nicht mehr auf einen vorher aktivierenden Stimulus, wenn der Organismus gesättigt ist und die Einnahme von weiterem Futter keinen Nutzen mehr darstellt (Rolls, 1989). Solche oder ähnliche Befunde kann man auch beim Menschen feststellen. Milner et al hat herausgefunden, dass Patienten mit Läsionen im orbitofrontalen Cortex beim Wisconsin Card sorting Test (bei dem Karten nach verschiedenen Vorgaben geordnet werden sollen und diese Vorgaben ohne, dass der Proband es weiß, sich im Testverlauf ändern) sehr schlecht abschnitten, in der Weise, dass sie schon das erste Sortierprinzip nicht verstanden oder den Wechsel zu einem neuen Prinzip nicht bewältigen konnten (Milner, 1963):

Weitere Untersuchungen ergaben, dass orbitofrontale Neurone aktiviert werden während der Erwartung auf eine Belohnung und auch bei Darbietung eines belohnungsversprechenden Stimulus. (Thorpe, 1983; Tremblay, 2000) In bezug auf abstrakte Belohnungen gibt es noch wenige Studien. Abstrakt bedeutet in diesem Zusammenhang, dass die Belohnung nun nicht mehr in Form eines primären Verstärkers erfolgt, sondern nun einem Stimulus repräsentiert, der eher einem Versprechen für eine spätere Belohnung darstellt. Thut et al. fanden mittels PET (Positronen Emissions Tomographie) in einem Versuch bei dem die Probanden entweder mit einem "ok" oder Geld für eine Aufgabe belohnt wurden heraus, dass der orbitofrontale Cortex bei der Präsentation von Geld eine deutliche Zunahme des Blutflusses zeigte. (Thut, 1997).

O'Doherty et al konstruierten einen Versuch bei dem die Probanden durch das Lösen von bestimmten Aufgaben anschließend mit einem Geldgewinn- oder Verlust bewertet wurden, dabei war den Probanden jedoch bekannt, dass sie kein Geld am Ende des Testdurchlaufs erhielten. Bei dieser Untersuchung konnte mit Hilfe des fMRI (function magnetic resonance imaging) eine deutlich höhere Aktivierung im medialen orbitofrontalen Cortex bei Geldgewinn im Vergleich zu Geldverlust festgestellt werden. (O'Doherty, 2001).

In einer Studie, welche Aktivität des Cortex auf finanzielle Belohnungen mit Magnetresonanztechnik beim Menschen untersuchten, konnte festgestellt werden, dass verschiedene corticale Areale auch verschiedene Aufgaben in der

Belohnungsverarbeitung übernahmen (Elliot, 2003). So reagierten der Amygdala, das Striatum und die dopaminergen Neurone des Mesencephalon schon allein auf die Anwesenheit von Belohnungsreizen, wobei der mediale und laterale Anteile des orbitofrontalen Cortex auf jeweils die höchste und niedrigste Belohnung ihre Aktivität änderten.

Zusammengefasst lässt sich jedoch bei der Betrachtung der bisherigen Studien zu abstrakten Belohnungen sagen, dass diejenigen Cortexareale, die mit der Verarbeitung von primären Verstärkern, wie z. B. Nahrung, aktiviert werden mit denen übereinstimmen, die bei der Verarbeitung von abstrakter Belohnung beteiligt sind (Elliott, 2003)

### **1.3 OFC und Depression**

Es gibt bereits mehrere Studien, die eine veränderte Funktion des orbitofrontalen Cortex bei depressiven Patienten feststellen konnten. Bei bildgebenden Verfahren wie der Magnetresonanztchnik konnten eine verminderte Durchblutung und eine Verringerung des Metabolismus in diesem Bereich festgestellt werden (Mayberg, 1990). Auch bei induzierter Traurigkeit nach Gabe von Tryptophan entziehenden Lösungen, welche die Konzentration an Serotonin in diesem speziellen Cortexbereich senkt und eine depressiv-ähnliche Symptomatik verursacht, konnte eine Verminderung der Funktion im Bereich des orbitofrontalen Cortex festgestellt werden (Bremner, 1997), wobei sich nach Normalisierung der Konzentration von Serotonin auch die depressive Verstimmung wieder zurückbildete.

Bei erfolgreicher Therapie der Depression konnte eine Umkehr der Funktionsveränderungen in diesem Bereich festgestellt werden (Baxter, 1989). Und Bremner et al. (Bremner, 2002) konnten mittels Magnetresonanztomographie eine 32%ige Reduktion des orbitofrontalen Cortexvolumens bei depressiven Patienten feststellen.

### **1.4 Belohnung OFC und Depression**

Naranjo und Mitarbeiter stellten in einer Arbeit die These auf, dass eine Störung innerhalb des Belohnungssystems einen Verlust der Fähigkeit Interesse oder Freude zu

empfinden zugrunde liegen. Besonders im Hinblick auf Befunde bei depressiven Patienten mit Veränderungen in corticalen Bereichen, die eine entscheidende Rolle in der Verarbeitung von belohnungsassoziierten Stimuli spielen, wie dem orbitofrontalen Cortex konnte dies nachgewiesen werden (Naranjo, 2001).

In Untersuchungen von Elliott et al (Elliott, 1998), die speziell das Verhalten auf Belohnung bei depressiven Patienten untersuchten, konnte eine Verminderung der Aktivierung, gemessen mittels Positronen Emissions Tomographie, des ventromedialen orbitofrontalen Cortex nachgewiesen werden. Dabei zeigten depressive Patienten bei Planungs- und Rateaufgaben, die positive und negative Rückmeldungen beinhalteten, eine deutliche Verminderung der Aktivierung des ventromedialen orbitofrontalen Cortex nach Präsentation der Rückmeldung, die auch mit der bei Patienten deutlich schlechteren Testleistung korrelierte. Hiermit konnte eine Störung in der Funktion des orbitofrontalen Cortex in der Verarbeitung positiver, sowohl als auch von negativen Stimuli bei depressiven Patienten gezeigt werden.

## **2 pORT Validierung Probleme und Einschränkungen**

### **2.1 Object Reversal Test (ORT)**

Mit Hilfe des Object Reversal Test können Funktionen, die an Prozessen der Belohnungsverarbeitung beteiligt sind untersucht werden. Die probabilistische Variante (pORT) ist für die Anwendung beim Menschen besser geeignet, da hierbei die cognitive Komponente, die zur Lösung der Aufgabe dient, nicht allein im Vordergrund steht, sondern Lernprozesse die auf positive oder negative Stimuli in der Belohnungsverarbeitung basieren.

Das Grundprinzip des object reversal test besteht darin aus einer Auswahlmenge einen Stimulus zu wählen, wobei der belohnende Stimulus herausgefunden und gewählt werden soll. Bei der klassischen Form, die bei Primaten angewendet wurde, erhielt das Versuchstier, nachdem es z. B. ein rotes Dreieck gewählt hatte, eine Erdnuss als Belohnung, die hiermit die Funktion eines primären Verstärkers übernahm, und bei der Wahl eines blauen Vierecks keine Erdnuss, somit auch keine Belohnung als negative Rückmeldung. Nachdem das Tier die Wahl des roten Dreiecks mit dem Erhalt einer Erdnuss im Sinne des primären Verstärkerlernens verstanden hatte, wurde nun die

Belohnungszuordnung geändert, was bedeutete, dass nun keine Erdnuss nach Wahl des roten Dreiecks, sondern nach Wahl des blauen Vierecks dargeboten wurde. Das Tier musste nun erneut lernen, um das gewünschte Objekt zu erhalten, das Umlernen (Reversallearning) findet statt.

Ein hierbei zum Teil auftretender Fehler ist die weiterhin bestehende Wahl oder Beharren auf das vorher belohnte Objekt, Perseverieren genannt. Obwohl das Tier oder auch der Proband erfahren hat, dass hier keine Belohnung mehr zu erhalten ist, findet keine Veränderung des Verhaltens statt, die Anzahl dieser perseverativen Fehler gilt als inverses Mass für die Flexibilität des Gehirns sich auf neue Situationen aufgrund von Rückmeldungen aus der Umwelt einzustellen.

Die Funktionen, die der ORT hierbei fordert, sind das Erlernen des belohnenden Stimulus, Erfassen des Wechsels des belohnenden Stimulus und die Adaption des Verhaltens aufgrund der veränderten Belohnungssituation (feedback learning), all dies sind nach bisherigen Untersuchung Funktionen, bei denen der OFC mit seinen Verschaltungen zu anderen Cortexgebieten, maßgeblich beteiligt ist (Rolls, 1996)

## **2.2 Probabilistischer Object Reversal Test (pORT)**

Der probabilistische Object Reversal Test basiert auf dem Grundprinzip des ORT, wobei die Belohnung in einer abstrakten Form durch Punktgewinne erfolgt. Hiermit erhält die 'Belohnung' den Charakter einer positiven Rückmeldung. Eine weitere Variation zum klassischen ORT ist, dass nun der belohnende Stimulus mit einer bestimmten Wahrscheinlichkeiten mit der höchsten Punktzahl bewertet wird. Die Auswahlmöglichkeiten werden zudem erhöht, so dass der Proband nicht nur aus zwei, sondern aus mehreren Stimuli wählen muss und der Wechsel der Belohnungszuordnung erfolgt mehrmals. Durch diese Veränderungen des Tests, werden der kognitive Anteil bei der Lösung des Problems vermindert und eine gewollte motivations- bzw. rückmeldungsbezogenen Informationsverarbeitung tritt in den Vordergrund und kann mittels neurophysiologischer Methoden erfasst werden

Für die vorliegende Arbeit wurde der pORT verwendet, um die Reaktionen und das Wahlverhalten nach Präsentation positiver und negativer Stimuli bei Probanden und depressiven Patienten zu untersuchen.



### 2.2.1 pORT von Reischies (Reischies, 1999; Marschner, 2004)

Die Versuchsperson erhält insgesamt 5 verschiedene Zahlen auf einem Bildschirm zur Wahl, wobei nicht immer alle 5 verschiedenen Zahlen gleichzeitig zur Wahl stehen, sondern auch Zahlen doppelt erscheinen können. Nach Auswahl einer Zahl mit Hilfe einer Tastatur erscheint eine Punktzahl. Dabei wird eine Zahl zu 80% mit 20 Punkten gewertet, zwei Zahlen zu 70% mit 0 Punkten und zwei Zahlen zu 50 % mit -10 Punkten. Nach jeweils 30 Wahlversuchen ändert sich die Bewertungszuordnung, insgesamt gibt es 90 Wahlversuche.

### 2.2.2 Object reversal Test von Lawrence et al. (Lawrence, 1999)

Hier werden den Probanden zwei verschiedenen Objekte präsentiert, nach deren Auswahl durch Druck auf den Bildschirm eine Rückmeldung in Form eines „correct“ oder „wrong“ zusammen mit einem Begleitton erfolgt. Dabei erhält der Proband für eines der Objekte zu 80 % den „richtigen“ Feedback und zu 20 % den „falschen“. Nach 40 Versuchen ändert sich die Bewertungszuordnung für das jeweilige Objekt. Die Probanden hatten die Anweisung jeweils das „richtige“ Objekt zu wählen mit der Vorinformation, dass sich die Bewertung für das jeweilige Objekt auch ändern wird.

### 2.2.3 Behaviorale Studien zu pORT und Depression

In einer Studie von Reischies et al 1999 (Reischies, 1999) zeigten sich bei Depressiven schon Defizite in der zweiten Hälfte des ersten Durchganges, obwohl auch die höchste Belohnung zwar gewählt aber nicht weiter verfolgt wurde. Es also keine Ausrichtung des Verhaltens in Richtung des belohnenden Stimulus gab. Bei der Anzahl der perseverativen Fehler gab es zwischen depressiven Patienten und gesunden Kontrollen keine Unterschiede.

## 2.3 Hypothesenbildung

Angesichts der vorliegenden Untersuchungen zu Verhalten von depressiven Patienten in Belohnungssituationen (Elliott, 1998) und der auffälligen psychopathologischen Befunde, wurden folgenden Hypothesen aufgestellt und versucht in dieser

Untersuchung zu bestätigen oder zu verwerfen.

Hypothese 1: Bei der bekannten Symptomatik der Depression, dem Interessenverlust und den Verlust der Freude in zuvor als angenehm empfundene Situationen oder Umstände stellen wir uns die Frage: Gibt es Veränderung in der Verarbeitung von positiven Stimuli im Cortex, gemessen an evozierten Reaktionen und den daraus identifizierten Quellen, während des pORT bei depressiven Patienten im Vergleich zu gesunden Probanden.

Weiterhin stellen wir uns angesichts der Befunde in Untersuchungen zur Belohnungsverarbeitung die Frage ob bei der angenommen Veränderung in der Verarbeitung positiver und negativer Signale eine Reduktion der gemessenen Signale bei depressiven Pat im Vergleich zu gesunden Probanden festgestellt werden kann.

Hypothese 2: Bei der in früheren Studien festgestellten Aktivität verschiedener corticaler Areale in der emotionalen Informationsverarbeitung von Verstärkersignalen, lenkten wir in dieser Studie unser Interesse auf die medialen Anteile des präfrontalen Cortex mit der Erwartung auf eine Reduktion der Aktivität in diesem Bereich, im Besonderen des orbitofrontalen Anteils.

## **2.4 Ethische Implikationen**

Welche Belastungen den Probanden und Patienten durch die Untersuchung entstehen, musste aus ethischer Sicht beachtet werden. In dieser Untersuchung handelte es sich um eine EEG-Ableitung während der Durchführung des pORT und anschließende Papiertests, was insgesamt ca. 2-2,5 Stunden andauerte. Bei dieser Untersuchung sind keine objektiven Nebenwirkung bekannt und die Untersuchung ist nicht invasiv. Alle teilnehmenden Personen wurden darauf hingewiesen, dass die Teilnahme jederzeit ohne Angabe von Gründen abgebrochen werden darf. Alle Probanden und Patienten wurden über Inhalt, Zweck und Nebenwirkungen dieser Untersuchung aufgeklärt und stimmten aus freiem Willen zu.

Alle Daten wurden in anonymisierter Form erfasst. Dazu erhielt jeder Teilnehmer eine Codenummer, die von den Testdaten getrennt aufbewahrt wird.

### **3 Patienten und Probanden**

#### **3.1 Patienten**

##### **3.1.1 Ein –und Ausschlusskriterien**

Patienten mit einer anhand der BRM-Skala (Stieglitz, 1998) gemessenen mittelschweren bis schweren depressiven Störung (Depressive Episode gemäß ICD-10) wurden untersucht. Dabei waren eine Einnahme von Antidepressiva und Neuroleptika sowie eine Therapie mit Benzodiazepinen bis maximal zehn Tagen erlaubt. Von 16 untersuchten Patienten mussten 10 ausgeschlossen werden. Grund hierfür war eine zu geringe Anzahl artefaktfreier Mittelungen der evozierten Potentiale für positive und negative Stimuli. Das Durchschnittsalter betrug 51,4 Jahre (Standardabweichung 13,2 Jahre). Die mit der BRM-Skala gemessene Depressionschwere betrug durchschnittlich 21,2 (Standardabweichung von 3,9), zwei Patienten waren weiblich, vier männlich. Die Patienten wurden alle während ihres Aufenthalts in einer akutpsychiatrischen Klinik rekrutiert und waren darüber aufgeklärt, dass sie jederzeit ohne Angabe von Gründen die Untersuchung abbrechen konnten. Alle teilnehmenden Patienten willigten in die Untersuchung ein.

