

Aus der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Campus Mitte
der Medizinischen Fakultät Charité - Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Visuelle Wahrnehmung binokular unterdrückter emotionaler Stimuli bei
Patienten mit unipolarer Depression

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Tobias Hilgenfeldt
aus Heidelberg

Datum der Promotion: 09.09.2016

In dieser Dissertation ist aus pragmatischen Gründen der einfacheren Lesbarkeit stets die männliche Sprachform verwendet worden, wofür ich Leserinnen um Verständnis bitte.

Des Weiteren sind Teile der Dissertation unter dem Titel „Access of emotional information to visual awareness in patients with major depressive disorder“ im Journal „Psychological Medicine“ publiziert worden.

Inhaltsverzeichnis

1. Abstract.....	7
2. Einleitung.....	10
2.1 Aktueller Forschungsstand.....	10
2.2 Depression.....	11
2.2.1 Klassifikation der Depression.....	12
2.2.2 Diagnosekriterien der Depression nach ICD-10.....	13
2.2.3 Epidemiologie und soziodemographische Faktoren.....	14
2.2.4 Therapeutische Optionen.....	16
2.2.5 Ätiologie und Pathogenese.....	17
2.3 Visuelle Wahrnehmung und Bewusstsein.....	22
2.3.1 Methoden zur Untersuchung der visuellen Wahrnehmung.....	23
2.3.2 Veränderungen in der visuellen Wahrnehmung bei Depression.....	25
2.4 Fragestellung der Dissertation.....	27
3. Methoden.....	31
3.1 Probanden.....	31
3.1.1 Rekrutierung der Patienten.....	31
3.1.2 Rekrutierung der Kontrollen	31
3.1.3 Charakteristika der Stichproben.....	32
3.1.4 Testverfahren zur Erfassung der Psychopathologie.....	33
3.2 Beschreibung der verwendeten diagnostischen Testverfahren.....	33
3.2.1 Testverfahren zur Erhebung soziodemographischer Daten.....	33
3.2.2 Testverfahren zur Beurteilung der Depression.....	35
3.2.3 Testverfahren zur Beurteilung des Angstniveaus.....	36
3.2.4 Testverfahren zur Beurteilung der Augendominanz.....	36
3.3 Ablauf der Testung.....	37
3.3.1 Aufklärung und psychopathologische Testung.....	38
3.3.2 Vorbereitung auf das Experiment.....	38
3.3.3 Messung der Augendominanz.....	39
3.3.4 Messung der Wahrnehmungsunterdrückungszeit mittels b-CFS.....	39
3.3.5 Ablauf des Experiments.....	40
3.4 Statistische Analyse der Soziodemographischen Daten.....	44

3.5 Statistische Analyse der Daten des Experiments.....	45
4. Ergebnisse.....	47
4.1 Merkmale der Patienten- und Kontrollgruppe.....	47
4.2 Erster Messzeitpunkt der Patienten- und Kontrollgruppe.....	49
4.3 Zweiter Messzeitpunkt der Patientengruppe.....	53
4.4 Korrelationsanalysen in der Patientengruppe.....	57
5. Diskussion.....	61
5.1 Daten von Patienten- und Kontrollgruppe.....	61
5.2 Daten der Patientengruppe zum 1. und 2. Messzeitpunkt.....	65
5.3 Ausblick auf praktische Anwendbarkeit.....	66
5.4 Optimierungsmöglichkeiten zukünftiger Studien.....	66
5.4.1 Optimierungsmöglichkeiten im Studiendesign.....	66
5.4.2 Optimierungsmöglichkeiten im methodischen Vorgehen.....	67
5.5 Zusammenfassung der Diskussion.....	68
6. Literaturverzeichnis.....	69
7. Eidesstattliche Versicherung	73
8. Lebenslauf.....	74
9. Publikationen.....	75
10. Danksagung.....	76
11. Anhang.....	77

Tabellenverzeichnis

Tabelle 2.1	Übersicht Antidepressiva.....	17
Tabelle 3.1	Ein- und Ausschlusskriterien für die Probanden.....	33
Tabelle 4.1	Merkmale der Patienten- und Kontrollgruppe zum Messzeitpunkt t1.....	47
Tabelle 4.2	Schweregrad der unipolaren Depression in der Patientengruppe zum Messzeitpunkt t1 & t2.....	48

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 2.1	Einteilung affektiver Störungen nach ICD-10 [verkürzt nach ¹³].....	13
Abbildung 2.2	Diagnostischer Algorithmus der depressiven Episode nach ICD-10 [modifiziert nach ⁷].....	14
Abbildung 3.1	Darstellung der Augendominanztestung.....	37
Abbildung 3.2	Darstellung der Funktionsweise eines Spiegelstereoskops.....	39
Abbildung 3.3	Ablauf des Experiments zur Untersuchung der Wahrnehmungsunterdrückungszeit.....	40
Abbildung 3.4	Mondrianrauschen.....	41
Abbildung 3.5	Kontraststufen in der CFS-Bedingung – Emotion „Freude“.....	42
Abbildung 3.6	Verwendete Gesichter von Ekman – Emotion „Trauer“.....	42
Abbildung 3.7	Verwendete Gesichter von Ekman – Emotion „Neutral“.....	43
Abbildung 3.8	Verwendete Gesichter von Ekman – Emotion „Angst“.....	43
Abbildung 3.9	Verwendete Gesichter von Ekman – Emotion „Freude“.....	43

Diagrammverzeichnis

Diagramm 4.21	Gesamtunterdrückungszeiten.....	49
Diagramm 4.22	Gesamtreaktionszeiten.....	50
Diagramm 4.23	Unterdrückungszeit für neutrale Gesichtsausdrücke.....	51

Diagramm 4.24	Relative Unterdrückungszeiten der Emotionen zum Messzeitpunkt t1.....	52
Diagramm 4.31	Gesamtunterdrückungszeiten für die Patientengruppe zum Messzeitpunkt t1 und t2.....	54
Diagramm 4.32	Gesamtreaktionszeiten für die Patientengruppe zum Messzeitpunkt t1 und t2.....	55
Diagramm 4.33	Vergleichsdiagramm Messzeitpunkt t1 und t2 von Patienten.....	56
Diagramm 4.34	Vergleichsdiagramm Kontrollen zu t1 und Patienten zu t2.....	57
Diagramm 4.41a	Korrelation von Unterdrückungszeit trauriger Gesichtsausdrücke und BDI-Score zum Messzeitpunkt t1.....	58
Diagramm 4.41b	Korrelation von Unterdrückungszeit trauriger Gesichtsausdrücke und BDI-Veränderung zum Messzeitpunkt t1.....	59
Diagramm 4.42a	Korrelation von Unterdrückungszeit trauriger Gesichtsausdrücke und HAMD-Score zum Messzeitpunkt t1.....	60
Diagramm 4.42b	Korrelation von Unterdrückungszeit trauriger Gesichtsausdrücke und HAMD-Veränderung zum Messzeitpunkt t1.....	60

1. Abstract

Visuelle Wahrnehmung binokular unterdrückter emotionaler Stimuli bei Patienten mit unipolarer Depression

Hintergrund. Die Depression ist mit einer Lebenszeitprävalenz von etwa 15-17% eine der häufigsten psychischen Erkrankungen¹⁷ und gesundheitspolitisch sowie ökonomisch von enormer Bedeutung. Nach der kognitiven Theorie von A.T. Beck ist die zentrale Problematik bei Depression eine Wahrnehmungs- und Interpretationseinseitigkeit der betroffenen Personen. Trotz verschiedener Anhaltspunkte, dass die Wahrnehmung emotionaler Stimuli bei Patienten mit unipolarer Depression aufgrund von kognitiver Verzerrung verändert ist, bleibt die Frage, ob eine verzernte sensorische Verarbeitung kognitive Prozesse beeinflusst. Die vorliegende Dissertation untersucht die Frage, ob die Wahrnehmung von Patienten mit unipolarer Depression durch eine veränderte Verarbeitung emotionaler Stimuli beeinflusst ist, und zwar unabhängig von kognitiven Prozessen.

