Aus der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie Am Campus Benjamin Franklin der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Untersuchung Neuronaler Korrelate emotionaler Reaktionen auf audiovisuelle Stimuli bei Patienten mit unipolarer Depression Eine f-MRT-Studie

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Malti Christine Dieterich

aus Freiburg

Datum der Promotion: 25. Oktober 2013

Für meine Lieben Eltern

Inhaltsverzeichnis

T	abelle	nve	rzeichnis	6
Α	bbildu	ngs	verzeichnis	7
Α	bkürzı	ungs	sverzeichnis	8
1	Ein	ıfühı	rung	10
	1.1		idemiologie der Depression	
	1.2		mptomatik und diagnostische Kriterien	
	1.3		rlauf und Prognose der Depression	
	1.4		ologische Modelle der Depression	
	1.4		Biopsychosoziales Genesemodell der Depression	
	1.5	Ne	urobiologische Korrelate	
	1.5		Frontaler Kortex und anteriores Zingulum	
	1.5	5.2	Hippocampus und Amygdala	18
	1.5	5.3	Basalganglien und Thalamus	19
	1.6	De	pressionsrelevante Variablen	20
	1.6	5.1	Geschlecht	20
	1.6	5.2	Alter	22
	1.6	5.3	Angst	22
	1.6	5.4	Traumata in der Kindheit	22
	1.6	5.5	Anzahl der Episoden	23
	1.7	Ма	gnetresonanztomographie	24
	1.7	'.1	Einführung in die funktionelle Magnetresonanztomographie	24
	1.7	.2	Physikalisch-technische Grundlagen der f-MRT	24
	1.7	'.3	Physiologische Grundlagen: der BOLD-Effekt	25
	1.8	Fra	gestellung	28
2	Ma	teria	al und Methoden	29
	2.1	Da	tenerhebung	29
	2.1	.1	Patientenstichprobe	29
	2.1	.2	Kontrollstichprobe	30
	2.2	Ve	rsuchsplan	30
	2.3	Ор	erationalisierungen	31
	2.3	3.1	Selbstbeurteilung	31

	2.	3.2	Fremdbeurteilung	32
	2.4	F-N	/IRT-Untersuchung	33
	2.	4.1	Messung	33
	2.	4.2	Stimulusmaterial	33
	2.	4.3	Ablauf der f-MRT-Untersuchung	34
	2.	4.4	F-MRT-Paradigma	35
	2.5	Sta	tistische Auswertung	36
	2.	5.1	Auswertung der Fragebögen und Verhaltensdaten	36
	2.	5.2	Analyse der f-MRT-Daten	36
		5.3 nerha	Pearson-Korrelation des BDI-Fragebogens mit neuronaler Aktivität alb der Patientengruppe	39
3			isse4	
	3.1	Stic	chprobenbeschreibung	40
	3.2 Erkr	_	gebnisse des emotionalen Erlebens bei Patienten mit einer depressiven	41
	3.	2.1	Ergebnisse des Ratings	41
	3.3	Erg	ebnisse der f-MRT-Daten	44
	3.	3.1	Neuronale Aktivität bei Angst auslösenden Stimuli im Gruppenvergleich	44
	3.	3.2	Neuronale Aktivität bei Freude auslösenden Stimuli im Gruppenvergleich	า 45
	3.	3.3	Neuronale Aktivität bei neutralen Stimuli im Gruppenvergleich	47
	3.4	Unt	tersuchung innerhalb der Patientengruppe	48
	3.	4.1	Korrelationen der Schwere der Depression mit neuronaler Aktivität	48
4	Di	skus	sion5	1
	4.1	Erg	ebnisse der behavioralen Untersuchung	51
	4.2	Erg	ebnisse der f-MRT-Untersuchungen	53
	4.3	Erg	ebnisse der Untersuchung innerhalb der Patientengruppe	56
	4.4	Lim	nitationen	58
5	Zι	ısam	menfassung6	0
6	Lit	teratu	urverzeichnis6	2
Α	nhan	g		
Ε	idess	tattlic	che Erklärung	
С	urricı	ılum	Vitae	

Danksagung

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Schweregrade der Depression nach BDI – Summenscores	.31
Tabelle 2 Schweregrade der Depression nach der HDRS (Hamilton-Depression-Ratir Scale) – Summenscores	_
Tabelle 3 Klinische Daten der Patienten- und Kontrollstichprobe	.40
Tabelle 4 Vergleich von depressiven Patienten und Kontrollprobanden hinsichtlich ihre Reaktion auf Angst auslösende Stimuli	
Tabelle 5 Vergleich von depressiven Patienten und Kontrollprobanden hinsichtlich ihre Reaktion auf fröhliche Stimuli	
Tabelle 6 Vergleich von depressiven Patienten und Kontrollprobanden hinsichtlich ihre Reaktion auf neutrale Stimuli	
Tabelle 7 Angst auslösende Stimuli: Akute Depressive > Kontrollgruppe	.45
Tabelle 8 Freude auslösende Stimuli: Akute Depressive < Kontrollgruppe	.46
Tabelle 9 Freude auslösende Stimuli: Akute Depressive > Kontrollgruppe	.46
Tabelle 10 Neutrale Stimuli: Akute Depressive < Kontrollgruppe	.47
Tabelle 11 Neutrale Stimuli: Akute Depressive > Kontrollgruppe	.48
Tabelle 12 Korrelation der Schwere der Depression mit der Neuronalen Aktivität bei Freude auslösenden Stimuli	.49
Tabelle 13 Korrelation der Schwere der Depression mit der Neuronalen Aktivität bei neutralen Stimuli	.50
Tabelle 14 Korrelation der Schwere der Depression mit der Neuronalen Aktivität bei	50

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Diagnose depressiver Episoden nach ICD-10-Kriterien [11]	.11
Abbildung 2 Biopsychosoziales Genesemodell für Depressionen nach Brakemeier et [37]	
Abbildung 3 Schematische Darstellung der bekannten Bestandteile des BOLD-Effekt	es .26
Abbildung 4 Visuelle emotionale Stimuli. Beispiel für fröhliche Gesichtsausdrücke Abbildung 5 Ablauf des experimentellen Paradigma	
Abbildung 6 Aktivierung: Angst auslösende Stimuli: Akute Depressive > Kontrollgrupp	ре 44
Abbildung 7 Aktivierung: Freude auslösende Stimuli: Akute Depression < Kontrollgruppe	.45
Abbildung 8 Aktivierung: Freude auslösende Stimuli: Akute Depressive > Kontrollgrup	ope .46
Abbildung 9 Aktivierung: Neutrale Stimuli: Akute Depressive < Kontrollgruppe	.47
Abbildung 10 Aktivierung: Neutrale Stimuli: Akute Depressive > Kontrollgruppe	.48
Abbildung 11 Korrelation der Schwere der Depression mit der Neuronalen Aktivität in der Parahippocampalen Formation bei Freude auslösenden Stimuli	
Abbildung 12 Korrelation der Schwere der Depression mit der Neuronalen Aktivität in dem mittleren frontalen Kortex, bei neutralen Stimuli	50

Abkürzungsverzeichnis

ACC Anteriores Cingulum

vACC Ventrales Anteriores Cingulum

dACC Dorsales Anteriores Cingulum

ALM Allgemeines Lineares Modell

BDI Beck Depression Inventory

BOLD Blood Oxygenation Level-Dependent

CT Computer Tomographie

DLPFC Dorsolateral präfrontaler Kortex

DMPFC Dorsomedialer präfrontaler Kortex

DSM-IV Diagnostisches und Statistisches Manual, 4te

Ausgabe (American Psychiatrie Association 1997)

EPI Echo Planar Imaging

f-MRT Funktionelle Magnetresonanztomographie

FOV Field of View

HDRS Hamilton Depression Rating Scale

HRF Hemodynamic Response Function

HPA-Achse Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinde-

Achse (engl.: Hypothalamic-pititary-adreanl-axis)

IAPS International Affective Picture System (Bradley,

Lang, 1999)

ICD-10 International Classification of Mental and

Behavioral Disorders, 10te Ausgabe

MNI Montreal Neurological Institute

MW Mittelwert

NDRI Selektive Noradrenalin/Dopamin-

Wiederaufnahmehemmer

PET Positronen-Emmissions-Tomographie

(Bildgebungstechnik)

PFC Präfrontalkortex

SD Standardabweichung

SPM Statistical Parametric Mapping

Spect Single-Photon-Emissionscomputertomographie

SSRI Selektive Serotonin Reuptake Inhibitor

TE Echozeit

TR Repetitionszeit

Voxel Volumenpixel

WHO World Health Organsiation

1 Einführung

1.1 Epidemiologie der Depression

Depressive Störungen stellen eine ernsthafte und folgenschwere Erkrankung dar und gehören neben Angsterkrankungen zu den häufigsten psychischen Erkrankungen im Erwachsenenalter [1]. Je nach Art des Untersuchungsverfahrens und der verwendeten Diagnostik schwanken die Inzidenz- und Prävalenzraten jedoch stark [1]. In Deutschland leiden etwa 20 % der Bevölkerung in ihrem Leben mindestens einmal an einer depressiven Störung [2]. Die Punktprävalenz für mittelschwere bis schwere Depressionen in Deutschland wird auf ca. 5 % geschätzt, was etwa vier Millionen Erkrankten entspricht, die Lebenszeitprävalenz hingegen wird auf 10 bis 18 % geschätzt [3]. Frauen sind mit 14 % häufiger betroffen als Männer mit 7,5 % [4]. Angaben zu Lebenszeitprävalenzen unterscheiden sich im interkulturellen Bereich erheblich. So geben Andrade et al. [5] Lebenszeitprävalenzen von 3 % in Japan bis 19 % in Europa an. Kessler et al. [3] finden in den USA eine Lebenszeitprävalenz von 16,2 %, in Deutschland finden Jacobi et al. eine Lebenszeitprävalenz von 17,1 %. Das Durchschnittsalter bei Krankheitsbeginn liegt in den meisten Ländern bei 20 bis 25 Jahren [4]. In einer Allgemeinarztpraxis erfüllt in Deutschland jeder fünfte Patient die Kriterien einer depressiven Störung, jedoch wird davon nur ein Bruchteil erkannt und angemessen behandelt [6]. Zusätzlich wird davon ausgegangen, dass ca. 50 % der Erkrankten sich nicht bei einem Arzt vorstellen [4]. Die WHO geht davon aus, dass Depressionen im Jahr 2020 neben den koronaren Herzerkrankungen weltweit die führende Ursache für vorzeitigen Tod und durch Behinderung eingeschränkte Lebensjahre sein werden [7].

1.2 Symptomatik und diagnostische Kriterien

Die Diagnostik und Klassifikation von psychischen Erkrankungen erfolgt heute in Deutschland und international mit den Systemen der "Internationalen Klassifikation psychischer Störungen" (ICD-10) [8] und dem "Diagnostischen und statistischen Manual psychischer Störungen" (DSM-IV) [9]. Durch die ausschließlich an klinischen Symptomen wie Schweregrad, Verlaufsform und psychosozialen Faktoren vorgenommene Klassifikation der depressiven Störung nach ICD-10 und DSM-IV ist die Diagnostik deskriptiv und somit international vergleichbar.

Die depressiven Störungen werden von beiden Klassifikationssystemen den affektiven Erkrankungen zugeordnet. Nach ICD-10 werden affektive Störungen in manische, bipolare, depressive, rezidivierende und anhaltend affektive Störungen unterteilt. Es ist wichtig zu erwähnen, dass auch bei anderen Störungen, wie beispielsweise einer Schizophrenie, depressive Symptome auftreten können [8]. Da in dieser Arbeit einzig unipolar depressive Patienten untersucht wurden, findet sich in Abbildung 1 eine Übersicht über die diagnostischen Kriterien der depressiven Episoden nach ICD-10, welche der Übersicht nach DSM-IV sehr ähnlich ist [10].

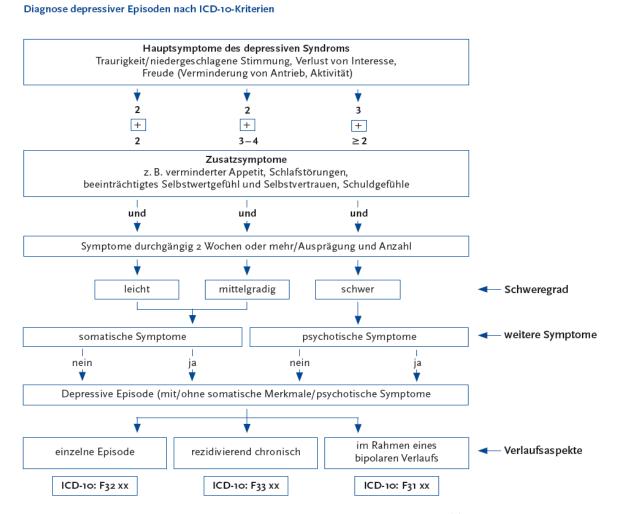


Abbildung 1 Diagnose depressiver Episoden nach ICD-10-Kriterien [11]

Anhand der Anzahl vorliegender Symptome und der Beeinträchtigung des Patienten wird zwischen einer leichten, einer mittelgradigen oder einer schweren depressiven Episode unterschieden. Differenzialdiagnostisch müssen eine körperliche Erkrankung, wie z. B. eine Schilddrüsenunterfunktion, oder ein direkter Einfluss von Medikamenten, Drogen oder Alkohol als Ursache der Symptomatik ausgeschlossen werden. Durch die

Auflistung der Symptome wird ein theoretisches Problem der Klassifikationssysteme offensichtlich: Innerhalb der psychiatrischen Diagnose werden Patienten mit ganz verschiedenen Merkmalen und Symptomen zusammengefasst, sodass trotz gleicher Symptome sehr heterogene Symptombilder vorliegen können.

1.3 Verlauf und Prognose der Depression

Hinsichtlich ihrer Verläufe gibt es bei unipolaren Depressionen eine große individuelle Variabilität. Oft beginnt die Krankheit bereits im Kindes- oder Adoleszenzalter. Das durchschnittliche Ersterkrankungsalter liegt bei 20 Jahren, eine typische Episode dauert unbehandelt durchschnittlich sechs bis zwölf Monate. Remission im Sinne einer Abwesenheit depressiver Symptome ist ein primäres Ziel der Therapie depressiver Erkrankungen [12]. Es ist unbestreitbar, dass Betroffene ohne vollständige Remission sowohl eine erhöhte Rückfallwahrscheinlichkeit aufweisen [13] als auch kürzere symptomfreie Intervalle erleben [14]. Simon et al. [15] zeigten, dass Patienten, die innerhalb eines Dreimonatsintervalls nicht respondierten, dreimal häufiger innerhalb eines Zeitraums von zwei Jahren einen Rückfall erlitten. Des Weiteren wird die Wahrscheinlichkeit, dass der Patient auf die Behandlung respondiert, offenbar durch viele Faktoren beeinflusst. So scheinen ein höherer sozioökonomischer Status und ein gutes soziales Netz, wobei hier dem Zusammenleben mit einem Ehepartner große Bedeutung zugeschrieben wird, die Responserate positiv zu beeinflussen [16]. Zudem ist das schnelle Einsetzen der Remission entscheidend für die anhaltende Symptomfreiheit [17]. Kennedy et al. [18] weisen darauf hin, dass die meisten Patienten nach einer schweren, akuten depressiven Episode subsyndromale Symptome erleben, die persistierend sind. Das Risiko einer ungünstigen Prognose steigt ebenfalls bei frühem Erkrankungsbeginn, bei männlichem Geschlecht, bei Komorbidität mit anderen psychischen Erkrankungen und bei einer familiären Belastung [19].

Einen chronischen Verlauf erleben 20 bis 25 % der Patienten. Dieser ist von klinischer Bedeutung, da diese Patienten oft einer Langzeittherapie und zusätzlicher prophylaktischer Therapien bedürfen [20].

Die Kombination aus Pharmako- und Psychotherapie (vorwiegend interpersonelle und kognitive Therapie) gilt heute als erfolgversprechendste Therapieform bei mittelschweren bis schweren depressiven Erkrankungen [21]. Beide Verfahren können zu Veränderungen innerhalb des Neurotransmittersystems, z. B. des 5-HT(-Serotonin-)

Systems, führen [22]. Zu interessanten Ergebnissen kamen auch Goldapple et al. [23], die beobachteten, dass durch eine Verhaltenstherapie bei depressiven Patienten ein fast identisches klinisches Ergebnis im Vergleich zur klassischen antidepressiven Therapie mit Paroxetin erzielt werden konnte. Allerdings lieferte die Auswertung der durch die beiden Therapieverfahren induzierten Veränderungen der Hirnaktivität keine einheitlichen Ergebnisse. Sowohl die psychopharmakologische Therapie (Paroxetin) als auch die Verhaltenstherapie führten zu Aktivitätsveränderungen in der hippocampalen Formation. Zusätzlich dazu zeigten sich jedoch nach der Verhaltenstherapie Aktivitätsveränderungen im ventralen, medialen und dorsalen Kortex. Diese Erkenntnisse unterstreichen die Vermutung, dass psychopharmakologische und psychotherapeutische Verfahren zwar unterschiedliche therapeutische Ansatzpunkte haben, sich jedoch auch fruchtbar ergänzen.

1.4 Ätiologische Modelle der Depression

Hypothesen zur Entstehung von Depressionen auf neurobiologischer Ebene haben dank neuer Erkenntnisse in der Genetik, der Neuroendokrinologie sowie durch bildgebende Verfahren eine breite Akzeptanz erreicht. Trotz erheblicher Fortschritte in der Erforschung neuronaler Korrelate der Depression mit bildgebenden Verfahren wie Positronen-Emmisions-Tomographie (PET), Single-Photon-Emmision-Computed Tomography (SPECT) und funktionelle Magnetresonanztomographie (f-MRT) weisen die Untersuchungsergebnisse noch keine Einheitlichkeit auf. Die neurobiologische Depressionsforschung und eine bessere Diagnostik der Depression sind somit ein gesundheitspolitisches Ziel höchster Priorität.

Lerntheoretische Modelle der Depression gehen hauptsächlich von der Verstärker-Verlust-Theorie aus [24]. Die Entwicklung und Aufrechterhaltung einer depressiven Episode wird durch einen Mangel an positiver Verstärkung (z. B. sozialer Zuwendung) wahrscheinlicher. Kognitive Modelle gehen davon aus, dass depressive Erkrankungen durch kognitive Störungen verursacht werden können. Erwähnenswert ist hier insbesondere die kognitive Triade, welcher eine negative Sicht über sich selbst, über die anderen und über die Welt zugrunde liegt [25]. Nach der "Theorie der erlernten Hilflosigkeit" von Seligmann [26] entsteht eine Depression besonders dann, wenn der Betroffene sich selbst die Schuld für das wiederholte Auftreten negativer Ereignisse

zuschreibt (internale Attribution). Aus der Sicht der Betroffenen ist die eigene Situation zudem nicht veränderbar (stabil) und global (allgemein). Sollte eine Situation erfolgreich gemeistert werden, schreibt der depressive Patient dies dem Zufall zu (externale Attribution) und erwartet, dass diese Situation nicht von Dauer ist (instabile Attribution). Diese Erwartungshaltung bezeichnet man als depressiogenen Attributionsstil [27]. Mittlerweile gilt der Zusammenhang zwischen dysfunktionalen Denkstilen, dem Verlust von Verstärkung und depressiven Erkrankungen als gesichert; ungeklärt bleibt dennoch die Frage nach der Kausalität [28].

Genetische Marker spielen in der Diskussion um die Ätiopathogenese eine weitere wichtige Rolle. Sullivan et al. [29] zeigten in einer großen Metaanalyse über Zwillingsund Familienstudien eine Erblichkeit der Depression von 33 %. Die im Rahmen der Depressionsforschung untersuchten Gene sind in die Synthese und Wirkung von Serotonin involviert [30], insbesondere der Serotonin-Transporter-Polymorphismus (5-HTTLPR), welcher eine kurze (S) und eine lange (L) Allel-Variante enthält. Untersuchungen von Eker et al. [31] zeigen einen Zusammenhang zwischen Veränderungen der kurzen S-Allel-Variante des Serotonin-Transporter-Polymorphismus' und einem geringeren hippocampalen Volumen, allerdings konnten Frodl et al. [32] einen Zusammenhang zwischen Veränderungen in dem langen L-Allel und einem geringeren hippocampalen Volumen beobachten.

Von Hariri et al. [33] wurde erstmalig aufgezeigt, dass das S-Allel mit einer verstärkten Amygdala-Aktivität beim Verarbeiten negativer Gesichtsausdrücke assoziiert ist. Diese Beobachtung konnte durch mehrere Untersuchungen bestätigt werden, die in einer Metaanalyse zusammengefasst wurden [33], [34], [35].

Von großem Interesse in Bezug auf depressive Erkrankungen ist weiterhin eine Variante des FKBP-5-Gens, dessen Proteinprodukt eine Rolle in der Expression des Glukokortikoidrezeptors spielt. Darüber hinaus scheint dieser Polymorphismus mit einer bestimmten depressiven Symptomatologie zu korrelieren, die durch eine geringe Hyperaktivität der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse, schnelles Ansprechen auf Antidepressiva und rezidivierende Episoden gekennzeichnet ist [36].