Von Beruf waren in der Gruppe der Patienten eine Lehrerin, eine Verkäuferin, ein Bauingenieur, ein Werkzeugmacher und ein Kältetechniker und ein Patient ohne Berufsabschluss vertreten. Das Alter reichte von 35 bis 63 Jahre, die Schulbildung spannte sich über 8 bis 13 Jahre. Im Besonderen wurde darauf geachtet, dass die im Test einbezogenen depressiven Patienten eine möglichst kurze vorherige Einnahmedauer von Medikamenten hatten. (Jeweils bei einem Patienten Venlafaxin über 4 Tage, Lorazepam über 10 Tage, Sulpirid 6 bzw. 1 Tag und Olanzapin 1 Tag.

#### **3.2 Probanden**

##### **3.2.1 Ein –und Ausschlusskriterien**

Die gesunden Probanden wurden mittels Zeitungsannonce rekrutiert und erhielten eine Aufwandsentschädigung. Es wurden insgesamt 45 Probanden untersucht, von denen 29 Personen den Patienten gegenübergestellt wurden. Alle Probanden nahmen aus freiem Willen an der Studie teil und wurden darüber aufgeklärt, dass sie im Verlauf der Untersuchung ohne Angabe von Gründen diese abbrechen konnten.

Drei darin ausgebildete Medizinstudenten führten mit Hilfe eines Fragebogens, der speziell für diesen Zweck entwickelt wurde, ein Telefoninterview mit den Freiwilligen, die sich gemeldet hatten. Dieser Fragebogen beinhaltete Fragen zu einer eventuell bestehenden psychiatrischen Erkrankung, Drogeneinnahme, Alkoholkonsum, neurologischen Krankheiten, Sehproblemen und psychiatrischen Erkrankungen in der Familie. Vor der Testung führten erfahrene Psychiater der Psychiatrischen Klinik der Charité ein strukturiertes Interview (mini-scid) (Sheehan, 1998) durch.

Personen, die die Kriterien einer Achse I oder Achse II-Störung erfüllten wurden ausgeschlossen.

Weitere Gründe für einen Ausschluss waren schwere innere oder neurologische Krankheiten (z. B. Parkinson, Schlaganfall, nicht-kompensierte Schilddrüsenunterfunktion oder Diabetes mellitus), stark verminderter Visus oder Einnahme von psychotropen Substanzen.

Medikamente wie  $\beta$ -Blocker, Thyroxin oder orale Antidiabetika waren erlaubt.

Von den 45 Probanden wurden 18 in einer zweiten Stufe ausgeschlossen, 7 aufgrund einer zu geringen Anzahl artefaktfreier Mittelung evozierter Potentiale für positive und negative Stimuli (Näheres siehe Methoden), 8 aufgrund von Befunden im Mini-scid. Von den 19 verbleibenden Probanden waren 16 weiblich und 13 männlich, das Durchschnittsalter betrug 43,5 Jahre (Standardabweichung 15,6). Als höchsten Schulabschluss gaben 9 Probanden das Abitur an, 13 hatten einen Real- und 7 einen Hauptschulabschluss. Aus diesem Sample von 29 Probanden wurden daraufhin 6 Kontrollen mit der bestmöglichen Übereinstimmung in Alter, Geschlecht, Bildung und non-verbaler Intelligenz (gemessen mittels LPS3) ausgewählt und den depressiven Patienten gegenübergestellt. Das Durchschnittsalter dieser 6 Probanden betrug 51,0 Jahre mit einer Standardabweichung von 13,3.

Tab. 1: Demographische Daten gesunde Kontrollen und Performance in pORT

Name	Alter (Jahre)	Geschlecht	Schulbildung (Jahre)	Beruf	Gesamtpunkte	positiv	negativ
B. A.	43	weiblich	13	Erzieherin	180	51	45
G. W.	36	männlich	10	Landmaschinenschlosser	400	55	49
S. W.	58	weiblich	9	Kellner	2240	93	27
K. B.	62	weiblich	9	Einzelhandelskauffrau	1480	83	38
R. H.	48	männlich	10	Industriekauffrau	1980	92	34
P. B.	46	weiblich	10	Heimerzieherin	740	71	45

## 4 Methodik

### 4.1 Erstellung der Daten mittels EEG

#### 4.1.1 Entstehung und Grundlagen des EEG

Grundlage des Elektroenzephalogramms (EEG) und der evozierten Potentiale sind die elektrischen Vorgänge bei der Erregungsübertragung an Synapsen. Diese Übertragung erfolgt durch Neurotransmitter die Schwankungen des Ruhemembranpotentials an den corticalen Neuronen in Form von postsynaptischen Potentialen (PSP) verursachen. Die postsynaptischen Potentiale werden weiterhin unterteilt in inhibitorische postsynaptische Potentiale (IPSP) und exzitatorische postsynaptische Potentiale (EPSP). Ausgelöst durch das Andocken von Neurotransmittersubstanzen an verschiedenen Rezeptoren eines Neurons entstehen EPSP durch Einstrom positiv geladener Ionen am proximalen Anteil der Nervenzellen und am distalen Teil zu einem korrespondieren Ausstrom. Beim IPSP verhält es sich proximal und distal genau entgegengesetzt. Diese Strömungen führen zu einer positiven bzw. negativen Ladung des umliegenden Extrazellulärraums, die dadurch entstehende Ladungsdifferenz führt zu sich über weite Bereiche erstreckende Ionenbewegungen, die den kortikalen Feldpotentiale zugrunde liegen. Ein elektrischer Dipol entsteht. Da die IPSP vorwiegend in der Nähe des Zellsomas lokalisiert sind, haben sie für das EEG keine so große Bedeutung wie die

EPSP, die sich an den apikalen Dendriten abspielen und somit näher an der Kopfhaut entstehen. Eine deutliche Verbesserung der Meßbarkeit dieser Feldpotentiale entsteht dadurch, dass mehrere Neuronen in einem umschriebenen Kortexareal zur gleichen Zeit aktiv sind und somit eine Summation der elektrischen Aktivität stattfindet, zudem begünstigt die kolumnenartige Anordnung der Neurone die Ableitung der entstehenden Potentialschwankungen von außen

Man unterscheidet in den Kurven des EEGs  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\chi$  und  $\theta$ -Wellen:  $\alpha$ -Wellen haben eine Frequenz von 8-13 Hz und können im entspannten Zustand bei geschlossenen Augen über occipitalen Rindenarealen abgeleitet werden. Sie verschwinden beim Öffnen der Augen.

$\beta$ -Wellen mit einer Frequenz von 13-30 Hz entstehen bei visueller Konzentration oder Aufmerksamkeit z. B. beim Augenöffnen.

$\chi$ -Wellen (3,5-8 Hz): Auftretend beim Einschlafen oder in tiefer Entspannung

$\theta$ -Wellen (0,5-3,5 Hz): Diese sind findet man in Phasen des tieferen Schlafes (Gallinat & Hegerl, 1998)

Vorteil des EEGs ist die hohe zeitliche Auflösung im Millisekundenbereich wodurch Hirnaktivitätsänderungen in ihrem Verlauf sehr gut erfasst werden können (Anllo-Vento, 1998). Andererseits besteht die Schwierigkeit, dass von einer gemessenen Potentialschwankung am Skalp nicht ohne Weiteres auf den Entstehungsort der gemessenen Aktivität geschlossen werden kann. Um dieses Problem zu lösen wurde von uns als Quellenlokalisationsverfahren die LORETA (Low Resolution Electromagnetic Tomographie) verwendet (Pascual-Marqui, 1993). Ein Verfahren, das später noch ausführlicher erklärt wird.

#### 4.1.2 Evozierte Potentiale (EVOP)

Unter evozierten Potentialen versteht man die am Skalp gemessenen elektrokortikalen Potentiale, die vor, während oder nach einem sensorischen, motorischen oder psychischen Ereignis messbar sind (Birbaumer, 1996). Die Komponenten Polarität und Latenz charakterisieren die evozierten Potentiale, wobei die Latenz die Dauer bis zum Auftauchen eines positiven oder negativen (Polarität) Ausschlags (Amplitude) beschreibt. Differenziert werden diese Potentiale zum einen in eine exogene und

endogene Komponente, wobei die exogene die frühen Potentialanteile mit einer Latenz von ca. 100ms und eher von den physikalischen Eigenschaften des Stimulus bestimmt werden. Die endogenen Anteile sind vorrangig von psychologischen Faktoren bestimmt und durch eine höhere Latenzzeit gekennzeichnet. Zur genaueren Analyse von evozierten Potentialen (EVOP) werden die am Skalp gemessenen Potentiale, die als Antwort auf den gleichen oder einen ähnlichen Stimulus gemessen werden können zusammengefasst, woraufhin eine Kurve entsteht, die einen Querschnitt im Sinne einer Mittelung der Aktivitätsänderungen der corticalen Aktivität auf diesen Stimuli darstellen. Diese dabei entstehende Kurve wird im Weiteren Grand Average (GA) bezeichnet.

## **4.2 Auswertung der Daten mit Hilfe von LORETA**

### **4.2.1 Quellenlokalisierung mit der LORETA (Low Resolution Electromagnetic Tomographie)**

Da die Methode des EEG eine hohe zeitliche Auflösung bietet, können besonders Prozesse der Informationsverarbeitung des Gehirns, die im Millisekunden-Bereich stattfinden, sehr gut gemessen und besonders in ihrem temporären Ablauf analysiert werden (Anllo-Vento, 1998). Leider kann man von den am Skalp gemessenen Potentialschwankungen nicht unmittelbar auf die Lokalisation der zugrundeliegenden Hirnaktivität schließen. Diesem Problem zu begegnen entwickelte Pascal-Marqui et al die Low Resolution Electromagnetic Tomography (LORETA), (Pascal-Marqui et al, 1994) welche in dieser Studie zur Analyse der ermittelten Daten verwendet wurde.

#### **4.2.1.1 Das inverse Problem**

In der Quellenlokalisierung mittels EEG gibt es verschiedene Ansätze zur Interpretation der Daten. Falls die elektrischen Quellen bekannt sind, kann mathematisch die Spannungsverteilung auf der Kopfhaut berechnet werden, dies wird als das Vorwärtsproblem bezeichnet. Das inverse Problem ist jedoch nicht so zu lösen. Da nur eine endlich Zahl von Elektrodenpositionen zur Verfügung stehen, es aber jedoch theoretisch unendlich viele Quellenkonfigurationen gibt, kann eine eindeutige Lösung

des Problems nicht erfolgen. Daher gibt es verschiedene Lösungsansätze zur Bearbeitung dieses Problems.

Ein Lösungsansatz ist die Erhöhung der zur Verfügung stehenden Anzahl an Elektrodenpositionen, bei jedoch begrenztem Platzangebot ist dies keine vollständige Lösung des Problems. Ein anderer Ansatz ist es das Angebot der Möglichen Quellenlokalisationen einzuschränken. So z.B. werden Quellen ausgeschlossen, die sich im knöchernen Schädel oder Ventrikel befinden oder auch die Beschränkung Quellen nur auf den Cortex. (Koles, 1998; Gevins, 1996). Weiterhin gibt es das Problem der variierenden Dicke des knöchernen Schädels, die zu einer Verfälschung der gemessenen Potentiale beiträgt. Zur Eingrenzung dieses Problems stehen hierzu die vorherige Analyse etwaig vorhandenen MRT-Bilder oder die Benutzung standardisierter Kopfmodelle, wie den Talairach-Atlas (Talairach, 1998) zur Verfügung.

Bei der Anwendung des Dipolmodells wird die Anzahl der Quellen im Voraus festgelegt und so versucht die Anzahl der möglichen Lösungen zu verringern. Simulierte Verteilungen der Aktivität werden berechnet und mit den gemessenen Daten verglichen, dies wird so lange durchgeführt bis eine ausreichende Annäherung der erstellten zu den gemessenen Daten gefunden wird. Nachteil dieser Methode liegt jedoch darin, dass von einer endlichen vorbestimmten Anzahl von Quellen ausgegangen wird wie z.B. bei epileptischer Aktivität (Scherg, 1991). Eine Festlegung der aktiven Quellen muss daher a priori festgelegt werden, bei einer Analyse von kognitiv evozierten Potentialen wird jedoch eine unbekannte Anzahl von aktiven Quellen erwartet, womit die Analyse mittels Dipolmethode eine korrekte Widergabe der Quellen nicht möglich erscheint.

#### 4.2.1.2 Lösungsansatz des Quellenproblems anhand von LORETA

Bei der von uns verwendeten Low Resolution Electromagnetic tomography (LORETA) wird von einem 3 Schalen-Model des Kopfes ausgegangen, wobei die neuroanatomischen Daten dieses Kopfmodells den auf MRT-Untersuchungen basierenden Talairach-Atlas entsprechen (Talairach, 1988). Dabei werden den Aktivierungsherden räumlich Voxeln zugeordnet. Voxel sind Schnittpunkte der 3



Achsen  $x$ ,  $y$  und  $z$  im Gitternetz des dreidimensionalen Auflösungsraums. Ein Charakteristikum der LORETA ist, dass die gemessenen Stromdichtemaxima unter Berücksichtigung der Herkunftswahrscheinlichkeiten lokalisiert werden. So beschränkt sich die Zuordnung z.B. nur auf die kortikale graue Substanz und den Hippocampus, da hier Quellen der hirnelektrischen Aktivität vermutet werden. Demnach wurden von den insgesamt 8500 möglichen Voxeln im Abstand von 7 mm 2394 in der LORETA darstellbare Voxel als mögliche Aktivitätsquellen definiert (Pascual-Marqui, 1999). Die Berechnung der Quellenlokalisierung erfolgt nun, indem aus allen potentiellen Quellenanordnungen diejenige mit der maximalen Homogenität der Stromstärkewerte benachbarter Voxel ausgewählt wird. Hierbei wird also von der bereits umfangreich untersuchten Grundannahme ausgegangen, dass benachbarte Neuronenpopulationen eine maximal synchrone Aktivität zeigen (Anders, 1964). Diese Annahme führt jedoch gleichzeitig zu dem Problem, dass zwar die Quellen richtig lokalisiert werden jedoch mit einer gewissen Unschärfe bezüglich der räumlichen Auflösung.

In Untersuchungen von Pascual-Marqui et al konnte eine Auflösung von 14 mm unter Integration des Talairach-Atlas erreicht werden. Dies bedeutet, dass zwei verschiedene Quellen anhand der festgestellten Stromdichten im EEG im Abstand von 14 mm Lokalisationen als Quelle im Talairach-Atlas zugeordnet werden können.

#### 4.2.2 Validierung des LORETA-Modells

Zur Validierung der Methode liegen einige Studien vor. Bei Untersuchungen zur visuellen und akustischen Reizverarbeitung, epileptische Entladungen und Aufgaben zur kognitiven Verarbeitung mit der Aktivierung spezifischer Gehirnregionen konnten Übereinstimmungen mit parallel durchgeführten Bildgebungsmethoden gefunden werden.

Schwächen der Methoden konnten in bezug auf falsch oder nicht lokalisierten Quellen festgestellt werden. Z.T. könnten besonders in Situationen, in denen gleichzeitig viele Quellen aktiv sind diese nicht oder falsch lokalisiert werden. Fehlerquellen sind hierfür im Besonderen die Benutzung von standardisierten MRT-Daten als Analysegrundlagen oder die Inkorrekte Platzierung der Elektroden.

Bei all den Schwächen dieser Methode lieferten in letzter Zeit durchgeführte Studien wertvolle Daten zur Lokalisation elektrischer Quellen des Gehirns. So z.B. Anderer et al 1998, Brandeis et al 1998, Mulert et al. 2001 Pizzagallie et al 2001.

Eine weitere Validierung von Loreta erfolgte jedoch in letzter Zeit unter Zuhilfenahme anderer bildgebender Verfahren. So konnten z.B. bei der Untersuchung epileptischer Entladungen Resultate von LORETA in der Quellenlokalisierung durch fMRT und subdurale Elektroden verifiziert werden (Seeck 1998). Weitere Untersuchung zur Lokalisation von elektrischen Quellen, die Informationen mittels LORETA ermittelten lieferten nützliche Daten und stützen die Validität dieser Untersuchungsmethode.