Methodik. Zwanzig Patienten mit unipolarer Depression und zwanzig gesunde Kontrollprobanden wurden mit einer Variante des binokularen Wettstreits, dem „*breaking Continuous Flash Suppression*“ (b-CFS), untersucht. Den durch eine Spiegelvorrichtung blickenden Probanden wurden gleichzeitig unterschiedliche Stimuli gezeigt. Während dem einen Auge ein emotionaler Gesichtsstimulus (neutral, ängstlich, fröhlich, traurig) präsentiert wurde, wurde dem anderen Auge ein hoch-contrastiertes, mehrfarbiges und animiert-gepixeltes Quadrat gezeigt, was zu einer initialen Unterdrückung der bewussten Wahrnehmung des Gesichtsstimulus führte. Die Lokalisation des Gesichtsstimulus wurde von den Probanden, sobald er sichtbar wurde, per Tastendruck angegeben und der Zeitraum zwischen Präsentation und Tastendruck wurde als Maß für die Unterdrückungszeit genutzt. Die Reaktionszeiten jeder emotionalen Gesichtskategorie wurden in einer Kontrollbedingung ermittelt und von der Unterdrückungszeit jeder Kategorie subtrahiert. Anschliessend wurde eine relative Unterdrückungszeit für die verschiedenen emotionalen Gesichtsausdrücke (ängstlich, fröhlich, traurig) in Relation zu neutralen Gesichtsausdrücken ermittelt und als Kennzahl für die nicht-bewusste Emotionsverarbeitung genutzt.

Ergebnisse. (1) Es besteht ein signifikanter Unterschied in der relativen Unterdrückungszeit emotionaler Gesichtsstimuli zwischen unipolar depressiven Patienten und gesunden Kontrollprobanden. (2) Dieser Unterschied war hauptsächlich auf eine relativ kürzere Unterdrückungszeit stimmungskongruenter trauriger Gesichtsstimuli und zudem auf eine längere Unterdrückungszeit stimmungsinkongruenter fröhlicher Gesichtsstimuli in der Patientengruppe zurückzuführen. (3) Kürzere relative Unterdrückungszeiten für traurige Gesichtsausdrücke in der Patientengruppe korrelierten mit kleineren selbstberichteten Veränderungen der Symptomschwere der Depression nach vier Wochen und könnten auf ein schlechteres Ansprechen auf Therapie hinweisen.

Schlussfolgerung. Die vorliegenden Ergebnisse unterstützen die Theorie, dass bei depressiven Patienten eine automatische, nicht-bewusste und unabhängig von Kognitionen ablaufende Verarbeitungsbevorzugung stimmungskongruenter Informationen vorliegt, welche die bewusste Wahrnehmung verzerrt. Eine solche Verarbeitungsbevorzugung für stimmungskongruente Informationen verstärkt möglicherweise die depressive Stimmung und trägt zur negativen kognitiven Verzerrung der Wahrnehmung depressiver Patienten bei.

Englisch:

Visual Awareness of binocular suppressed emotional stimuli in patients with major depressive disorder.

Background. With a lifetime prevalence of 15-17% depression is one of the commonest psychological diseases¹⁷ and of enormous healthpolitical and economic importance. According to the cognitive theory of A.T. Beck the main problem of depression is a perception and interpretation bias of the affected persons. Despite indications, that the altered perception of emotional stimuli of patients with depression is due to a cognitive bias it's questionable if the biased sensoric processing influences bottom-up cognitive processing. This dissertation examined the question, whether perception of patients with major depressive disorder is associated with a biased processing of emotional stimuli regardless of cognitive processing.

Method. Twenty patients with major depressive disorder and twenty healthy control participants were examined with a variant of the binocular rivalry the so-called breaking

continuous flash suppression (b-CFS). While a neutral, fearful, happy or sad emotional face was presented to one eye, high-contrast dynamic patterns were presented to the other eye, resulting in initial suppression of the face from awareness. Participants indicated the location of the face with a key press as soon it became visible and the period between presentation and key press was used as a measure of suppression time. Reaction times to each emotional face category were determined in a control condition and subtracted from the suppression times for each category. Subsequently, relative suppression times for fearful, happy and sad faces, respectively, were determined in relation to neutral faces and used as an index of unconscious emotion processing.

Results. (1) There is a significant difference in the emotional relative suppression times between patients with major depressive disorder and healthy control participants. (2) This difference was due to relatively shorter suppression of sad faces and, to a lesser degree, to longer suppression of happy faces in the patient group. (3) Shorter relative suppression times for sad expressions in the patient group were related to smaller changes in self-reported severity of depression after 4 weeks and may thus indicate poorer response to treatment.

Conclusions. Our finding of preferential access to awareness for mood-congruent stimuli supports the notion that depressive perception may be related to altered sensory information processing even at automatic processing stages. Such perceptual biases towards mood-incongruent information may reinforce depressed mood and contribute to negative cognitive biases.

2. Einleitung

„Wissen beginnt mit der Erkenntnis der Täuschungen durch die Wahrnehmungen, mit der Zerstörung von Täuschungen, mit der "Ent-täuschung".“

Erich Fromm (Werk: Haben oder Sein)

„ Man sieht nur mit dem Herzen gut. Das Wesentliche ist für die Augen unsichtbar.“

Antoine de Saint-Exupéry (Werk: Der Kleine Prinz)

2.1 Aktueller Forschungsstand

Die visuelle Wahrnehmung des Menschen ist ein komplexer Vorgang, bei dem viele neuronale Prozesse nicht-bewusst und automatisch ablaufen. Vor dem Erkennen und Bewusstwerden eines visuellen Stimulus kommt es unter anderem zu einem Abgleich des Stimulus mit emotionalen Vorerfahrungen und erlerntem Wissen. Bei Patienten mit unipolarer Depression ist die Wahrnehmung in Bezug auf sich selbst, die Umwelt und die Zukunft verändert¹. Eine negative Verzerrung wirkt sich auf beinahe alle kognitiven Prozesse aus, auch auf die Wahrnehmung². Unter anderem zeigt sich eine stimmungskongruente Interpretation³ und eine abgeschwächte Genauigkeit beim Erkennen emotionaler visueller Stimuli⁴. Zudem weisen Patienten mit depressiven Störungen eine Verlagerung der Aufmerksamkeit und der Erinnerung hin zu negativen Stimuli (traurig) und weg von positiven Stimuli³, eine abgeschwächte Genauigkeit beim Erkennen von Gesichtsausdrücken⁵ und eine vorurteilsbehaftete Beurteilung von Gesichtsausdrücken auf⁶. Diese depressive Wahrnehmung wird oftmals mit Veränderungen in kognitiven Prozessen erklärt. Demzufolge verarbeiten depressive Patienten situative Umweltreize mit realitätsfremden, verzerrten und negativen Kognitionen, die mit erlernter Hilflosigkeit und Verhaltensdefiziten gepaart sind⁷. Außerdem kommt es nach wiederholter Aktivierung der negativen Kognitionsschemata zur Organisation in einen depressiven Modus, der affektive, Verhaltens- und Motivationsschemata einschließt⁸.

Es ist bekannt, dass Depressionen zu den häufigsten psychischen Erkrankungen gehören und von enormer gesundheitspolitischer und volkswirtschaftlicher Bedeutung sind⁹. Deshalb ist es notwendig, die Wahrnehmungsprozesse von Patienten mit

unipolarer Depression zu erforschen um die psychopathologischen Veränderungen zu verstehen, um Therapien verbessern und weiterentwickeln zu können.