1.4.1 Biopsychosoziales Genesemodell der Depression

Brakemeier et al. [37] bieten eine gute Übersicht über die Depressionsentstehung und zum Verlauf beitragende Faktoren. Eine Vulnerabilität, bedingt durch das

Zusammenspiel biologischer, psychologischer und umweltbezogener Faktoren, kann, falls akute Stressoren vorliegen, zur Entstehung einer Depression führen. Möglicherweise kann die akute depressive Störung remittieren oder bei Vorliegen von z. B. kognitiven Defiziten, mangelnden Copingstrategien im Zusammenspiel mit einer bestimmten genetischen Ausstattung und Defiziten in der Neurotransmission und Dysfunktion zu einer Chronifizierung der Erkrankung führen. Abbildung 2 stellt das Modell nach Brakemeier et al. [37] dar.

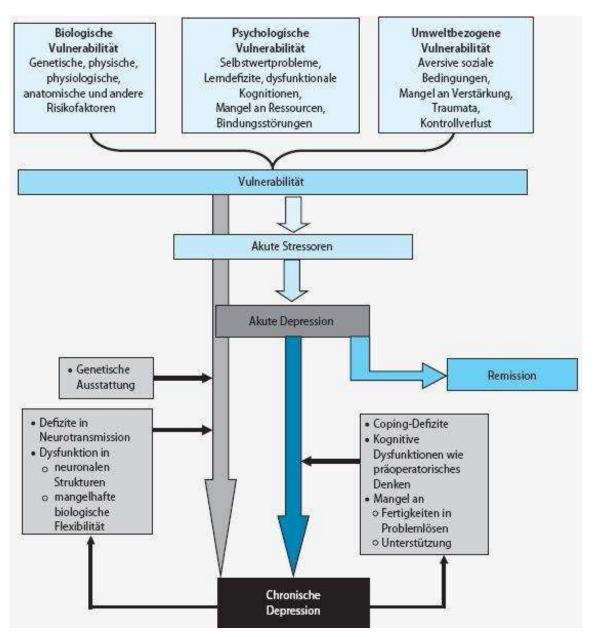


Abbildung 2 Biopsychosoziales Genesemodell für Depressionen nach Brakemeier et al. [37]

1.5 Neurobiologische Korrelate

In den letzten Jahren hat sich die Anzahl der Befunde erhöht, die zeigen, dass depressiv Erkrankte erhebliche strukturelle und funktionelle Veränderungen im Gehirn aufweisen. Einen guten Überblick geben folgende Arbeiten: Davidson et al. [38]; Drevets et al. [39]; Kennedy et al. [40]; Arnone et al. [41]; Sheline [42]; Carballedo et al. [43]; Videbach [44]. Liotti et al. [45] entwickelten ein Modell, das eine "limbisch-kortikale Dysregulation" und eine zentrale Rolle des präfrontalen Kortex bei der unipolaren Depression annimmt. Es wird davon ausgegangen, dass frontokortikale Areale die Aktivität in einem ausgedehnten emotionalen Netzwerk kortikaler und subkortikaler Regionen modulieren und dass diese modulatorischen Prozesse innerhalb des Netzwerks bei depressiv-erkrankten Patienten gestört zu sein scheinen.

Im Folgenden sollen die strukturellen und funktionellen Veränderungen im Rahmen depressiver Störungen dargestellt werden.

1.5.1 Frontaler Kortex und anteriores Zingulum

1.5.1.1 Morphometrische Studien

Mehrere Untersuchungen zeigen, dass depressive Patienten im Vergleich zu gesunden Probanden einen kleineren frontalen Kortex bzw. ein reduziertes Volumen des ventralen präfrontalen Kortex sowie des anterioren Zingulums aufweisen [46]; Botteron et al. [47]; Bremner et al. [48]; Shah et al. [49]. Die genaue Lokalisation der betroffenen präfrontalen Areale ist derzeit noch nicht eindeutig erfolgt. Bis auf eine Studie von Hastings et al. [50], in der keine volumetrischen Unterschiede im orbitofrontalen Kortex bei depressiv Erkrankten gefunden wurden, konnten viele Untersuchungen einen kleineren orbitofrontalen Kortex bei depressiven Patienten nachweisen [51]; Bremner et al. [48]; Lacerda et al. [52]; Lee et al. [53]; Taylor et al. [54]. Lacerda et al. [52] fanden einen Zusammenhang zwischen dem Alter der Erkrankten und dem Volumen des linken orbitofrontalen Kortex und vermuteten daher einen Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der Volumenreduktion und der Erkrankungsdauer. Im Gegensatz dazu konnten Monkul et al. [55] keine Korrelation zwischen der Volumenreduktion und der Erkrankungsdauer feststellen. Ungeklärt ist weiterhin, ob die volumetrischen Veränderungen im frontalen Kortex reversibel sind. Eine Untersuchung mit remittiertdepressiven Patienten von Bremner et al. [48] zeigte, dass das Volumen des

orbitofrontalen Kortex' trotz Remission reduziert blieb. Hingegen fanden Shah et al. [49] nur bei chronisch Erkrankten eine Atrophie im fronto-striatalen Netzwerk, nicht aber bei depressiven Patienten im Rahmen der Remission.

1.5.1.2 Funktionelle Studien

In einer Vielzahl von Studien wurde ein verminderter Metabolismus oder Blutfluss im präfrontalen Kortex bei depressiv-erkrankten Patienten beschrieben (Rubin et al. [56]; Soares & Mann [57]; Kimberell et al. [58]; s. Übersicht von Brody et al. [59]). Im Gegensatz zum präfrontalen Hypometabolismus zeigte sich in einer Studie von Drevets et al. [60] ein orbitofrontaler Hypermetabolismus. Allerdings sind die Ergebnisse widersprüchlich [38], denn während Liotti et al. [45] einen reduzierten Blutfluss im medialen orbitofrontalen Kortex bei euthymen und akut-depressiv Erkrankten feststellten, als diese künstlich in eine traurige Stimmung versetzt wurden, beobachteten Neumeister et al. [61] nach einer Tryptophan-Depletion bei akut und remittierten Depressiven eine Zunahme des Metabolismus' im orbitofrontalen Kortex. Funktionelle Untersuchungen des anterioren Zingulums sind ebenso wenig konsistent, was daran liegen könnte, dass dieses Areal in seinen Funktionen sehr vielschichtig ist [62]. Das anteriore Zingulum gilt als eine Schnittstelle zwischen Kognition, Emotion und Verhalten [63] und ist sowohl an Aufmerksamkeitsprozessen als auch an emotionalen Prozessen und der Bewusstseinsentstehung wesentlich beteiligt. Einige Studien deuten auf eine Abnahme der Aktivität im Bereich des anterioren Zingulums während einer depressiven Episode hin [64]; [65]; [66]; [67]; [68]. Die Ergebnisse bezüglich der Remission depressiver Symptome und der Normalisierung des Metabolismus' im anterioren Zingulum sind jedoch nicht einheitlich. So zeigten Kennedy et al. [69] eine Aktivitätszunahme in der remittierten Phase, während Holthoff et al. [70] und Brody et al. [71] eine Verminderung des Stoffwechsels beobachteten.

Im Allgemeinen weisen Patienten mit einer depressiven Störung eine erhöhte Aktivität im ventromedialen präfrontalen Kortex und im ventralen anterioren zingulären Kortex (vACC) auf und zeigen eine verringerte Aktivität innerhalb des dorsomedialen präfrontalen Kortex sowie im dorsalen anterioren zingulären Kortex (dACC) [72]. Eine andere Untersuchung zeigte eine Aktivitätsverminderung im vACC, was möglicherweise auf die Volumenreduktion in diesen Arealen zurückzuführen ist [73].

1.5.2 Hippocampus und Amygdala

1.5.2.1 Morphometrische Studien

Im Bereich des Hippocampus' und der Amygdala sind die Ergebnisse zu strukturellen Veränderungen derzeit widersprüchlich [50]; [57].

Während in vielen Studien eine Volumenreduktion beobachtet werden konnte [74]; [75]; [76], zeigten andere keine Unterschiede zwischen depressiven Patienten und Gesunden, [55]; [77], oder beobachteten sogar Volumenvergrößerungen im Hippocampus [76]; [78]. Zudem liegen einige Studien vor, die bei depressiv Erkrankten eine hippocampale Asymmetrie beobachteten [79]; [75]; [50]; [80]; [81]. Eine Metaanalyse von Videbach und Ravnkilde [81] über volumetrische hippocampale Veränderungen kam zu dem Ergebnis, dass bei depressiv-erkrankten Patienten der linke Hippocampus um 4 % und der rechte um 8 % verkleinert ist.

Es gibt verschiedene Faktoren, die auf die Abnahme des hippocampalen Volumens Einfluss nehmen können. So zeigten Mac Queen et al. [82], dass Patienten nach der ersten depressiven Episode im Gegensatz zu mehrfach Erkrankten keine Atrophie aufweisen. Rosso et al. [83] berichten, dass bei depressiven Kindern und Jugendlichen keine Reduzierung des Hippocampusvolumens zu beobachten war. Ergänzend zeigten Lloyd et al. [84], dass nur depressiv Erkrankte mit frühem Krankheitsbeginn eine hippocampale Atrophie aufwiesen, nicht aber Erkrankte mit später Erstmanifestation der Depression. Zudem kann auch die Episodendauer von Relevanz sein [85]. Ferner scheint das Geschlecht eine Rolle zu spielen, da männliche Depressive eine stärkere Atrophie aufweisen als weibliche [76]. Es bestehen ebenfalls gegensätzliche Ergebnisse zu den Volumenveränderungen des Hippocampus' nach der akuten Erkrankungsphase oder in Remission. So zeigten mehrere Studien, dass das verringerte Volumen des Hippocampus' über die akute Phase der Erkrankung hinaus persistieren kann [86]; [76]; [87]; [88]. Cateano et al. [75] zeigten aber anhand ihrer Ergebnisse, dass remittierte Depressive ein signifikant größeres hippocampales Volumen hatten als akute depressive Patienten. Die morphometrischen Ergebnisse zur Amygdala bei Patienten mit einer Depression sind ebenfalls nicht einheitlich. Mehrere Untersuchungen weisen bei depressiven Patienten eine Vergrößerung einzelner Areale oder der ganzen Amygdala nach, andere eine Verkleinerung. Zudem beobachteten mehrere Autoren eine Asymmetrie der Amygdala bei depressiv-erkrankten Patienten [86]; [75]; [89]; [74]; [83]. Darüber hinaus ist nicht gesichert, ob bei der unipolaren Depression vorrangig die linke oder rechte Amygdala betroffen ist [50]; [55]. Auch die strukturellen Veränderungen der Amygdala können trotz Remission der depressiven Episode persistieren [90]. Das Geschlecht scheint ebenso eine Rolle zu spielen, wie Hastings et al. [50] beschrieben, was jedoch aufgrund mangelnder Studienlage nicht eindeutig bestätigt werden kann [74]; [55].

1.5.2.2 Funktionelle Studien

Im Vergleich zu zahlreichen Studien, in denen der Hippocampus volumetrisch untersucht wurde, existieren nur wenige Arbeiten zu funktionellen Veränderungen in diesem Bereich. Mehrere Untersuchungen konnten eine Abnahme der hippocampalen Aktivität bei depressiven Patienten demonstrieren [86]; [66]. Hingegen stellten Viedebach et al. [63] und Biver et al. [91] keine Aktivierungsunterschiede zwischen depressiv Erkrankten und Gesunden in hippocampalen oder amygdalären Bereichen fest.

Die Amygdala ist mit funktionellen Bildgebungsverfahren häufiger dargestellt worden, wobei allgemein im Zusammenhang mit einer unipolaren Depression eine erhöhte Aktivität beobachtet wurde [92]. Zudem beobachteten Wagner et al. [93] bei depressiven Patienten eine durch die Induktion positiver Emotionen gesteigerte Aktivität des Hippocampus', während negative Emotionen mit einer Hyperaktivität der Amygdala einhergingen. Allerdings finden neben den Studien, die diese Überaktivierung zeigen, andere Autoren wie z. B. Biver et al. [91] keine funktionellen Veränderungen oder, wie Drevets et al. [94], nur Veränderungen bei bestimmten depressiven Subtypen.

1.5.3 Basalganglien und Thalamus

1.5.3.1 Morphometrische Studien

Die funktionellen Bildgebungsstudien der Basalganglien sind ebenfalls wenig konsistent. In MRT-Untersuchungen von Bremner et al. [86], Lacerda et al. [52] und Shah et al. [49] zeigten sich keine Volumenveränderungen der Basalganglien, wobei andere Studien von Volumenverminderungen berichteten [95]; [96]. Zudem unterstützten Lacerda et al. [52] mit ihren Ergebnissen die These, dass mit dem Fortschreiten der Erkrankung eine Volumenreduktion im linken Globus pallidus und Putamen eintritt. Auch Baumann et al. [97] untersuchten post-mortem den Nucleus

caudatus und den Nucleus accumbens und fanden eine signifikante Reduktion der Gliazellen bei Patienten mit einer unipolaren Depression.

1.5.3.2 Funktionelle Studien

Einen verminderten Glucosemetabolismus im Bereich des Nucleus caudatus bei depressiven Patienten fanden frühe bildgebende Untersuchungen von Baxter und Buchsbaum et al. [98], wobei dieser Befund in einer anderen Studie wiederum nicht repliziert werden konnte [91]. Andererseits beobachteten Frodl et al. [99] in ihrer f-MRT-Studie, in welcher depressive Patienten eine kognitive Aufgabe durchführten, eine erhöhte Aktivität im Bereich der Basalganglien. Durch diese heterogenen Befunde fällt eine Gesamtbewertung zurzeit noch schwer.

1.6 Depressionsrelevante Variablen

1.6.1 Geschlecht

Frauen leiden häufiger unter depressiven Störungen, die Dauer der Depression ist länger und es existiert ein Trend zu häufigen Rezidiven [100]. Männer erkranken nur etwa halb so häufig an einer Depression wie Frauen (Lebenszeitprävalenzen von 5 bis 8 % bei Männern im Vergleich zu 12 bis 20 % bei Frauen) [101]. Zahlreiche Depressionsstudien zeigen, dass die hohen Depressionsraten bei Frauen am ehesten durch psychosoziale Faktoren, die mit typischen weiblichen Rollenbelastungen zusammenhängen, erklärt werden können. Hinzu kommen eine Vulnerabilität für soziale Stressoren sowie ein emotionskonzentrierter Bewältigungsstil [102]. Verwunderlich ist jedoch die Tatsache, dass die Suizidrate bei Männern drei- bis zehnmal höher ist als bei Frauen. Dieser Fakt unterstützt die Annahme, dass Depressionen bei Männern oft unerkannt bleiben und nicht behandelt werden, was auf eine geringere Inanspruchnahme professioneller Hilfe seitens der Betroffenen zurückzuführen sein könnte (M:F = 1:2) [103]. Der Suizid männlicher Depressiver könnte somit als letztes Mittel interpretiert werden, den Selbstwert zu retten und die Illusion von Handlungsautonomie und Selbstbestimmung aufrechtzuerhalten [104]. Auch hormonelle Unterschiede können möglicherweise die unterschiedlichen

Prävalenzraten der Depression erklären. Die Studienlage ist dennoch nicht einheitlich. Einige Studien berichten von erhöhten Plasma-Cortisol-Antworten im Dex/CRH-Test bei

Frauen [105], andere fanden keine Unterschiede zwischen den Geschlechtern [106]. Die Unterschiede in den Glukokortikoid-Antworten werden durch den Einfluss von Geschlechtshormonen auf der HPA-Achse erklärt. Testosteron scheint einen hemmenden Einfluss auf die HPA-Achse zu haben [107]. Die Unterdiagnostizierung von Depressionen bei Männern kann somit auf mehrere Ursachen zurückzuführen sein. Die standardisierte Diagnostik zur Erfassung einer depressiven Erkrankung erfasst in erster Linie Verhaltensweisen, die möglicherweise für Frauen typischer erscheinen als für Männer (z. B. Antriebslosigkeit, starkes Grübeln, nach innen gekehrte Traurigkeit). Strategien, wie beispielsweise Aggressivität oder exzessiver Alkoholkonsum, die tendenziell eher von Männern angewandt werden, erfasst die Depressionsdiagnostik jedoch kaum. Dies führt bei Männern häufig zu Fehldiagnosen in Richtung Alkoholabhängigkeit und antisoziale Persönlichkeitsstörung.

Geschlechtsunterschiede bestehen auch bezüglich der funktionell-neuronalen Korrelate [108]. Während der Präsentation von traurigen Stimuli zeigten Frauen stärkere limbische und paralimbische Aktivität. Darüber hinaus zeigten weitere funktionelle bildgebende Untersuchungen an depressiven Patienten unterschiedliche Aktivitäten bei Männern und Frauen nach der Präsentation von angsterzeugenden Stimuli [109]. In einer Flourdesoxyglucose PET-Studie zeigten sich ebenfalls Unterschiede bezüglich des Glucosemetabolismus' bei Frauen und Männern [108]. Demnach war bei Männern im Ruhezustand ein höherer Metabolismus in temporo-parietalen Arealen feststellbar. Des Weiteren sind die absoluten Metabolismusraten bei ihnen unter anderem in Amygdala und Hippocampus signifikant höher.

Zu berücksichtigen sind auch anatomische Unterschiede der Gehirne. Männliche Gehirne zeigen ein größeres Volumen in der Amygdala und im Hypothalamus, aber auch im frontomedialen Kortex und im Corpus callosum, während Frauen ein größeres Volumen des frontalen und medialen Temporallappen aufweisen. Auch der Hippocampus ist bei Männern generell größer als bei Frauen [110]. In einer MRT-Studie von Krausz et al. [111] zeigten sich während der Präsentation emotionaler Stimuli (Trauer und Freude) Veränderungen im Bereich des Gyrus fusiformis. Dieses für die Gesichtserkennung sensitive Areal wies bei Frauen eine stärkere Aktivität auf, eventuell als Ausdruck einer höheren Sensitivität von Frauen im sozial-emotionalen Bereich. Im berichteten Affekt unterschieden sich Männer und Frauen nicht, beide konnten sich gleichermaßen in die vorgegebenen Emotionen Trauer und Freude hineinversetzen. Diese Ergebnisse deuten auf unterschiedliche Verarbeitungsprozesse und zerebrale

Korrelate hin, die nicht zwangsweise in manifesten Verhaltensunterschieden sichtbar werden. Offen bleibt, ob diese Unterschiede auf geschlechtsspezifische Verarbeitungsprozesse oder auf biologische Faktoren zurückzuführen sind.

1.6.2 Alter

Häufig sind depressive Erkrankungen, die erstmalig im späteren Alter auftreten (Lateonset, ab dem 55. Lebensjahr), mit einer schlechteren Prognose verbunden [112]. Mehrere Risikofaktoren, wie z. B. Tod des Ehepartners, sozialer Rückzug oder körperliche Belastungen, fördern die Entwicklung einer Depression in dieser Lebensphase [113]. Ebenfalls sind die Suizidrate und die vorzeitige Sterblichkeit bei der Late-onset-Depression erhöht [114].

1.6.3 **Angst**

Aus verschiedenen epidemiologischen Komorbiditätsstudien geht hervor, dass ein gemeinsames Auftreten von Depressions- und Angstsymptomen häufig ist. Eine Studie von Kessler et al. [3] zeigt, dass 74 % der unipolar depressiven Patienten mehr als eine weitere psychiatrische Störung aufweisen. Für die "reine" (sprich komorbiditätsfreie) Depression beträgt die Prävalenz somit nur 26 %. Bei 67,9 % der sekundären Major Depression trat eine Angststörung als primäre Episode auf. Ferner stellt eine Untersuchung von Judd et al. [14] fest, dass 29 % der Patienten mit einer Angststörung im Lebenslauf auch mit einer depressiven Störung diagnostiziert werden, während 56,5 % der Patienten mit einer depressiven Erkrankung auch eine Angststörung aufweisen. In einer weiteren Untersuchung von Angst et al. [115] zeigte sich, dass Angst als körperliches Symptom zeitlich meist vor einer Depression entsteht, wodurch angenommen wird, dass sie einen Einfluss auf die Entwicklung einer depressiven Störung hat.

1.6.4 Traumata in der Kindheit

Traumatische Lebensereignisse und vor allem solche, die im frühkindlichen Alter stattgefunden haben, stellen einen wichtigen dispositionellen Faktor für die Entwicklung depressiver Syndrome dar. Epidemiologische Studien an Personen, die frühkindlichen

zeigten sexuellen Missbrauch erlebten, einen enormen Anstieg der Auftretenswahrscheinlichkeit von depressiven Störungen und Suizidalität in späteren Lebensabschnitten [116]. Die Folgen solcher traumatischen Erfahrungen haben erhebliche Auswirkungen auf strukturelle. funktionelle und epigenetische Veränderungen in neuronalen Schaltkreisen, welche für die Emotionsverarbeitung verantwortlich sind [117]. Beispielsweise war im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen das hippocampale Volumen bei depressiv Erkrankten um 15 % reduziert. Des Weiteren können Traumata in der Kindheit sowohl zu einer erhöhten endokrinen Stressantwort, Anhedonie und kognitiven Beeinträchtigungen führen, als auch zu erhöhter Schmerzempfindlichkeit und zu Schlafstörungen beitragen.