Die Quellenlokalisierung mit Hilfe der LORETA erlaubt also gegenüber dem traditionellen EEG, das nur die Potentialveränderungen am Skalp misst, die Zuordnung der am Skalp gemessenen Aktivität zu den zugrundeliegenden Generatoren im Gehirn, wie z.B. dem OFC. Mit der LORETA wurde ein Quellenlokalisationsverfahren gewählt, bei dem kein vermuteter Herkunftsort der Aktivität der Generatoren notwendig ist, im Gegensatz z.B. zu anderen Quellenlokalisationsverfahren, bei denen im Vorfeld die Lokalisationen vermuteter Hirnaktivität festgelegt werden müssen. Durch die Anwendung der LORETA als ein Verfahren ohne diese notwendige Vorannahme, sollte die durch uns angenommene Aktivitätsänderung im orbitofrontalen Bereich nach Präsentation der positiven Stimuli im pORT nachgewiesen werden.

### **4.3 Methoden und Untersuchungsablauf speziell**

#### 4.3.1 technische Voraussetzung

Die Ableitung der Daten fand in einem schallgedämpften Labor direkt neben dem Raum mit dem Aufzeichnungsgerät (Neuroscan Synamps) statt.

Die Probanden saßen in einem leicht nach hinten geneigten Sessel den Kopf am Rückteil angelehnt. Der Bildschirm (14“ Highscreen Multiscan Color Monitor horizontale Frequenz 29-38 kHz vertikal Frequenz 47-100 kHz) stand in einer Entfernung von 2m im direkten Blickfeld des Probanden in einer Höhe von 0,5m. Die Eingabeeinheit, dessen vier Wahltasten wie die Quadrate auf dem Bildschirm angeordnet waren, lag außerhalb des Sichtfeldes des Probanden und wurde mit einer Hand und möglichst mit immer dem selben Finger bedient. Die dargebotenen Buchstaben waren R, N, S, C, H, F Schriftart Times New Roman der Größe der Quadrate von 150x150 Pixel angepasst. Die möglichen Bewertungen der Wahl waren – 40, -20, 0, 20, 40 und erschienen in roter Farbe zentriert in der Mitte des Bildschirms

1000ms nach der Wahl des Probanden. Evozierte Potentiale, die als Reaktion der Stimuli auf dem Bildschirm entstanden, wurden mit 32 Zinn-Elektroden, die in eine Haube eingenäht waren, abgeleitet. Als Referenz galt Cz als Erdung Fpz. Die Elektroden waren gemäß dem internationalen 10/20 System angeordnet mit den zusätzlichen Elektroden FC1, FC2, FC5, FC6, T1, T2, CP5, CP6, PO9, PO10. Augenbewegungen wurden mittels einer ca. 1 cm neben dem linken Auge angelegten Elektrode (EOG) abgeleitet. Die Impedanz war weniger als 10 k $\Omega$ . Die Daten wurden mit einer Aufzeichnungsrate von 250Hz und einem Bandfilter (16-50 Hz) aufgezeichnet.

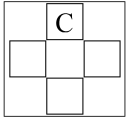
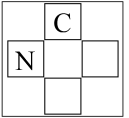
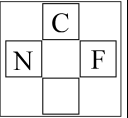
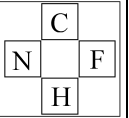
Alle Daten abgeleitet in einem Zeitraum von 350ms prästimulus bis 800ms poststimulus wurden für die Auswertung herangezogen. Um Artefakte auszuschließen wurden innerhalb dieser Zeitspanne alle Mittelungen ausgeschlossen, deren Spannung 100 $\mu$ V an einer Elektrode überstieg.

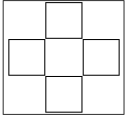
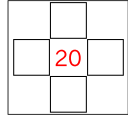
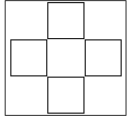
In die Auswertung wurden nur Patienten herangezogen, die mindestens 20 artefaktfreie Mittelungen für jede Bedingung, also Belohnung, Bestrafung und neutralen Stimulus aufwiesen. Dies war auch der Grund dafür, dass von 16 untersuchten Probanden nur sechs zur weiteren Auswertung herangezogen werden konnten.

#### **4.4 Testablauf pORT**

Vier Buchstaben erschienen in der Reihenfolge oben, links, rechts, unten im jeweiligen Abstand von 1000ms innerhalb der in Abbildung Nr. 2 dargestellten Quadrate. Der Proband sollte nun einen dieser Buchstaben durch Druck auf eine Taste der Eingabeeinheit wählen. Nach Drücken der Tasten erschien eine Zahl in der Mitte des Bildschirms, der die Bewertung dieses Buchstabens darstellt.

Abb. 2: Testablauf pORT

Display					Wahl des Buchstabens	...
Dauer	1s	1s	1s	1s	beliebig	
Präsentation der vier Buchstaben						

Display			
Dauer	1s	1s	1s

Von den sechs Buchstaben, die zur Auswahl standen wurden jeweils pseudorandomisiert vier präsentiert, wobei auch bis zu zwei gleiche Buchstaben in einem Durchgang erscheinen konnten. Sequenz der Buchstabendarbietung und Bewertung des beim jeweiligen Testdurchgang gewählten Buchstabens war für jeden Probanden gleich. Das Belohnungsschema bestand für die jeweiligen Buchstaben jeweils 25 Durchgänge, mit insgesamt 150 Wahlversuchen für den gesamten Untersuchungsablauf. (siehe auch Anhang)

Die Probabilität des Tests drückte sich dahingehend aus, dass beispielsweise R mit einer Wahrscheinlichkeit von 80% mit 40 Punkten bewertet und in 20% mit 20 Punkten. Ein anderer Buchstabe konnte wiederum mit einer Wahrscheinlichkeit von 80% -40 erhalten und mit 20% -20. Das gesamte Schema wird in Tabelle 3 dargestellt.

Tab. 2: Belohnungsschema

Bewertungs- Schema	Punktzahl	Wahrscheinlich- keit, dass diese Punktzahl vergeben wird (%)	Punktzahl	Wahrscheinlich- keit, dass diese Punktzahl vergeben wird (%)
1	40	80	20	20
2	0	20	20	80
3	0	100		
4	-20	20	0	80
5	-40	20	-20	80
6	-40	80	-20	20

Dabei wurden die Buchstaben, ausgenommen S, jeweils einmal im Verlauf des Tests den verschiedenen Bewertungsschemata zugeordnet. S wurde im gesamten Testverlauf kontinuierlich mit 0 Punkten als neutraler Stimulus angeboten, siehe Bewertungsschema Tab. 2.

Die Probanden wurden angewiesen, möglichst viele Punkte zu sammeln, also zu versuchen, so häufig wie möglich 40 Punkte zu erreichen. Weiterhin erfolgte die Anweisung, dass es keine Bedeutung hatte, an welcher Position der Buchstabe gezeigt wurde oder in welcher Reihenfolge die Tasten auf der Eingabeeinheit im Verlauf des

Tests gedrückt wurden. Weiterhin erfolgte die Anweisung der Hinweis, dass keine logischen Rechenspiele zur Lösung des Problems hilfreich seien. Während der Durchführung des Testverlaufs erfolgte die Messung der elektrophysiologischen Potentiale.

Der Proband oder Patient erhielt somit nach Wahl eines Buchstaben eine positive oder negative Rückmeldung in Form von Punkten, woraufhin dieser sein weiteres Verhalten hin ausrichten sollte. Weiterhin konnte mit der probabilistischen Form des Object reversal Test eine reine cognitive Lösung der Aufgabe zu einer eher motivational rückmeldungsgesteuerten verschoben werden, um diese Aspekte der Informationsverarbeitung besser untersuchen zu können.

#### 4.4.1 Fragebogen

Nach Absolvieren der pORT wurde die Haube wieder abgenommen und ein Fragebogen mit Fragen zu Motivation, Verständnis und Lösungsstrategien der Aufgabe vorgelegt.

#### 4.4.2 Zusammenfassung des gesamten Untersuchungsablaufs

Die Probanden und Patienten erhielten zunächst ein Informationsblatt mit den Zielen und dem Untersuchungsablauf. Dabei erfolgte die Aufklärung, dass die Teilnahme an der Studie jederzeit ohne Angabe von Gründen abgebrochen werden konnte. Anschließend erfolgte die Beantwortung von Rückfragen, sowie die schriftliche Einverständniserklärung. Zum Ausschluss von psychiatrischen Auffälligkeiten bei den Probanden erfolgte daraufhin ein standardisiertes psychiatrisches Kurzinterview (mini-SCID, Sheehan, 1998), aus organisatorischen Gründen kam es z.T. auch vor, dass diese Befragung erst nach Durchführung der EEG-Ableitung erfolgte. Weiterhin fand folgender Testablauf statt.

- Angaben zur Person ca. 2 min
- Aufsetzen der EEG-Haube ca. 45 min
- Testinstruktion und Durchführung des pORT ca. 25 min

- Testinstruktion und Durchführung des Kontrolltests ca. 10 min
- Test für eine andere Studie der Arbeitsgruppe ca. 10 min
- Abnahme der EEG-Haube ca. 5 min
- mehrere neuropsychologische Tests ca. 50 min
- Blutabnahme für eine andere Studie bei den Probanden ca. 5 min

Insgesamt dauerte die Untersuchung ca. 2,5 - 3 Stunden.

## 4.5 Auswertung

### 4.5.1 Vergleich von prae –und poststimulus Zeitabschnitten

In Anlehnung an Holmes et al. (Holmes, 1996) führten wir statistische Gruppenvergleiche der Stromdichtemaxima für alle Bedingungen mit Hilfe der im LORETA-software package enthaltenen voxelweisen T-Test Statistik durch. Dabei verglichen wir die Stromdichtemaxima vor Erhalt des Stimulus mit Zeiträumen nach Erhalt des Stimulus im jeweiligen Abstand von 16 ms, beginnend mit dem Zeitraum zwischen 2 und 18 ms poststimulus, endend mit dem Zeitraum zwischen 658 und 674 ms.

Picton et al. (1999) verwendeten als statistische Methode eine voxelweise T-Test-Statistik, um die Signifikanz der ermittelten Quellen zu erhalten. Hierbei wird ein non-parametrischer zweiseitiger t-Test verwandt, der die Stromdichtewerte Voxel für Voxel miteinander vergleicht (Holmes, 1996). Dabei wird das auftretende Problem der multiplen Testung mit einem speziellen Randomisierungsverfahren folgendermaßen gelöst. P ist demnach auf dem Niveau von 5% signifikant, wenn der Stormdichtewert eines Voxel oberhalb der 95. Perzentile liegt. (Holmes, 1996). Im LORETA-software package sind neben diesem Voxel-weisen t-Test auch die Koordinaten des Talairach-Atlases vermerkt, was die Möglichkeit einer graphischen Darstellung der Ergebnisse des in der Quellenlokalisierung ermittelten signifikanten Brodman Areae des t-Test bedeutet. Als Ergebnis wurde in die dann zusammenfassend erstellten Tabellen, die Areale aufgenommen, die im Vergleich zwischen prä -und poststimulus-Bereich sich signifikant darstellten.

Da dieser t-Test Teil der LORETA-Software ist, lassen sich die signifikant aktivierten Voxel graphisch darstellen, von der LORETA-Software wird weiterhin für jedes Voxel die wahrscheinlichste Zuordnung zu Koordinaten des Talairach-Atlas und die jeweilige Brodmann-Area angegeben. In der Darstellung der Ergebnisse wurde jeweils das Voxel einer Quelle angegeben, das maximale Aktivitätsunterschiede aufwies.

Dabei konnten die Unterschiede in der Aktivierung als Antwort auf den betreffenden Stimulus im Vergleich zur corticalen Aktivität vor dem Stimulus bestimmt werden. In den prae –und poststimulus Vergleichen wurden jeweils die signifikanten Unterschiede der Stromdichtemaxima für die Bedingungen Belohnung (Aktivierung als Reaktion auf positive Stimuli 20 und 40 Punkte zusammengefasst) und negative Stimuli (Reaktion auf negative Stimuli –20 und –40 Punkte) bei den jeweiligen Gruppen; depressive Patienten und gesunde Kontrollen dargestellt. Dabei wurden die corticalen Areale, die einen signifikanten Aktivitätsunterschied zeigten in Tabellen in ihrem Zeitverlauf zusammengefasst.

Zum Ausschluss unspezifischer Vorgänge führten wir einen praepoststimulus Vergleich mit der Aktivierung als Reaktion auf einen Buchstaben durch, der im Testverlauf immer mit 0 Punkten bewertet wurde und als neutral angesehen wurde.

Für die Auswahl des Zeitraums vor dem Stimulus wurden jeweils sechs 16 ms Zeiträume im Prästimulusbereich für jede Gruppe und Bedingung miteinander verglichen, und es konnte gezeigt werden, dass keine signifikanten Aktivitätsunterschiede innerhalb dieser verschiedenen Bereiche bestanden.

#### 4.5.2 Analyse der Amplitudenmaxima

Weiterhin untersuchten wir die mittels EEG gemessenen Amplitudenverläufe, die auf die jeweils positiven, negativen oder neutralen Stimuli auftraten (evozierte Potentiale). Dabei kam es zu einem charakteristischen Kurvenverlauf in einem Zeitraum von 80 bis 500ms nach Darstellung des Stimulus. Der höchste positive Ausschlag im Zeitabstand zwischen 250 und 700 ms poststimulus wurde an den Elektroden Pz, Cz und Fz bestimmt. Dieser Gipfel lag circa um 350ms poststimulus und wird im Weiteren als P350 bezeichnet. Analysiert und definiert wurden die Amplitudenmaxima mit Hilfe der Software des Brain Vision Analyzer Version 1.02 (Brain Products GmbH, 1999).



Zusätzlich wurde der höchste Ausschlag zwischen 70 und 130 ms bestimmt, was einen Gipfel bei ca. 100 ms ergab, sowie der höchste Ausschlag zwischen 130-250 ms. Der neutrale Stimulus, der zur Ausschaltung unspezifischer Vorgänge herangezogen wurde, war die Darbietung des Buchstabens S, der immer mit 0 Punkten bewertet wurde.

Weiterhin führten wir einen Vergleich dieser Gipfel-Amplitude mittels ANOVA durch. Die Beziehung zwischen den einzelnen Gipfeln und Psychopathologie wurde anhand des Rangkorrelationsmasses nach Spearman analysiert.

## 5 Ergebnisse

### 5.1 Analyse der Testleistung

In einer ersten Analyse untersuchten wir, wie die depressiven Patienten im Vergleich mit gesunden Kontrollprobanden abschnitten. Hierzu verglichen wir die erreichte maximale Punktzahl. Es fiel auf, dass in der Patientengruppe keiner eine positive Punktzahl am Ende des Tests verzeichnen konnte. Für die gewählten negativen Stimuli war das Verhältnis zwischen den beiden Gruppen ausgeglichen.