Im Fokus dieser Dissertation steht die Frage, ob die visuelle Wahrnehmung von verschiedenen emotionalen Gesichtsausdrücken (traurig, ängstlich, fröhlich, neutral) bei Menschen mit unipolarer Depression - unabhängig von kognitiven Prozessen - verändert ist. Mit der etablierten und gut untersuchten Methode „*breaking Continuous Flash Suppression*“ (b-CFS) untersuchten wir, ob bei Patienten mit unipolarer Depression eine automatische, nicht-kognitive, Verarbeitungsverlagerung hin zu stimmungskongruenten Stimuli (traurige und ängstliche Gesichter) und weg von stimmungsinkongruenten Stimuli (fröhliche Gesichter) vorliegt. Zudem soll geklärt werden, ob eine mögliche Veränderung der Wahrnehmung hin zu stimmungskongruenten Stimuli bei Patienten mit unipolarer Depression durch eine Behandlung reversibel ist.

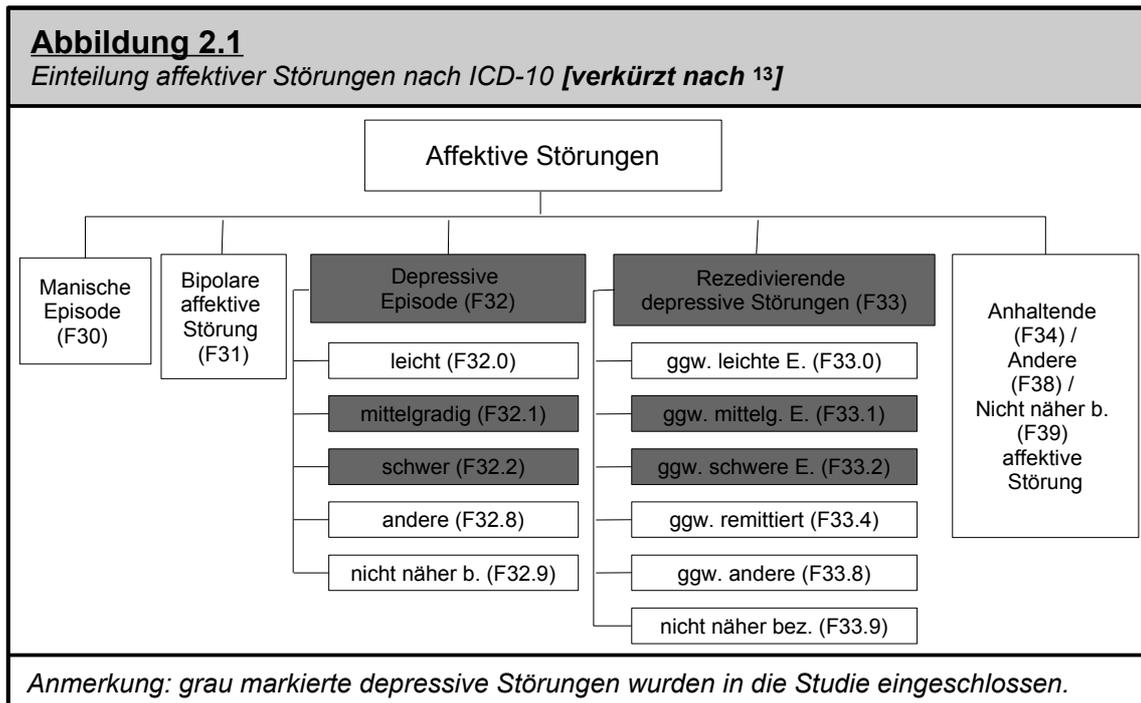
2.2 Depression

Die Depression gehört zur Gruppe der affektiven Störungen. Sie ist unter anderem durch eine depressive Stimmung, Freud- und Interessenverlust und Antriebsminderung über mindestens zwei Wochen gekennzeichnet und kann mit verschiedensten körperlichen Symptomen assoziiert sein¹⁰. Eine häufige Komplikation der Depression ist der Suizid, weshalb die Mortalität bei depressiven Patienten im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung deutlich erhöht ist. Die berechnete Lebenszeitprävalenz für Suizide bei allen jemals wegen einer affektiven Störung mit Suizidalität stationär behandelten Patienten liegt bei 8,6%¹¹. Zudem werden zwei Drittel der Suizide von depressiven Patienten begangen¹². Somit ist die Depression einer der wichtigsten Risikofaktoren für Suizid. Des Weiteren beeinflusst die Depression wie kaum eine andere Erkrankung das Wohlbefinden und das Selbstwertgefühl des Betroffenen und ist mit einem hohen Leidensdruck verbunden¹³. Laut einer WHO-Studie nahmen unipolare depressive Störungen 1990 weltweit Platz vier der Liste der Erkrankungen mit höchster Lebensbeeinträchtigung und Mortalität ein⁷. Die Tendenz ist steigend und es wird angenommen, dass bis 2020 die Depression nach den koronaren Herzerkrankungen an zweiter Stelle dieser Liste stehen wird¹⁴. Die gesamten Behandlungskosten für

Depressionen lagen laut statistischem Bundesamt für das Jahr 2006 bei etwa 4,6 Milliarden Euro und die mittleren jährlichen Behandlungskosten pro Patient (Bezugsjahr 2001) bei ca. 2500 Euro¹⁵. Deshalb ist die Depression von enormer medizinischer, aber auch gesundheitspolitischer und volkswirtschaftlicher Bedeutung, die in etwa mit Herz- und Kreislauferkrankungen vergleichbar ist. Die Einführung der symptomatisch-deskriptiven, operationalisierten Diagnose- und Klassifikationssysteme ICD-10 (International statistical classification of diseases and related health problems 10th Revision; WHO, 1992) und DSM-IV (Diagnostic and Statistic Manual of Mental Disorders; American Psychiatric Association, 1994) löste das zuvor bestehende, ätiopathogenetisch orientierte triadische Einteilungssystem ab und prägte den Begriff der „depressiven Episode“¹⁶. Obwohl sich diese Klassifikationssysteme auf klinische Symptome des Patienten bezieht und dadurch die Diagnose psychischer Erkrankungen vereinfacht, bleibt gelegentlich eine genaue Einordnung der Beschwerden selbst für erfahrene Psychiater und Psychotherapeuten schwierig, auch weil sie vom Patienten oftmals unterschiedlich geschildert werden.