[118]. Diese Befunde legen die Vermutung nahe, dass ein kleineres Volumen des Hippocampus' mit Traumata in der Kindheit assoziiert werden kann, was auch mit den neuroendokrinologischen Befunden einer erhöhten Kortisol-Antwort auf Stress und der damit verbundenen Degeneration der hippocampalen Neuronen einhergeht [119]. Diese Ergebnisse unterstreichen Studien, in denen die beobachtete Volumenverminderung des Hippocampus' bei depressiven Erkrankungen hauptsächlich auf den schädlichen Einfluss einer erhöhten Glukokortikoid-Konzentration zurückgeführt wird [120].

1.6.5 Anzahl der Episoden

Sowohl eine längere Dauer als auch mehrere Episoden innerhalb einer depressiven Erkrankung sind mit einem erhöhten Risiko einer chronischen Depression verbunden [121]. Zudem berichteten einige Autoren von einer Verminderung der grauen Substanz im Hippocampus, die umso ausgeprägter war, je länger die kumulative Zeitdauer der depressiven Episode war [85]. Jedoch wurden auch bei ersterkrankten depressiven Patienten Volumenverminderungen des Hippocampus' festgestellt [122], sodass die Frage, ob es sich dabei um eine Ursache oder Folge der Depression handelt, offen bleibt. Ferner beobachteten Saß et al. [9] bei mindestens 60 % der Patienten, die einmal eine Episode einer unipolaren Depression durchlebt haben, eine zweite Episode.

1.7 Magnetresonanztomographie

1.7.1 Einführung in die funktionelle Magnetresonanztomographie

Vor der Etablierung der funktionellen Magnetresonanztomographie (f-MRT) (1973) waren Aussagen über funktionelle Vorgänge im Gehirn und die Lokalisation von spezifischen Verarbeitungsprozessen lediglich im Rahmen von Läsionsstudien und invasiven Untersuchungen möglich. Die f-MRT bedeutete einen Meilenstein in den kognitiven und affektiven Neurowissenschaften und ermöglicht bei Gesunden und psychisch Kranken unter anderem die Untersuchung von Lokalisation und Spezifität emotionaler Informationsflüsse.

Die Magnetresonanztomographie (MRT) ist ein bildgebendes Verfahren, das auf nichtinvasive Weise die Darstellung von Organ- und Gewebestrukturen ermöglicht. Mittels der funktionellen MRT ist es möglich, Änderungen der lokalen Sauerstoffversorgung im Gehirn zu erfassen und dadurch Rückschlüsse auf aktivierte Hirnareale zu ziehen. Die Möglichkeit, kortikale Aktivität mit millimetergenauer Auflösung nicht-invasiv zu lokaliseren, stand somit erstmals zur Verfügung. Die Vorteile dieses Verfahrens liegen im Vergleich zur herkömmlichen Bildgebung, wie der Positronenemissionstomographie (PET) oder der Computertomographie (CT), mit welchen die verschiedenen Weichteilstrukturen und Organe des menschlichen Körpers dargestellt werden können, in hohem Kontrast. Es bietet sowohl zeitlich (100 ms) als auch räumlich (0,5 mm³) eine deutlich höhere Auflösung. Die Technik ermöglicht damit eine sehr differenzierte Beurteilung anatomischer Strukturen und deren Veränderung bei körperlichen und psychischen Erkrankungen. Zudem erfordern weder funktionelle noch anatomische MRT-Aufnahmen Röntgenstrahlen, radioaktive Strahlen oder die Verabreichung von Substanzen, weshalb man das Verfahren als nicht-invasiv bezeichnet. Die f-MRT hat sich mittlerweile in der neurowissenschaftlichen Forschung etabliert und gilt als zuverlässige und valide Methode, aktivierte Regionen im Gehirn darzustellen. Dies ist jedoch nur unter einer Reihe von Voraussetzungen möglich. Daher wird im folgenden Unterabschnitt 1.7.2 ein kurzer Überblick über die Grundlagen der Methode gegeben.

1.7.2 Physikalisch-technische Grundlagen der f-MRT

Die f-MRT beruht auf dem Prinzip der magnetischen Resonanz: Atomkerne mit einer ungeraden Anzahl von Protonen und Neutronen können sich wie magnetische Dipole

verhalten. Die f-MRT macht von Wasserstoffatomen Gebrauch, da diese zum einen hochsensitiv auf Magnetimpulse reagieren und zum anderen sehr häufig im Körper vorhanden sind (z. B. als H₂O im Gewebe). Jeder Atomkern mit einer ungeraden Massenzahl verfügt über einen besonderen Drehimpuls, den sogenannten Spin, mit dem er sich ständig um seine eigene Achse dreht. Dieser Spin ermöglicht es dem Proton, die räumliche Lage der Rotationsachse beizubehalten. Sobald er ausgelenkt wird, reagiert er mit einer Präzessionsbewegung. Jeder Spin präzediert mit einer speziellen Frequenz, der Lamorfrequenz, welche proportional zum Magnetfeld ist. Jedes Proton agiert wie ein kleiner Magnet: Elektromagnetische Wellen und Magnetfelder beeinflussen es und wenn es sich bewegt, wird in der Empfangsspule eine Spannung induziert.

Die Herstellung der MRT-Bilder erfolgt folgendermaßen: Bringt man Protonen von Wasserstoffatomen in ein statisches Magnetfeld, rotieren sie dort mit ihrer charakteristischen Lamorfrequenz. Unter Verwendung von kurzen, hochfrequenten Impulsen (HF-Impulse) in eben jener Frequenz, werden die Kerne ausgelenkt und auf ein höheres Energieniveau gehoben. Daraufhin präzidieren die Spins in ihre ursprüngliche Lage zurück. Währenddessen senden sie elektromagnetische Wellen aus, die aufgezeichnet und zu Bildern verrechnet werden können. Die Geschwindigkeit, mit der die Spins nach der Auslenkung durch einen HF-Impuls in ihre ursprüngliche Lage zurück präzedieren (die Relaxationszeit), ist in verschiedenen Gewebearten (z. B. in der grauen oder weißen Substanz) unterschiedlich. Wenn sich die Relaxationszeiten unterscheiden, divergieren auch die erhaltenen MR-Signale, d. h. es zeigt sich ein 2000). Man unterscheidet eine Signalkontrast (vgl. Bandettini/Birn/Donahue longitudinale Relaxationszeit (T1-Zeit) von einer transversalen (T2-Zeit). Während die sogenannten T1-gewichteten Bilder für anatomische Aufnahmen verwendet werden, dienen die T2-gewichteten Sequenzen der Erstellung funktioneller Bilder. Sie geben die Signalrückbildung bei lokalen Inhomogenitäten des Magnetfeldes an. Solche lokalen Inhomogenitäten zeigen sich beispielweise in Regionen, in denen sich die Sauerstoffversorgung des Blutes ändert, d. h. also in aktivierten Hirnregionen.

1.7.3 Physiologische Grundlagen: der BOLD-Effekt

Um die Aktivität von Hirnregionen darzustellen, wird das Prinzip des BOLD-(blood oxygenation level dependent)Signals und dessen Erfassung mittels T2-gewichteter

Bilder verwendet. Die Entdeckung der Grundlagen der funktionellen Bildgebung geht auf Michael Faraday im Jahre 1845 zurück (Tyndal J. 1868). Er entdeckte die diamagnetische Eigenschaft von getrocknetem Blut. Wenige Jahre später untersuchten Linus Pauling und Charles D. Coryell Oxyhämoglobin und Desoxyhämoglobin auf ihre magnetischen Eigenschaften und fanden heraus, dass die magnetische Suszeptibilität, also die Magnetisierbarkeit von desoxygeniertem Hämoglobin, um 22 % über dem Wert des oxygenierten Hämoglobin liegt (Pauling/Coryell 1936). Seiji Ogawa entdeckte im Jahre 1990. dass sich die beschriebenen unterschiedlichen magnetischen Eigenschaften von oxygeniertem und desoxygeniertem Blut kernspintomographisch erfassen lassen (Ogawa/Lee 1990). Dementsprechend fungiert das körpereigene Blut als endogenes Kontrastmittel und ermöglicht indirekt Rückschlüsse auf funktionelle Vorgänge.

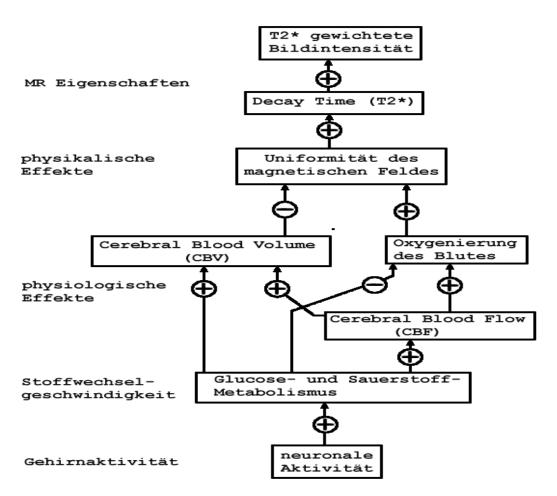


Abbildung 3 Schematische Darstellung der bekannten Bestandteile des BOLD-Effektes

Als BOLD-Effekt bezeichnet man den Signalanstieg in den BOLD-sensitiven T2gewichteten Gradientenbildern (EPI-Sequenzen), der von der Oxygenierung des Blutes abhängt. Es kommt zu einem erfassbaren Signalanstieg in der aktiven Hirnregion (s. Abbildung 3). Diese Veränderung des MR-Signals durch den BOLD-Effekt wird als hämodynamische Antwortfunktion bezeichnet (HRF). Sie weist einen charakteristischen Verlauf auf. Nach der Reizpräsentation dauert es ungefähr zwei Sekunden bis zum Anstieg des Signals, vier bis sechs Sekunden bis zur Spitze und zwölf Sekunden, bis das Signal abgeklungen ist. Gelegentlich kann direkt nach der Stimuluspräsentation ein kurzes Absinken der Signalintensität unter das Ausgangsniveau, ein "initial dip", beobachtet werden. Die HRF erreicht ihren Maximalwert erst vier bis sechs Sekunden nach Stimuluspräsentation und wird danach von einem bis zu 30 Sekunden dauernden "Undershoot" gefolgt.

Die neuronale Aktivität, die im f-MRT-Experiment erfasst werden soll, führt über eine Reihe physiologischer Prozesse zur verstärkten Durchblutung aktivierter Hirnregionen. Man bezeichnet diesen Zusammenhang als neurovaskuläre Kopplung. Dem gesamten BOLD-f-MRT liegt die Tatsache zugrunde, dass sauerstoffreiches Blut, welches vorwiegend in aktivierten Hirnregionen vorkommt, andere magnetische Eigenschaften aufweist als sauerstoffarmes: Im Desoxyhämoglobin befindet sich paramagnetisches Eisen, im Oxyhämoglobin befindet sich dagegen diamagnetisches Eisen. Dadurch unterscheidet sich die Suszeptibilität sauerstoffreichen bzw. sauerstoffarmen Blutes, wodurch wiederum unterschiedliche Signale in den f-MRT-Bildern entstehen. Der Zusammenhang zwischen dem BOLD-Signal und der neuronalen Hirnaktivität gilt inzwischen als gesichert [123].

1.8 Fragestellung

In der vorliegenden Studie wurden mittels standardisiert erhobenen funktionellen magnetresonanztomographischen (f-MRT) Datensätzen die emotionalen Reaktionen von 20 depressiv erkrankten Patienten untersucht und mit den Reaktionen von 20 Kontrollprobanden verglichen, die den Patienten in Alter, Geschlecht und ethnischer Zugehörigkeit entsprachen.

Die eingesetzten Testverfahren messen die emotionale Reaktion der Probanden auf audiovisuelle Stimuli in Form von Freude und Angst induzierenden Musikstücken und Gesichtsausdrücken. Als Kontrollbedingung wurden neutrale Gesichtsausdrücke und zufällige Abfolgen von Tönen präsentiert. Das Besondere an der vorliegenden Studie sind die eingesetzten musikalischen Stimuli zur Emotionsinduktion. Kürzlich veröffentlichte Untersuchungen weisen darauf hin, dass Musik intensivere Emotionen bei unipolar erkrankten Patienten hervorruft und somit an emotionaler Verarbeitung beteiligte neuronale Strukturen stärker aktiviert werden können, als bei der alleinigen Präsentation von Bildern [124]; [125].

Folgende Fragestellungen wurden dabei untersucht:

- 1.) Bewerten die Patienten emotionale Stimuli hinsichtlich ihrer Valenz, Erregung, Freude und Angst anders als die Kontrollprobanden?
- 2.) Reagieren die Patienten im Vergleich zu den Kontrollprobanden mit einer veränderten neuronalen Aktivierung der emotionsrelevanten Zentren im Gehirn (Limbisches System mit der Hippocampus-Amygdala-Formation, Frontalhirn und Basalganglien) auf die Präsentation der Freude und Angst induzierenden audiovisuellen Stimuli?
- 3.) Um emotionsrelevante Areale zu identifizieren, deren neuronale Aktivität mit dem Schweregrad der depressiven Symptomatik korrelien, wurden mithilfe des Korrelationskoeffizienten nach Pearson Korrelationen zwischen den individuellen Ergebnissen des BDI-Fragebogens und den neuronalen Aktivierungen auf die unterschiedlichen Stimuli innerhalb der Patientengruppe untersucht.

2 Material und Methoden

2.1 Datenerhebung

Die Studie wurde von Februar bis Juni 2012 in der Klinik und Hochschulambulanz für Psychiatrie und Psychotherapie Charité (Campus Benjamin Franklin) und im D.I.N.E. (Dahlem Institute for Neuroimaging of Emotion) an der Freien Universität in Berlin durchgeführt, nachdem die zuständige Ethikkommission nach Vorlage des Studienprotokolls Durchführung zugestimmt Die der hatte. Richtlinien der Ethikkommission beachtet und alle klinischen Untersuchungen wurden Übereinstimmung mit der Deklaration von Helsinki durchgeführt. Im Rahmen der Untersuchung wurden behaviorale Daten aus Interviews, Fragebögen und klinischen Ratings, sowie funktionelle MRT-Daten erhoben.

2.1.1 Patientenstichprobe

Es wurden insgesamt 20 Patienten untersucht, die sich zum Zeitpunkt ihrer Studienteilnahme in der Psychiatrischen Klinik der Charité im Campus Benjamin Franklin in stationärer Behandlung befanden. Die Rekrutierung der Studienpatienten erfolgte über die behandelnde Psychologin und die Stationsärzte. Die Stichprobe setzte sich aus zehn Frauen und zehn Männern zusammen. Das durchschnittliche Alter der Patienten betrug 47,0 Jahre (SD = 12,2). Alle Patienten waren eindeutige Rechtshänder [126] und standen am Tag des Experiments unter antidepressiver Medikation (SSNRI, SSRI, NDRI).

Einschlusskriterien für die Teilnahme an der Studie waren sowohl die Erfüllung der Kriterien einer unipolaren Depression nach DSM-IV als auch ein klinisch bedeutender Depressions-Score in der Hamilton-Depressionsskala (HDRS ≥ 18) und im Beck-Depressions-Inventar (BDI≥18). Die Ausschlusskriterien waren: (1) das Ablehnen der Einverständniserklärung, (2) Alkoholabhängigkeit und/oder anderer Substanzmittelmissbrauch, (3) depressive Störungen bedingt durch internistische oder neurologische Erkrankungen, (4) eine bipolare Störung I/II, (5) Schizophrenie, (6) eine zusätzliche andere psychiatrische Diagnose (wenn diese das Krankheitsbild beeinflusste), (7) strukturelle Auffälligkeiten im kernspintomographischen Befund, (8) Einnahme von Medikamenten mit potentiell zentral wirksamen Nebenwirkungen (z. B. ß-Blocker), (9) metallische Implantate oder Herzschrittmacher, (10) Schwangerschaft.

2.1.2 Kontrollstichprobe

Die Stichprobe umfasste 20 gesunde Kontrollpersonen, die per Telefon rekrutiert wurden. Sie setzte sich aus elf Männern (55 %) und neun Frauen (45 %) mit einem durchschnittlichen Alter von 45,45 Jahren (SD = 12,8) zusammen. Alle Teilnehmer waren Rechtshänder. Als Ausschlusskriterien an der Studie galten neben den für die Patientengruppe aufgeführten Kriterien (1) das Vorliegen einer depressiven Symptomatik, (2) aktuell bestehende oder frühere psychiatrische Erkrankungen, (3) internistische oder neurologische Erkrankungen.

2.2 Versuchsplan

Vor der f-MRT-Untersuchung wurden alle Patienten schriftlich und mündlich detailliert über den Ablauf der Untersuchung informiert und darauf hingewiesen, dass die Untersuchung jederzeit ohne Nachteil für die eigene Person und ohne Angabe von Gründen abgebrochen werden kann. Untersuchungen wurden nur bei Vorliegen der schriftlichen Einverständniserklärung durchgeführt. Die Aufklärung der Kontrollgruppe über den Ablauf der Untersuchung entsprach dem Vorgehen bei den Patienten. Entsprechend der Fragestellungen wurden Daten mittels f-MRT und auf der behavioralen Ebene erhoben. Auf behavorialer Ebene wurde der Schweregrad der Depression bei den Patienten mittels psychiatrischer Selbstund Fremdbeurteilungsverfahren evaluiert. Die psychopathologische Fremdbeurteilung erfolgte in der jeweiligen Woche vor der f-MRT-Untersuchung. Direkt vor der f-MRT-Untersuchung erhielten die Patienten den BDI-Fragebogen (Beck-Depressions-Inventar) zur Erhebung des aktuellen Schweregrades der Depression. Im Anschluss hörten alle Probanden einen jeweils zwölf Sekunden langen Auszug aus 18 verschiedenen Musikstücken, die sie mit einer Vier-Punkte-Skala nach ihrem Bekanntheitsgrad beurteilten (von 1 = "noch nie gehört" bis 4 = "Ich kenne das Stück und den Interpreten"). Keiner der Teilnehmer kannte mehr als eines der im Experiment verwendeten Musikstücke. Frühere Studien zeigten, dass ein bekanntes Musikstück die potentielle emotionale Erregung, die durch einen emotionalen Stimulus hervorgerufen wird, reduziert [127]. Im Anschluss führten die Probanden mehrere Probedurchgänge des Experiments am Computer durch, um mit dem Experiment vertraut zu werden. Die Stimuli aus den Übungsdurchgängen wurden nicht im späteren f-MRT-Experiment

verwendet, um den oben erwähnten Effekt von Bekanntheit auf das Erregungspotential zu verhindern.

2.3 Operationalisierungen

2.3.1 Selbstbeurteilung

Zur Erfassung des Schweregrades der depressiven Symptomatik ist das Beck'sche Depressions-Inventar [10] seit 30 Jahren international verbreitetes ein Selbstbeurteilungsinstrument (s. Anhang). Nach kurzer Anleitung wurde der BDI-Fragebogen direkt vor der f-MRT-Untersuchung ausgefüllt. Der 21 Items umfassende Fragenkatalog beruht auf der Selbsteinschätzung des Patienten, welcher von vier möglichen Aussagen die am ehesten zutreffende ankreuzt. Falls mehrere Aussagen in einer Gruppe gleichermaßen zutreffen, sind auch mehrere Markierungen möglich, von denen nur die höchste in die Auswertung einfließt. Der Ausprägungsgrad jedes der 21 Items wird mit abgestuften Aussagen auf einer Vier-Punkte-Skala (mit Punktwerten von 0 bis 3) quantifiziert. Schließlich wird die Punktzahl aller Items summiert, was mittels vorgegebener Cut-Off-Werte einen Anhaltspunkt für die Schwere der Depression liefert. Dabei liegt folgende, in internationaler Übereinstimmung angewendete Beurteilung zugrunde:

Tabelle 1 Schweregrade der Depression nach BDI – Summenscores

	Punkte
Keine depressive Symptomatik	0-8
Minimale Depression	9-13
Leichte Depression	14-19
Mittelschwere Depression	20-28
Schwere Depression	29-63

Als dimensionales Maß der Depressivität ermöglicht das Ergebnis des BDI nicht nur eine binäre Trennung in depressiv/nicht depressiv, sondern erlaubt auch eine differenzierte Einschätzung des Schweregrades der vorliegenden Symptomatik. Der BDI erweist sich zudem als valides, zuverlässiges und konsistentes Messinstrument [128].

2.3.2 Fremdbeurteilung

Die Hamilton Depressionsskala (1960) gilt heute als eine weit verbreitete klinische Fremdbeurteilungsskala zur Einschätzung des Schweregrades einer Depression. Die Gesamtskala (s. Anhang) beinhaltet 28 depressionsrelevante Items, bei denen der Untersucher eine drei- beziehungsweise fünfstufige Beurteilung (je nach Frage mit 0 bis 2 oder 0 bis 4 Punkten) abgibt. Für die einzelnen Antwortstufen sind jeweils Kurzbeschreibungen vorgegeben. Die Beurteilung basiert auf einem zehnminütigen Interview mit dem Patienten. Häufig findet die Skala Verlaufsbeurteilung einer Depression unter Psychotherapie Anwendung. Die letzten sieben Tage gelten als zeitlicher Bezugsrahmen. Der Fragenkatalog umfasst Symptome aus dem kognitiven (z. B. Item 2: "Schuldgefühle"), dem affektiven (z. B. Item 1: Stimmung") dem vegetativ-somatischen (z. "depressive und "Schlafstörungen") Bereich. Folgende Richtwerte können für die Auswertung angenommen werden:

Tabelle 2 Schweregrade der Depression nach der HDRS (Hamilton-Depression-Rating-Scale) – Summenscores

	Punkte	
Keine depressive Symptomatik	0-10	
Laighte Depression	10	
Leichte Depression	10	
Mittelschwere	20	
Depression		
•		
Schwere Depression	30	

Die vorliegende Symptomatik soll möglichst einfach, übersichtlich und überprüfbar gegliedert sowie erfasst und aufgezeigt werden. Die Hamilton Depressionsskala wird für die Dokumentation der einzelnen Symptome und des Schweregrades der Ausprägung eingesetzt. Verschiedene affektive Symptome wie Suizidalität, Hoffnungslosigkeit und Schuldgefühle finden durch gründliches Nachfragen Berücksichtigung.