Tab. 4: Darstellung der erreichten max. Punktzahl

	durchschnittl. Punktzahl	Median	Range
Patienten	-390	-370	760
gesunde Kontrollen	1170	1160	2060

### 5.2 Analyse der evozierten Potentiale

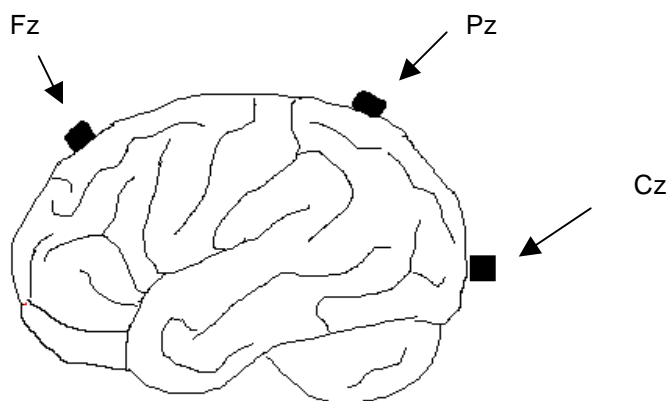
#### 5.2.1 Festlegung der Amplitudenmaxima anhand des Grand Average

In der Analyse der Daten der Amplitudenmaxima fielen in den interindividuellen Mittelungen (=Grand Average) der evozierten Potentiale nach Präsentation der Verstärkersignale (Belohnung, Bestrafung, neutraler Stimulus) verschieden hohe Amplitudenmaxima unterschiedlicher Latenz auf.

In der deskriptiven Analyse der Amplitudenmaxima waren für uns von Besonderem Interesse die Ableitungen Fz, Pz und Cz, da sie (großflächig) verschiedene Areale des Cortex ableiteten, somit ein Gesamtbild der kortikalen Aktivitätsablaufes widerspiegeln und dort die höchsten unterschiedlichen Maxima im Vergleich der

Gruppen und Bedingungen sich herausstellten.

Abb.. 3: Darstellung des Cortex sowie der Positionen der beschriebenen Ableitungen



In der nun durchgeführten Analyse der Amplituden verglichen wir die verschiedenen Gipfel in ihrem Zeitverlauf. Diese Gipfel wurden definiert als die höchste Amplitude in verschiedenen Zeiträumen und jeweils mit einem P und einer Zahl für den Zeitraum bezeichnet. (siehe Tabelle 5)

Tab. 5: Einteilung der Zeiträume für die Festfestellung der Amplitudenmaxima

<i>Gipfelbezeichnung</i>	<i>Latenzzeitraum</i>
P90	70-130
P150	130-250
P350	250-700

Für P90 galt der Zeitraum von 70-130ms poststimulus, für P150 die Zeit zwischen 130-250 ms poststimulus und für P350 der Zeitraum zwischen 250-700ms nach Präsentation des Stimulus.

Abb. 4: Grand Average Belohnung für alle Bedingungen und alle Gruppen an Elektrode Pz

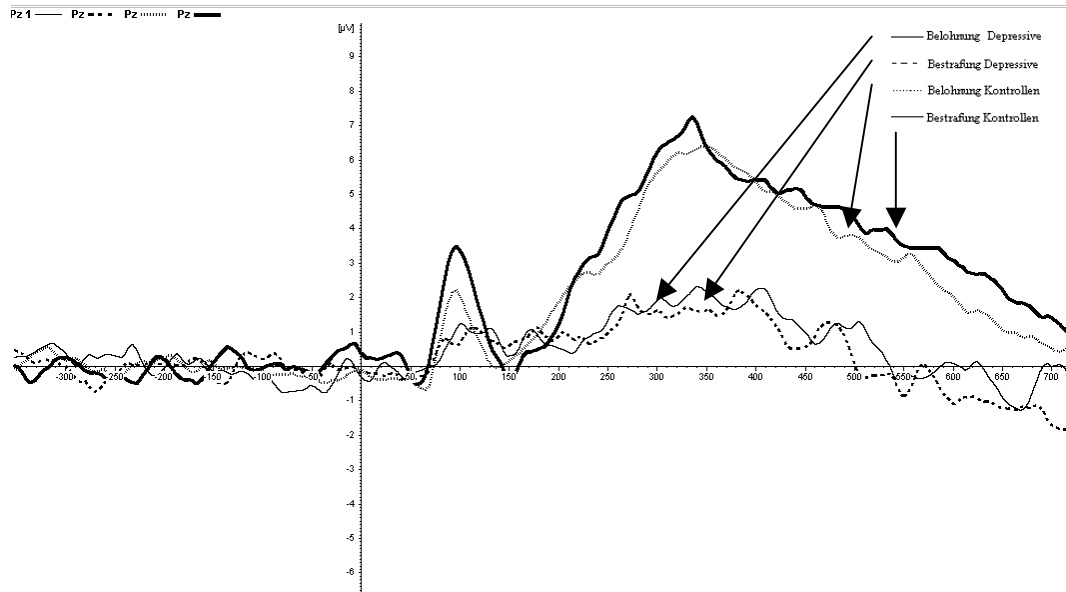


Abb. 5: Grand Average Belohnung für alle Bedingungen und alle Gruppen an Elektrode Cz

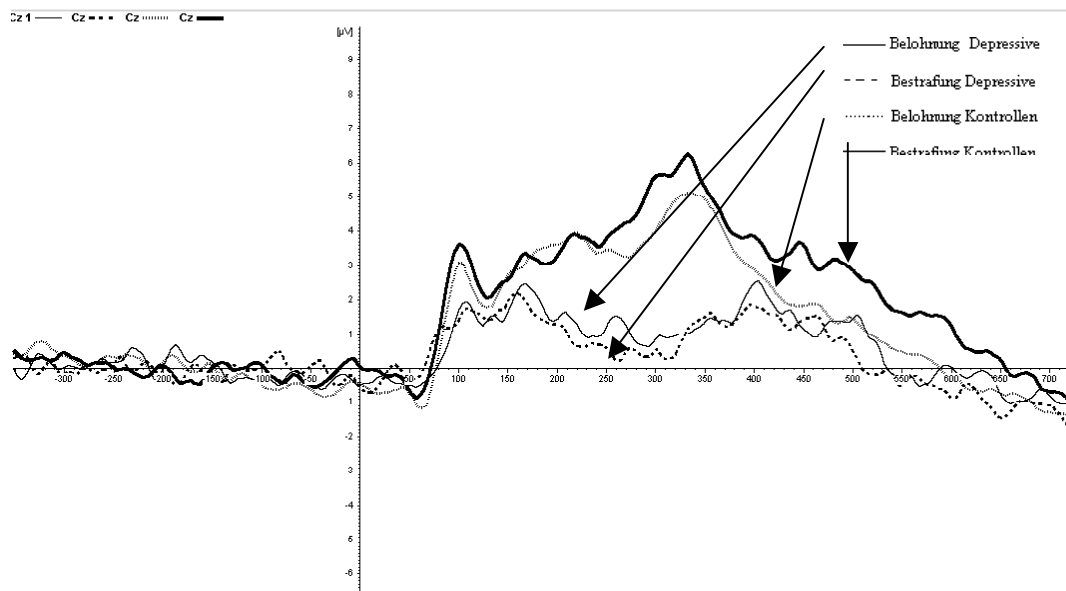
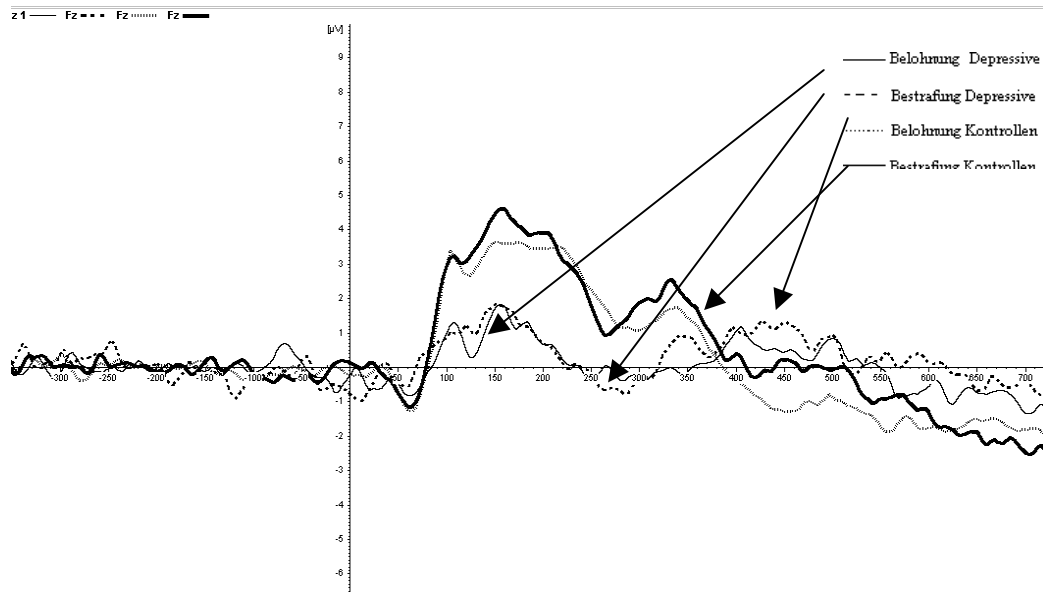


Abb. 6: Grand Average Belohnung für alle Bedingungen und alle Gruppen an Elektrode Fz



### 5.2.2 Amplitudenanalyse der P350

Zur Analyse der kortikalen Verarbeitungsmechanismen führten wir die weitere Analyse der P350 durch. Hierbei fällt zunächst im Vergleich der depressiven Patienten zu den gesunden Probanden (wie in den obigen Abbildungen gezeigt) eine deutlich verminderte Amplitudenhöhe für die jeweiligen Bedingungen auf. Daraufhin analysierten wir die Werte der Gipfel für die Gruppen und Bedingungen.

Tab. 6: Amplitudenmaxima gemessen an den jeweiligen Elektrodenpositionen mit Analyse der Standardabweichung

Stimulus	Positiv			Negativ			Kontrollstimulus		
	Pz	Cz	Fz	Pz	Cz	Fz	Pz	Cz	Fz
Elektrodenposition durchschnittlich (Standardabweichung)									
Depressive Patienten	3.29 (1.35)	3.43 (1.54)	1.87 (0.78)	2.82 (1.39)	2.74 (1.91)	2.66 (1.24)	1.98 (0.92)	2.33 (1.29)	1.93 (1.53)
Kontrollen	7.16 (1.25)	5.65 (2.17)	2.21 (1.25)	8.27 (1.97)	7.08 (1.95)	3.43 (1.95)	2.92 (1.47)	2.15 (0.79)	1.83 (0.76)
Signifikansniveau p<	0.001	0.10	n.s.	0.001	0.005	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.

Bei depressiven Patienten konnte eine deutliche Verminderung der Amplitude des Gipfels um 350ms für beide Bedingungen festgestellt werden. Aufgrund der nicht-überlappenden Standardabweichung des Grand Average ist dieser Unterschied statistisch signifikant für die Gruppen für beide Bedingungen an den

Elektrodenlokalisationen Pz und Cz, nicht jedoch an Fz.

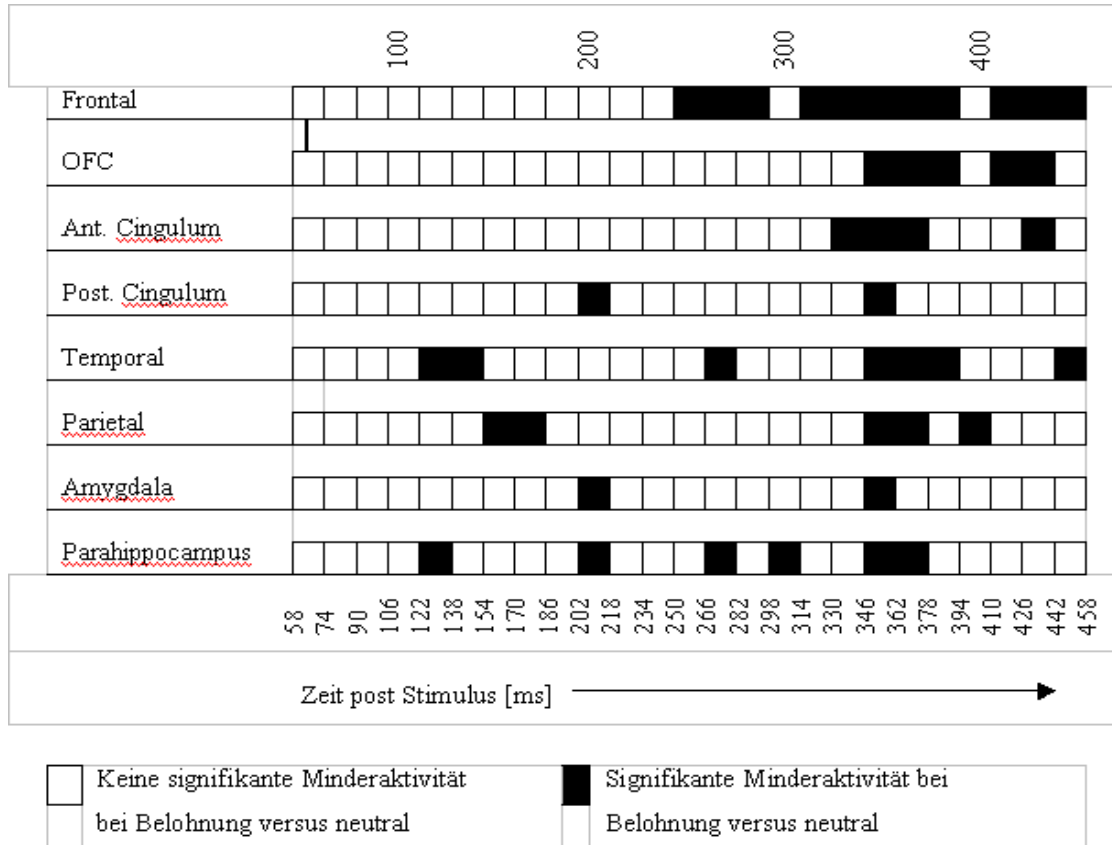
Bei der Analyse des Kontrollstimulus konnte kein signifikanter Unterschied zwischen depressiven Patienten und gesunden Kontrollen festgestellt werden.

Eine zweiseitige ANOVA Analyse mit den Faktoren Diagnose (Depression/Kontrolle) und Verstärker (ja/nein) wurde ebenfalls durchgeführt. Für positive Verstärker war der Diagnoseeffekt mit  $F=31,1$  (df 1,10)  $p<0,001$  statistisch signifikant. Auch die Interaktion zwischen Verstärker und Diagnose war statistisch signifikant mit  $F = 9,0$  (df 1,10)  $p=0,01$ . Dieser Interaktion liegt die deutlich niedrigere Amplitude bei Depressiven (siehe Tabellen.) zugrunde. Für den Vergleich des negativen Stimulus war der Effekt Diagnose statistisch signifikant mit  $F=26,4$  (df 1,10)  $p<0,001$  und die Interaktion wiederum für Verstärker und Diagnose war signifikant mit  $F=30,5$  (df 1,10)  $p<0,001$ .

### **5.3 Vergleich der gemessenen P350 mit anderen pORT Studiendaten**

Da aufgrund der Mittelungszahlen nur eine sehr kleine Anzahl an Probanden und Patienten miteinander verglichen werden konnten, erfolgt hier nun der Vergleich der Daten mit einem grösseren Kollektiv an Probanden, aus dem die Kontrollprobanden für die Patienten rekrutiert wurden. In der Arbeit von Bornschlegl wurde dargestellt eine tabellarische Auflistung der im LORETA-t-Test signifikanten Areale im Vergleich zu einem neutralen Stimulus in 16ms Abständen erarbeitet. Dabei wurde eine Minderaktivität im orbitofrontalen Bereich auf Belohnung festgestellt, wobei angenommen wird, dass in diesem Zeitraum der P350 zwei Quellen gleichzeitig aktiv sind und eine davon die Belohnungsreaktion repräsentiert. Die Darstellung erfolgt in Abbildung 7.