2.2.1 Klassifikation der Depression

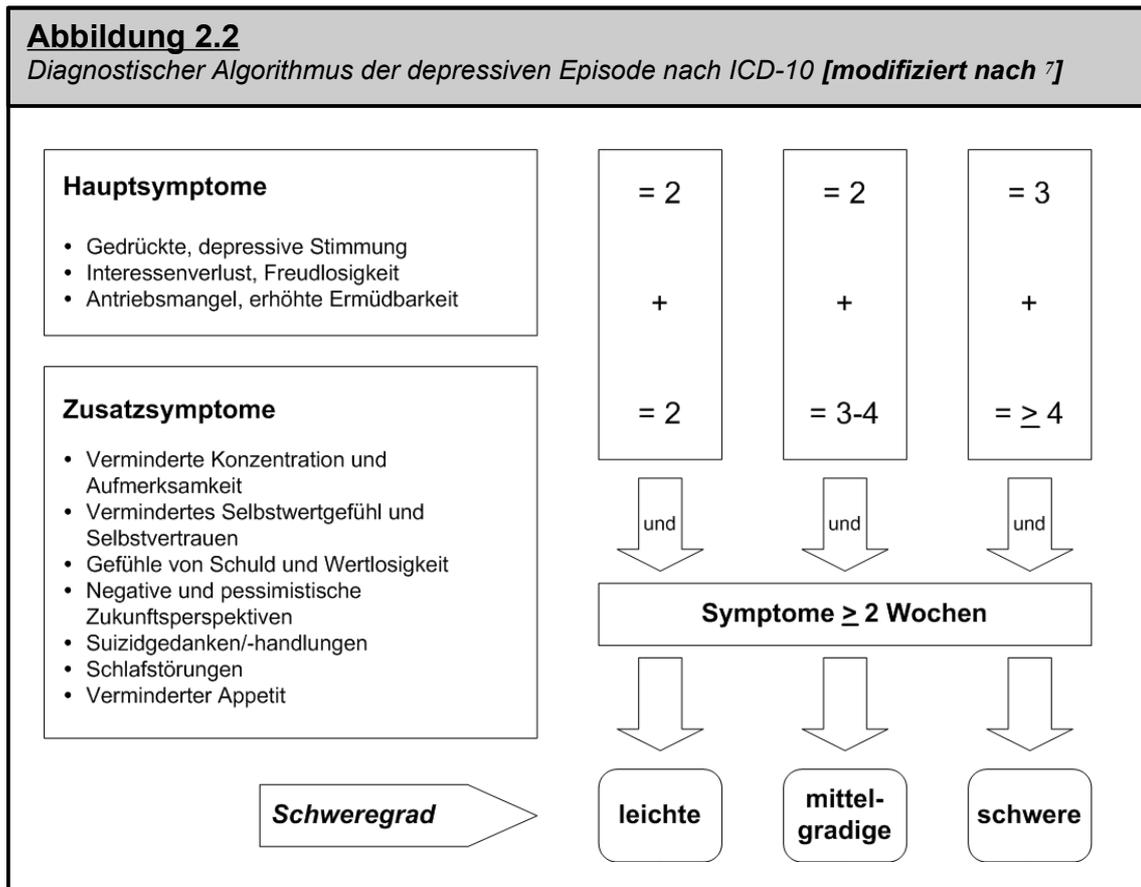
Zur Diagnostik affektiver Störungen, unter die depressive Erkrankungen subsumiert werden, ist in dieser Dissertation das ICD-10-System verwendet worden. Die depressive Episode wird innerhalb der ICD-10-Klassifikation anhand der bestehenden Haupt- und Nebensymptome in verschiedene Schweregrade - leicht (F32.0), mittelgradig (F32.1) und schwer (F32.2) - eingeteilt. Zudem spricht man von einem unipolaren Verlauf, wenn keine manischen Episoden mit euphorisch-gehobener oder dysphorisch-gereizter Stimmungslage in der Vergangenheit aufgetreten sind. Ab zwei und mehr depressiven Episoden, ohne manische Episoden in der Vergangenheit, spricht man von einer rezidivierenden depressiven Störung. Eine vereinfachte Einteilung affektiver Störungen zeigt Abbildung 2.1.



In diese Dissertation wurden ausschliesslich Patienten eingeschlossen, die gemäss ICD-10 unter einer unipolaren mittelgradigen bis schweren depressiven Episode (F32.1 / F32.2) bzw. unter einer rezidivierenden depressiven Störung, gegenwärtig mittelgradige bis schwere depressive Episode (F33.1 / F33.2), litten. In den Ausführungen werden sie nachfolgend vereinfacht als „depressive Patienten“ bezeichnet.

2.2.2 Diagnosekriterien der Depression nach ICD-10

Um nach ICD-10 die Diagnose einer Depression stellen zu können, müssen mindestens zwei Haupt- und zwei Nebensymptome über einen Zeitraum von mindestens 2 Wochen bestehen. In der folgenden Abbildung 2.2 werden die Diagnosekriterien ausführlich dargestellt.



Zur Diagnosestellung ist es neben der Anzahl bestehender depressiver Symptome erforderlich, diese auch hinsichtlich ihrer Ausprägung und des zeitlichen Auftretens genau und zuverlässig zu erkennen und zu bewerten.

Eine Unterstützung zur schnellen und sicheren Erfassung einer unipolaren Depression bieten die international anerkannten Instrumente Beck-Depressions-Inventar (BDI; Hautzinger, Bailer & Worall, 1994) und die *Hamilton Depression Rating Scale* (HAMD; Hamilton, 1960, 1967). Beide Instrumente wurden zur Diagnose und Erfassung des Schweregrads der unipolaren Depression in dieser Dissertation verwendet und werden im Methodenteil ausführlich beschrieben.

2.2.3 Epidemiologie und soziodemographische Faktoren

Aufgrund der unterschiedlichen Subtypen depressiver Erkrankungen ist eine exakte Häufigkeitsangabe oft schwierig und nur annähernd aus den bisherigen Studien abzuleiten. Allerdings kann aus einer Vielzahl epidemiologischer Forschungen als

gesichert gelten, dass depressive Erkrankungen weltweit zu den häufigsten Erkrankungen gehören. Sowohl national als auch international liegt die Lebenszeitprävalenz und damit das Risiko, im Laufe des Lebens an einer Depression (alle Formen) zu erkranken, bei 15-17%¹⁷. Die Punktprävalenz ist mit ca. 5,6% der Bevölkerung im Alter von 18-65 Jahren angegeben, was bedeutet, dass gegenwärtig etwa 3,1 Millionen Menschen in Deutschland an einer therapiebedürftigen unipolaren Depression leiden⁹. Betrachtet man die Zwölfmonatsprävalenz ergibt sich eine Häufigkeit von 10,7%, wobei die depressive Episode (als Einzelepisoden oder im Rahmen von rezidivierenden Störungen) mit 8,3% der häufigste Subtyp unipolarer Depressionen ist⁹. Zudem ist bekannt, dass es einen deutlichen Geschlechtsunterschied in der Häufigkeit depressiver Erkrankungen gibt. Frauen weisen anhand von mehreren Studien mit einer Lebenszeitprävalenz von 25% ein doppelt so hohes Erkrankungsrisiko auf, wie Männer (12,3%)⁹. Die Depression kann in jedem Lebensalter auftreten. Das Erstmanifestationsalter für die Depression wird in der Fachliteratur meist zwischen dem 35. und 45. Lebensjahr angegeben und liegt in Deutschland bei 29,7 Lebensjahren (+/- 1,18)¹⁸. Obwohl eine Tendenz zu erkennen ist, dass depressive Störungen immer häufiger in frühen Lebensjahren auftreten, sind sie auch im höheren Lebensalter die häufigste psychische Störung und weisen eine hohe Komorbidität mit körperlichen Erkrankungen und Funktionseinschränkungen auf¹⁹. Als protektiver Faktor gilt das Vorhandensein einer vertrauten Bezugsperson. Hingegen erkranken getrennte, geschiedene oder verwitwete Personen häufiger. Sie zeigen mit einer Zwölfmonatsprävalenz von 22,6% ein mehr als doppelt so hohes Risiko, an einer Depression zu erkranken, als Verheiratete (9,8%)⁹. Auch sozioökonomische Faktoren schützen vor dem Auftreten einer Depression. Ein hohes Bildungsniveau und eine sichere Berufsanstellung gehen mit einer niedrigeren Depressionsrate einher²⁰. Dementsprechend zeigt sich für sozial schwache Schichten eine Zwölfmonatsprävalenz von 16,4%, die im Vergleich zu sozial besser gestellte Schichten mit nur 8,8% beinahe doppelt so hoch ist⁹. In unserer Studie erfolgte deshalb ein Abgleich von Alter, Geschlecht, Bildung und den wichtigsten sozioökonomischen Variablen von Patienten- und Kontrollstichprobe.