2.4 F-MRT-Untersuchung

2.4.1 Messung

Die Messung wurde am MAGNETOM Tim Trio (3T) Magnetresonanztomographen der Firma Siemens AG im D.I.N.E an der Freien Universität Berlin durchgeführt. Zu Beginn jeder Messung fand eine ca. 30 Sekunden dauernde Messung zur Vorbereitung der Schichtplanung ("localizer") statt. Es folgten anatomische T1-3D-Gradienten-Echo-Aufnahmen mit einer Dauer von etwa acht Minuten (176 transversale Schichten; Schichtdicke = 1 mm). Anschließend folgten die funktionellen T2-gewichteten EPI-Messungen (Epi-Planar-Imaging) mit folgenden Einstellungen: Field of View (FOV) = 192 mm; 37 transversale Schichten; Schichtdicke = 3 mm; Repetitionszeit (TR) = 2000 ms; Echozeit (TE) = 30 ms pro Scan; Pulswinkel (Flip Angle) = 70°; Auflösung = 3.0×3.0×3.0 mm. Die Positionierung der 37 Schichten erfolgte parallel zur Verbindungslinie zwischen anteriorer und posteriorer Kommissur (AC-PC-Linie) und senkrecht zum Interhemisphärenspalt. Für die Stimuluspräsentation "Presentation" verwendet (Neuro Behavioral Systems, Albany, CA, USA). Die visuellen und auditiven Stimuli wurden über schallisolierte Kopfhörer und eine MR-taugliche Videobrille präsentiert.

2.4.2 Stimulusmaterial

Den Studienteilnehmern wurden emotionale Gesichtsausdrücke (siehe Abbildung 4) und Musikstücke präsentiert, um die Emotionen Freude und Angst zu induzieren. Als Kontrollbedingung wurden neutrale Gesichtsausdrücke und zufällige Abfolgen von Tönen präsentiert. Die neutralen Tonabfolgen wurden bereits im Vorfeld hinsichtlich Länge, Tonhöhe, Instrumentalisierung und Tempo mithilfe einer hauseigenen Software an die Freude und Angst induzierenden Musikstücke angepasst. Musik hat sich im Laufe des vergangenen Jahrzehnts zunehmend als wertvolles Werkzeug zur Erforschung menschlicher Emotionen und zugrundeliegender neuronaler Korrelate bewährt. Sie ist besonders gut dazu geeignet, starke emotionale Reaktionen auszulösen und dabei Kernstrukturen der Emotionsverarbeitung zu aktivieren (Thalamus, Hippocampus, Amygdala, präfrontaler Kortex, oritofrontaler Kortex) [129]; [130]; [131]. Baumgartner et al. [132] beobachteten, dass die Kombination von Musik

und Bild stärkere Emotionen und psychophysiologische Reaktionen hervorruft als Bilder allein.



Abbildung 4 Visuelle emotionale Stimuli. Beispiel für fröhliche Gesichtsausdrücke

Für die visuellen Stimuli wurde auf die kürzlich veröffentlichte Datenbank "FACES" [133] zurückgegriffen, die natürliche emotionale Gesichtsausdrücke von jüngeren, mittelalten und älteren weiblichen und männlichen Personen umfasst, deren Altersverteilung unserer Patientenstichprobe entspricht. Aus früheren Studien ist bekannt, dass Emotionen in Gesichtern, deren Alter tendenziell mit dem eigenen übereinstimmt, besser erkannt werden; und Emotionserkennung ist wiederum eine wichtige Voraussetzung für emotionale Ansteckung durch einen Gesichtsausdruck [134]. Für die Präsentation der auditiven Stimuli wurde Musik aus unterschiedlichen musikalischen Richtungen verwendet (z. B. fröhliche Stücke aus den Bereichen Klassik, Jazz, Irish Dance sowie Angst induzierende Stücke aus Horrorfilmen wie z. B. "Lost" oder "Resident Evil"), die in Bezug auf Tonhöhe und Geschwindigkeit (beats per minute) mit der hauseigenen Software "Essentia" einander angepasst wurden. Studien von Khalfa et al. [135] zeigten, dass diese Parameter einen Einfluss auf die psychophysiologischen Reaktionen haben können. Die eingesetzte Lautstärke der Stimuli lag, angepasst an die jeweilige Geräuschempfindlichkeit der Studienteilnehmer, zwischen 65 und 70 dB.

2.4.3 Ablauf der f-MRT-Untersuchung

Für jeden Probanden wurden ca. zwei Stunden Zeit für den gesamten Versuchsablauf eingeplant, wobei die kernspintomographische Untersuchung lediglich 55 Minuten dauerte und die übrige Zeit für die bereits oben erwähnte Vorbereitung der Studienteilnehmer benötigt wurde. Zu Beginn der f-MRT-Untersuchung wurden die

Probanden auf der Liege des Kernspintomographen positioniert. Die Präsentation der Stimuli erfolgte computergesteuert über einen Standard-PC (Betriebssystem: Windows Server 2008), welcher sich außerhalb des Scannerraumes im Messraum befand. Der Kopf der Probanden wurde in der Kopfschale gelagert und samt Kopfhörern mit geräuschdämmenden Schaumstoffpolstern fixiert, um ihn zu stabilisieren und damit Bewegungen möglichst einzuschränken. Zuletzt wurden alle Versuchspersonen mit einem Notfallknopf ausgestattet. Über eine Gegensprechanlage war Kommunikation vor und zwischen den Messungen möglich.

2.4.4 F-MRT-Paradigma

Als experimentelles Paradigma wurde bei der vorliegenden Studie ein Blockdesign gewählt (siehe Abbildung 5). Die Untersuchung war in drei Messdurchgänge ("runs") aufgeteilt, die jeweils 14,4 Minuten in Anspruch nahmen. Ein Block bestand aus 18 Durchgängen, wobei ein Durchgang 48 Sekunden dauerte. Ein Durchgang bestand aus einer Stimuluspräsentation von 30 Sekunden (visuell: drei aufeinanderfolgende Bilder à zehn Sekunden, auditiv: ein Musikstück à 30 Sekunden, oder beides parallel) sowie einer anschließenden Beurteilungszeit von vier mal drei Sekunden ("Ratings") und einer anschließenden Pause von zwei und vier Sekunden vor und nach den Ratings. Während der Pausen sahen die Patienten ein weißes Fixationskreuz auf einem grauen Hintergrund. Nach jeder Stimuluspräsentation beurteilten die Probanden ihre eigene emotionale Reaktion auf die Stimuli hinsichtlich der vier Parameter: Valenz (unangenehm – angenehm), Arousal (wenig erregt – stark erregt), Freude und Angst auf einer sechsstufigen Skala von sehr stark (= 6) bis überhaupt nicht (= 1). Die gesamte Messzeit umfasste somit 43,2 Minuten für das Experiment und eine achtminütige vorangehende anatomische T1-Messung.

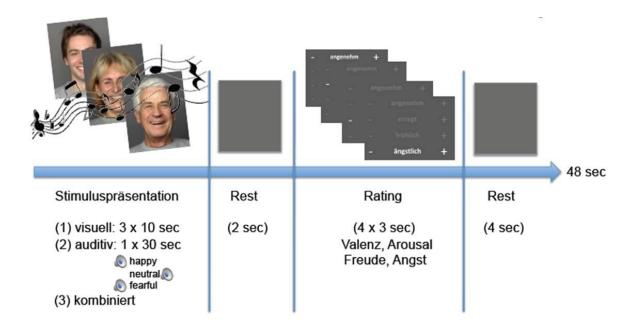


Abbildung 5 Ablauf des experimentellen Paradigma

2.5 Statistische Auswertung

2.5.1 Auswertung der Fragebögen und Verhaltensdaten

Die statistische Auswertung der Fragebögen und der emotionalen Bewertung der Stimuli während des Experiments im f-MRT-Scanner erfolgte mithilfe des Statistik-Programms SPSS 11.0 (Statistical Package for the Social Sciences, SPSS., Inc, Chicago, USA).

Die erhobenen Werte aus den Fragebögen und den Interviews wurden mithilfe von two sample t-Tests auf statistische Signifikanz der Gruppenunterschiede ("Depressive Patienten vs. Kontrollprobanden") überprüft. Für sämtliche Analysen wurde ein Signifikanzniveau von p < .05 festgelegt.

2.5.2 Analyse der f-MRT-Daten

2.5.2.1 Datenvorverarbeitung (pre-processing) und allgemeine Prinzipien statistischer Analyse

Für die Auswertung der f-MRT-Daten wurde das Programm Statistical Parametric Mapping (SPM8; Wellcome Trust Department of Cognitive Neurology, London, UK) verwendet, das in MATLAB (Version 2011a The Nathworks Inc., Natick, MA, USA) implementiert ist.

Diese Software ermöglicht die schrittweise statistische Analyse der f-MRT-Daten und beinhaltet mehrere Verarbeitungsschritte, die allgemein in die Bereiche Vorverarbeitung, zeitliche Korrektur der Datenakquisition, Bewegungskorrektur, räumliche Normalisierung, Parameterschätzung des Statistischen Modells (ALM) und Test auf Gruppeneffekte unterteilt werden können [136].

Die Vorverarbeitung der Daten dient dazu, Aufnahmemängel auszugleichen, eine interindividuelle Vergleichbarkeit zu ermöglichen und die notwendigen Voraussetzungen für die statistische Auswertung zu schaffen [136].

Die nach der Messung entstandenen Daten im DICOM(Digital Imaging and Communication in Medicine)-Format wurden zunächst in das erweiterte ANALYZE-Format konvertiert. Als nächstes wurden die Daten zeitlich korrigiert (slice scan time correction und temporal smoothing), wobei die unterschiedlichen Akquisitionszeiten pro Schicht mit einem Gauß-Filter von 8 mm (FWHM) korrigiert werden. Die Signalkurve wird mittels eines Hoch- und Tiefpassfilters zeitlich geglättet und das Signal-Rausch-Verhältnis dadurch verbessert. Anschließend wurden die Daten einer Bewegungskorrektur (motion correction) unterzogen. Als nächstes folgte Koregistrierung mit dem jeweils interindividuellen strukturellen Datensatz und die Normalisierung der strukturellen und funktionellen Daten auf ein Standard-Gehirn. Hierfür wurde im SPM8-Programm ein T1-gewichtetes MR-Template des Montreal Neurological Institut (MNI) verwendet. Der sogenannte Talairach-Raum ist ein stereotaktisches Koordinatensystem, welches die Gehirne der Probanden hinsichtlich Größe und Form auf eine allgemeingültige, standardisierte Referenz transformiert. Mithilfe dieses Referenzgehirns kann jedes Voxel (dreidimensionales Pixel der tomographischen Bilder) einem genauen Punkt im Koordinatensystem zugeordnet Die entsprechenden Koordinaten können dann den Gehirnstrukturen zugeordnet werden. Zuletzt wurden die anatomischen Daten anhand von Referenzpunkten (anteriore und posteriore Komissur) in den standardisierten Talairach-Raum transformiert. Die transformierten anatomischen und funktionellen Bilder werden verknüpft, sodass in der entstehenden Datei die strukturellen wie funktionellen Informationen sowie die zeitliche Abfolge der Aktivierungen (volume time course, vtc) enthalten sind. Die gesamten dargestellten Kontraste der Gruppenanalysen beziehen sich auf p-Werte < 0,001 (unkorrigiert).

2.5.2.2 Funktionelle Auswertung: Statistische Einzelanalyse (First Level Analysis)

Nach der Datenvorverarbeitung erfolgte für jeden Probanden individuell die statistische Auswertung der funktionellen Datensätze. Die SPM8-implementierten, statistischen Verfahren basieren auf dem Allgemeinen Linearen Modell (ALM). Bei jedem Teilnehmer wurde die stimulusbezogene Aktivität der Stimulus-Onset-Zeiten mit einer synthetischen hämodynamischen (HRF, haemodynamic Antwortreaktion response konvolviert. Für jeden Probanden wurden bei der statistischen Einzelanalyse Kontrastbilder für die Unterschiede zwischen den Bedingungen berechnet (z. B. "fröhlich > neutral"). Somit enthalten diese Kontrastbilder für jeden Probanden die statistische Information (Parameterschätzer), in welchen Arealen sich zwei Bedingungen signifikant voneinander unterscheiden. Durch das Bilden solcher Kontraste kann man sich auf bestimmte Regressoren spezialisieren und gezielten Fragestellungen nachgehen. Die nicht interessierenden Regressoren werden ausgeblendet, indem sie mit Null gleichgesetzt werden, während die interessierenden Regressoren (z. B. der individuelle Grad der Depressivität) unterschiedlich gewichtet werden. Somit regionalspezifische Effekte ermittelt Die können werden. Signifikanztestung der eingegebenen Kontraste erfolgte für jedes Voxel über einen t-Test, wodurch man einen t-Wert pro Voxel erhält. Je größer der t-Wert ist, desto eher spricht dies für eine nicht zufällig, sondern experimentell bedingte Aktivierung. In jeden t-Wert fließt die Höhe der durch den Kontrast gewichteten Parameter (je höher, desto mehr Effekt) und die geschätzte Fehlervarianz (je kleiner, desto sicherer die Aussage) ein. Für jeden eingegebenen Kontrast aus diesen voxelspezifischen t-Werten ergibt sich ein neuer 3D-Datensatz, welchen man als statistische Karte bezeichnet.

2.5.2.3 Funktionelle Auswertung: Statistische Gruppenanalyse (Second Level Analysis)
Nach Abschluss der individuellen Auswertungen wurden statistische
Gruppenauswertungen auf Basis der individuellen Auswertungen durchgeführt. Hierfür
wurden die in der Einzelauswertung gewonnenen Kontrastdarstellungen (con-images)
der funktionellen Daten auf Gruppenebene zusammengefasst. Da sich die individuell
stark variablen Aktivierungsmuster auf Gruppenebene ausgleichen, sind erst hierdurch
generelle Aussagen zur Hirnaktivität möglich; in der Gruppenanalyse gefundene
Aktivierungen sind also wahrscheinlich nicht auf (unsystematische) Aktivierungen von
Einzelpersonen zurückzuführen, sondern lassen Rückschlüsse auf neuronale Muster in

einem größeren Kollektiv zu. Hierbei wurden individuell unterschiedliche Kontrastbedingungen der spezifischen funktionellen Effekte in einem t-Test auf ihre Populationssignifikanz untersucht, während zur Gruppenanalyse ein two-sample t-Test verwendet wurde. Die statistischen Schwellen zur Identifikation von Regionen mit signifikanten Unterschieden hinsichtlich aktivierter Voxel wurden sowohl bei den individuellen wie auch bei den Gruppen-Auswertungen auf p < 0.001 (unkorrigiert, min. Clustergrösse: zehn Voxel) festgesetzt. Der stereotaktische Atlas von Talairach und Tournoux (1998) wurde für die anatomische Auswertung der resultierenden Maxima im Vergleich mit den Referenzwerten verwendet.

Die Berechnung folgender Kontraste erwies sich in Bezug auf die Fragestellung der vorliegenden Studie als relevant:

- (a) Freude auslösende Stimuli: Depressive vs. Kontrollgruppe (Depressiv < Kontrollgruppe)
- (b) Freude auslösende Stimuli: Depressive vs. Kontrollgruppe (Depressiv > Kontrollgruppe)
- (c) Angst auslösende Stimuli: Depressive vs. Kontrollgruppe (Depressiv < Kontrollgruppe)
- (d) Angst auslösende Stimuli: Depressive vs. Kontrollgruppe (Depressiv > Kontrollgruppe)
- (e) Neutrale Stimuli: Depressive vs. Kontrollgruppe (Depressiv < Kontrollgruppe)
- (f) Neutrale Stimuli: Depressive vs. Kontrollgruppe (Depressiv > Kontrollgruppe)

2.5.3 Pearson-Korrelation des BDI-Fragebogens mit neuronaler Aktivität innerhalb der Patientengruppe

Mithilfe des Korrelationskoeffizienten nach Pearson wurden Korrelationen zwischen den individuellen Ergebnissen des BDI-Fragebogens und den neuronalen Aktivierungen auf unterschiedliche Stimuli (Freude auslösend, Angst auslösend oder neutral) innerhalb der Patientengruppe untersucht.

Hierzu wurden mithilfe des SPM8-implementierten Simple-Regression-Modells die individuellen Summenscores der Patienten als Kovariaten definiert und jedes Voxel eines Kontrastbildes einer Analyse auf statistisch signifikante Korrelation mit diesen Werten unterzogen.

3 Ergebnisse

3.1 Stichprobenbeschreibung

Tabelle 3 zeigt die Ergebnisse aus den Fragebögen und den klinischen Daten der Patienten- und Kontrollstichprobe bei Einschluss in die Studie. Hinsichtlich des Alters und der Geschlechterverteilung zeigten sich keine signifikanten Unterschiede. Die durchschnittlichen Summenwerte der psychiatrischen Skalen in der Patientengruppe entsprachen einer mittelschwer ausgeprägten, unipolar depressiven Episode. Die Patienten erreichten im BDI und im HDRS signifikant höhere Werte als die Kontrollprobanden. Die Ergebnisse des STAI (State Trait-Angst-Inventar) ergaben einen hochsignifikanten Unterschied zwischen den Gruppen (p < 0,001). Die Patienten zeigten zum Zeitpunkt der Messung sowohl eine höhere Ängstlichkeit (State-Angst) als auch die Eigenschaft, allgemein ängstlicher zu reagieren (Trait-Angst). Auch im Childhood Trauma Questionnaire (CTQ), der verschiedene Erlebnisse Vernachlässigung oder Missbrauch während der Kindheit und Jugend erfragt, lagen signifikante Gruppenunterschiede vor (p < 0.001), die depressiven Patienten wiesen insgesamt höhere Werte auf. Zum Zeitpunkt der Untersuchung wurden neun der Patienten (45)%) mit einem Selektiven Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SSNRI), sieben Patienten (35 %) mit einem Selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) und ein Patient (5 %) mit einem Noradrenalin-Dopamin-Wiederaufnahmehemmer (NDRI) behandelt. Fünf Patienten bekamen zusätzlich ein Neuroleptikum.

Tabelle 3 Klinische Daten der Patienten- und Kontrollstichprobe

	Patienten N = 20, MW (SD)	Kontrollprobanden N = 20, MW (SD)	р
Alter	47,0 (12,3)	45,6 (12,8)	0.69
Geschlecht (Männer/Frauen, (N %))	11/9 (55/45)	10/10 (50/50)	0.60
BDI (Bereich)	30,5 (8,0; (18-48))	2,6 (3,3; (0-9))	0.001*

HDRS (Bereich)		20,3 (2,3; (16-25))	0.001*
State Anxiety (Bereich)	55,1 (11,2; (38-55))	30,9 (5,3; (22-43))	0.001*
Trait Anxiety (Bereich)	36,3 (4,3; (27-43))	22,4 (6,7; (13-35))	0.001*
CTQ (Bereich)	49,4 (11,1; (31-74))	36,0 (12,2; (25-68))	0.001*
Medikation: (Antidepressiva/Neuroleptika*)	N = 17/N = 5		

Anmerkungen: MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung; BDI = Beck-Depressions-Inventar; HDRS = Hamilton-Depression-Rating-Scale; CTQ = Childhood Trauma Questionnaire; *p < 0,05 (zweiseitig); STAI = State-Trait-Angst-Inventar, *SSNRI (Venlaflaxin), SSRI (Citalopram, Fluoxetin), NDRI (Buproprion), Olanzapin

3.2 Ergebnisse des emotionalen Erlebens bei Patienten mit einer depressiven Erkrankung

3.2.1 Ergebnisse des Ratings

3.2.1.1 Gruppenvergleich in Reaktion auf Angst auslösende Stimuli

Die im funktionellen Kernspintomographen erfolgte Bewertung der Stimuli anhand einer sechsstufigen Skala von sehr stark (= 6) bis überhaupt nicht (= 1) wurde auf signifikante Gruppenunterschiede untersucht. Angst auslösende Stimuli führten bei den depressiven Patienten zu einer erhöhten Angstreaktion im Vergleich zu den Kontrollprobanden. Die Angst-Bewertungen der depressiven Patienten ergaben hierbei einen Mittelwert von 3,5 (SD = 0,7), während die Kontrollprobanden einen Wert von 2,9 (SD = 1,1) erreichten (p = 0,04). Zwischen den beiden Gruppen gab es keine signifikanten Unterschiede bei der

emotionalen Reaktion auf Angst auslösende Stimuli hinsichtlich der Parameter: Valenz, Erregung und Freude. Alle Mittelwerte und Standardabweichungen sind in Tabelle 4 zusammengefasst.