Abb. 7: Übersicht über signifikante Minderaktivität (schwarz gefüllte Felder) bei Belohnung im Vergleich zu einem neutralen Stimulus bei multiplen LORETA-t-Tests in Zeitabschnitten von 16 ms. Berücksichtigt wurden Regionen, die in mehr als einem Zeitabschnitt Minderaktivität zeigten. Bornschlegl 2004



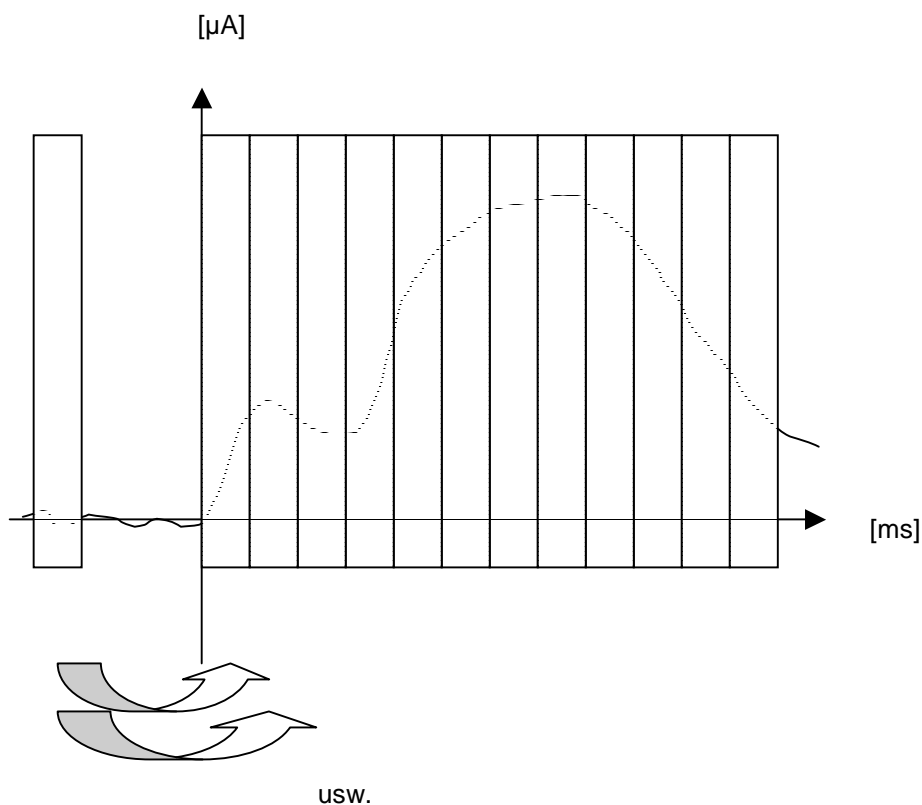
#### 5.4 Quellenanalyse mit LORETA-t-Test

Die LORETA-Quellenanalyse diente zur Auswertung der Unterschiede der corticalen Aktivität zwischen Depressiven und Gesunden in Reaktion auf die verschiedenen Verstärkersignale. Verglichen wurde hierbei in einem Voxel-by-Voxel t-Test die signifikanten Unterschiede in der Aktivierung in einer auf cortikale Grundaktivität vor Präsentation des Stimulus die sog. Baseline-Aktivität. Im Speziellen wurde ein Zeitraum von 16 ms vor Präsentation des Stimulus mit jeweils 16ms poststimulus miteinander verglichen. Die damit festgestellten signifikant veränderten Areale wurden je nach Ort und Zeitpunkt in Tabellen zusammengefasst und zur besseren Übersichtlichkeit in 32ms Bereiche eingeteilt.

Um etwaige Störvariablen der baseline-Aktivität auszuschließen, wurden zuvor acht

16ms Zeiträume prästimulus mittels der LORETA-t-Testung untereinander verglichen. Hierbei konnten keine signifikant unterschiedlich aktivierte Areale festgestellt werden, daraufhin wählten wir den Zeitraum von 98-114ms vor Präsentation des Stimulus als sogenannte Baseline-Aktivität.

Abb. 8: Vergleich 16ms Bereich vor Stimulus-Präsentation mit jeweils 16ms Zeiträumen poststimulus



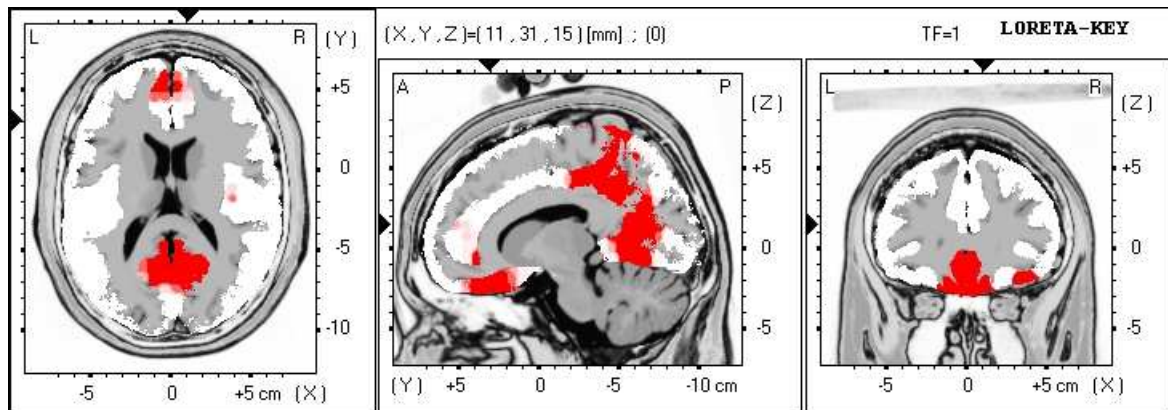
Der Zeitrahmen von 16 ms wurde gewählt um einen genaueren Zeitablauf der Aktivität zeigen zu können, dabei entsprach ein timeframe 4ms, der sich durch die Methode des EEGs vorgegebenen Abtastrate von 25 Mhz ergab.

### 5.5 Darstellung der signifikanten Stromdichtemaxima mittels LORETA

Für jeden dieser 16ms Zeiträume erfolgte ein LORETA-t-Test mit der Festsetzung eines Signifikanzniveaus von  $p < 0,05$ . Die dabei mittels LORETA signifikanten Stromdichten

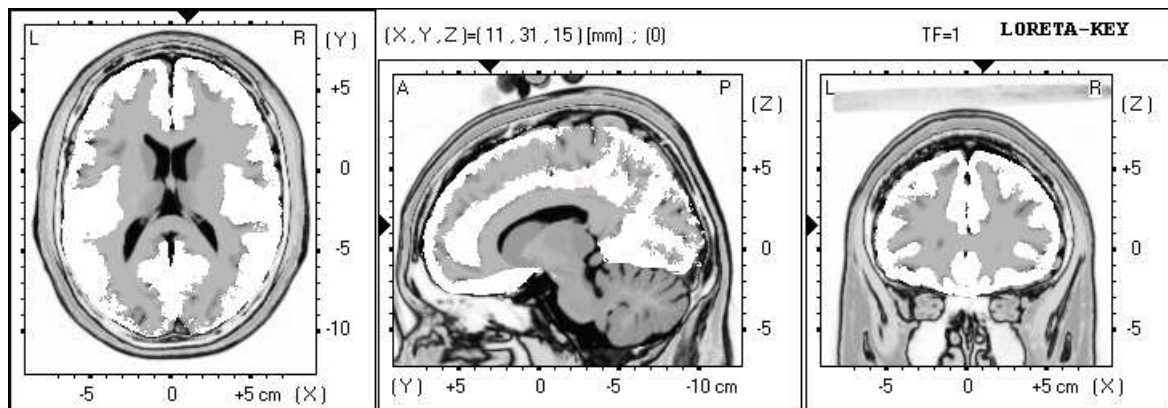
im EEG entsprechen gelb dargestellten Bezirken und sind die vom Programm ermittelten Quellen der Mehraktivität (Siehe exemplarische Abbildungen 9-12). Gewählt wurde eine Darstellung mit Schnitt durch den orbitofrontalen Cortex. Als Zeitraum wurde ein Abschnitt ausgewählt, an dem in der Ableitung Fpz in der Gruppe der Depressiven ein relativer Gipfel gesehen werden konnte.

Abb. 9: Darstellung der statistisch signifikanten Aktivierungsmaxima 386-402ms nach Präsentation des positiven Stimulus im Vergleich zur baseline-Aktivität bei gesunden Kontrollen.



5%-Signifikanzschwelle:  $t = 3,94$

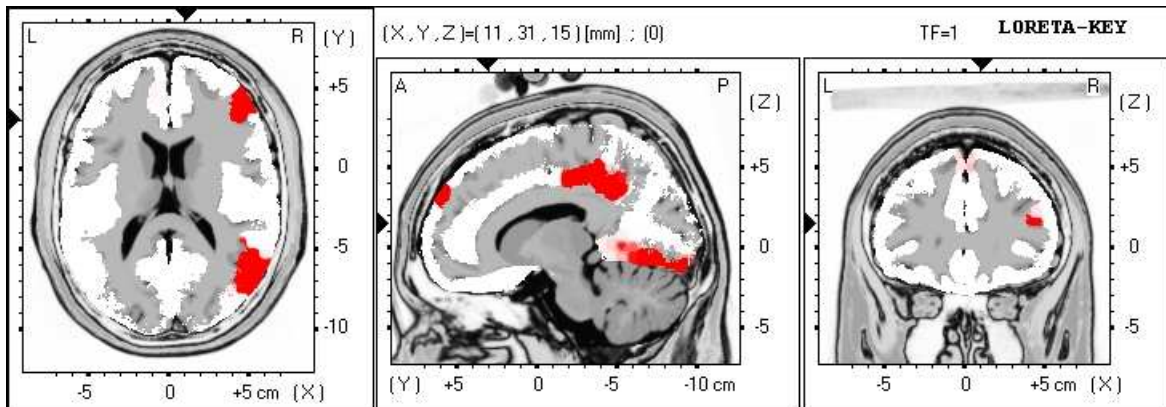
Abb. 10: Darstellung der statistisch signifikanten Aktivierungsmaxima 386-402ms nach Präsentation des positiven Stimulus im Vergleich zur baseline-Aktivität bei depressiven Pat.



5%-Signifikanz-Schwelle  $t = 3,85$  es konnten keine signifikant unterschiedlichen Aktivierungen festgestellt werden.

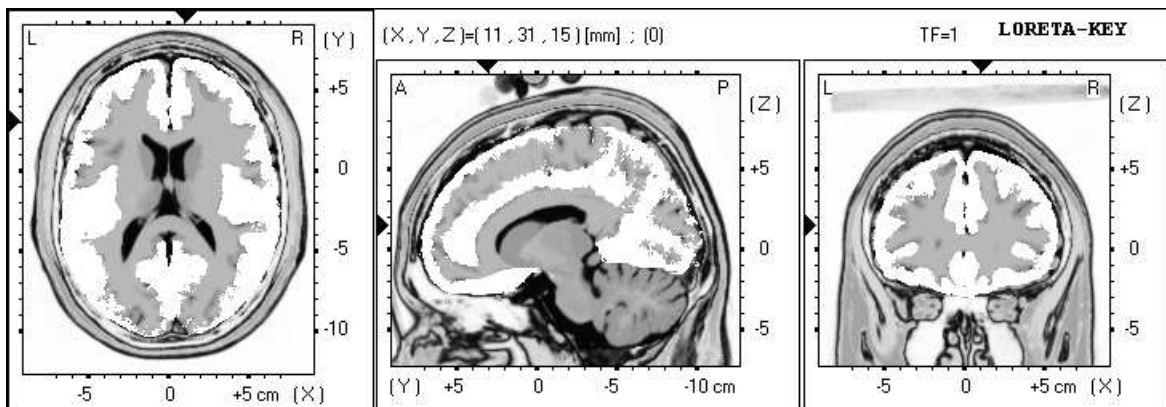


Abb. 11: Darstellung der statistisch signifikanten Aktivierungsmaxima 386-402ms nach Präsentation des negativen Stimulus im Vergleich zur baseline-Aktivität bei gesunden Kontrollen



5%-Signifikanz-Schwelle  $t = 4,57$

Abb. 12: Darstellung der statistisch signifikanten Aktivierungsmaxima 386-402ms nach Präsentation des negativen Stimulus im Vergleich zur baseline-Aktivität bei depressiven Patienten



5%-Signifikanz-Schwelle  $t = 3,63$

### 5.6 Tabellarische Darstellung der signifikant unterschiedlichen Stromdichten im Zeitverlauf

Die in der LORETA-t-Testung ermittelten signifikant aktivierten Cortex-Bereiche wurden anschließend Zeitraum für Zeitraum ermittelt und in ihrem Zeitverlauf in Tabellen zusammengefasst. Dargestellt wurden dabei der Zeitverlauf von 2 bis 674 ms poststimulus. Eine farbige Markierung bedeutet dabei eine signifikante Mehraktivität in diesem Cortexbereich im Vergleich zur baseline-Aktivität des Cortex vor Präsentation

des jeweiligen Stimulus. Somit wurden im Zeitverlauf die signifikant aktivierten Cortexbereiche für den jeweiligen Zeitraum dargestellt und können so unter den Gruppen und für die verschiedenen Verstärker verglichen werden.

Legende für die Abkürzungen in den Tabellen 7-13

C = Cuneus	f =f usiform	lin = lingula	o = orbital		
Pr=Precuneus	re=rectal	para=parahippocampal	sub=subcallosal		
ins=insula	m=medial	Supra=supramarginal	pc=paracentral		
p=posterior	d=dorsal	i=inferior	dap=dorsal/anterior/posterior		
ang=Angulus	C=cuneus	o=orbital	Para=parahippocampal		
p = posterior	a = anterior	s = superior	d = dorsal		
pc=postcentra	re=rectal		Mehraktivität		Keine Mehraktivität

Tab. 7: Darstellung der signifikanten Mehraktivität zur baseline bei gesunden Kontrollen in Reaktion auf positive Verstärker für den Zeitraum von 2-674 ms

ms	98		194				290			386			482			578			674		
Cingulum			a/d	p/d a	p/a	p/a	a/p	a/d p	a/d	a/p	dap a	d/p	p/d	dap	p/d	dap	dap	dap	dap	a	A/p
Temporall			f/m/s	s/i			s				s	M	s	s	f/s			s			
Parietal			i	i		S	s		S	i	s	S								s	
Occipital			i	C/Pr m	M	Pr	s/Pr	m/Pr	Pr	Pc	Pr/an g	Pr	Pr	C	C/m lin	C	Pr	C	Pr	lin/C	lin
Frontal		s/m	m/s	i/o	s/o	M/o	m	m/o	m/o	m	m	M	m/o		m/o	S	m/o	m/o	Re/m	o/m	
Andere				para	para			Ins							Para	Para	Para				

Tab. 8: Darstellung der signifikanten Mehraktivität zur baseline bei Depressiven in Reaktion auf positive Verstärker für den Zeitraum von 2-674 ms

Ms	98			194			290			386			482			578			674		
Cingulum				p/d	d/p		d	D P	p/d	p/d	d	d	d	d	p/d	d	d				
Temporal				i	f	F	s				s	m	s	s	f/s		s				
Parietal						l															
Occipital				Pr		M				Pr	Pr			P/c			Pr				

Tab. 9: Darstellung der signifikanten Mehraktivität zur baseline bei gesunden Kontrollen in Reaktion auf negative Verstärker für den Zeitraum von 2-674 ms

Ms	98		194				290			386			482			578			674		
Cingulum			p	p	a/d	a/d/p	d/p			dap	dap	a	a/p/d	d/p	a/p/d	d	d	d/a		d	a
Temporal				s/m			m		s/m	s			f				s				
Parietal								l	l									i	i		
Occipital			d/lin	c/Pr	Pr	Pr	m/lin	lin/Pr	i/lin	Pr		ang		C		Pr/c/p	Pr/lin/Pr	Pr	m/Pr	Pr	Pr
Frontal				Re	s/m	M			O	s/m	m/o/s	m	s	s	s/o		s/m	m	Sup/o/m	o/m	o/m
Andere				supra		Para/Sub	Para					sub				Para		Ins			



### 5.6.1 Darstellung von grenzwertig signifikanten Aktivierungsmaxima

Im Überblick der Tabellen fiel bereits auf, dass bei depressiven Patienten deutlich weniger signifikant veränderte Areale im Zeitverlauf zu sehen waren. Um eine eventuell doch bestehende frontale oder gar orbitofrontale Aktivität nicht zu übersehen reduzierten wir das Signifikanzniveau auf durchschnittlich 2 bei einem durchschnittlichen Signifikanzniveaus von  $t = 3,6$  bis  $t = 4,7$ . Dies konnte bei allen außer 2 Zeiträumen durchgeführt werden. Für die Zeiträume war der Wert für  $t$  bereits  $>2$  an die untere Nachweisgrenze gestoßen.