2.2.4 Therapeutische Optionen

Die therapeutischen Optionen der unipolaren Depression haben sich in den letzten Jahrzehnten deutlich verbessert. Das Behandlungskonzept ist von zahlreichen Faktoren, insbesondere der exakten Diagnose und des Schweregrads der Depression, abhängig. Bei Diagnose einer mittelgradigen bis schweren depressiven Episode wird in der Regel eine multimodale Therapie durchgeführt, die aus einer kombinierten psychotherapeutischen und medikamentösen Behandlung besteht. Dabei wird das medikamentöse Behandlungskonzept in Akut-, Erhaltungs- und Langzeittherapie gegliedert. In der Akuttherapie sollte eine möglichst vollständige Remission der depressiven Episode erreicht und die mit der Depression verbundene Mortalität gesenkt werden. Um die hohe Rückfallgefahr depressiver Episoden zu reduzieren, erfolgt anschließend die Erhaltungstherapie, was bedeutet, dass die medikamentöse Behandlung zwischen sechs bis zwölf Monaten weitergeführt wird. Eine Langzeittherapie ist bei Patienten mit deutlichen Funktionseinschränkungen während der akuten depressiven Episode, oder bei mehr als zwei depressiven Episoden in der Vorgeschichte, sinnvoll. Des Weiteren ist bei wiederkehrenden depressiven Episoden an eine medikamentöse Rezidivprophylaxe zu denken. Neben Antidepressiva werden zur Behandlung von Depressionen auch weitere Medikamente eingesetzt. Es kann die Gabe von Neuroleptika, die insbesondere zur Behandlung von Schlafstörungen und Unruhezuständen eingesetzt werden, wie auch die Gabe von Benzodiazepinen bei akuter Suizidalität, sinnvoll sein. Da diese Medikamente für die Dissertation nicht relevant waren, soll der Fokus auf den Antidepressiva liegen. Des Weiteren ist zusätzlich zur medikamentösen Therapie die Einbindung der Angehörigen, die Psychoedukation, sowie eine psychotherapeutische Behandlung notwendig. Die Einteilung der Antidepressiva erfolgt nach der Strukturchemie und ihrer neurochemischen Wirkungsweise. Einen Überblick über die für die Studie relevanten und wichtigsten Antidepressiva gibt folgende Tabelle 2.1.

Tabelle 2.1*Übersicht Antidepressiva*

Gruppe	Freiname	Handelsname
Selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer	Citalopram	Cipramil®
	Escitalopram	Cipralext®
	Fluoxetin	Fluctin®
	Sertralin	Zoloft®
Selektiver Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer	Duloxetin	Cymbalta®
	Venlafaxin	Trevilor®
Selektiver Noradrenalin-Dopamin-Wiederaufnahmehemmer	Bupropion	Elontril®
Atypische Antidepressiva	Mirtazapin	Remergil® u.a.
MAO-Hemmer	Moclobemid	Aurorix®
	Tranlycypromin	Jatrosom®
Tricyclische Antidepressiva	Amitriptylin	Saroten® u.a.
	Doxepin	Aponal® u.a.
	Nortriptylin	Nortrilen® u.a.
	Trimipramin	Stangyl® u.a.

2.2.5 Ätiologie und Pathogenese

Die Ätiopathogenese der Depression ist seit mehreren Jahrzehnten Gegenstand intensiver Forschung. Es konnten inzwischen eine genetische Prädisposition nahezu eindeutig nachgewiesen und neurobiologische Modelle zur Entstehung und Aufrechterhaltung der Depression beschrieben werden. Trotzdem bleibt das Wissen über die Ursachen der Depression lückenhaft und bedarf weiterer Untersuchung. Zum jetzigen Zeitpunkt geht man davon aus, dass die Entstehung der Depression auf verschiedene miteinander in Wechselwirkung stehende Faktoren zurückzuführen und ein multifaktorielles Erklärungskonzept anzunehmen ist. Das Vulnerabilität-Stress-Modell beschreibt eine genetische Vulnerabilität, die in Interaktion mit neurobiologischen und

auch psychosozialen Faktoren das Erkranken an einer affektiven Störung bewirkt. In dieser Dissertation wurde die nicht-bewusste Wahrnehmung emotionaler Stimuli (traurige, ängstliche, fröhliche, neutrale Gesichtsausdrücke) bei Patienten mit unipolarer Depression untersucht. Nach der Beschreibung genetischer und neurobiologischer Faktoren wird deshalb bei den psychologischen Faktoren die Theorie der kognitiven Triade depressiver Patienten genauer erläutert. Diese Theorie wurde von A.T. Beck entwickelt und besagt, dass bei Patienten mit Depression eine negative Wahrnehmung der eigenen Person, der Umwelt und der eigenen Zukunft vorliegt. Daran anschließend werden weitere aktuelle Ergebnisse der Forschung zur veränderten Wahrnehmung von depressiven Patienten und die Innovation unserer Untersuchungen erläutert, um darauf aufbauend unsere Hypothesen darzulegen. Zuvor erfolgt eine kurze Zusammenfassung der wichtigsten genetischen Faktoren und neurobiologischen Hypothesen, um die Mehrdimensionalität der Ursachen depressiver Erkrankungen sowie die Zusammenhänge der einzelnen Faktoren zu verdeutlichen.

Genetische Faktoren

Eine Vielzahl von Studien belegen eine genetische Prädisposition für affektive Störung²¹. Man geht von einer Alteration verschiedener Gene und nicht von einem einzigen Gen als Ursache für affektive Erkrankungen aus²². Eine familiäre Häufung depressiver Erkrankungen ist anhand von epidemiologischen Studien statistisch abgesichert. Im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung ist das Risiko, an einer unipolaren Depression zu erkranken, bei Angehörigen ersten Grades etwa um 50% erhöht⁷. Zwillingsstudien ergaben eine Konkordanzrate für unipolare Depression bei eineiigen Zwillingen von 50% und bei zweieiigen Zwillingen von 15-20%²¹. Neben diesen epidemiologischen Ergebnissen konnte in einer wegweisenden prospektiven Longitudinalstudie von A. Caspi (2003) der Einfluss des 5-HTTLPR-Gens auf die Entwicklung einer Depression verdeutlicht und zudem eine Interaktion zwischen Genexpression und Umwelt, wie beispielsweise belastenden Lebensereignissen, aufgezeigt werden. Individuen mit einer oder zwei Kopien des kurzen Allels des 5-HTTLPR-Promoterpolymorphismus zeigten mehr depressive Symptome, diagnostizierbare Depressionen und Suizidalität in Bezug auf stressauslösende Lebensereignisse als Individuen, die homozygot für das lange Allel waren²³. Obwohl eine Metaanalyse von Risch 2009 keinen Zusammenhang

zwischen dem Serotonintransporter-genotyp, der Interaktion mit stressauslösenden Lebensereignissen und dem erhöhten Risiko für Depression ergab, ist er inzwischen mehrfach repliziert und durch andere Metaanalysen belegt^{24,25}.

Neurobiologische Faktoren

Seit über fünfzig Jahren werden neurobiologische Ursachen für Depression erforscht. Dabei konnten wichtige Erkenntnisse zum Einfluss neurobiologischer Systeme auf die Entstehung der Depression erlangt werden. Es wurden Hypothesen entwickelt, die von einem Mangel an Neurotransmittern, insbesondere der biogenen Amine Noradrenalin und Serotonin (5-Hydroxytryptamin (5-HT)), bei depressiven Patienten ausgehen. Als Beleg dienen die Wirkungsmechanismen moderner Antidepressiva, die - entweder durch Blockade der Wiederaufnahme von Noradrenalin und Serotonin, oder durch eine Hemmung des Abbaus dieser Neurotransmitter - zu einer Erhöhung der Aminkonzentration führen¹⁶.

Zudem ergaben Forschungen über die Wirkungsweise von Reserpin, das typischerweise Depressionen induziert, eine Verringerung biogener Amine im synaptischen Spalt²². Neben Noradrenalin und Serotonin ergaben weitere Studien, dass auch Funktionsstörungen des GABAergen, glutamatergen und dopaminergen Systems einen entscheidenden Einfluss auf die Entstehung der Depression nehmen¹⁶. Trotz dieser Hypothesen bleibt die Frage, warum die Wirkung der antidepressiven Therapie erst nach einer Latenzzeit von mindestens zwei Wochen eintritt, obwohl eine Erhöhung der Amine im synaptischen Spalt schon nach wenigen Sekunden bis Stunden nachweisbar ist. Eine mögliche Erklärung könnten tierexperimentelle Studien zur Wirkungsweise antidepressiver Medikamente auf Rezeptorebene bieten. Es konnte gezeigt werden, dass Antidepressiva nach der akuten Wirkung auf die Neurotransmission zu einer Herabregulierung der Empfindlichkeit von Rezeptoren, insbesondere der noradrenergen β -Rezeptoren führen, die der verzögerten klinischen Wirkung entspricht¹³. Allerdings werden diese Ergebnisse kontrovers diskutiert, da es auch Antidepressiva gibt, die keine wesentliche Herabregulierung bewirken. In den letzten Jahren fokussierte sich das Interesse aufgrund der Entdeckung genetischer Variabilität des 5-HTTLPR-Gens zunehmend auf Rezeptortypen des serotonergen Systems und deren Agonisten und Antagonisten²². Es wird vermutet, dass der verzögert einsetzende klinische Effekt der

neuen Klasse von SSRI ebenfalls auf eine Desensibilisierung terminaler 5-HT-Autorezeptoren und der damit verbundenen Enthemmung serotonerger Aktivität im synaptischen Spalt beruht²². Einen weiteren Fortschritt im Verständnis der neurobiologischen Ursachen für Depression wird gewiss auch die Erforschung des Einflusses der Signaltransduktionsmechanismen bringen. Einige Befunde weisen darauf hin, dass eine Beeinflussung der Neurotransmitterkonzentration über verschiedene Mechanismen der Signaltransduktion auf zellulärer Ebene zu einer veränderten Genexpression führt und zahlreiche adaptive Second-messenger-Kaskadenveränderungen bewirkt.