Tabelle 4 Vergleich von depressiven Patienten und Kontrollprobanden hinsichtlich ihrer Reaktion auf Angst auslösende Stimuli

Stimuli-Rating	Probanden/Patienten	MW (SD)	р
Angst-Rating	Kontrollprobanden	2,78 (1,13)	0,04*
	Depressive	3,49 (0,96)	
Valenz-Rating	Kontrollprobanden	2,36 (0,74)	0,39
	Depressive	2,29 (0,31)	
Arousal-Rating	Kontrollprobanden	3,21 (0,80)	0,31
	Depressive	3,47 (0,72)	
Freude-Rating	Kontrollprobanden	2,18 (0,79)	0,40
	Depressive	2,01 (0,32)	

Anmerkungen: *p < 0,05 (zweiseitig); MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung

3.2.1.2 Gruppenvergleich in Reaktion auf Freude auslösende Stimuli

In der Reaktion auf Freude auslösende Stimuli unterschieden sich die Gruppen signifikant in den Parametern: Valenz (p = 0.01), Freude (p = 0.01) und Angst (p = 0.01). Der größte Unterschied zeigte sich im "Angst-Rating". Hier bewerteten die depressiven Patienten die Freude auslösenden Stimuli auf der Skala mit einem Mittelwert von 2,2, die Kotrollprobanden mit einem Mittelwert von 2,6.

Kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen bestand in der emotionalen Erregung (arousal). Hierbei zeigten sich bei den Kontrollprobanden fast identische Bewertungen (MW = 3,22) wie bei den depressiven Patienten (MW = 3,12). Alle Mittelwerte und Standardabweichungen sind in Tabelle 5 dargestellt.

Tabelle 5 Vergleich von depressiven Patienten und Kontrollprobanden hinsichtlich ihrer Reaktion auf fröhliche Stimuli

Stimuli-Rating	Probanden/Patienten	MW (SD)	р
Valenz-Rating	Kontrollprobanden	4,82 (0,50)	0,01*
	Depressive	4,38 (0,48)	
Freude-Rating	Kontrollprobanden	4,80 (0,62)	0,01*
	Depressive	4,23 (0,66)	

Angst-Rating	Kontrollprobanden	1,55 (0,74)	0,01*	
	Depressive	2,17 (0,70)		
Arousal-Rating	Kontrollprobanden	3,22 (0,60)	0,78	
	Depressive	3,17 (0,55)		

Anmerkungen: *p < 0.05 (zweiseitig); MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung

3.2.1.3 Gruppenvergleich in Reaktion auf neutrale Stimuli

Vergleicht man die Gruppen hinsichtlich der Reaktion auf neutrale Stimuli, bestehen signifikante Unterschiede in den Parametern Angst (fear) und Erregung (arousal).

Die depressiven Patienten zeigten im "Angst-Rating" einen höheren Mittelwert von 3,1 im Vergleich zu den Kontrollprobanden, welche einen Mittelwert von 2,1 auf der Skala erreichten. Die Gruppen unterscheiden sich somit signifikant in ihren Bewertungen (p = 0,01). Auch die Erregung (arousal) wurde in den Gruppen unterschiedlich beurteilt. Die neutralen Stimuli erzeugten bei den depressiven Patienten eine stärkere Erregung (MW = 3,2) als bei den Kontrollprobanden (MW = 2,8). Die Berechnungen erbrachten hier ebenfalls signifikante Ergebnisse (p = 0.03). Bei der emotionalen Bewertung Freude (happy) zeigten sich geringfügige Unterschiede, jedoch keine signifikanten Ergebnisse (p = 0,09). Hier beurteilten die Kontrollprobanden die Stimuli geringfügig positiver als die depressiven Patienten. Ebenfalls wurde bei der Valenz (angenehm – unangenehm) kein signifikanter Unterschied festgestellt (p = 0,53). Alle Mittelwerte und Standardabweichungen sind in Tabelle 6 dargestellt.

Tabelle 6 Vergleich von depressiven Patienten und Kontrollprobanden hinsichtlich ihrer Reaktion auf neutrale Stimuli

Stimuli-Rating	Probanden/Patienten	MW (SD)	р
Angst-Rating	Kontrollprobanden	2,14 (0,76)	0,01*
	Depressive	3,11 (0,80)	
Arousal-Rating	Kontrollprobanden	2,79 (0,53)	0,03*
	Depressive	3,16 (0,51)	
Freude-Rating	Kontrollprobanden	2,58 (0,64)	0,09
	Depressive	2,28 (0,41)	
Valenz-Rating	Kontrollprobanden	2,83 (0,69)	0,53
	Depressive	2,71 (0,38)	

Anmerkungen: *p < 0.05 (zweiseitig); MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung

3.3 Ergebnisse der f-MRT-Daten

Im folgenden Ergebnisteil können die anatomischen Bezeichnungen zusammen mit den maximalen t-Werten innerhalb der aktivierten Cluster den jeweils aufgeführten Tabellen entnommen werden. Die Abbildungen stellen lediglich eine Auswahl der aktivierten Regionen dar. Eine komplette Übersicht der Aktivierungsmuster, inklusive der genauen Clustergrößen und der Koordinaten im Talairach-Raum (so genannte Talairach-Koordinaten, Talairach & Tournoux 1988), ist für jeden erwähnten Vergleich (Kontrast) tabellarisch zusammengefasst. Die angegebenen MNI-Koordinaten entsprechen jeweils dem Mittelpunkt des in die Berechnung eingegangenen Clusters aus aktivierten Voxeln.

3.3.1 Neuronale Aktivität bei Angst auslösenden Stimuli im Gruppenvergleich

Folgende signifikante Aktivierungen waren bei der Präsentation von Angst auslösenden Stimuli im Kontrast "Depressive Patienten > Kontrollprobanden" sichtbar: den stärksten BOLD-Effekt sah man hier im Putamen. Eher schwache Aktivierungsunterschiede zeigten sich im mittleren frontalen Kortex und zingulären Kortex (vgl. Tabelle 7).

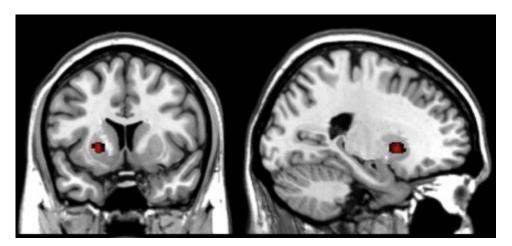


Abbildung 6 Aktivierung: Angst auslösende Stimuli: Akute Depressive > Kontrollgruppe

Dargestellt ist die Region, die bei dem Kontrast Angst auslösende Stimuli: "Depressive Patienten > Kontrollgruppe" signifikant aktiviert war.

Tabelle 7 Angst auslösende Stimuli: Akute Depressive > Kontrollgruppe

Areal	MNI-Koordinaten			Z-Wert	t	k
	x	у	Z			
Putamen	-22	10	0	3.85	4.29	173
Mittlerer frontaler Kortex	-26	58	24	3.59	3.95	33
Gyrus cinguli	4	-30	32	3.23	3.63	14

Anmerkungen: Die Schwelle lag bei p < 0.001; nur Cluster mit > 10 Voxeln sind angegeben; MNI-Koordinaten (mm) XYZ-Koordinaten nach Montreal Neurological Institut Reference Brain; Der Z-Wert bezieht sich auf dasjenige Voxel im Cluster mit dem höchsten Signifikanzwert; t = T-Wert; k = Volumen in Voxeleinheiten

3.3.2 Neuronale Aktivität bei Freude auslösenden Stimuli im Gruppenvergleich

Im Kontrast "Depressive Patienten < Kontrollprobanden" lassen sich die Hirnareale identifizieren, die bei der emotionalen Verarbeitung von Freude auslösenden Stimuli bei depressiven Patienten weniger aktiviert sind als bei den Kontrollprobanden. Hier konnte eine signifikant verminderte Aktivität im Gyrus parahippocampalis und im Gyrus temporalis superior beobachtet werden (s. Abbildung 7). Im Kontrast "Depressive Patienten > Kontrollprobanden" zeigte sich eine hochsignifikante Aktivierung in der Insula, dem Putamen und im medialen frontalen Kortex. Weitere signifikante Aktivierungen waren im Globus Pallidus, dem superioren frontalen Kortex und dem Gyrus zinguli zu sehen. Die Ergebnisse sind in Tabelle 8 zusammengefasst. Die Abbildung 7 und Abbildung 8 verdeutlichen diese Ergebnisse.



Abbildung 7 Aktivierung: Freude auslösende Stimuli: Akute Depression < Kontrollgruppe

Tabelle 8 Freude auslösende Stimuli: Akute Depressive < Kontrollgruppe

Areal	MNI-Koordinaten		Z-Wert	t	k		
	X	у	Z				
Gyrus parahippocampalis	22	-46	10	3.43	3.47	356	
Gyrus temporalis superior	26	-74	44	3.43	3.63	46	

Anmerkungen: Die Schwelle lag bei p < 0.001; nur Cluster mit > 10 Voxeln sind angegeben; MNI-Koordinaten (mm) XYZ-Koordinaten nach Montreal Neurological Institut Reference Brain; Der Z-Wert bezieht sich auf dasjenige Voxel im Cluster mit dem höchsten Signifikanzwert; t = T-Wert; k = Volumen in Voxeleinheiten

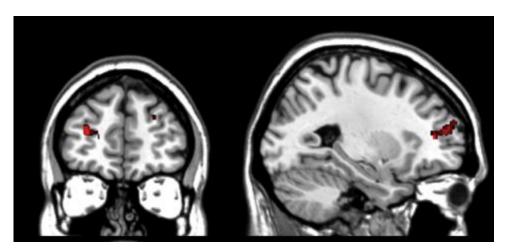


Abbildung 8 Aktivierung: Freude auslösende Stimuli: Akute Depressive > Kontrollgruppe

Tabelle 9 Freude auslösende Stimuli: Akute Depressive > Kontrollgruppe

Areal	MNI-	-Koorc	linaten	Z-Wert	t	k
	X	У	Z			
Insula	-38	10	10	3.85	4.28	238
Putamen	20	18	4	3.64	4.02	247
Gyrus frontalis medius	-22	40	12	3.59	3.95	359
Globus Pallidus	-14	4	4	3.02	3.23	58
	-20	12	-8	2.79	2.96	58
Superiorer frontaler Kortex	26	50	28	2.98	3.19	53
Gyrus cinguli	6	30	36	2.98	3.18	21

Anmerkungen: Die Schwelle lag bei p < 0.001; nur Cluster mit > 10 Voxeln sind angegeben; MNI-Koordinaten (mm) XYZ-Koordinaten nach Montreal Neurological Institut Reference Brain; Der Z-Wert bezieht sich auf dasjenige Voxel im Cluster mit dem höchsten Signifikanzwert; t = T-Wert; k = Volumen in Voxeleinheiten

Dargestellt sind Regionen, die bei den Kontrasten Freude auslösende Stimuli: "Depressive Patienten < Kontrollgruppe" und Freude auslösende Stimuli: "Depressive Patienten > Kontrollgruppe" signifikant aktiviert waren.

3.3.3 Neuronale Aktivität bei neutralen Stimuli im Gruppenvergleich

Bei der Präsentation von neutralen Stimuli zeigte sich eine signifikant verminderte Aktivität im parahippocampalen Gyrus bei den depressiven Patienten im Vergleich zu der Kontrollgruppe. Im Kontrast "Depressive Patienten > Kontrollgruppe" zeigte sich die stärkste Aktivierung im frontalen inferioren Kortex. Zudem waren signifikante Signalveränderungen im mittleren frontalen Kortex und im Putamen bilateral zu sehen. Die Abbildung 9 und Abbildung 10 verdeutlichen diese Ergebnisse.

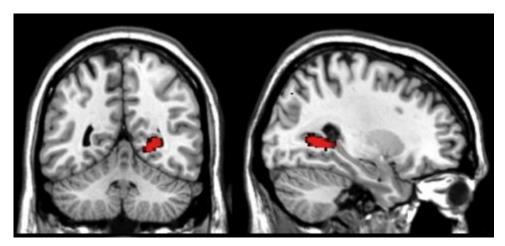


Abbildung 9 Aktivierung: Neutrale Stimuli: Akute Depressive < Kontrollgruppe

Tabelle 10 Neutrale Stimuli: Akute Depressive < Kontrollgruppe

Areal	MNI-Koordinaten			Z-Wert	t	k
	х	у	Z			
Parahippocampaler Gyrus	28	-52	2	3.60	4.95	93

Anmerkungen: Die Schwelle lag bei p < 0.001; nur Cluster mit > 10 Voxeln sind angegeben; MNI-Koordinaten (mm) XYZ-Koordinaten nach Montreal Neurological Institut Reference Brain; Der Z-Wert bezieht sich auf dasjenige Voxel im Cluster mit dem höchsten Signifikanzwert; t = T-Wert; k = Volumen in Voxeleinheiten

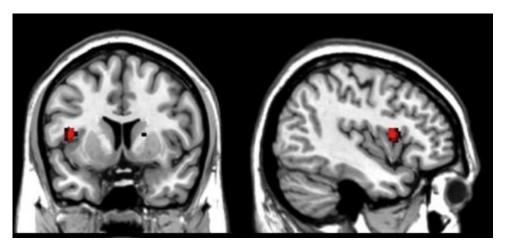


Abbildung 10 Aktivierung: Neutrale Stimuli: Akute Depressive > Kontrollgruppe

Tabelle 11 Neutrale Stimuli: Akute Depressive > Kontrollgruppe

Areal	MNI-Koordinaten		Z-Wert	t	k	
	x	У	Z			
Inferiorer frontaler Kortex	-42	8	10	4.11	4.65	228
Mittlerer frontaler Kortex	-52	12	34	3.57	3.92	83
Putamen bilateral	-22	-2	10	3.45	3.76	83

Anmerkungen: Die Schwelle lag bei p < 0.001; nur Cluster mit > 10 Voxeln sind angegeben; MNI-Koordinaten (mm) XYZ-Koordinaten nach Montreal Neurological Institut Reference Brain; Der Z-Wert bezieht sich auf dasjenige Voxel im Cluster mit dem höchsten Signifikanzwert; t = T-Wert; k = Volumen in Voxeleinheiten

Dargestellt sind Regionen, die bei den Kontrasten Neutrale Stimuli: "Depressive Patienten < Kontrollgruppe" und Neutrale Stimuli: "Depressive Patienten > Kontrollgruppe" signifikant aktiviert waren.

3.4 Untersuchung innerhalb der Patientengruppe

3.4.1 Korrelationen der Schwere der Depression mit neuronaler Aktivität

Für die Gruppe der depressiven Patienten wurde zusätzlich untersucht, welche Hirnregionen von der Symptomschwere beeinflusst werden. Dazu wurden Korrelationsanalysen zwischen dem Beck'schen Depressions-Inventar (BDI) als Maß der Symptomausprägung und aktivierten Hirnrarealen in Reaktion auf Freude

auslösende Stimuli errechnet. Der BDI-Gesamtwert korrelierte dabei positiv mit Signalveränderungen bei der Präsentation von Freude auslösenden Stimuli in der hippocampalen Formation (Hippocampus und parahippocampale Areale).

Der Zusammenhang zwischen dem BDI-Gesamtwert und den Signalveränderungen in der hippocampalen Formation ist in Abbildung 11 dargestellt.

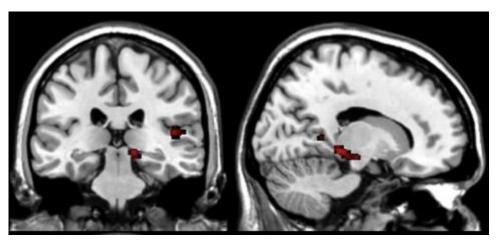


Abbildung 11 Korrelation der Schwere der Depression mit der Neuronalen Aktivität in der Parahippocampalen Formation bei Freude auslösenden Stimuli

Tabelle 12 Korrelation der Schwere der Depression mit der Neuronalen Aktivität bei Freude auslösenden Stimuli

Areal	MNI-Koordinaten		Z-Wert	t	k		
	X	у	Z		_		
Hippocampus	14	-34	-4	3.43	4.14	30	
Gyrus parahippocampalis	-38	-44	20	3.49	4.24	20	

Anmerkungen: Die Schwelle lag bei p < 0.001; nur Cluster mit > 10 Voxeln sind angegeben; MNI-Koordinaten (mm) XYZ-Koordinaten nach Montreal Neurological Institut Reference Brain; Der Z-Wert bezieht sich auf dasjenige Voxel im Cluster mit dem höchsten Signifikanzwert; t = T-Wert; k = Volumen in Voxeleinheiten

Für die Korrelationsanalyse bei der Präsentation von neutralen Stimuli ergab sich, dass bei den Patienten mit steigender Symptomschwere der mittlere frontale Kortex stärker beteiligt war.

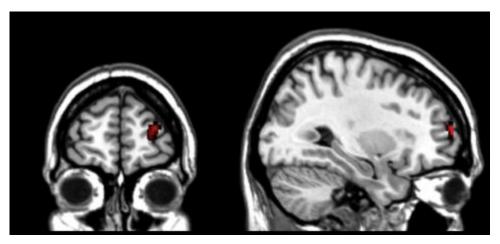


Abbildung 12 Korrelation der Schwere der Depression mit der Neuronalen Aktivität in dem mittleren frontalen Kortex bei neutralen Stimuli

Tabelle 13 Korrelation der Schwere der Depression mit der Neuronalen Aktivität bei neutralen Stimuli

Areal	MNI-Koordinaten		Z-Wert	t	k		
	Х	у	Z				
Mittlerer frontaler Kortex	30	60	12	3.78	4.75	27	

Anmerkungen: Die Schwelle lag bei p < 0.001; nur Cluster mit > 10 Voxeln sind angegeben; MNI-Koordinaten (mm) XYZ-Koordinaten nach Montreal Neurological Institut Reference Brain; Der Z-Wert bezieht sich auf dasjenige Voxel im Cluster mit dem höchsten Signifikanzwert; t = T-Wert; k = Volumen in Voxeleinheiten

Bei der Korrelation mit Angst auslösenden Stimuli korrelierte die Aktivität bilateral im Gyrus temporalis medialis und Gyrus frontalis medialis positiv mit dem Schweregrad der Depression.

Tabelle 14 Korrelation der Schwere der Depression mit der Neuronalen Aktivität bei Angst auslösenden Stimuli

Areal	MNI-Koordinaten		linaten	Z-Wert	t	k
	X	у	Z			
Gyrus temporalis medius	-48	-42	6	4.25	5.68	213
Gyrus frontalis medialis	40	52	20	3.92	5.02	37

Anmerkungen: Die Schwelle lag bei p < 0.001; nur Cluster mit > 10 Voxeln sind angegeben; MNI-Koordinaten (mm) XYZ-Koordinaten nach Montreal Neurological Institut Reference Brain; Der Z-Wert bezieht sich auf dasjenige Voxel im Cluster mit dem höchsten Signifikanzwert; t = T-Wert; k = Volumen in Voxeleinheiten

4 Diskussion

In der vorliegenden Studie wurden Patienten mit einer mittelschweren Episode einer Major Depression und gesunde Kontrollpersonen hinsichtlich der Bewertung visueller und auditiver Stimuli sowie der neuronalen Aktivierungsmuster bei emotionaler Verarbeitung verglichen. Darüber hinaus wurde der Zusammenhang zwischen dem Schweregrad der Depression und neuronalen Aktivierungsmustern untersucht. Zu den stabilsten funktionellen Befunden bei einer schweren unipolaren Depression gehören die Überaktivität limbischer Areale der Affektkontrolle und -verarbeitung (Amygdala, anteriores Cingulum, Insulärer Kortex) sowie die Unterfunktion kortikaler Areale [92]; [99]. Des Weiteren ist aus neuropsychologischen Studien bekannt, dass depressiverkrankte Patienten traurigen Stimuli tendenziell mehr Aufmerksamkeit schenken [137] und neutrale Gesichtsausdrücke im Allgemeinen als traurig beurteilen. In dieser Untersuchung wurden nun erstmals zusätzlich zu den visuellen Stimuli auch auditive Stimuli verwendet, um intensivere Emotionen zu induzieren und gegebenenfalls weitere Hirnareale darzustellen, die durch eine depressive Erkrankung verändert sein können. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigen bei unipolar erkrankten Patienten im Vergleich zu der Kontrollgruppe sowohl Unterschiede in der Emotionsbewertung als auch in der neuronalen Aktivierung.

In den folgenden Abschnitten werden die Fragestellungen, deren Überprüfung und die daraus resultierenden Ergebnisse inhaltlich geordnet und anhand der vorhandenen, aktuellen Literatur diskutiert. Abschließend werden die Limitationen erläutert und ein Ausblick auf mögliche weitere Forschungsfragen dargeboten.

4.1 Ergebnisse der behavioralen Untersuchung

Zahlreiche Studien, die den Einfluss der depressiven Erkrankung auf die Emotionserkennung untersuchten, kamen übereinstimmend zu der Erkenntnis, dass depressiv-erkrankte Patienten Emotionen generell schlechter beurteilen können, als Kontrollpersonen [138]. In der vorliegenden Untersuchung bewerteten die Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe die neutralen Stimuli mit einer erhöhten Angst- und Erregungsreaktion. Ein ähnliches Ergebnis zeigte sich in einer von Gur et al. [139] durchgeführten Untersuchung, in der beobachtet wurde, dass depressive Patienten neutrale Gesichter tendenziell negativ bewerteten, während Kontrollpersonen die neutralen Stimuli positiv beurteilten und mit Freude in Verbindung brachten [139]; [140].