Tab. 11: Darstellung der signifikanten Mehraktivität zur baseline bei depressiven Patienten in Reaktion auf positive Verstärker für den Zeitraum von 2-674 ms bei gleichzeitiger deutlicher Reduktion der Signifikanzgrenze

Ms	98			194			290			386			482			578			674		
Cingulum				p/d	D	a/d	a/d/p	d/p	d/p	a/p/d	a/p/d	a/d	a/d/p	a/p/d	a/p/d	a/p/d	d/p	a/p/d	d/p	a/p/d	a/d
Temporal				i	s/m	S	i		i	m	m					m		m	m		
Parietal			i		l	l					i	i			i	i				i	
Occipital			f/lin/ m/Pr	C/Pr/ pc/m/ lin	C/Pr/l in/f	pc/lin/ f/Pr	lin//Pr/ f/c/po c	Pr/linc /pc	Pr/f/p c	Pr/pc	Pr	Pr/pc	Pr/po c	pc/p	c	Pr	pc	pc	f	f/poc	pc
Frontal						M	s/m	m				m	m				m	s/m	m	m	m



### 5.6.2 Vergleich Prä –und Poststimulus-Bereiche für den Kontrollstimulus

Zum Ausschluss eventuell bestehender Drittvariablen führten wir als Kontrolle die Analyse der baseline zur Poststimulus-Aktivität nach Präsentation eines neutralen Stimulus auch mit tabellarischer Auflistung durch. (Siehe Tab. 12).

Tab 12: Darstellung der signifikanten Mehraktivität zur baseline bei gesunden Kontrollen für den Kontrollstimulus

Ms	98		194			290			386				482			578			674		
Cingulum		D				d	a/p	A	d	d	d				a/d	d	a			a/d	
Temporal															m						
Parietal				i		i	o/m					i		i	i						
Occipital			lin	pc/ ang	Pc	pc		Pr	Pr	Pr	Pr	ang		pc			Pr				
Frontal					M			M	m	i	i	m			m	i	i/s/o	i/s/m	m		
andere			para/ supra						para	para								para			

Tab. 13: Darstellung der signifikanten Mehraktivität zur baseline bei depressiven Patienten für den Kontrollstimulus

Ms	98			194				290		386			482		578			674		
Cingulum											d/p	d/p	p	p		d				
Temporal										i										
Parietal										i										
Occipital			Pc	Pc	C	c/Pr	f		Pr	lin	f									
Frontal							s			m/s	m/s	m			m	m/s	i/m			

## **6 Diskussion der ermittelten Daten**

In Zusammenhang mit den Daten von Elliott et al. (Elliott, 2003), die eine Verminderung der corticalen Aktivität bei depressiven Patienten in Verbindung mit Belohnungssituationen feststellen konnten erwarteten wir eine Reduktion der evozierten Potentiale nach Stimuluspräsentation positiver als auch negativer Stimuli. Besonders in Zusammenhang mit der Psychopathologie der Depression lag unser Hauptaugenmerk auf der Verarbeitung von positiven Verstärkersignalen und deren corticalen Verarbeitung. Denn besonders in bezug auf die Symptome der Interessen – und Freudlosigkeiten in Situationen, die zuvor als angenehm empfunden worden waren, sollte man von einer Beteiligung des Belohnungssystems ausgehen und weiter untersuchen. Weiterhin ist die Depression ein Krankheitsbild, dessen Symptome schon ausführlich seit Jahrhunderten beschrieben wird, jedoch dessen Ursache noch bis heute nicht ausreichend geklärt wurde. Zudem ist diese Krankheit weit verbreitet und bedeutet für die Betroffenen viel Leid und sollte als häufige Ursache für Suizide nicht außer acht gelassen werden. Auch deshalb widmeten wir diese Studie der Erforschung der Hirnströme in Reaktion auf positive und negative Verstärker. Eine signifikante Verminderung der Amplitude nach Präsentation positiver und negativer Stimuli konnte bei depressiven Patienten im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe nachgewiesen werden. Kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen konnte für den Kontrollstimulus gesehen werden. Dieser Unterschied konnte für Elektrodenposition Pz sowie Cz festgestellt werden jedoch nicht an der Position für die frontaleren Position Fz. Bei der weiteren Analyse mit Hilfe der LORETA-t-Testung stellten wir die einzelnen Verläufe der aktivierten corticalen Areale im Vergleich zu einer vor dem Stimulus gemessenen Grundaktivität durch. Hierbei konnten deutliche Unterschiede in Bezug auf die aktivierten Cortexareale bei depressiven Patienten im Vergleich zu den gesunden Kontrollen gezeigt werden. Im Besonderen konnte dabei gezeigt werden, dass selbst unter Erniedrigung des Signifikanzschwelle keine orbitofrontale Aktivität als Reaktion auf positive Verstärker gemessen werden konnte.

### **6.1 Methode**

In einer ersten Analyse der Daten konzentrierten wir uns zunächst auf den Vergleich der Amplitudenmaxima an bestimmten Elektroden. Zum Ausschluss etwaig bestehender Augenartefakte erfolgte bei der Ableitung die Mitregistrierung eines

Elektrookulogramms. Die hierbei gemessenen Augenartefakte in Form einer zu hohen Amplitude an dieser Elektroden führte in der erste Analyse zum Ausschluss dieser Daten. Bei eventuell bestehenden niedrigamplitudiger Augenartefakt muss jedoch erwähnt werden, dass diese Artefakte bei beiden Gruppen entstanden und daher im statistischen Vergleich in der Differenz nicht mehr ausschlagend sein sollten.

Soweit muss angenommen werden, dass eine Verfälschung der Daten aufgrund von Augenartefakten ausgeschlossen werden konnte.

Die bei geringerer Testleistung entstandene verminderte Anzahl von analysierten Stimuli bei depressiven Patienten kann die signifikanten Unterschiede für positive Verstärker nicht erklären, da für negative Stimuli eine ausgeglichene Anzahl von Stimuli ausgewertet wurden bei signifikanten Unterschieden der Ergebnisse der parietalen P350.

Die depressiven Patienten hatten zwar eine niedrigere Testleistung im pORT, aber waren im Prinzip fähig, die Testaufgabe des probabilistischen object reversal zu lösen. Dies konnte auch in einer anderen Studie bestätigt werden (Reischies bisherig noch nicht veröffentlichte Daten) und es wurden nur Patienten zur weiteren Analyse herangezogen, die im Fragebogen angaben den Test verstanden zu haben.

Weiterhin zeigte sich keine Veränderung bei Stimuli, die keine Verstärkereigenschaft inne hatten, wie der Kontrollstimulus, der zur Lösung der Aufgabe benötigt wurde. Die in früheren Studien festgestellten Ergebnisse einer generellen Minderaktivität bei depressiven Patienten kann für die hier ermittelten Daten auch nicht als Ursache angesehen werden. Es wurde für den Kontrollstimulus im Vergleich zwischen Gesunden Probanden und Depressiven keine signifikanten Veränderungen festgestellt. Auch wurde im Besonderen gezeigt, dass die corticalen Areale, die bei der Verarbeitung von emotionalen Stimuli beteiligt sind, wie der orbitofrontale Cortex, keinerlei Aktivität bei depressiven Patienten zeigten.

Ein eventuell bestehender Medikationseffekt bei der Ermittlung der Daten kann als unwahrscheinlich angesehen werden, nur ein Patient erhielt eine Langzeit-Medikation mit Benzodiazepinen ein weiterer hatte nur eine viertägige Therapie mit Antidepressiva vor Testung.

In bezug auf die jedoch geringe Anzahl der analysierten Patienten müssen die erstellten

Ergebnisse als vorläufig angesehen werden, die jedoch zur weiteren Analyse Anlass geben sollten.

### 6.1.1 Analyse der Amplitudenmaxima und Grand Average-Kurven

In der Analyse der Amplitudenmaxima verschafften wir uns zunächst einen Überblick mittels Grand- Average (GA)-Kurven. Dabei entspricht die GA-Kurve den gemittelten Daten der Patienten und Probanden über die evozierten Potentiale auf einen bestimmten Stimulus.

Zur weiteren Analyse orientierten wir uns an den gemessenen Amplitudenmaxima zur Festsetzung der Zeitbereiche in denen der Wert für das Maximum (peak) festgesetzt wurde. Dabei war jedoch das Maximum nicht nur zu einem einzigen Zeitpunkt festgestellt worden, sondern zu verschiedenen entsprechend der Latenzen innerhalb der festgesetzten Zeiträume, deshalb kann die Darstellung der GA-Kurven nicht die Varianz direkt abbilden und sich im Vergleich Fpz in der Analyse der GA-Kurv unterscheiden. Dies könnte auch der Grund für die fehlende Signifikanz von Fpz in der Analyse der GA-Kurve erklären.

### 1.1.2. Festlegung des Zeitraums für die Verlaufsdarstellung

Um eine möglichst genaue Darstellung des Aktivitätsverlaufs über die Zeit darstellen zu können beeinflussten mehrere Überlegungen unsere Entscheidung. In verschiedenen Durchläufen mit der LORETA-t-Testung ergab sich aufgrund der erhöhten Varianz bei der multiplen T-Testung und der Abtastrate von 250 Mhz im EEG ein zufriedenstellender Kompromiss zwischen spezifischer Darstellung der signifikanten Areale, der Varianzstreuung und der zeitlichen Genauigkeit von 16ms Abständen. Zudem konnte diese Art der Datenanalyse in anderen Studien von Bornschlegl und Kronfeldt angewandt und validiert werden (Bornschlegl 2004; Kronfeldt 2003).

## 6.2 Konsistenz der Hauptergebnisse

Im Vergleich der Daten der Amplitudenmaxima mit den Aktivitätsunterschieden in der LORETA-Analyse konnte deutlich gezeigt werden, dass die Unterschiede der Maxima sich in der deutlich verminderten Anzahl der signifikant aktivierten Areale über der Zeit bestätigte.

Beim Vergleich mit einem größeren Probandenkollektiv, aus welchem die gematchten

Paare unserer Kontrollgruppe rekrutiert wurde, konnte die Aktivierung des orbitofrontalen Cortex für den Zeitbereich der P350 in einer anderen Studie angenommen werden. Eine Aktivierung, die bei den depressiven Patienten als Reaktion auf Belohnung nicht gesehen werden konnte.

Auch konnte in der erweiterten Analyse der Daten von negativen Stimuli eine deutlich verminderte Anzahl von aktivierten Arealen auf negative Punktzahlen bei depressiven Patienten festgestellt werden.

### **6.3 LORETA-Quellenanalyse und Statistik**

In verschiedenen Studien konnte gezeigt werden, dass mit Hilfe der LORETA-Quellenanalyse eine Feststellung der Aktivitätsherkunft, wenn auch etwas unscharf aber korrekt durchgeführt werden kann (Pascual-Marqui, 1994 und 1999).

Aufgrund der beschriebenen Nachteile anderer Verfahren wählten wir dieses Analyseverfahren als geeignetes für unsere Studie aus. Nicht zuletzt, da diese Methode mit ihrer voxelweisen t-Test-Statistik in zahlreichen anderen Studien Verwendung fand und weiter in ihrer Konsistenz validiert werden konnte (Mulert, 2001; Winterer, 2001; Gallinat, 2002).

Bei der Darstellung der aktivierten Areale über die Zeit kann damit jedoch nicht dargestellt werden, wie die oder ob die einzelnen corticalen Areale zueinander in Bezug stehen. Wir konnten im Allgemeinen anhand dieser Daten annehmen, dass es zu einer Störung der Informationsverarbeitung in Bezug auf positive und negative Verstärker kommt.

In Bezug auf die Analyse der GA-Kurven konnte zur Verifizierung der Daten beim Vergleich zu einem neutralen Stimulus kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen für Fpz festgestellt werden.

Besonders im Hinblick auf die niedrige Anzahl an untersuchten Patienten die Resultate als vorläufig und richtungsweisend für weitere Untersuchung anzusehen. Es muss sicherlich noch viel Arbeit auf diesem Gebiet geleistet werden mit erneuten Untersuchungen, um einen eventuellen Medikationseffekt auszuschließen und sicherlich mit einer höheren Fallzahl, um sichere Aussagen zu den gezeigten Befunden machen zu können, oder auch Faktoren wie Alter oder Geschlecht ausschließen zu können.

## 6 Zusammenfassung und Interpretation mit anderen Studien

### 6.4 Amplitudenverminderung

Weiterhin ist auffällig, dass die signifikante Verminderung der Amplitude besonders in der parietalen Elektrodenlokalisierung festzustellen war. Dies könnte mit der Rolle der Aufmerksamkeitssteuerung in der Verarbeitung von Stimuli zusammenhängen. Eine Aufmerksamkeitsstörung könnte zum einen Effekt auf die generelle Aktivität des Cortex auf Stimuli haben oder auch nur eine Modulation der Aufmerksamkeit in der Informationsverarbeitung betreffen. Aber zusammenfassend könnte angenommen werden, dass ein Aufmerksamkeitsdefizit ein Grund für eine Störung in der Informationsverarbeitung von aus der Umwelt stammenden Stimuli sein kann. Die festgestellte Amplitudenverminderung konnte auch in der Analyse der aktivierten corticalen Areale bestätigt werden. In Besonderem der Zeitraum zwischen 386-402 ms poststimulus, in dem eine Aktivierung des orbitofrontalen Cortex bei Gesunden festgestellt werden konnte. Einem Zeitpunkt an dem bei depressiven Patienten ein relativer maximaler Gipfel in Fpz gesehen werden konnte, jedoch keine orbitofrontale Aktivität auch unter Senkung des Signifikanz-Niveaus in der LORETA-Analyse festgestellt werden konnte.

Die Tatsache, dass keine Unterschiede zwischen positiven und negativen Stimuli zugefunden wurde, könnte erklären, dass depressive Patienten sowohl keine Empfindungen bei positiven als auch negativen Erfahrungen zeigen, z. B. das Unvermögen, Trauer über einen schmerzhaften Verlust zu empfinden. In der zeitlich frühen Verarbeitung von positiven und negativen Stimuli könnte ein Unterschied in der Aktivierung des Amygdala vorliegen. Jedoch wird die Aktivität, des von der Elektrode Pz gemessene Anteils des parietalen Lappens, nicht für diese bekannte veränderte Aktivität des Amygdala verantwortlich sein. Man könnte jedoch auch annehmen, dass der spätere Anteil im Verarbeitungsprozess positiver und negativer Stimuli für eine Störung im Verhalten des Alltags bei depressiven Patienten zugrunde liegt. Besonders im Hinblick auf Umstände, die eine gerichtete Aufmerksamkeit erfordern.