Psychologische Faktoren

Neben den genetischen und neurobiologischen Faktoren ergibt sich eine Vulnerabilität auch aus psychologischen Faktoren. Hierbei sind insbesondere kognitiv-lerntheoretische Störungen aber auch frühkindliche Traumata (z.B. Verlusterlebnisse) und kritische Lebensereignisse relevant. Kritische Lebensereignisse, wie z.B. Tod eines Nahestehenden, Scheidung sowie Trennung von einer wichtigen Person, Kündigung des Arbeitsplatzes oder soziale Isolation, können das Auftreten einer Depression mitbedingen²⁶. Eine Studie von Mitchell et al. (2003) hat ergeben, dass in über 75% der Fälle von depressiven Patienten mindestens ein belastendes Lebensereignis im letzten Jahr vor Krankheitsbeginn vorliegt²⁷. In Zusammenhang damit steht möglicherweise die Beobachtung, dass die Fähigkeit zur Stressbewältigung einen wichtigen Einfluss auf die Entstehung depressiver Störungen zu haben scheint. Nach dem Paradigma der erlernten Hilflosigkeit führen unkontrollierbare Stressoren zu Überforderung der zentralnervösen Stressanpassungsmöglichkeiten, was depressionsäquivalentes Verhalten zur Folge hat.

Ebenso konnten Separationsexperimente an jungen Primaten zeigen, dass eine frühe Trennung von der Mutter zu schwerem chronischen Stress führt²⁸. Dies ist deshalb von hoher Relevanz, da depressive Patienten in ihrer Kindheit etwa zwei- bis dreimal so häufig wie gesunde Kontrollpersonen Verlusterlebnisse angeben und davon auszugehen ist, dass sich dadurch eine gesteigerte emotionale Vulnerabilität entwickelt, die im späteren Leben eine Depression zur Folge hat²⁹. Zudem konnte gezeigt werden, dass die Kombination eines Verlusterlebnisses in der Kindheit mit einem Verlust im Erwachsenenalter bei einer signifikanten Anzahl von Menschen zu Depression führt⁸.

Auch der Wegfall von Belohnungen, die dem Wohlbefinden einer Person dienen, können depressive Verstimmungen zur Folge haben²⁶. Des Weiteren geht man davon aus, dass depressiven Erkrankungen kognitive Störungen zugrunde liegen²⁶. Nach der kognitiven Theorie von Beck, die aus systematischen klinischen Beobachtungen und experimentellen Untersuchungen (Beck, 1963, 1964, 1967) entwickelt wurde, ist das Zentralproblem depressiver Erkrankungen eine Wahrnehmungs- und Interpretationseinseitigkeit, die durch negative Wahrnehmung der eigenen Person, der Umwelt und der Zukunft, die sogenannte kognitive Triade, gekennzeichnet ist. Demzufolge verarbeiten depressive Patienten situative Auslöser mit realitätsfremden, verzerrten und negativen Kognitionen, die mit erlernter Hilflosigkeit und Verhaltensdefiziten sowie einem Mangel an positiv verstärkenden Aktivitäten gepaart sind⁷. Die negativ verzerrten kognitiven Schemata fungieren wie automatische Informationsverarbeiter und sind schnell, unfreiwillig und alternativlos⁸. Nach wiederholter Aktivierung werden die negativen Schemata in einen depressiven Modus organisiert, der Affektive-, Verhaltens- und Motivationsschemata einschließt⁸. In einer Übersichtsarbeit von Beck (2008) werden mögliche Zusammenhänge zwischen psychologischen Faktoren und genetischen sowie neurobiologischen Faktoren bei depressiven Patienten herausgearbeitet. Es deutet vieles darauf hin, dass der 5-HTTLPR-Polymorphismus mit einer veränderten biologischen Stressreaktion und erhöhter Sensitivität für negative Stimuli einhergeht und diese zu einer veränderten Wahrnehmung führt, welche die Anfälligkeit für Depression erhöht. Nach Beck deuten eine Vielzahl von Studien darauf hin, dass negative Wahrnehmung und negative Wahrnehmungsverarbeitung mit der Anwesenheit des kurzen 5-HTTLPR-Allel verbunden sein könnten⁸. Zudem konnte gezeigt werden, dass eine Hyperreaktivität der Amygdala in den Trägern des kurzen 5-HTTLPR-Allels mit erhöhter Sensitivität für negative Stimuli verbunden ist und zu einer negativen Verzerrung in der Verarbeitung oder Interpretation von emotionalen Stimuli führt⁸. Des Weiteren haben Gotlib und Kollegen (2008) herausgefunden, dass Träger der kurzen Form des Serotonintransportergens (5-HTTLPR) eine erhöhte und verlängerte Cortisolantwort zeigten³⁰. Diese Ergebnisse lassen sich zu einem Entwicklungsmodell der Depression zusammenfassen. Demnach führt ein 5-HTTLPR-Polymorphismus zu einer überhöhten Aktivität der Amygdala⁸. Diese erhöhte limbische Aktivität auf emotional signifikante Ereignisse löst die Entwicklung einer erhöhten Aufmerksamkeit für solche

Ereignisse aus, die sich in negativen Aufmerksamkeitsverzerrung und -abruf manifestiert⁸. Diese selektive Fokussierung auf negative Aspekte von Erfahrungen führt zu einer kognitiven Verzerrung - wie Übertreibung, Personalisierung und Generalisierung - und zu einer Ausbildung dysfunktionaler Verhaltensweisen, bezüglich persönlicher Eignung, Akzeptanz und Geltung⁸. Häufige Wiederholung von negativen Interpretationen prägen den Inhalt von kognitiven Schemata (wie z.B. nicht liebenswert, nicht ausreichend, wertlos)⁸. Die depressive Erkrankung ist somit durch eine negative Verzerrung der meisten kognitiven Prozesse wie Informationsverarbeitung und Interaktionsprozesse gekennzeichnet, die zur negativen Wahrnehmung der eigenen Person, der Umwelt und der Zukunft führt.

Im Folgenden werden Einblicke in die aktuelle Bewusstseinsforschung gewährt und die visuelle Wahrnehmung beleuchtet sowie die entsprechenden Studien zur veränderten visuellen Wahrnehmung depressiver Patienten beschrieben.