Interessanterweise zeigte sich bei einer weiteren Untersuchung, dass depressive Patienten im Vergleich zu Kontrollpersonen länger überlegen mussten, um neutrale Gesichter im Vergleich mit traurigen Gesichtern zu bewerten [141]. Dies könnte auf die allgemein verlangsamte kognitive Leistung zurückzuführen sein. Allerdings wurde die gleiche Untersuchung mit remittierten Patienten wiederholt, in der dasselbe Ergebnis auftrat. Dieses Defizit in der Erkennung der neutralen Gesichter könnte somit ein Biomarker der Erkrankung sein.

Ein zusätzlicher Unterschied zwischen den beiden Gruppen fand sich in der Beurteilung der Angst auslösenden Stimuli. So bewerteten die Patienten die Stimuli mit einer erhöhten Angstreaktion im Vergleich zur Kontrollgruppe. In einer Untersuchung von C. Naranjo et al. [142] wird dieses Ergebnis unterstrichen, indem bei depressiv- erkrankten Patienten ebenfalls eine erhöhte Angstreaktion durch Angst erzeugende Emotionen im Vergleich zu Kontrollpersonen ausgelöst wurde. Bisherige Studien hinsichtlich der Intensität, mit welcher die Patienten Emotionen wahrnehmen, sind widersprüchlich. Während einige davon berichten, dass depressive Symptome zu einer allgemeinen verminderten Gefühlswahrnehmung führen [143]; [139], weisen andere auf die verstärkte Wahrnehmung, insbesondere der negativen Emotionen, hin [141]. Allerdings unterstützt das Ergebnis der vorliegenden Untersuchung die Annahme, dass depressiven Patienten negative Stimuli im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden negativer bewerten.

Auch in der Bewertung der Freude auslösenden Stimuli zeigten sich signifikante Unterschiede in den beiden Gruppen. Hier bewerteten die Patienten im Vergleich zu der Kontrollgruppe die Stimuli mit einer stärkeren Angstreaktion. Im Gegensatz dazu berichteten mehrere Studien von keinen Unterschieden hinsichtlich der Bewertung fröhlicher Stimuli bei Patienten und Kontrollpersonen [144]; [139]. Eine mögliche Erklärung für die in dieser Studie beobachtete erhöhte Angstreaktion könnte die Verwendung der auditiven Stimuli sein, welche möglicherweise intensivere Emotionen induzierten, als die alleinige Präsentation von Bildern.

Zusammenfassend ergaben die behavioralen Untersuchungen Hinweise darauf, dass beide Gruppen sich teilweise in ihren Bewertungen der wahrgenommenen Emotionen unterscheiden. Dies führt zu der Vermutung, dass eine depressive Erkrankung offenbar zu einer veränderten emotionalen Wahrnehmung führt. Die Patienten interpretieren negative Stimuli im Vergleich zu gesunden Personen bedeutend negativer, empfinden fröhliche Stimuli tendenziell als traurig/ängstlich (Negativer Interpretationsbias) [137];

[145]; [43] und erkennen in neutralen Stimuli keine Neutralität, sondern tendieren dazu, ihnen eine Emotion zuzuordnen. Ergänzt werden diese Erkenntnisse durch eine Studie von Mandal et al. [146], in der sich zeigte, dass depressive Patienten negative Stimuli im Vergleich mit positiven eindeutiger und leichter beurteilen konnten. Zudem zeigte sich in einer kürzlich veröffentlichten Verhaltensstudie mit depressiv-erkrankten Patienten, dass sich die Patienten negativ behaftete Ereignisse besser in Erinnerung behalten können als positive [147]. Allerdings existieren auch Studien, die den negativen Interpretationsbias bei depressiv-erkrankten Patienten nicht erkennen können [144], wodurch derzeit keine allgemeingültige Aussage möglich ist.

4.2 Ergebnisse der f-MRT-Untersuchungen

In der vorliegenden Untersuchung zeigten sich signifikante Aktivierungsunterschiede zwischen den beiden Gruppen bei der Präsentation neutraler Stimuli mit verstärkten Aktivierungen im Putamen, im mittleren sowie im inferioren frontalen Kortex bei den Patienten. Vergleichbare Aktivierungen fanden sich bei der Präsentation der ängstlichen Stimuli. Hier konnte ebenfalls eine verstärkte Aktivierung im Putamen und im mittleren frontalen Kortex sowie zusätzlich im anterioren Cingulum beobachtet werden.

Das Putamen als Teil des Striatums gehört zu den Basalganglien, einer Gruppe subkortikaler Hirnkerne, die jeweils in beiden Hemisphären eine anatomisch-funktionell miteinander verbundene Einheit bilden [148]. Die Basalganglien, die Afferenzen aus allen Großhirnfeldern erhalten, selbst aber nur über den Thalamus Informationen an den frontalen Kortex weiterleiten, sind über skelettmotorische und okulomotorische Funktionsschleifen in erster Linie an der Regulation von Bewegungen, aber gleichzeitig über die limbischen und assoziativen Schleifen an kognitiven und motivationalen Prozessen und damit an der Intention und Planung von Handlungen beteiligt [149]. Insbesondere das ventrale Striatum spielt zudem eine wichtige Rolle bei der Emotionserkennung und -antwort [140]. Im Gegensatz zu morphologischen Studien bei depressiven Patienten, die keine einheitlichen Befunde zu den Basalganglien, insbesondere dem Putamen, zeigen [96], finden sich bei funktionellen bildgebenden Untersuchungen depressiver Patienten übereinstimmende Ergebnisse des Putamens. Mehrere Untersuchungen beobachteten bei depressiv-erkrankten Patienten eine erhöhte Aktivität des Putamens bei der Präsentation von traurigen Stimuli [150]; [151]. Ebenfalls konnte in einer Studie von Norbury et al. [149] eine erhöhte Aktivität des Putamens durch Angst auslösende Stimuli bei depressiven Patienten nachgewiesen werden. Diese Beobachtungen und die vorliegenden Ergebnisse sprechen somit höchstwahrscheinlich für eine verstärkte Aktivierung des Putamens während einer akuten depressiven Phase. Ob diese erhöhte Aktivierung die veränderte Bewertung der neutralen Stimuli bei den Patienten bedingt, ist aus den bisherigen Untersuchungen nicht ersichtlich. Drevets et al. [39] führten die fehlerhafte Erkennung der neutralen Stimuli auf eine Dysfunktion, im Sinne einer Hyperaktivität der Amygdala, bei depressiverkrankten Patienten zurück. Entsprechende Befunde werden bei depressiven Patienten sowohl unter Ruhebedingung [62] als auch in Aktivierungsstudien [152] gefunden. Caspi et al. [153] vermuten eine genetische Disposition als Ursache der hyperaktiven Amygdala. Weitere Studien berichteten ebenfalls von einer erhöhten Aktivierung der Amygdala, insbesondere während der Präsentation von Angst und Trauer auslösenden Stimuli [154]; [155]; [156]. Dies führt zu der Annahme, dass die Hyperaktivität bei depressiven Patienten dazu beiträgt, Emotionen nicht eindeutig bewerten zu können, insbesondere die als ängstlich wahrgenommenen neutralen Emotionen [39]. Allerdings zeigten sich in der vorliegenden Arbeit keine Aktivitätssteigerungen der Amygdala. Ein möglicher Grund dafür könnte die antidepressive Medikation der Patienten sein, die sowohl einen Einfluss auf die Durchblutung des Gehirns hat, und so erhöhte Gehirnaktivitäten in bestimmten Arealen reduziert, als auch Veränderungen in der Neuroplastizität hervorrufen kann [99]. Eine weitere Ursache könnte sein, dass sich die Verarbeitung von emotionalen Gesichtern in unterschiedlichen Phasen des Lebensalters ändert [157] und die Patienten in der vorliegenden Studie im Durchschnitt nur eine mittelschwere Episode und keine schwere Episode einer Depression hatten. Leider wurden bisher keine spezifischen Studien hinsichtlich des Lebensalters zu Unterschieden in Aktivierungen bei depressiven Patienten publiziert.

In weiteren Studien könnte untersucht werden, ob ein Zusammenhang zwischen der in dieser Studie beobachteten Aktivitätssteigerung des Putamens bei den Patienten während der Präsentation von neutralen und ängstlichen Stimuli und der bestätigten Volumenreduktion aus anderen Untersuchungen besteht. Ebenfalls wären weitere Studien interessant, welche untersuchen, ob die reduzierte Größe des Putamens mit der Anzahl der depressiven Episoden bei den Patienten korreliert, wie dies in Bezug auf den Hippocampus der Fall ist [81]; [158].

Der mediale präfrontale Gyrus, der unter anderem für die Planung exekutiver Funktionen zuständig ist [159], war ebenfalls sowohl bei neutralen als auch bei ängstlichen Stimuli aktiv. Es wurde beschrieben, dass die Wechselwirkung des präfrontalen Kortex' mit dem limbischen System, mit gegenseitiger hierarchischer Exzitation und Inhibition, der Verhaltensregulation dient [160] und dementsprechend eine große Bedeutung für die Reaktion auf emotionales Erleben hat. Zudem waren bei der Präsentation der neutralen Stimuli Anteile des inferioren frontalen Gyrus' (IFG) aktiv. Generell wird dem IFG eine Bedeutung bei der Verarbeitung neuer Stimuli zugeschrieben [161]. Darüber hinaus zeigte sich sowohl eine Aktivierung bei angstbesetzten Stimuli [162] als auch bei emotional relevanten, auditorischen Stimuli.

Diese Erkenntnisse könnten darauf hinweisen, dass beide Gruppen die neutralen Stimuli unterschiedlich bewerten. Die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung, dass neutrale Stimuli von den depressiven Patienten tendenziell ähnlich verarbeitet wurden wie ängstliche oder neue unbekannte Stimuli, legt die Vermutung nahe, dass neutrale Stimuli von depressiv-erkrankten Patienten nicht eindeutig als neutral erkannt werden können und sie ihnen wahrscheinlich eine emotionale Bedeutung zuschreiben.

Des Weiteren unterscheiden sich beide Gruppen in ihren Aktivierungen bezüglich eines wesentlichen Aspekts voneinander: Die Präsentation von Freude und Angst induzierenden Stimuli erzeugte bei den Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe eine erhöhte Aktivierung im anterioren zingulären Kortex. Dieses Ergebnis wird von Studien, die die Methode der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) einsetzten, unterstützt, da in ihnen ebenfalls eine verstärkte Aktivierung in Bereichen des anterioren zingulären Kortex' bei depressiv-erkrankten Patienten beobachtet werden konnte [163]; [164]. Die beobachtete erhöhte Aktivität bei den Patienten in der vorliegenden Studie steht zudem in Einklang mit einer von Pizagalli et al. [165] durchgeführten Untersuchung, in der unipolar erkrankte Patienten im Ruhezustand ähnliche Signalmuster wie gesunde Personen unter emotionaler Stimulation hatten. Erhöhte Signalintensitäten wurden hierbei vor allem im anterioren zingulären Kortex beobachtet. Da der anteriore zinguläre Kortex sowohl bei Freude als auch bei Angst auslösenden Stimuli eine verstärkte Aktivierung und eine generell erhöhte Aktivität in funktionellen Untersuchungen zeigte, liegt die Vermutung nahe, dass eine depressive Erkrankung allgemein durch eine reduzierte Deaktivierung des anterioren Zingulums charakterisiert ist.

Ein weiterer wesentlicher Unterschied beider Gruppen war eine verminderte Aktivität der parahippocampalen Formation innerhalb der Patientengruppe, während der

Präsentation von neutralen und Freude auslösenden Stimuli. Es wird vermutet, dass strukturelle und funktionelle Änderungen der parahippocampalen Formation eine zentrale Bedeutung in der Depressionsentstehung einnehmen [120]. Der Hippocampus ist eine Hirnstruktur, die in episodisches, deklaratives und räumliches Lernen sowie Gedächtnisleistungen und Gedächtniskonsolidierung involviert ist [166]. Vergleichbar mit den Ergebnissen der vorliegenden Untersuchung zeigten sich in einer Studie von Hwang et al. [167] ähnliche Aktivierungen in der parahippocampalen Formation bei unipolar erkrankten Patienten im Vergleich zu Kontrollpersonen. Sie beobachteten ebenfalls eine reduzierte Aktivität in diesem Areal, allerdings bei der Präsentation von Trauer auslösenden Stimuli. Die bekannte Reduktion des Hippocampusvolumens bei depressiv-erkrankten Patienten trägt möglicherweise zu der veränderten neuronalen Aktivierung während der Präsentation von neutralen und Freude auslösenden Stimuli bei. So unterstützen die vorliegenden Ergebnisse die Annahme einer veränderten neuronalen Aktivierung bei depressiven Patienten im Vergleich zu Kontrollpersonen.

4.3 Ergebnisse der Untersuchung innerhalb der Patientengruppe

Das in der f-MRT-Untersuchung gefundene Ergebnis einer erhöhten Aktivierung des medialen präfrontalen Kortex' während der Präsentation von neutralen und Angst auslösenden Stimuli wurde durch folgende positive Korrelation gestützt: Je höher der Grad der Depressivität, desto höher war das Aktivitätsniveau in der oben genannten Region.

So könnte die verstärkte Aktivierung des medialen präfrontalen Kortex' ein Hinweis dafür sein, dass neutrale Stimuli bei unipolar erkrankten Patienten ähnliche Emotionen auslösen wie Angst auslösende, da beide Emotionen mit der Aktivierung des gleichen Gehirnareals assoziiert sind. Unterstützt werden kann diese Vermutung durch die Ergebnisse der Ratings, in denen sich zeigte, dass die neutralen Stimuli von den depressiven Patienten mit einer verstärkten Angstreaktion wahrgenommen wurden.

Dem medialen präfrontalen Kortex kann somit eine besondere Bedeutung innerhalb des veränderten emotionalen Netzwerks bei der depressiven Erkrankung zugeschrieben werden. Ihm wird bei der Emotionsverarbeitung eine recht allgemeine Rolle zugeordnet, die unabhängig von der Gefühlsart bei allen Emotionen beteiligt ist, insbesondere die Identifizierung und Einschätzung einer Emotion. Weitere Aspekte, an denen der mediale präfrontale Kortex möglicherweise beteiligt ist, sind das bewusste Erleben einer

Emotion, die Inhibition des Ausdrucks einer Emotion und emotionsrelevante Entscheidungsfindung [168]. Auch in der vorliegenden Studie führten sowohl die Präsentation von Angst auslösenden und neutralen Stimuli zu einer Aktivierung. Dysfunktionen in dieser Region liefern somit mögliche Erklärungen für die verzerrte Wahrnehmung der neutralen Stimuli bei den unipolar erkrankten Patienten.

Des Weiteren weist der mediale präfrontale Kortex enge Verbindungen zum zingulären Kortex und zu subkortikalen limbischen Regionen, wie z. B. der Amygdala, auf [168]. Die Projektionen zur Amygdala ermöglichen hemmende Prozesse, die der Modulation intensiver emotionaler Reaktionen dienen. Sie führen zu einer Unterbrechung des nach einer Reizkonfrontation ausgelösten Programms, sobald die Situation durch den präfrontalen Kortex als ungefährlich eingestuft wird. Möglicherweise bedingt die Dysfunktion des präfrontalen Kortex' bei der unipolaren depressiven Erkrankung eine reduzierte Hemmung der Amygdala. Die im Rahmen einer Depression beobachtete Hyperaktivierung der Amygdala könnte zusammen mit der Dysfunktion des präfrontalen Kortex' eine mögliche Ursache dafür sein, dass neutrale Stimuli bei den Patienten tendenziell mit einem erhöhten Angstgefühl einhergehen. Darüber hinaus könnte dies auch eine Erklärung dafür sein, dass Angst auslösende Stimuli von den depressiven Patienten mit vermehrter Angst im Vergleich zu den Kontrollprobanden bewertet wurden, wie in den Ergebnissen der Ratings gezeigt werden konnte.

In der vorliegenden Studie konnte eine weitere Korrelation gezeigt werden: Der Schweregrad der Depression korrelierte mit einer Aktivierung in der parahippocampalen Formation während der Präsentation von Angst und Freude auslösenden Stimuli. Im Gegensatz zu diesem Ergebnis wurde bei der Betrachtung der gesamten Stichprobe während der Präsentation von Angst und Freude auslösenden Stimuli eine reduzierte Aktivität in dem genannten Areal festgestellt. So könnte die verstärkte Aktivierung der parahippocampalen Formation bei Patienten mit einer schweren Depression ein Hinweis dafür sein, dass erst eine ausgeprägte depressive Erkrankung eine Aktivierung in diesem Areal auslöst. Eine andere emotionsinduzierende Studie berichtete ebenfalls von einer Aktivierung des parahippocampalen Gyrus' und der Amygdala bei depressiven Patienten, allerdings während der Präsentation von traurigen Stimuli. Die vorliegenden Ergebnisse lassen nur allgemein vermuten, dass Angst und Freude auslösende Stimuli bei den depressiv-erkrankten Patienten dieselben Hirnareale aktivieren und sie diese Emotionen wahrscheinlich als ähnlich wahrnehmen und sie

tendenziell schlecht voneinander differenzieren können. Ferner bleibt dieses Vermutung erklärungsbedürftig, denn es ist aus den derzeitigen Ergebnissen nicht eindeutig schlüssig, welche Hirnareale spezifisch bei einer bestimmten Emotion aktiv sind. Dieser Aspekt müsste in weiteren Studien untersucht werden. Die positive Korrelationen des durch den BDI-Fragebogen ermittelten Schweregrades der Depression mit der Aktivität der parahippocampalen Formation und des medialen präfrontalen Kortex' unterstützt Überlegungen, neurobiologische Marker für die unipolare Depression auf der Grundlage von psychometrischen Messdaten herauszuarbeiten.

4.4 Limitationen

Die Generalisierbarkeit der Ergebnisse ist aufgrund der im Folgenden aufgeführten methodischen Gegebenheiten begrenzt.

Für die Auswertung und Interpretation der Ergebnisse ist die relativ geringe Stichprobengröße von 20 Patienten und 20 Kontrollen kritisch zu betrachten. Die gegebene Stichprobengröße führt dazu, dass nur ziemlich starke Effekte signifikant werden. Die untersuchte klinische Stichprobe besteht aus unipolar depressiverkrankten Patienten, die zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses stationär betreut wurden. Einige der Patienten befanden sich am Beginn einer stationären Behandlung, andere wiederum eher gegen Ende der Therapie. Somit handelt es sich um eine Stichprobe, in der unterschiedliche Schweregrade der Störung vertreten sind. Diese Inhomogenität trägt dazu bei, dass die Beantwortung der Fragestellungen erschwert Inwieweit die Einnahme der antidepressiven Medikation innerhalb Patientengruppe die neuronale Emotionsverarbeitung beeinflusst, ist nicht eindeutig geklärt [169]. Aus bisherigen Untersuchungen mit gesunden Personen ist bekannt, dass die Medikamente die Emotionsverarbeitung verändern können [169]. Dieser Aspekt müsste in zukünftigen Studien mit depressiv-erkrankten Patienten eingehender untersucht werden. Zudem sind Untersuchungen mit unmedizierten Patienten für Schlussfolgerungen notwendig. Die Altersunterschiede zuverlässige Patienten- und Kontrollgruppe waren nicht signifikant, allerdings besteht eine geringe Tendenz zu einem höheren Alter in der Patientengruppe und ein Einfluss des Alters auf die Ergebnisse kann nicht ausgeschlossen werden.

Des Weiteren ist die Methodik bei der Auswertung der f-MRT-Daten kritisch zu betrachten. Um die Probanden zu einer Gruppe zusammenfassen zu können, werden

alle individuellen Gehirne normalisiert und in den Talairach-Raum transformiert. Eine perfekte Anpassung an das Standardgehirn ist quasi nicht möglich, da das individuelle Gehirn mehr oder minder ausgeprägte Unterschiede zum Standardhirn aufweisen kann. Dadurch kann es zu strukturellen Verschiebungen kommen, was gerade bei kleinen Formationen wie der Amygdala dazu führen kann, dass die Aktivierung nicht der exakt richtigen Struktur zugeordnet werden kann. Des Weiteren basiert das verwendete Auswertungsmodell auf den Signalvergleich zwischen Experimental- und der dahinterstehende Annahme, Kontrollbedingung. Die dass die gemessenen hämodynamischen Veränderungen durch Subtraktion aufgedeckt werden können, muss kritisch betrachtet werden, da die Regionen unerkannt bleiben, die sowohl in die Experimental- als auch in die Kontrollbedingung involviert sind. So können Gehirnbereiche in der statistischen Analyse unberücksichtigt bleiben, obwohl sie in der Experimental- und Kontrollbedingung unterschiedliche Funktionen erfüllen können [170].

5 Zusammenfassung

Im Rahmen der vorliegenden Studie wurden die emotionalen Reaktionen bei 20 unipolar depressiv-erkrankten Patienten mithilfe der funktionellen Magnetresonanztomographie im Vergleich zu einer Kontrollgruppe untersucht. Die eingesetzten Testverfahren messen die emotionale Reaktion der Probanden auf audiovisuelle Stimuli in Form von Freude und Angst induzierenden Musikstücken und Gesichtsausdrücken. Als Kontrollbedingung wurden neutrale Gesichtsausdrücke und zufällige Abfolgen von Tönen präsentiert.