Insgesamt lässt sich sagen, dass Verstärkerstimuli als Grundlage für weiterführende Entscheidungen verarbeitet werden müssen. Bei depressiven Patienten ist dieser Verarbeitungsprozess im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe verändert. Eine deutlich reduzierte P350-Amplitude als Antwort auf Verstärkersignale, die keinerlei Überschneidung mit der gesunder Probanden zeigt, konnte an der Pz und Cz-Elektrode festgestellt werden. Jedoch nicht für den Kontrollstimulus, was daraufhin deutet, dass in der Verarbeitung dieser grundlegenden Signale für den Organismus eine Störung vorliegt.

Diese Daten weisen daraufhin, dass bei depressiven Patienten Verstärkersignale nicht korrekt verarbeitet werden können. Dies führt zu der Hypothese, dass eine Modifikation in der Aufmerksamkeitssteuerung bei depressiven Patienten gestört ist. Da diese Verstärkersignale eine kritische Rolle für die motivationalen Aspekte des kognitiven Lernens spielen, könnte eine Störung in der Verarbeitung dieser Stimuli zu einem Verlust der Motivation führen. All dies kann nun wiederum dazu führen, dass wie bei depressiven Patienten bekannt, ein Interessens –und Motivationsverlust eintritt und daher die Aufgaben des täglichen Lebens nicht mehr bewältigt werden können, bis hin zu dem Zustand des depressiven Stupors.

### **6.5 Fehlende Aktivierung des orbitofrontalen Cortex bei depressiven Patienten auf positive Verstärker**

Bei der Analyse der Daten des Vergleichs der corticalen Aktivierung vor und nach Präsentation des positiven Stimulus konnte für depressive Patienten keine signifikante Aktivitätsänderung im Bereich des orbitofrontalen Cortex lokalisiert werden. Auch nach deutlicher Senkung des Signifikanzniveaus im gepaarten T-Test, die von Holmes et al. zur Analyse dieser Daten vorgeschlagen wird (Holmes, 1996) konnte keine Aktivität im Bereich des orbitofrontalen Cortex festgestellt werden.

Die hypothetischen Überlegungen waren, dass ausgehend von der Depressionssymptomatik der Interesselosigkeit und dem damit verbundenen Motivationsverlust eine Störung der Verarbeitung von positiven als auch negativen Verstärkern bei diesen Patienten vorliegen müsste. Vom primären Verstärker ausgehend

erfolgt diese gesamte Reaktion des Belohnungssystem bis hin zur Verhaltensänderung mit der Ausrichtung zu diesem Reiz. Ein Verstärker ist gemäss der Lerntheorie ein Reiz auf den hin das Verhalten des Organismus hin ausgerichtet wird. Er muss für den Körper eine besondere Bedeutung haben, häufig im Sinne einer Überlebensstrategie. Somit fungiert gerade Nahrung als Prototyp für einen Verstärker. Der Organismus erkennt den Reiz den der Anblick von Nahrung auf ihn ausübt und richtet daraufhin sein Verhalten aus, diese Nahrung zu erhalten. Aber nicht nur diese primären Verstärker sind für den Organismus wichtig, auch abstrakte Verstärker wie Geld oder Punkte können eine Verhaltensänderung in Richtung der Erlangung, was dieser Reiz verspricht auslösen.

In der Verarbeitung dieser Reize innerhalb des von Rolls beschriebenen Belohnungssystem gibt es mehrere Komponenten die eine wichtige Rolle spielen und in ihrer Funktion bei depressiven Patienten gestört sein können. So kann der Reiz schon von Beginn an nicht als wichtig oder als solcher erkannt werden, oder nach Weiterleitung der Information kann es bei der Bewertung der Wichtigkeit zu Fehlern kommen. Weiterhin kann zwar eine korrekte Verarbeitung der Information stattfinden, aber eine fehlende Motivation die Aufmerksamkeit in Richtung des zu verarbeitenden Stimulus richten soll; fehlen, was wiederum eine gestörte Verarbeitung der Information zu Folge haben würde.

Bei der zusammenfassenden Betrachtung der bisherigen Daten, kann angenommen werden, dass die deutlich schlechtere Testleistung depressiver Patienten durch die elektrophysiologischen Daten erklärt werden kann und nicht durch eine fehlende Motivation, die für die Depression symptomatisch ist.

Was bedeutet, dass die für die Depression typische Psychopathologie aufgrund der festgestellten Befunde (Verminderung der Potentialantwort, komplett fehlende Aktivierung des orbitofrontalen Cortex auf positive Stimuli) beruht. Auch zeigen Befunde in anderen Untersuchungen, dass bei Therapie mit antidepressiven Medikamenten, die einen direkten Einfluss auf die Rolle der Neurotransmitter in diesen corticalen Arealen nehmen, eine Rückkehr der ursprünglichen Funktion des Gehirns mit einer Verbesserung der depressiven Symptomatik stattfindet. Auch ist der Befund, dass bei artifizieller Verminderung der Serotoninkonzentration im orbitofrontalen Cortexbereich eine traurige Stimmungslage eintritt, ein weiterer Hinweis darauf, dass

Veränderungen in diesem corticalen Bereich die Ursache für affektive Störungen sein können.

## **7 Zusammenfassung**

Zusammenfassend lässt sich bei der Betrachtung der dargestellten Daten dieser Studie sagen, dass Verstärkersignale bei depressiven Patienten anders im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe verarbeitet werden.

Dabei wurden eine deutlich signifikant verminderte P350 in der Analyse der Amplitudenmaxima bei depressiven Patienten an den Elektrodenpositionen Pz und Cz festgestellt. Diese Verminderung des Amplitudenmaximums konnte bei der Analyse eines Stimulus, der als neutral angesehen werden kann, nicht gefunden werden. In einer weiteren Analyse versuchten wir mittels der LORETA-Quellenanalyse die bei der Verarbeitung von Verstärkersignalen beteiligten corticalen Areale bei depressiven Patienten und gesunden Kontrollen zu identifizieren und in ihrer Unterschiedlichkeit in den verschiedenen Gruppen darzustellen. Dabei legten wir aufgrund der Psychopathologie der Depression und bereits veröffentlichten Untersuchungen zur Verarbeitung von positiven Verstärkersignalen in Depression unser Hauptaugenmerk auf die corticalen Areale, die im Besonderen bei der Verarbeitung von emotionalen Stimuli, wie der orbitofrontale Cortex, beteiligt sind.

Dabei stellten wir in unserer Studie fest, dass es deutliche Unterschiede in der Anzahl und Lokalisation der corticalen Areale bei depressiven Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe gab. Insbesondere konnte bei Depressiven keinerlei Aktivität des orbitofrontalen Cortex selbst unter Reduktion des Signifikanzniveaus gesehen werden. Die Daten zeigen, dass die Verarbeitung von Verstärkersignalen bei depressiven Patienten nicht korrekt abläuft. Hierbei kann diese veränderte Verarbeitung der dargebotenen motivationalen Stimuli bereits in fehlerhaftem oder Fehlendem Erkennen des positiven oder negativen Stimulus liegen oder aber auch in der weiteren Verarbeitung des Stimulus begründet sein. Einen genauen Zeitpunkt oder Ursache in der fehlerhaften Verarbeitung bei depressiven Patienten in Bezug auf motivationale Stimuli kann mit den ermittelten Daten nicht festgelegt werden. Jedoch konnte gezeigt werden, dass in der Aktivität des orbitofrontalen Cortex als Quellenlokalisierung und als entscheidender Bestandteil im belohnungsverarbeitenden System keine Aktivität gesehen werden konnte. Da Verstärkersignale eine signifikante Rolle für die

motivationalen Aspekte des cognitiven Lernens spielen, können wir annehmen, dass eine gestörte Verarbeitung dieser Signale Auswirkungen auf die Motivationen in unserem alltäglichen Leben hat. Dies könnte auch der Grund für die mangelnde oder inadäquate Reaktion depressiver Patienten auf positive oder negative Ereignisse der täglichen Lebens sein, so dass es zu mangelndem Interesse oder Initiative und der daraus folgenden unangebrachten oder Fehlenden Reaktion in Situationen des täglichen Lebens kommt.

## 8 Quellenverzeichnis

American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Primary Care Version DSM-IV-Pc. 4. 1995. American Psychiatric Association Press, Washington D.C.

Anderer P, Pascual-Marqui RD, Semlitsch HV, Saletu B: Differential effects of normal aging on sources of standard N1, target N1 and target P300 auditory event-related brain potentials revealed by low resolution electromagnetic tomography (LORETA). *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1998; 108: 160-174.

Anders P, Andersson S A: *Physiological basis of the alpha rhythm*. New York: Appleton-Century-Crofts, 1964;

Anllo-Vento L, Luck SJ, Hillyard SA: Spatio-temporal dynamics of attention to color: evidence from human electrophysiology. *Hum Brain Mapp* 1998; 6: 216-238.

Barbas H (1988) Anatomic organization of basoventral and mediodorsal visual recipient prefrontal regions in the rhesus monkey *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 19, 499-510

Baxter LRJ, Phelps ME, Mazziotta JC, Guze BH, Schwartz JM, Selin CE: Local cerebral glucose metabolic rates in obsessive-compulsive disorder. A comparison with rates in unipolar depression and in normal controls. *Arch Gen Psychiatry* 1987; 44: 211-218.

Baxter LRJ, Schwartz JM, Phelps ME, et al: Reduction of prefrontal cortex glucose metabolism common to three types of depression. *Arch Gen Psychiatry* 1989; 46: 243-250.

Birbaumer N, Schmidt R F: *Biologische Psychologie*. Berlin, Heidelberg, New York: Springer Verlag, 1996;

Biver F, Goldman S, Delvenne V, et al: Frontal and parietal metabolic disturbances in unipolar depression. *Biol Psychiatry* 1994; 36: 381-388.

Bonrschlegl Susanne Daniela Orbitofrontale EEG-Aktivierung bei Belohnung und Bestrafung Dissertation 2005 Charite Hochschulmedizin Berlin

Brandeis D, van Leeuwen TH, Rubia K, et al: Neuroelectric mapping reveals precursor of stop failures in children with attention deficits. *Behav Brain Res* 1998; 94: 111-125.

Bremner JD: PET measurement of cerebral metabolic correlates of depressive relapse. *Am J Psychiatry* 1997; 364-674.

Bremner JD, Vythilingam M, Vermetten E, et al: Reduced volume of orbitofrontal cortex in major depression. *Biol Psychiatry* 2002; 51: 273-279.

Carmichael ST, Price JL: Architectonic subdivision of the orbital and medial prefrontal cortex in the macaque monkey. *J Comp Neurol* 1994; 346: 366-402.

Drevets WC, Price JL, Simpson JRJ, et al: Subgenual prefrontal cortex abnormalities in mood disorders. *Nature* 1997; 386: 824-827.

Elliott R, Sahakian BJ, Michael A, Paykel ES, Dolan RJ: Abnormal neural response to feedback on planning and guessing tasks in patients with unipolar depression. *Psychol Med* 1998; 28: 559-571.

Elliott R, Newman JL, Longe OA, Deakin JF: Differential response patterns in the striatum and orbitofrontal cortex to financial reward in humans: a parametric functional magnetic resonance imaging study. *J Neurosci* 2003; 23: 303-307.

Gallinat J und Hegerl U (1998) Elektroenzephalographie In: Hegerl U (Ed.) *Neurophysiologische Untersuchungsmethoden in der Psychiatrie* Wien, Springer, 7-94

Gallinat J, Mulert C, Bajbouj M, Herrmann WM, Schunter J, Senkowski D, Moukhtieva R, Kronfeldt D, Winterer G (2002) Frontal and temporal dysfunction of auditory stimulus processing in schizophrenia *Neuroimage* 17: 110-127

Gevins A (1996) Electrophysiological imaging of brain function In: Toga AW und Mazziotta JC (Ed.) *Brain mapping, the methods* San Diego (u.a.), Academic Press, 259-276

Greenwald BS, Kramer-Ginsberg E, Bogerts B, et al: Qualitative magnetic resonance imaging findings in geriatric depression. Possible link between later-onset depression and Alzheimer's disease? *Psychol Med* 1997; 27: 421-431.

Hansenne M, Pitchot W, Pinto E, Reggers J, Papart P, Ansseau M: P300 event-related brain potential and personality in depression. *Eur Psychiatry* 2000; 15: 370-377.

Hasselmo ME, Rolls ET, Bayliss GC (1989) The role of expression and identity in the face-selective responses of neurons in the temporal visual cortex of the monkey *Behavioural Brain Research* 32, 203-218

Heim C, Newport DJ, Bonsall R, Miller AH, Nemeroff CB: Altered pituitary-adrenal axis responses to provocative challenge tests in adult survivors of childhood abuse. *Am J Psychiatry* 2001; 158: 575-581.

Holmes AP: Nonparametric analysis of statistic images from functional mapping experiments. *J Cereb Blood Flow Metab* 1996; 16: 7-22.

Horn W. Leistungsprüfungssystem L-P-S subtext 3, Handanweisung, 2. Aufl. Hogrefe Göttingen 1983

Insausti R, Amaral DG, Cowan WM (1987) The entorhinal cortex of the monkey: II. Cortical afferents *J Comp Neurol.* Oct 15; 264(3): 356-95

Kayser J, Bruder GE, Tenke CE, Stewart JE, Quitkin FM: Event-related potentials (ERPs) to hemifield presentations of emotional stimuli: differences between depressed patients and healthy adults in P3 amplitude and asymmetry. *Int J Psychophysiol* 2000; 36: 211-236.

Kemp JM, Powell TP (1970) The cortico-striate projection in the monkey *Brain* 93(3): 525-46

Kendler KS: Genetic epidemiology in psychiatry. Taking both genes and environment seriously. *Arch Gen Psychiatry* 1995; 52: 895-899.

Koles ZJ (1998) Trends in EEG source localisation *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 106, 127-137

Kronfeldt D. Spezielle Frontalhirnfunktionen im Alter, orbitofrontale Belohnungsverarbeitung im Alter und bei Patienten mit Demenz vom Alzheimer-Typ, Dissertation 2003

Lawrence AD, Sahakian BJ, Rogers RD, Hodge JR, Robbins TW: Discrimination, reversal, and shift learning in Huntington's disease: mechanisms of impaired response selection. *Neuropsychologia* 1999; 37: 1359-1374.

Marschner A, Mell T., H. R. Heekeren, I. Wartenburger, D. Kronfeldt, A. Villringer, F. M. Reischies 2002. Functional neuroanatomy of reward processing using the Probabilistic Object Reversal Test, *Brain Imaging, Japan*.

Mayberg HS, Starkstein SE, Sadzot B, et al: Selective hypometabolism in the inferior frontal lobe in depressed patients with Parkinson's disease. 1990; 28: 57-64.

Mazziotta JC, Phelps ME, Plummer D, Kuhl DE: Quantitation in positron emission computed tomography: 5. Physical--anatomical effects. *J Comput Assist Tomogr* 1981; 5: 734-743.

Milner B: Effects of different brain lesions on card sorting. *Arch Neurol* 1963; 9: 90-100.

Mulert C, Gallinat J, Pasqual-Marquis R, Dorn H, Frick K, Schlattmann P, Mientus S, Herrmann WM, Winterer G (2001) Reduced event-related current density in the anterior cingulate cortex in schizophrenia. *Neuroimage* 13: 589-600

Naranjo CA, Tremblay LK, Busto UE: The role of the brain reward system in

depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2001; 25: 781-823.

Nauta W J H: Some efferent connections of the prefrontal cortex in the monkey. In: *The frontal granular cortex and behavior*. Warren J M, Akert K, eds. New York: McGraw Hill, 1964; 3407-3907.

O'Doherty J, Kringelbach ML, Rolls ET, Hornak J, Andrews C: Abstract reward and punishment representations in the human orbitofrontal cortex. *Nat Neurosci* 2001; 4: 95-102.

Ongur D, Drevets WC, Price JL: Glial reduction in the subgenual prefrontal cortex in mood disorders. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998; 95: 13290-13295.