2.3 Visuelle Wahrnehmung und Bewusstsein

Die visuelle Wahrnehmung ist ein komplexer Prozess, der aus mehreren ineinandergreifenden Komponenten besteht. Am Anfang steht ein verfügbarer visueller Stimulus, der an den Sinnesrezeptoren der Retina transduziert wird. Das bedeutet, dass eine elektromagnetische Welle im sichtbaren Frequenzbereich (Photonen) in Aktionspotentiale umgewandelt wird. Anschließend erfolgt eine neuronale Verarbeitung, bei der unter anderem ein Abgleich des Stimulus mit Wissensinhalten und emotionalen Inhalten erfolgt. Diese nicht-bewussten Vorgänge können dann zur bewussten Wahrnehmung und dem Erkennen des Stimulus führen. In unserem Alltag begegnen uns oftmals eine Vielzahl von Objekten und Ereignissen, von denen manche eine hohe Relevanz für unsere Sicherheit und sogar für unser Überleben haben können. Deshalb ist es notwendig, potentiell gefährliche Objekte oder Situationen schnell zu erkennen und einzuordnen. Diese sensorischen Verarbeitungsprozesse laufen automatisch ab, um auf affektive Stimuli, die für das Individuum existentielle oder zumindest entscheidende Bedeutung haben, schneller antworten zu können. Die visuelle Wahrnehmung ist schon seit vielen Jahrzehnten Gegenstand wissenschaftlicher Forschung. Seitdem wurden viele Möglichkeiten zur Untersuchung der visuellen Wahrnehmung entwickelt. An dieser

Stelle werden die drei für diese Dissertation relevantesten Methoden dargestellt und im Anschluss die bekannten Veränderungen im Prozess der visuellen Wahrnehmung depressiver Patienten beschrieben.

2.3.1 Methoden zur Untersuchung der visuellen Wahrnehmung

Dot-Probe-Aufgabe

Die „*Dot-Probe-Aufgabe*“ ist ein Verfahren zur Untersuchung der Fokussierung der selektiven Aufmerksamkeit auf bestimmte Stimuli in der Umwelt. Die Methode kommt unter anderem zur Untersuchung der Wahrnehmung visueller emotionaler Stimuli zum Einsatz. Dabei werden dem Probanden simultan zwei in ihrer emotionalen Bedeutung variierende Wörter (z.B. Liebe und Hass), Gesichtsausdrücke (z.B. traurig und ängstlich) oder Bilder an unterschiedlichen Positionen auf einem Computer-Bildschirm (z.B. rechts gegenüber links) präsentiert, und danach erscheint an einer der beiden Stellen ein neutrales Objekt (*Dot-Probe*)³¹. Die Probanden werden angewiesen, sofort nach Erscheinen der *Dot-Probe* eine Antwort-Taste zu drücken. Dabei wird die Reaktionszeit gemessen, die in Abhängigkeit von der emotionalen Bedeutung des Stimulus für den Probanden, variiert³¹. Eine verkürzte Reaktionszeit wird als eine verstärkte automatische Verschiebung der Aufmerksamkeit durch den vorher an der Stelle der *Dot-Probe* gezeigten Reiz interpretiert. In mehreren Studien konnte auf diese Weise repliziert werden, dass die emotionale Bedeutung von Stimuli die Wahrnehmung beeinflusst.

Backward masking

Eine häufig verwendete Methode, um präsentierte visuelle Stimuli für den Betrachter nicht bewusst sichtbar werden zu lassen und damit automatische Informationsverarbeitung zu untersuchen, ist das sogenannte „*backward masking*“. Der bewusste Wahrnehmungsprozess wird dabei durch einen kurz nach dem Zielstimulus gezeigten Maskierungsstimulus unterbrochen. Mit angemessener Zeitsteuerung und räumlicher Anordnung von Ziel- und Maskierungsstimulus arbeitet die Methode bei einer Vielzahl von Stimuli sehr effektiv. Ein für gewöhnlich sichtbarer Zielstimulus kann durch den Maskierungsstimulus aus dem visuellen Bewusstsein „gelöscht“ werden³². Obwohl

diese Methode häufig eingesetzt wird, weist sie einige Begrenzungen auf. Unter anderem bedingt das *backward masking* eine kurze Zielstimuluspräsentation, auf den sofort und in naher räumlicher Nachbarschaft der Maskierungsstimulus folgen muss³². Obwohl dies für die Zuordnung der Formwahrnehmung nützlich ist, kann dadurch nur eine kurze Zeitspanne der Nichtsichtbarkeit in der visuellen Wahrnehmung erreicht werden³². Schließlich kann der Zielstimulus bei dieser Methode in manchen Fällen nicht identifizierbar und dennoch nachweisbar sein: Der Betrachter kann sich bewusst sein, dass ein Stimulus erscheint, ohne zu erkennen, was es war. Demzufolge wird die Unterscheidung zwischen Bewusstsein und Nicht-Bewusstsein unscharf³².

Binokularer Wettstreit und „*breaking Continuous Flash Suppression*“ (b-CFS)

In der vorliegenden Studie wurde die Methode „*breaking Continuous Flash Suppression*“ (b-CFS) zur Untersuchung der visuellen Wahrnehmung depressiver Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollen verwendet. Präsentiert man dem rechten und dem linken Auge eines Probanden gleichzeitig unterschiedliche Stimuli, kommt es zu einem Wahrnehmungswechsel zwischen den Stimuli, bedingt durch einen Wettstreit auf neuronaler Ebene. Dies wird als binokularer Wettstreit bezeichnet. Es wird angenommen, dass dieser Wettstreit aus einer auf mehreren Ebenen ablaufenden gegenseitigen Hemmung zwischen Neuronengruppen resultiert³³. Zudem konnte gezeigt werden, dass die Wahrnehmung wechselt, sobald das dominante Signal sich im Zeitverlauf anpasst und schließlich schwächer wird als das Signal des unterdrückten Stimulus³⁴. Diese Konkurrenz um das visuelle Bewusstsein lässt sich willentlich nicht wesentlich beeinflussen und ist deshalb zur Untersuchung des nicht-bewussten Wahrnehmungsprozesses gut geeignet.

Eine von Tsuchiya und Koch (2005) eingeführte Methode namens „*continuous flash suppression*“ (CFS), basiert wie der binokulare Wettstreit auf der dichoptischen Stimulation. Allerdings ist der Zeitraum der Unterdrückung der Wahrnehmung bei der CFS mindestens zehnmal länger als beim binokularen Wettstreit³⁵. Bei der CFS wird ein visueller Zielreiz (wie z.B. ein emotionales Gesicht) am Bewusstwerden gehindert, indem dem anderen Auge ein hochkontrastiertes, mehrfarbiges und animiert-gepixeltes Quadrat („Mondrianrauschen“) präsentiert wird. Die Unterdrückungszeit gilt als Maß für die nicht-bewussten Verarbeitungsprozesse von emotionalen Stimuli. Im Vergleich zum

binokularen Wettstreit kommt es bei der CFS zu einer stärkeren Unterdrückung des Zielreizes, weshalb diese Methode zur Untersuchung der nicht-bewussten Verarbeitungsprozesse besser geeignet ist. Allerdings können kürzere Unterdrückungszeiten für vertrautere Stimuli auch auf generell niedrigere Schwellenwerte für die bewusste Wahrnehmung zurückgeführt werden, welche unabhängig von CFS-spezifischen nicht-bewussten Verarbeitungsprozessen sind³⁶. Unter normalen Sichtbedingungen wird der Schwellenwert für die bewusste Wahrnehmung vorwiegend durch die Geschwindigkeit der visuellen Verarbeitung bestimmt³⁶. Um die Effekte der CFS-spezifischen nicht-bewussten Verarbeitung zu isolieren, ist es daher notwendig, solche nicht-spezifischen Schwellenwertunterschiede auszuschliessen³⁶. Jiang et. al. (2007) entwickelten deshalb eine nicht-konkurierende binokulare Kontrollbedingung, welche der CFS-Bedingung ähnelt und unspezifische Schwellenwertunterschiede unterscheiden lässt^{33,36}. In dieser Kontrollbedingung werden den Teilnehmern die gleichen Stimuli der CFS-Bedingung präsentiert, jedoch nicht durch binokulare Unterdrückung, sondern die Stimuli werden auf beiden CFS-Masken präsentiert³⁶. Anschliessend wird die in der CFS-Bedingung ermittelte Unterdrückungszeit für einen bestimmten Stimulus mit der Reaktionszeit der binokularen Kontrollbedingung verglichen, um daraus Rückschlüsse auf die CFS-spezifische nicht-bewusste Verarbeitung zu ziehen. Es konnte gezeigt werden, dass dieses b-CFS Paradigma eine hochsensitive Methode ist um Unterschiede zwischen Stimuli bezüglich Ihrer Wirkstärke – Zugang zum Bewusstsein zu erhalten – zu untersuchen³⁶. Wir nutzten deshalb b-CFS um Veränderungen nicht-bewusster Verarbeitungsprozesse von emotionalen Stimuli bei depressiven Patienten gegenüber gesunden Probanden zu unterscheiden.