Ziel dieser Arbeit war es zu untersuchen, (1) ob Unterschiede in der Bewertung der emotionalen Stimuli hinsichtlich ihrer Valenz, Erregung, Freude und Angst zwischen den Gruppen bestehen sowie (2) veränderte neuronale Aktivierungen der emotionsrelevanten Zentren im Gehirn auf die Präsentation der Freude und Angst induzierenden audiovisuellen Stimuli zu identifizieren. Des Weiteren wurden (3) Korrelationen zwischen den individuellen Ergebnissen des BDI-Fragebogens und den neuronalen Aktivierungen auf die unterschiedlichen Stimuli innerhalb der Patientengruppe untersucht, um zu prüfen, ob der Schweregrad der Depression mit der Aktivität in spezifischen emotionsrelevanten Arealen im Gehirn korreliert.

- (1) Aus den behavioralen Daten geht hervor, dass die Patienten im Vergleich zu der Kontrollgruppe die neutralen Stimuli mit erhöhter Angst- und Erregungsreaktion bewerteten. Weiterhin unterschieden sich die Gruppen in der Beurteilung der Angst auslösenden Stimuli. So bewerteten die Patienten die Stimuli mit einer erhöhten Angstreaktion im Vergleich zur Kontrollgruppe. Auch in der Bewertung der Freude auslösenden Stimuli zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen. Hier bewerteten die Patienten im Vergleich zu der Kontrollgruppe die Stimuli mit einer stärkeren Angstreaktion.
- (2) Die mittels funktioneller Magnetresonanztomographie durchgeführte Untersuchung der Gehirnaktivität zeigte bei den Patienten erhöhte zerebrale Aktivierungen sowohl während der Präsentation neutraler als auch Angst auslösender audiovisueller Stimuli. Diese umfassten das Putamen sowie den mittleren und inferioren frontalen Kortex.

Während der Präsentation der Angst und Freude induzierenden Stimuli zeigte sich bei den Patienten im Vergleich zu der Kontrollgruppe eine signifikante Aktivierung im Bereich des anterioren zingulären Kortex. Darüber hinaus konnte während der Präsentation der neutralen und Freude auslösenden audiovisuellen Stimuli eine Abnahme der Aktivierung in der parahippocampalen Formation innerhalb der Patientengruppe beobachtet werden.

(3) Innerhalb der Patientengruppe wurde die Assoziation mittels BDI-Fragebogen erhobenen Schweregrades der Depression mit der neuronalen Aktivität untersucht. Es zeigte sich eine positive Korrelation zwischen dem Schweregrad der Depression und der Aktivität des medialen präfrontalen Kortex' während der Präsentation von neutralen und Angst auslösenden audiovisuellen Stimuli. Dies stimmt mit dem in der f-MRT-Untersuchung gefundenen Ergebnis einer erhöhten Aktivierung des medialen präfrontalen Kortex' während der Präsentation von neutralen und Angst auslösenden Stimuli überein.

Eine weitere positive Korrelation zeigte sich zwischen dem Schweregrad der Depression und der Aktivierung der parahippocampalen Formation während der Präsentation von Angst und Freude auslösenden Stimuli. Im Gegensatz dazu fand sich in der Gesamtstichprobe eine reduzierte Aktivität in diesem Areal während der Präsentation von Angst und Freude auslösenden Stimuli.

6 Literaturverzeichnis

- 1. Berger M, Van Calker D (2004) Psychische Erkankungen. Klinik und Therapie. Urban&Fischer, München
- 2. Wittchen HU, Moller HJ, Vossen A, Hautzinger M, Kasper S, Heuser I (1995) Depression: Wege aus der Krankheit. Karger Publishers,
- 3. Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Koretz D, Merikangas KR, Rush AJ, Walters EE, Wang PS (2003) The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). Jama 289 (23):3095-3105
- 4. Jacobi F, Hofler M, Meister W, Wittchen HU (2002) [Prevalence, detection and prescribing behavior in depressive syndromes. A German federal family physician study]. Der Nervenarzt 73 (7):651-658
- 5. Andrade L, Caraveo-Anduaga JJ, Berglund P, Bijl RV, De Graaf R, Vollebergh W, Dragomirecka E, Kohn R, Keller M, Kessler RC, Kawakami N, Kilic C, Offord D, Ustun TB, Wittchen HU (2003) The epidemiology of major depressive episodes: results from the International Consortium of Psychiatric Epidemiology (ICPE) Surveys. International journal of methods in psychiatric research 12 (1):3-21
- 6. Wittchen HU, Holsboer F, Jacobi F (2001) Met and unmet needs in the management of depressive disorder in the community and primary care: the size and breadth of the problem. The Journal of clinical psychiatry 62 Suppl 26:23-28
- 7. Murray CJ, Lopez AD (1996) Evidence-based health policy--lessons from the Global Burden of Disease Study. Science (New York, NY 274 (5288):740-743
- 8. Dilling H, Mombour W, Schmidt M (2008) Internationale Klassifikation psychischer Störungen (ICD-10). Huber, Bern
- 9. Saß H, Wittchen HU, Zaudig M (2003) Diagnostisches und Statistisches Manual Psychischer Störungen-Textversion. DSMVI-TR. Hogrefe, Göttingen
- 10. Hautzinger M, Jong-Meyer R (2002) Depressionen. Lehrbuch der klinischen Psychologie und Psychotherapie. Modelle psychischer Störungen. Hogrefe, Göttingen
- 11. Rudolf S, Bermejo I, Schweiger U (2006) Diagnostik depressiver Störungen. Deutsches Ärzteblatt 103:503-511
- 12. Ansseau M, Demyttenaere K, Heyrman J, Migeotte A, Leyman S, Mignon A (2009) Objective: remission of depression in primary care The Oreon Study. Eur Neuropsychopharmacol 19 (3):169-176
- 13. Pintor L, Torres X, Navarro V, Matrai S, Gasto C (2004) Is the type of remission after a major depressive episode an important risk factor to relapses in a 4-year follow up? Journal of affective disorders 82 (2):291-296
- 14. Judd LL, Paulus MJ, Schettler PJ, Akiskal HS, Endicott J, Leon AC, Maser JD, Mueller T, Solomon DA, Keller MB (2000) Does incomplete recovery from first lifetime major depressive episode herald a chronic course of illness? The American journal of psychiatry 157 (9):1501-1504

- 15. Simon GE (2000) Long-term prognosis of depression in primary care. Bulletin of the World Health Organization 78 (4):439-445
- 16. Trivedi MH, Morris DW, Pan JY, Grannemann BD, John Rush A (2005) What moderator characteristics are associated with better prognosis for depression? Neuropsychiatric disease and treatment 1 (1):51-57
- 17. Szadoczky E, Rozsa S, Zambori J, Furedi J (2004) Predictors for 2-year outcome of major depressive episode. Journal of affective disorders 83 (1):49-57
- 18. Kennedy N, Abbott R, Paykel ES (2004) Longitudinal syndromal and sub-syndromal symptoms after severe depression: 10-year follow-up study. Br J Psychiatry 184:330-336
- 19. Hecht H, Genzwurker S, Helle M, van Calker D (2005) Social functioning and personality of subjects at familial risk for affective disorder. Journal of affective disorders 84 (1):33-42
- 20. Mueller TI, Leon AC (1996) Recovery, chronicity, and levels of psychopathology in major depression. The Psychiatric clinics of North America 19 (1):85-102
- 21. Costa EM, Antonio R, Soares MB, Moreno RA (2006) Psychodramatic psychotherapy combined with pharmacotherapy in major depressive disorder: an open and naturalistic study. Rev Bras Psiquiatr 28 (1):40-43
- 22. Baer L (1996) Behavior therapy: endogenous serotonin therapy? The Journal of clinical psychiatry 57 Suppl 6:33-35
- 23. Goldapple K, Segal Z, Garson C, Lau M, Bieling P, Kennedy S, Mayberg H (2004) Modulation of cortical-limbic pathways in major depression: treatment-specific effects of cognitive behavior therapy. Archives of general psychiatry 61 (1):34-41
- 24. Lewinsohn PM, Youngren MA, Grosscup SJ (1979) The psychobiology of depressive disorders: Implications for the effects of stress Reinforcement and depression New York
- 25. Beck AT (1964) Thinking and Depression. Ii. Theory and Therapy. Archives of general psychiatry 10:561-571
- 26. Miller WR, Seligman ME (1975) Depression and learned helplessness in man. Journal of abnormal psychology 84 (3):228-238
- 27. Kuhl PF, Schlottke RK, Silbereisen K, Schneider F (2005) Enzyclopädie der Psychologie. Klinische Psychologie. Störungen im Kindes- und Jugendalter Grundlagen und Störungen im Enwicklungsverlauf. Hogrefe, Göttingen
- 28. Hautzinger M (2005) Kognitive Verhaltenstherapie. Akute und therapieresistente Depressionen: Pharmakotherapie Psychotherapie Innovation. Springer, Heidelberg
- 29. Sullivan PF, Neale MC, Kendler KS (2000) Genetic epidemiology of major depression: review and meta-analysis. The American journal of psychiatry 157 (10):1552-1562
- 30. Wurtman RJ (2005) Genes, stress, and depression. Metabolism: clinical and experimental 54 (5 Suppl 1):16-19

- 31. Eker MC, Kitis O, Okur H, Eker OD, Ozan E, Isikli S, Akarsu N, Gonul AS Smaller hippocampus volume is associated with short variant of 5-HTTLPR polymorphism in medication-free major depressive disorder patients. Neuropsychobiology 63 (1):22-28
- 32. Frodl T, Zill P, Baghai T, Schule C, Rupprecht R, Zetzsche T, Bondy B, Reiser M, Moller HJ, Meisenzahl EM (2008) Reduced hippocampal volumes associated with the long variant of the tri- and diallelic serotonin transporter polymorphism in major depression. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet 147B (7):1003-1007
- 33. Hariri AR, Drabant EM, Munoz KE, Kolachana BS, Mattay VS, Egan MF, Weinberger DR (2005) A susceptibility gene for affective disorders and the response of the human amygdala. Archives of general psychiatry 62 (2):146-152
- 34. Dannlowski U, Ohrmann P, Bauer J, Deckert J, Hohoff C, Kugel H, Arolt V, Heindel W, Kersting A, Baune BT, Suslow T (2008) 5-HTTLPR biases amygdala activity in response to masked facial expressions in major depression. Neuropsychopharmacology 33 (2):418-424
- 35. Dannlowski U, Ohrmann P, Bauer J, Kugel H, Baune BT, Hohoff C, Kersting A, Arolt V, Heindel W, Deckert J, Suslow T (2007) Serotonergic genes modulate amygdala activity in major depression. Genes, brain, and behavior 6 (7):672-676
- 36. Lee BT, Ham BJ (2008) Serotonergic genes and amygdala activity in response to negative affective facial stimuli in Korean women. Genes, brain, and behavior 7 (8):899-905
- 37. Brakemeier EL, Normann C, Berger M (2008) [The etiopathogenesis of unipolar depression. Neurobiological and psychosocial factors]. Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz 51 (4):379-391
- 38. Davidson RJ, Pizzagalli D, Nitschke JB, Putnam K (2002) Depression: perspectives from affective neuroscience. Annual review of psychology 53:545-574
- 39. Drevets WC (2001) Neuroimaging and neuropathological studies of depression: implications for the cognitive-emotional features of mood disorders. Current opinion in neurobiology 11 (2):240-249
- 40. Kennedy SH, Javanmard M, Vaccarino FJ (1997) A review of functional neuroimaging in mood disorders: positron emission tomography and depression. Canadian journal of psychiatry 42 (5):467-475
- 41. Arnone D, McIntosh AM, Ebmeier KP, Munafo MR, Anderson IM Magnetic resonance imaging studies in unipolar depression: systematic review and meta-regression analyses. Eur Neuropsychopharmacol 22 (1):1-16
- 42. Sheline YI (2003) Neuroimaging studies of mood disorder effects on the brain. Biological psychiatry 54 (3):338-352
- 43. Carballedo A, Scheuerecker J, Meisenzahl E, Schoepf V, Bokde A, Moller HJ, Doyle M, Wiesmann M, Frodl T Functional connectivity of emotional processing in depression. Journal of affective disorders 134 (1-3):272-279
- 44. Videbech P (2000) PET measurements of brain glucose metabolism and blood flow in major depressive disorder: a critical review. Acta psychiatrica Scandinavica 101 (1):11-20

- 45. Liotti M, Mayberg HS (2001) The role of functional neuroimaging in the neuropsychology of depression. Journal of clinical and experimental neuropsychology 23 (1):121-136
- 46. Almeida OP, Burton EJ, Ferrier N, McKeith IG, O'Brien JT (2003) Depression with late onset is associated with right frontal lobe atrophy. Psychological medicine 33 (4):675-681
- 47. Botteron KN, Raichle ME, Drevets WC, Heath AC, Todd RD (2002) Volumetric reduction in left subgenual prefrontal cortex in early onset depression. Biological psychiatry 51 (4):342-344
- 48. Bremner JD, Vythilingam M, Vermetten E, Nazeer A, Adil J, Khan S, Staib LH, Charney DS (2002) Reduced volume of orbitofrontal cortex in major depression. Biological psychiatry 51 (4):273-279
- 49. Shah PJ, Glabus MF, Goodwin GM, Ebmeier KP (2002) Chronic, treatment-resistant depression and right fronto-striatal atrophy. Br J Psychiatry 180:434-440
- 50. Hastings RS, Parsey RV, Oquendo MA, Arango V, Mann JJ (2004) Volumetric analysis of the prefrontal cortex, amygdala, and hippocampus in major depression. Neuropsychopharmacology 29 (5):952-959
- 51. Ballmaier M, Sowell ER, Thompson PM, Kumar A, Narr KL, Lavretsky H, Welcome SE, DeLuca H, Toga AW (2004) Mapping brain size and cortical gray matter changes in elderly depression. Biological psychiatry 55 (4):382-389
- 52. Lacerda AL, Nicoletti MA, Brambilla P, Sassi RB, Mallinger AG, Frank E, Kupfer DJ, Keshavan MS, Soares JC (2003) Anatomical MRI study of basal ganglia in major depressive disorder. Psychiatry research 124 (3):129-140
- 53. Lee SH, Payne ME, Steffens DC, McQuoid DR, Lai TJ, Provenzale JM, Krishnan KR (2003) Subcortical lesion severity and orbitofrontal cortex volume in geriatric depression. Biological psychiatry 54 (5):529-533
- 54. Taylor WD, Steffens DC, McQuoid DR, Payne ME, Lee SH, Lai TJ, Krishnan KR (2003) Smaller orbital frontal cortex volumes associated with functional disability in depressed elders. Biological psychiatry 53 (2):144-149
- 55. Monkul ES, Ozerdem A (2003) [Structural magnetic resonance imaging (MRI) studies in bipolar disorder]. Turk psikiyatri dergisi = Turkish journal of psychiatry 14 (3):225-232
- 56. Rubin E, Sackeim HA, Prohovnik I, Moeller JR, Schnur DB, Mukherjee S (1995) Regional cerebral blood flow in mood disorders: IV. Comparison of mania and depression. Psychiatry research 61 (1):1-10
- 57. Soares JC, Mann JJ (1997) The functional neuroanatomy of mood disorders. Journal of psychiatric research 31 (4):393-432
- 58. Kimbrell TA, Ketter TA, George MS, Little JT, Benson BE, Willis MW, Herscovitch P, Post RM (2002) Regional cerebral glucose utilization in patients with a range of severities of unipolar depression. Biological psychiatry 51 (3):237-252
- 59. Brody AL, Barsom MW, Bota RG, Saxena S (2001) Prefrontal-subcortical and limbic circuit mediation of major depressive disorder. Seminars in clinical neuropsychiatry 6 (2):102-112

- 60. Drevets WC, Videen TO, Price JL, Preskorn SH, Carmichael ST, Raichle ME (1992) A functional anatomical study of unipolar depression. J Neurosci 12 (9):3628-3641
- 61. Neumeister A, Nugent AC, Waldeck T, Geraci M, Schwarz M, Bonne O, Bain EE, Luckenbaugh DA, Herscovitch P, Charney DS, Drevets WC (2004) Neural and behavioral responses to tryptophan depletion in unmedicated patients with remitted major depressive disorder and controls. Archives of general psychiatry 61 (8):765-773
- 62. Drevets WC (2000) Neuroimaging studies of mood disorders. Biological psychiatry 48 (8):813-829
- 63. Videbech P, Ravnkilde B, Pedersen TH, Hartvig H, Egander A, Clemmensen K, Rasmussen NA, Andersen F, Gjedde A, Rosenberg R (2002) The Danish PET/depression project: clinical symptoms and cerebral blood flow. A regions-of-interest analysis. Acta psychiatrica Scandinavica 106 (1):35-44
- 64. Bench CJ, Friston KJ, Brown RG, Scott LC, Frackowiak RS, Dolan RJ (1992) The anatomy of melancholia--focal abnormalities of cerebral blood flow in major depression. Psychological medicine 22 (3):607-615
- 65. Jaracz J (1999) [Regional cerebral blood flow in depression]. Psychiatria polska 33 (4):587-600
- 66. de Asis JM, Stern E, Alexopoulos GS, Pan H, Van Gorp W, Blumberg H, Kalayam B, Eidelberg D, Kiosses D, Silbersweig DA (2001) Hippocampal and anterior cingulate activation deficits in patients with geriatric depression. The American journal of psychiatry 158 (8):1321-1323
- 67. Kumar A, Newberg A, Alavi A, Berlin J, Smith R, Reivich M (1993) Regional cerebral glucose metabolism in late-life depression and Alzheimer disease: a preliminary positron emission tomography study. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 90 (15):7019-7023
- 68. Mayberg HS, Lewis PJ, Regenold W, Wagner HN, Jr. (1994) Paralimbic hypoperfusion in unipolar depression. J Nucl Med 35 (6):929-934
- 69. Kennedy SH, Evans KR, Kruger S, Mayberg HS, Meyer JH, McCann S, Arifuzzman AI, Houle S, Vaccarino FJ (2001) Changes in regional brain glucose metabolism measured with positron emission tomography after paroxetine treatment of major depression. The American journal of psychiatry 158 (6):899-905
- 70. Holthoff VA, Beuthien-Baumann B, Zundorf G, Triemer A, Ludecke S, Winiecki P, Koch R, Fuchtner F, Herholz K (2004) Changes in brain metabolism associated with remission in unipolar major depression. Acta psychiatrica Scandinavica 110 (3):184-194
- 71. Brody AL, Saxena S, Mandelkern MA, Fairbanks LA, Ho ML, Baxter LR (2001) Brain metabolic changes associated with symptom factor improvement in major depressive disorder. Biological psychiatry 50 (3):171-178
- 72. Mayberg HS, Brannan SK, Mahurin RK, Jerabek PA, Brickman JS, Tekell JL, Silva JA, McGinnis S, Glass TG, Martin CC, Fox PT (1997) Cingulate function in depression: a potential predictor of treatment response. Neuroreport 8 (4):1057-1061
- 73. Elliott R, Dolan RJ, Frith CD (2000) Dissociable functions in the medial and lateral orbitofrontal cortex: evidence from human neuroimaging studies. Cereb Cortex 10 (3):308-317

- 74. Lange C, Irle E (2004) Enlarged amygdala volume and reduced hippocampal volume in young women with major depression. Psychological medicine 34 (6):1059-1064
- 75. Caetano SC, Hatch JP, Brambilla P, Sassi RB, Nicoletti M, Mallinger AG, Frank E, Kupfer DJ, Keshavan MS, Soares JC (2004) Anatomical MRI study of hippocampus and amygdala in patients with current and remitted major depression. Psychiatry research 132 (2):141-147
- 76. Frodl T, Meisenzahl EM, Zetzsche T, Hohne T, Banac S, Schorr C, Jager M, Leinsinger G, Bottlender R, Reiser M, Moller HJ (2004) Hippocampal and amygdala changes in patients with major depressive disorder and healthy controls during a 1-year follow-up. The Journal of clinical psychiatry 65 (4):492-499
- 77. Vythilingam M, Vermetten E, Anderson GM, Luckenbaugh D, Anderson ER, Snow J, Staib LH, Charney DS, Bremner JD (2004) Hippocampal volume, memory, and cortisol status in major depressive disorder: effects of treatment. Biological psychiatry 56 (2):101-112
- 78. Vakili K, Pillay SS, Lafer B, Fava M, Renshaw PF, Bonello-Cintron CM, Yurgelun-Todd DA (2000) Hippocampal volume in primary unipolar major depression: a magnetic resonance imaging study. Biological psychiatry 47 (12):1087-1090
- 79. Ashtari M, Greenwald BS, Kramer-Ginsberg E, Hu J, Wu H, Patel M, Aupperle P, Pollack S (1999) Hippocampal/amygdala volumes in geriatric depression. Psychological medicine 29 (3):629-638
- 80. Rusch BD, Abercrombie HC, Oakes TR, Schaefer SM, Davidson RJ (2001) Hippocampal morphometry in depressed patients and control subjects: relations to anxiety symptoms. Biological psychiatry 50 (12):960-964
- 81. Videbech P, Ravnkilde B (2004) Hippocampal volume and depression: a metaanalysis of MRI studies. The American journal of psychiatry 161 (11):1957-1966
- 82. MacQueen GM, Campbell S, McEwen BS, Macdonald K, Amano S, Joffe RT, Nahmias C, Young LT (2003) Course of illness, hippocampal function, and hippocampal volume in major depression. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 100 (3):1387-1392
- 83. Rosso IM, Cintron CM, Steingard RJ, Renshaw PF, Young AD, Yurgelun-Todd DA (2005) Amygdala and hippocampus volumes in pediatric major depression. Biological psychiatry 57 (1):21-26
- 84. Lloyd AJ, Ferrier IN, Barber R, Gholkar A, Young AH, O'Brien JT (2004) Hippocampal volume change in depression: late- and early-onset illness compared. Br J Psychiatry 184:488-495
- 85. Sheline YI, Wang PW, Gado MH, Csernansky JG, Vannier MW (1996) Hippocampal atrophy in recurrent major depression. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 93 (9):3908-3913
- 86. Bremner JD, Narayan M, Anderson ER, Staib LH, Miller HL, Charney DS (2000) Hippocampal volume reduction in major depression. The American journal of psychiatry 157 (1):115-118