Picton TW, Duzel E, Baveza R, Yonelinas AP, Scheich H, Heinz H, Tulving E Task-related and item-related brain processes of memory retrieval. *Proc Natl Acad Sci U.S.A.* 1999 Feb 16;96(4): 1794-9

Pascual-Marqui RD, Esslen M, Kochi K, Lehmann D: Functional imaging with low-resolution brain electromagnetic tomography (LORETA): a review. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 1993; 24 Suppl C: 91-95.

Pascual-Marqui RD, Michel CM, Lehmann D (1994) Low resolution electromagnetic tomography): a new method for localizing electrical activity in the brain *International Journal of Psychophysiology* 18, 49-65

Pascual-Marqui RD, Lehmann D, Koenig T, et al: Low resolution brain electromagnetic tomography (LORETA) functional imaging in acute, neuroleptic-naive, first-episode, productive schizophrenia. *Psychiatry Res* 1999; 90: 169-179.

Petrides M., Pandya D: Comparative architectonic analysis of the human and macaque frontal cortex. In: *Handbook of neuropsychology*. Anonymous Amsterdam: Elsevier Science Publishers BV, 1995;

Pizzagalli D, Pascual-Marqui RD, Nitschke JB, et al: Anterior cingulate activity as a predictor of degree of treatment response in major depression: evidence from brain electrical tomography analysis. *Am J Psychiatry* 2001; 158: 405-415.

Price J, Carmichael ST, Carnes K M, Clugnet MC, Kuroda M, Kuroda R: Olfactory input to the prefrontal cortex. In: *Olfaction: a model system for computational neuroscience*. Davis J L, Eichenbaum H, eds. Cambridge: MIT Press, 1991; 101-120.

Reischies FM, Stieglitz RD: Psychopathology and the analysis of therapeutic effects. *Pharmacopsychiatry* 1994; 27 Suppl 1: 30-33.

Reischies FM: Pattern of disturbance of different ventral frontal functions in organic depression. *Ann N Y Acad Sci* 1999; 877: 775-780.

Reitan RM (1969) Manual for the administration of neuropsychological test batteries



for adults and children Indianapolis, IN

Rolls ET, Sienkiewicz ZJ, Yaxley S (1989) Hunger modulates the responses to gustatory stimuli of single neurons in the caudolateral orbitofrontal cortex of the macaque monkey. *Eur J Neurosci* 1989; 53-6

Rolls ET, Yaxley S, Sienkiewicz ZJ (1990) Gustatory responses of single neurons in the orbitofrontal cortex of the macaque monkey *Journal of Neurophysiology* 64, 1055-1066

Rolls ET, Hornak J, Wade D, McGrath J: Emotion-related learning in patients with social and emotional changes associated with frontal lobe damage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994; 57: 1518-1524.

Rolls ET: The orbitofrontal cortex. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 1996; 351: 1433-1443.

Rolls ET: The orbitofrontal cortex and reward. *Cereb Cortex* 2000; 10: 284-294.

Seeck M, Lazeyras F, Michel CM, Blanke O, Gericke CA, Delavelle JJ, Golay X, Haenggeli CA, de Tribolet N, Landis T Non-invasive epileptic focus localization using EEG-triggered functional MRI and electromagnetic tomography *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 106, 508-512

Scherg M (1991) *Akustisch evozierte Potentiale* Stuttgart Berlin Köln, Verlag W. Kohlhammer

Sheehan DV, Lecrubier Y, Sheehan KH, et al: The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *J Clin Psychiatry* 1998; 59 Suppl 20: 22-33.

Stieglitz RD, Smolka M, Bech P, Helmchen H: *Bech-Rafaelsen-Melancholie-Skala* Hogrefe Verlag 1. Auflage 1998

Talairach J, Tournoux P: *Co-planar stereotaxic atlas of the human brain*. Stuttgart: Thieme, 1988;

Thorpe SJ, Rolls ET, Maddison S: The orbitofrontal cortex: neuronal activity in the behaving monkey. *Exp Brain Res* 1983; 49: 93-115.

Thut G, Schultz W, Roelcke U, et al: Activation of the human brain by monetary reward. *Neuroreport* 1997; 8: 1225-1228.

Tremblay L, Schultz W: Relative reward preference in primate orbitofrontal cortex. *Nature* 1999; 398: 704-708.

Tremblay L, Schultz W: Reward-related neuronal activity during go-nogo task

performance in primate orbitofrontal cortex. *J Neurophysiol* 2000; 83: 1864-1876.

Tuma TA: Outcome of hospital-treated depression at 4.5 years. An elderly and a younger adult cohort compared. *Br J Psychiatry* 2000; 176: 224-228.

Wechsler D (1945) A standardized memory scale for clinical use *Uornal of Pschologiy* 19, 87-95

**Anhang**

## **Testinstruktion pORT**

Auf einem Bildschirm werden Ihnen vier Kästchen präsentiert, in denen Buchstaben erscheinen (siehe Bilderfolge zur Erläuterung des pORT, Anhang). Wenn alle vier Buchstaben erschienen sind sollen Sie durch Tastendruck einen Buchstaben auswählen. Sie erhalten dafür eine Punktzahl (40 Punkte, 20 Punkte, 0 Punkte, -20 Punkte oder -40 Punkte) rot in der Mitte des Bildschirms. Die Höchstpunktzahl ist also 40. Ihre Aufgabe ist es, so oft wie möglich die höchstmögliche Punktzahl 40 zu erreichen. Ihre Gesamtpunktzahl wird Ihnen am Ende des Tests mitgeteilt. Schauen Sie bitte auf die Punktzahl in der Mitte des Bildschirms, wenn diese erscheint.

Es gibt keinen Rechenrick und die Position, in der die Buchstaben erscheinen, spielt keine Rolle.

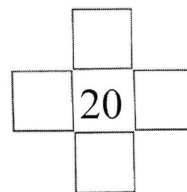
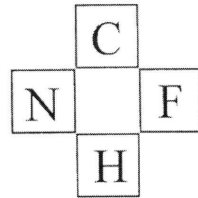
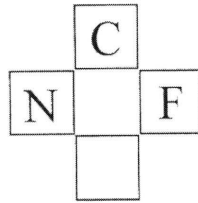
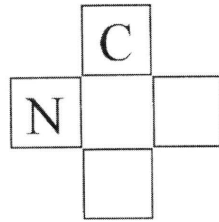
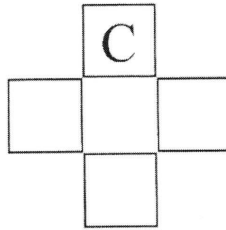
## **Kontrolltest**

In der Mitte des Bildschirms erscheint nun egal was Sie drücken die Zahl 40. Sie können nun keine Punkte mehr damit gewinnen. Ihre Aufgabe ist es in diesem Test, immer den Buchstaben „H“ zu drücken, nachdem alle vier Buchstaben auf dem Bildschirm erschienen sind. Dann Schauen Sie bitte auf die Zahl 40 in der Mitte des Bildschirms.

## **Wichtiger Hinweis**

Bitte achten Sie darauf, daß sie insgesamt so wenig wie möglich Blinzeln oder die Augen bewegen, da dies zur Unverwertbarkeit der Daten führt. Halten Sie Ihren Blick bitte möglichst die ganze Zeit auf den Bildschirm gerichtet und sitzen Sie so ruhig wie möglich.

**Bilderfolge zur Erläuterung des pORT**



Phase	Feedback-Schema		Durchlauf	Angebotene Buchstaben
	Buch-	Punkte		

	stabe	+40	+20	0	-20	-40	Nr.	oben	links	rechts	unten
I	R	80%	20%	--	--	--	1	N	H	R	F
							2	H	R	F	C
	N	--	80%	20%	--	--	3	R	F	N	S
							4	N	F	N	S
	S	--	--	100%	--	--	5	S	S	N	C
							6	H	R	C	F
	H	--	--	80%	20%	--	7	F	S	R	F
							8	N	R	H	C
	C	--	--	--	80%	20%	9	R	F	F	S
							10	N	N	R	C
	F	--	--	--	20%	80%	11	R	S	S	F
							12	C	N	H	R
							13	F	C	S	F
							14	H	R	C	N
							15	R	C	N	F
							16	N	H	R	N
							17	S	R	H	F
							18	H	N	S	C
							19	N	F	N	R
							20	C	R	H	F
							21	H	R	C	N
							22	R	H	F	N
							23	N	C	C	S
							24	H	R	N	F
							25	S	N	S	C
-----Änderung des Feedback-Schemas-----											
II	C	80%	20%	--	--	--	26	R	N	H	C
							27	N	H	R	C
	R	--	80%	20%	--	--	28	H	C	R	N

							29	R	C	H	N	
	S	--	--	100%	--	--	30	H	C	S	N	
31							N	S	C	R		
	N	--	--	80%	20%	--	32	C	S	H	F	
33							R	N	R	F		
	F	--	--	--	80%	20%	34	N	S	C	R	
35							H	F	R	N		
	H	--	--	--	20%	80%	36	R	C	H	H	
37							F	C	C	N		
							38	H	R	S	N	
							39	N	H	C	S	
							40	C	S	N	R	
							41	S	H	F	F	
							42	H	C	N	C	
							43	N	R	H	N	
							44	F	H	N	R	
							45	H	C	C	N	
							46	H	R	H	F	
							47	R	H	N	H	
							48	N	R	N	F	
							49	F	N	S	R	
							50	S	H	C	C	
Phase							Feedback-Schema					
	Buch- stabe	Punkte					oben	links	rechts	unten		
		+40	+20	0	-20	-40						
III	F	80%	20%	--	--	--	51	F	C	H	R	
							52	R	C	F	C	
	H	--	80%	20%	--	--	--	53	N	F	R	C
								54	H	R	C	F
	S	--	--	100%	--	--	--	55	F	R	S	C

						56	N	C	H	F
C	--	--	80%	20%	--	57	C	F	R	H
						58	R	F	C	H
N	--	--	--	80%	20%	59	N	C	H	F
						60	R	F	S	C
R	--	--	--	20%	80%	61	R	N	H	C
						62	H	C	N	F
						63	C	R	N	F
						64	S	H	R	N
						65	F	N	H	C
						66	F	S	R	R
						67	S	N	H	C
						68	S	H	F	C
						69	H	C	N	N
						70	C	S	N	R
						71	N	H	S	F
						72	H	S	F	C
						73	F	S	R	C
						74	F	H	N	C
						75	H	R	F	R

-----Änderung des Feedback-Schemas-----

IV	N	80%	20%	--	--	--	76	S	H	C	F
							77	C	H	R	N
	C	--	80%	20%	--	--	78	N	C	H	F
							79	C	F	R	H
	S	--	--	100%	--	--	80	H	C	F	S
							81	H	R	N	F
	H	--	--	80%	20%	--	82	N	R	C	H
							83	H	F	C	R
	R	--	--	--	80%	20%	84	F	R	H	C



							85	R	H	N	C
	F	--	--	--	20%	80%	86	R	C	F	R
							87	C	N	S	H
							88	N	H	C	F
							89	F	N	S	R
							90	R	H	C	H
							91	R	N	S	H
							92	N	F	H	R
							93	H	F	S	C
							94	C	N	H	S
							95	R	R	C	N
							96	N	F	H	R
							97	C	R	H	H
							98	N	N	F	S
							99	S	S	C	H
							100	C	F	N	S
Phase	Feedback-Schema						Durch- lauf Nr.	Angebotene Buchstaben			
	Buch- stabe	Punkte						oben	links	rechts	unten
		+40	+20	0	-20	-40					
V	R	80%	20%	--	--	--	101	C	S	H	R
							102	R	S	H	F
	H	--	80%	20%	--	--	103	C	N	F	H
							104	S	C	R	N
	S	--	--	100%	--	--	105	R	H	C	N
							106	C	N	S	H
	F	--	--	80%	20%	--	107	R	N	C	S
							108	S	F	H	R
	C	--	--	--	80%	20%	109	C	R	N	C
							110	F	H	R	C
N	--	--	--	20%	80%	111	R	C	F	H	

							112	N	C	R	S
							113	H	F	N	R
							114	F	H	R	N
							115	S	F	S	R
							116	R	H	H	F
							117	S	C	R	F
							118	C	H	N	R
							119	N	R	F	C
							120	R	F	H	R
							121	F	H	H	S
							122	F	R	C	N
							123	C	F	H	S
							124	N	N	R	C
							125	F	N	C	C

-----Änderung des Feedback-Schemas-----

VI	H	80%	20%	--	--	--	126	C	N	S	H
							127	H	C	S	N
	N	--	80%	20%	--	--	128	C	H	R	N
							129	H	R	N	F
	S	--	--	100%	--	--	130	F	H	R	C
							131	C	N	R	S
	R	--	--	80%	20%	--	132	R	F	S	C
							133	H	N	C	N
	N	--	--	--	80%	20%	134	S	R	H	F
							135	H	S	C	R
	C	--	--	--	20%	80%	136	F	R	N	H
							137	N	N	C	S
							138	H	R	C	H
							139	N	C	N	C

		140	F	R	H	F
		141	H	S	N	F
		142	C	F	H	R
		143	N	H	F	R
		144	F	C	H	N
		145	H	F	F	R
		146	S	C	H	N
		147	C	H	R	F
		148	N	C	S	H
		149	H	R	C	S
		150	N	F	C	F

## **Danksagung**

Bedanken möchte ich mich an erster Stelle bei Herrn Prof. Dr. Friedel M. Reischies für die Ermöglichung dieser Arbeit, sein Engagement und motivierende Betreuung, sowie seine Geduld bei der Fertigstellung dieser Arbeit.

Besonders möchte ich mich bei Herrn Dr. Jürgen Gallinat für die Unterstützung und Hilfe bei methodischen Fragen bedanken, sowie für sein Engagement bei der Leitung der Arbeitsgruppe Psychophysiologie.

Weiterhin gilt mein Dank den Mitarbeitern und Mitarbeiterinnen der Abteilung für Elektrophysiologie, sowie den Schwestern und Pflegern der Klinik und Hochschulambulanz für Psychiatrie und Psychotherapie, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin Franklin. Sowie im Besonderen möchte ich mich bei Herrn Dipl.-Ing. Lewinsky und Herrn Dr. Hans Dorn bei der Lösung der vielfältigen Computerprobleme bedanken.

Für die Einarbeitung und gute Atmosphäre in der Arbeitsgruppe möchte ich Herrn Dipl.-Psych. Daniel Senkowski, Frau Dipl.-Psych. Uta Wolfensteller, Herrn Johannes Rentzsch, Herrn Dr. med. Andres Neuhaus und Frau Dr. med. Renata Mouchtiewa herzlich bedanken.

Frau Dr. med. Susanne Bornschlegl und Frau Dr. med. Daniela Kronfeldt gilt insbesondere mein Dank für Unterstützung und Hilfe bei jeglichen Problemen, die produktive Zusammenarbeit und ihre Freundschaft.

Meiner Familie insbesondere meinem Bruder möchte ich danken für die nicht enden wollende Geduld, Mithilfe und Motivation zur Fertigstellung dieser Arbeit, besonders möchte ich meinem Mann für sein Verständnis und Unterstützung danken.

Widmen möchte ich diese Arbeit Frau Maren Dorn, die an dieser Studie teilgenommen hat, jedoch ihren Abschluss nicht mehr erleben durfte. Meinem Vater und meiner Mutter, die mir gezeigt haben, dass man nie aufgeben sollte, egal wie hart das Schicksal zuschlägt.

## **Lebenslauf**

**Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.**

## Erklärung

„Ich, Ivonne Mackert-Wilts erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: Elektrophysiologische Aktivität des orbitofrontalen Cortex auf Belohnungsreize in Depression selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

Datum

Unterschrift