- 87. Neumeister A, Wood S, Bonne O, Nugent AC, Luckenbaugh DA, Young T, Bain EE, Charney DS, Drevets WC (2005) Reduced hippocampal volume in unmedicated, remitted patients with major depression versus control subjects. Biological psychiatry 57 (8):935-937
- 88. Sheline YI (2000) 3D MRI studies of neuroanatomic changes in unipolar major depression: the role of stress and medical comorbidity. Biological psychiatry 48 (8):791-800
- 89. Frodl T, Meisenzahl E, Zetzsche T, Bottlender R, Born C, Groll C, Jager M, Leinsinger G, Hahn K, Moller HJ (2002) Enlargement of the amygdala in patients with a first episode of major depression. Biological psychiatry 51 (9):708-714
- 90. Sheline YI, Sanghavi M, Mintun MA, Gado MH (1999) Depression duration but not age predicts hippocampal volume loss in medically healthy women with recurrent major depression. J Neurosci 19 (12):5034-5043
- 91. Biver F, Goldman S, Delvenne V, Luxen A, De Maertelaer V, Hubain P, Mendlewicz J, Lotstra F (1994) Frontal and parietal metabolic disturbances in unipolar depression. Biological psychiatry 36 (6):381-388
- 92. Drevets WC (2003) Neuroimaging abnormalities in the amygdala in mood disorders. Annals of the New York Academy of Sciences 985:420-444
- 93. Wagner V, Muller JL, Sommer M, Klein HE, Hajak G (2004) [Changes in the emotional processing in depressive patients: a study with functional magnetoresonance tomography under the employment of pictures with affective contents]. Psychiatrische Praxis 31 Suppl 1:S70-72
- 94. Drevets WC (2000) Functional anatomical abnormalities in limbic and prefrontal cortical structures in major depression. Progress in brain research 126:413-431
- 95. Bonelli RM, Kapfhammer HP, Pillay SS, Yurgelun-Todd DA (2006) Basal ganglia volumetric studies in affective disorder: what did we learn in the last 15 years? J Neural Transm 113 (2):255-268
- 96. Hickie IB, Naismith SL, Ward PB, Scott EM, Mitchell PB, Schofield PR, Scimone A, Wilhelm K, Parker G (2007) Serotonin transporter gene status predicts caudate nucleus but not amygdala or hippocampal volumes in older persons with major depression. Journal of affective disorders 98 (1-2):137-142
- 97. Baumann B, Danos P, Krell D, Diekmann S, Leschinger A, Stauch R, Wurthmann C, Bernstein HG, Bogerts B (1999) Reduced volume of limbic system-affiliated basal ganglia in mood disorders: preliminary data from a postmortem study. The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences 11 (1):71-78
- 98. Baxter LR, Jr., Schwartz JM, Phelps ME, Mazziotta JC, Guze BH, Selin CE, Gerner RH, Sumida RM (1989) Reduction of prefrontal cortex glucose metabolism common to three types of depression. Archives of general psychiatry 46 (3):243-250
- 99. Frodl T, Scheuerecker J, Albrecht J, Kleemann AM, Muller-Schunk S, Koutsouleris N, Moller HJ, Bruckmann H, Wiesmann M, Meisenzahl E (2009) Neuronal correlates of emotional processing in patients with major depression. World J Biol Psychiatry 10 (3):202-208

- 100. Eaton WW, Shao H, Nestadt G, Lee HB, Bienvenu OJ, Zandi P (2008) Population-based study of first onset and chronicity in major depressive disorder. Archives of general psychiatry 65 (5):513-520
- 101. Piccinelli M, Wilkinson G (2000) Gender differences in depression. Critical review. Br J Psychiatry 177:486-492
- 102. Moller-Leimkuhler AM, Paulus NC, Heller J (2007) [Male depression in a population sample of young males. Risk and symptom profiles]. Der Nervenarzt 78 (6):641-642, 644-646, 648-650
- 103. Lefebvre J, Lesage A, Cyr M, Toupin J, Fournier L (1998) Factors related to utilization of services for mental health reasons in Montreal, Canada. Social psychiatry and psychiatric epidemiology 33 (6):291-298
- 104. Moller-Leimkuhler AM (2002) Barriers to help-seeking by men: a review of sociocultural and clinical literature with particular reference to depression. Journal of affective disorders 71 (1-3):1-9
- 105. Laughlin GA, Barrett-Connor E (2000) Sexual dimorphism in the influence of advanced aging on adrenal hormone levels: the Rancho Bernardo Study. The Journal of clinical endocrinology and metabolism 85 (10):3561-3568
- 106. Kirschbaum C, Kudielka BM, Gaab J, Schommer NC, Hellhammer DH (1999) Impact of gender, menstrual cycle phase, and oral contraceptives on the activity of the hypothalamus-pituitary-adrenal axis. Psychosomatic medicine 61 (2):154-162
- 107. Kajantie E, Phillips DI (2006) The effects of sex and hormonal status on the physiological response to acute psychosocial stress. Psychoneuroendocrinology 31 (2):151-178
- 108. Gur M, Miller L, Warner V, Wickramaratne P, Weissman M (2005) Maternal depression and the intergenerational transmission of religion. The Journal of nervous and mental disease 193 (5):338-345
- 109. Schienle A, Schafer A, Stark R, Walter B, Vaitl D (2005) Gender differences in the processing of disgust- and fear-inducing pictures: an fMRI study. Neuroreport 16 (3):277-280
- 110. Cherbuin N, Windsor TD, Anstey KJ, Maller JJ, Meslin C, Sachdev PS (2008) Hippocampal volume is positively associated with behavioural inhibition (BIS) in a large community-based sample of mid-life adults: the PATH through life study. Social cognitive and affective neuroscience 3 (3):262-269
- 111. Krausz Y, Freedman N, Lester H, Barkai G, Levin T, Bocher M, Chisin R, Lerer B, Bonne O (2007) Brain SPECT study of common ground between hypothyroidism and depression. The international journal of neuropsychopharmacology / official scientific journal of the Collegium Internationale Neuropsychopharmacologicum (CINP) 10 (1):99-106
- 112. Stek ML, Vinkers DJ, Gussekloo J, van der Mast RC, Beekman AT, Westendorp RG (2006) Natural history of depression in the oldest old: population-based prospective study. Br J Psychiatry 188:65-69
- 113. Bruce ML (2002) Psychosocial risk factors for depressive disorders in late life. Biological psychiatry 52 (3):175-184

- 114. Maas DW, Westendorp RG, van der Mast RC (2008) [Immune activation and depression in the elderly]. Nederlands tijdschrift voor geneeskunde 152 (25):1413-1417
- 115. Angst F, Stassen HH, Clayton PJ, Angst J (2002) Mortality of patients with mood disorders: follow-up over 34-38 years. Journal of affective disorders 68 (2-3):167-181
- 116. McCauley J, Kern DE, Kolodner K, Dill L, Schroeder AF, DeChant HK, Ryden J, Derogatis LR, Bass EB (1997) Clinical characteristics of women with a history of childhood abuse: unhealed wounds. Jama 277 (17):1362-1368
- 117. Molnar BE, Buka SL, Kessler RC (2001) Child sexual abuse and subsequent psychopathology: results from the National Comorbidity Survey. American journal of public health 91 (5):753-760
- 118. Ladd CO, Huot RL, Thrivikraman KV, Nemeroff CB, Meaney MJ, Plotsky PM (2000) Long-term behavioral and neuroendocrine adaptations to adverse early experience. Progress in brain research 122:81-103
- 119. Vythilingam M, Heim C, Newport J, Miller AH, Anderson E, Bronen R, Brummer M, Staib L, Vermetten E, Charney DS, Nemeroff CB, Bremner JD (2002) Childhood trauma associated with smaller hippocampal volume in women with major depression. The American journal of psychiatry 159 (12):2072-2080
- 120. Czeh B, Lucassen PJ (2007) What causes the hippocampal volume decrease in depression? Are neurogenesis, glial changes and apoptosis implicated? European archives of psychiatry and clinical neuroscience 257 (5):250-260
- 121. Wedegartner F, Arnhold-Kerri S, Sittaro NA, Lohse R, Dietrich DE, Bleich S, Geyer S [Permanent disability and death among German workers with depression]. Psychiatrische Praxis 38 (3):135-141
- 122. Ahdidan J, Hviid LB, Chakravarty MM, Ravnkilde B, Rosenberg R, Rodell A, Stodkilde-Jorgensen H, Videbech P Longitudinal MR study of brain structure and hippocampus volume in major depressive disorder. Acta psychiatrica Scandinavica 123 (3):211-219
- 123. Arthurs OJ, Boniface SJ (2003) What aspect of the fMRI BOLD signal best reflects the underlying electrophysiology in human somatosensory cortex? Clin Neurophysiol 114 (7):1203-1209
- 124. Mithen S (2009) The music instinct: the evolutionary basis of musicality. Annals of the New York Academy of Sciences 1169:3-12
- 125. Gilet AL (2008) [Mood induction procedures: a critical review]. L'Encephale 34 (3):233-239
- 126. Milenkovic S, Dragovic M Modification of the Edinburgh Handedness Inventory: A replication study. Laterality
- 127. Schellenberg EG, Peretz I (2008) Music, language and cognition: unresolved issues. Trends in cognitive sciences 12 (2):45-46
- 128. Kuhner C, Burger C, Keller F, Hautzinger M (2007) [Reliability and validity of the Revised Beck Depression Inventory (BDI-II). Results from German samples]. Der Nervenarzt 78 (6):651-656

- 129. Juslin PN, Vastfjall D (2008) Emotional responses to music: the need to consider underlying mechanisms. The Behavioral and brain sciences 31 (5):559-575; discussion 575-621
- 130. Koelsch S, Fritz T, DY VC, Muller K, Friederici AD (2006) Investigating emotion with music: an fMRI study. Human brain mapping 27 (3):239-250
- 131. Blood AJ, Zatorre RJ (2001) Intensely pleasurable responses to music correlate with activity in brain regions implicated in reward and emotion. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 98 (20):11818-11823
- 132. Baumgartner T, Lutz K, Schmidt CF, Jancke L (2006) The emotional power of music: how music enhances the feeling of affective pictures. Brain research 1075 (1):151-164
- 133. Ebner NC, Riediger M, Lindenberger U FACES--a database of facial expressions in young, middle-aged, and older women and men: development and validation. Behavior research methods 42 (1):351-362
- 134. Nomi JS, Rhodes MG, Cleary AM Emotional facial expressions differentially influence predictions and performance for face recognition. Cognition & emotion
- 135. Aubert-Khalfa S, Granier JP, Reynaud E, El Khoury M, Grosse EM, Samuelian JC, Blin O Pure-tone auditory thresholds are decreased in depressed people with post-traumatic stress disorder. Journal of affective disorders 127 (1-3):169-176
- 136. Horwitz B, Friston KJ, Taylor JG (2000) Neural modeling and functional brain imaging: an overview. Neural Netw 13 (8-9):829-846
- 137. Gotlib IH, Krasnoperova E, Yue DN, Joormann J (2004) Attentional biases for negative interpersonal stimuli in clinical depression. Journal of abnormal psychology 113 (1):121-135
- 138. Zuroff DC, Colussy SA (1986) Emotion recognition in schizophrenic and depressed inpatients. Journal of clinical psychology 42 (3):411-417
- 139. Gur RC, Erwin RJ, Gur RE, Zwil AS, Heimberg C, Kraemer HC (1992) Facial emotion discrimination: II. Behavioral findings in depression. Psychiatry research 42 (3):241-251
- 140. Leppanen JM, Nelson CA (2006) The development and neural bases of facial emotion recognition. Advances in child development and behavior 34:207-246
- 141. Gollan JK, Pane HT, McCloskey MS, Coccaro EF (2008) Identifying differences in biased affective information processing in major depression. Psychiatry research 159 (1-2):18-24
- 142. Naranjo C, Kornreich C, Campanella S, Noel X, Vandriette Y, Gillain B, de Longueville X, Delatte B, Verbanck P, Constant E Major depression is associated with impaired processing of emotion in music as well as in facial and vocal stimuli. Journal of affective disorders 128 (3):243-251
- 143. Hale WW, 3rd, Jansen JH, Bouhuys AL, van den Hoofdakker RH (1998) The judgement of facial expressions by depressed patients, their partners and controls. Journal of affective disorders 47 (1-3):63-70

- 144. Archer J, Hay DC, Young AW (1992) Face processing in psychiatric conditions. The British journal of clinical psychology / the British Psychological Society 31 (Pt 1):45-61
- 145. Surguladze S, Brammer MJ, Keedwell P, Giampietro V, Young AW, Travis MJ, Williams SC, Phillips ML (2005) A differential pattern of neural response toward sad versus happy facial expressions in major depressive disorder. Biological psychiatry 57 (3):201-209
- 146. Mandal MK, Bhattacharya BB (1985) Recognition of facial affect in depression. Perceptual and motor skills 61 (1):13-14
- 147. Bourke C, Douglas K, Porter R Processing of facial emotion expression in major depression: a review. The Australian and New Zealand journal of psychiatry 44 (8):681-696
- 148. Bolam JP, Hanley JJ, Booth PA, Bevan MD (2000) Synaptic organisation of the basal ganglia. Journal of anatomy 196 (Pt 4):527-542
- 149. Norbury R, Selvaraj S, Taylor MJ, Harmer C, Cowen PJ Increased neural response to fear in patients recovered from depression: a 3T functional magnetic resonance imaging study. Psychological medicine 40 (3):425-432
- 150. Fu CH, Williams SC, Cleare AJ, Scott J, Mitterschiffthaler MT, Walsh ND, Donaldson C, Suckling J, Andrew C, Steiner H, Murray RM (2008) Neural responses to sad facial expressions in major depression following cognitive behavioral therapy. Biological psychiatry 64 (6):505-512
- 151. Chen CH, Ridler K, Suckling J, Williams S, Fu CH, Merlo-Pich E, Bullmore E (2007) Brain imaging correlates of depressive symptom severity and predictors of symptom improvement after antidepressant treatment. Biological psychiatry 62 (5):407-414
- 152. Whalen PJ, Johnstone T, Somerville LH, Nitschke JB, Polis S, Alexander AL, Davidson RJ, Kalin NH (2008) A functional magnetic resonance imaging predictor of treatment response to venlafaxine in generalized anxiety disorder. Biological psychiatry 63 (9):858-863
- 153. Caspi A, Sugden K, Moffitt TE, Taylor A, Craig IW, Harrington H, McClay J, Mill J, Martin J, Braithwaite A, Poulton R (2003) Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. Science (New York, NY 301 (5631):386-389
- 154. Sheline YI, Barch DM, Donnelly JM, Ollinger JM, Snyder AZ, Mintun MA (2001) Increased amygdala response to masked emotional faces in depressed subjects resolves with antidepressant treatment: an fMRI study. Biological psychiatry 50 (9):651-658
- 155. Fu CH, Williams SC, Cleare AJ, Brammer MJ, Walsh ND, Kim J, Andrew CM, Pich EM, Williams PM, Reed LJ, Mitterschiffthaler MT, Suckling J, Bullmore ET (2004) Attenuation of the neural response to sad faces in major depression by antidepressant treatment: a prospective, event-related functional magnetic resonance imaging study. Archives of general psychiatry 61 (9):877-889

- 156. Anand A, Li Y, Wang Y, Wu J, Gao S, Bukhari L, Mathews VP, Kalnin A, Lowe MJ (2005) Activity and connectivity of brain mood regulating circuit in depression: a functional magnetic resonance study. Biological psychiatry 57 (10):1079-1088
- 157. Werheid K, Gruno M, Kathmann N, Fischer H, Almkvist O, Winblad B Biased recognition of positive faces in aging and amnestic mild cognitive impairment. Psychology and aging 25 (1):1-15
- 158. McKinnon MC, Yucel K, Nazarov A, MacQueen GM (2009) A meta-analysis examining clinical predictors of hippocampal volume in patients with major depressive disorder. J Psychiatry Neurosci 34 (1):41-54
- 159. Fuster JM (2007) Jackson and the frontal executive hierarchy. Int J Psychophysiol 64 (1):106-107
- 160. Adolphs R (2003) Investigating the cognitive neuroscience of social behavior. Neuropsychologia 41 (2):119-126
- 161. Yamasaki H, LaBar KS, McCarthy G (2002) Dissociable prefrontal brain systems for attention and emotion. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 99 (17):11447-11451
- 162. Rossi AF, Pessoa L, Desimone R, Ungerleider LG (2009) The prefrontal cortex and the executive control of attention. Experimental brain research Experimentelle Hirnforschung 192 (3):489-497
- 163. Lee HS, Choo IH, Lee DY, Kim JW, Seo EH, Kim SG, Park SY, Shin JH, Kim KW, Woo JI Frontal Dysfunction Underlies Depression in Mild Cognitive Impairment: A FDG-PET Study. Psychiatry investigation 7 (3):208-214
- 164. Fu CH, Steiner H, Costafreda SG Predictive neural biomarkers of clinical response in depression: A meta-analysis of functional and structural neuroimaging studies of pharmacological and psychological therapies. Neurobiology of disease
- 165. Pizzagalli DA, Peccoralo LA, Davidson RJ, Cohen JD (2006) Resting anterior cingulate activity and abnormal responses to errors in subjects with elevated depressive symptoms: a 128-channel EEG study. Human brain mapping 27 (3):185-201
- 166. Fanselow MS (2000) Contextual fear, gestalt memories, and the hippocampus. Behavioural brain research 110 (1-2):73-81
- 167. Hwang JP, Lee TW, Tsai SJ, Chen TJ, Yang CH, Lirng JF, Tsai CF Cortical and subcortical abnormalities in late-onset depression with history of suicide attempts investigated with MRI and voxel-based morphometry. Journal of geriatric psychiatry and neurology 23 (3):171-184
- 168. Phan KL, Wager T, Taylor SF, Liberzon I (2002) Functional neuroanatomy of emotion: a meta-analysis of emotion activation studies in PET and fMRI. NeuroImage 16 (2):331-348
- 169. Harmer CJ, O'Sullivan U, Favaron E, Massey-Chase R, Ayres R, Reinecke A, Goodwin GM, Cowen PJ (2009) Effect of acute antidepressant administration on negative affective bias in depressed patients. The American journal of psychiatry 166 (10):1178-1184

170. Cabeza R, Mangels J, Nyberg L, Habib R, Houle S, McIntosh AR, Tulving E (1997) Brain regions differentially involved in remembering what and when: a PET study. Neuron 19 (4):863-870

Eidesstattliche Versicherung

"Ich, Malti Dieterich versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: "Untersuchung neuronaler Korrelate emotionaler Reaktionen auf audiovisuelle Stiuli bei Patienten mit unipolarer Depression . Eine f-MRT Studie" selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe "Uniform Requirements for Manuscripts (URM)" des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst."

Datum: 23.9.13 Unterschrift

Anteilserklärung an etwaigen erfolgten Publikationen

[Name des Doktoranden/der Doktorandin] hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1: [Autoren], [Titel], [Zeitschrift], [Erscheinungsjahr] Beitrag im Einzelnen (bitte kurz ausführen):

Publikation 2: [Autoren], [Titel], [Zeitschrift], [Erscheinungsjahr] Beitrag im Einzelnen (bitte kurz ausführen):

Publikation 3: [Autoren], [Titel], [Zeitschrift], [Erscheinungsjahr] Beitrag im Einzelnen (bitte kurz ausführen):

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers/der betreuenden Hochschullehrerin

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrech nicht veröffentlicht.	tlichen Gründen in der el	lektrischen Version meiner Arbeit

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Prof. Dr. Malek Bajbouj für die hervorragende Zusammenarbeit, das spannende Thema und die Möglichkeit, meine Promotion an seiner Klinik durchzuführen.

Mein großer Dank gilt meinen fantastischen Betreuerinnen Dr. Simone Grimm und Sabine Aust für die überaus engagierte, wissenschaftliche Betreuung und Begleitung in der Umsetzung dieser Arbeit.

Ich danke meinen Eltern von ganzem Herzen für ihren Glauben in mich und ihre grenzenlose Unterstützung in allen Lebenslagen. Ganz besonders bedanke ich mich dafür, dass sie mir die Verwirklichung dieser Promotion ermöglichten und mich unermüdlich bei meiner Arbeit mit Rat und Tat unterstützten.

Ebenso danke ich herzlichst meinen Geschwistern und meiner Oma, für ihr offenes Ohr und ihre aufmunternden und lieben Worte aus der Ferne.

Herzlich danken möchte ich meinem Freund Michael Müller, der mir mit viel Zuspruch, Motivation und Unterstützung bei der Fertigstellung der Arbeit jederzeit zur Seite stand. Allen Patienten danke ich herzlichst für die geduldige Teilnahme an der Studie