2.3.2 Veränderungen in der visuellen Wahrnehmung bei Depression

Affektive Störungen sind mit einer veränderten visuellen Wahrnehmung verbunden. Die Anomalien in der Wahrnehmung betreffen unter anderem das Erkennen und die Interpretation von, die Reaktion auf, und das Gedächtnis für emotionale Stimuli³.

Beim Erkennen von emotionalen Stimuli zeigt sich bei Patienten mit unipolarer Depression eine Verlagerung der Aufmerksamkeit hin zu negativen emotionalen Stimuli (z.B. traurige Gesichter) und weg von positiven emotionalen Stimuli (z.B. fröhliche

Gesichter)³. Gotlib et al. (2003) konnten belegen, dass sich bei Patienten mit Depression die Reaktionszeit in einer klassischen *dot-Probe-Aufgabe* (siehe 2.2.1) verkürzt, wenn vor den „dots“ traurige Gesichter eingeblendet wurden, was auf eine unwillkürliche Aufmerksamkeitsverschiebung hin zu stimmungskongruenten Stimuli hindeutet³⁷. Dieser Effekt wurde ausschließlich bei Patienten mit unipolarer Depression gefunden, nicht aber bei gesunden Kontrollen oder Patienten mit generalisierter Angststörung bzw. mit sozialer Phobie⁴. Zudem gibt es Anhaltspunkte für eine vorurteilsbehaftete Beurteilung von Gesichtsausdrücken bei Patienten mit unipolarer Depression. Es konnte unter anderem nachgewiesen werden, dass depressive Patienten emotional neutrale Gesichtsausdrücke überzufällig häufig als traurig interpretieren⁶. Im Vergleich zu gesunden Kontrollen zeigen depressive Patienten zudem eine erhöhte neuronale Aktivität als Reaktion auf traurige Gesichter und eine verminderte neuronale Aktivität auf fröhliche Gesichter in emotionsassoziierten Gehirnarealen (z.B. Amygdala und ventrales Striatum)³. In einer Studie von Suslow (2010) erzeugten traurige Gesichter, die durch „*backward masking*“ unsichtbar gemacht wurden, bei depressiven Patienten eine stärkere Amygdala-Aktivierung, als unsichtbar gemachte glückliche Gesichter, während gegenteilige Antwortmuster bei gesunden Individuen beobachtet wurden³⁸. Interessanterweise verschwindet die erhöhte neuronale Aktivität auf traurige Gesichter nach einer achtwöchigen Therapie mit einem Serotoninwiederaufnahmehemmer (SSRI)³. Neben den Veränderungen im Erkennen und der Reaktion auf emotionale Stimuli, sind auch Veränderungen im Gedächtnisprozess bei unipolaren Depressionen charakteristisch und könnten auf die Wahrnehmung Einfluss nehmen. Depressive Patienten merken sich im Vergleich zu gesunden Kontrollen eine höhere Anzahl zuvor gezeigter depressionsbezogener Wörter (z.B. Elend, Betrübnis, Hoffnungslosigkeit) und eine geringere Anzahl neutraler Wörter (z.B. Reinigung, Türklingel, Teppich)^{39,40}. Es gibt zahlreiche Anhaltspunkte, dass die Wahrnehmung emotionaler Stimuli bei depressiven Patienten auch aufgrund von kognitiven Verzerrungen verändert ist. Die sensorische Verarbeitung wird im Sinne eines *top-down*-Einflusses durch depressive Interpretationen verzerrt. Diese *top-down*-Signale höhergelegener Gehirnregionen, die in die Aufmerksamkeitslenkung und kognitive Bewertung eingebunden sind, könnten für die negativ verzerrte Wahrnehmung depressiver Patienten verantwortlich sein. Allerdings bleibt die Frage, ob umgekehrt

auch eine verzerrte sensorische Verarbeitung *bottom-up* kognitive Prozesse beeinflussen kann. Eine Möglichkeit diese Frage zu beantworten, stellt die Untersuchung sensorischer Informationsverarbeitung in Situationen dar, bei denen die kognitive Bewertung von emotionalen Stimuli ausgeschaltet oder zumindest klein gehalten wird. Dies ist durch b-CFS möglich und wurde in dieser klinischen Studie zur visuellen Wahrnehmung von Patienten mit unipolarer Depression untersucht.

2.4 Fragestellung der Dissertation

Die Forschung zur visuellen Wahrnehmung bei Patienten mit unipolarer Depression hat ein zunehmend detailliertes Bild der Abweichungen in der Verarbeitung visueller Stimuli geliefert. Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass Patienten mit depressiven Störungen unter anderem eine Verlagerung der Aufmerksamkeit hin zu negativen Stimuli und weg von positiven Stimuli³, eine abgeschwächte Genauigkeit beim Erkennen von Gesichtsausdrücken⁵, eine vorurteilsbehaftete Beurteilung von Gesichtsausdrücken³, eine verminderte emotionale Reaktion als Antwort auf glückliche Gesichtsausdrücke⁴¹ und eine verstärkte Abspeicherung von zuvor gezeigten negativen Gesichtsausdrücken⁴² aufweisen. Diese depressive Wahrnehmung scheint nicht nur aus einer voreingenommenen kognitiven Bewertung, sondern auch aus einer Bevorzugung stimmungskongruenter Stimuli zu resultieren³. Die Erkenntnisse einiger Studien deuten darauf hin, dass die Veränderungen in der Verarbeitung von stimmungskongruenten Stimuli bei unipolarer Depression auf automatisch ablaufende, nicht-bewusste Verarbeitungsprozesse auf sensorischer Ebene zurückzuführen sind. Dafür sprechen die Ergebnisse der Studie von Gilboa-Schechtman (2004), die belegen, dass depressive Individuen darin beeinträchtigt sind, emotionale Aspekte von Gesichtsausdrücken zu ignorieren. Zudem zeigte sich bei Patienten mit unipolarer Depression eine stärkere Amygdala-Aktivierung auf durch *backward masking* unsichtbar gemachten traurigen im Gegensatz zu fröhlichen Gesichtern³⁸. Obwohl diese Ergebnisse eine beschleunigte Informationsverarbeitung für stimmungskongruente Stimuli auf neuronaler Ebene bei Abwesenheit von Bewusstsein und jeglichem kognitiven Einfluss zeigen, sind die Hinweise für die Bedeutung solcher neuronalen Antwortunterschiede für die Verhaltensebene immer noch unzureichend⁴³. Mit der von Tsuchiya und Koch

(2005) eingeführten vielversprechenden Methode CFS ist eine Untersuchung auf Verhaltensebene bei nicht-bewusster visueller Verarbeitung möglich³⁴. Durch die Weiterentwicklung der Methode zum b-CFS durch Jiang et al. (2007) und Nutzung einer Kontrollbedingung zum Ausschluss nicht-spezifischer Schwellenwertunterschiede in der Wahrnehmung der Probanden, kann davon ausgegangen werden, dass Unterschiede zwischen verschiedenen Stimuli in der Unterdrückungszeit auf eine unterschiedliche nicht-bewusste Stimulusverarbeitung hindeuten.

Das Ziel dieser Dissertation ist die visuelle Wahrnehmung von durch b-CFS unterdrückten, und somit nicht-bewussten emotionalen Gesichtsausdrücken (fröhlich, ängstlich, traurig und neutral), bei Patienten mit unipolarer Depression und bei gesunden Kontrollen zu analysieren und zu vergleichen. Im Mittelpunkt dieser Dissertation steht die Frage, ob depressive Wahrnehmung mit einer veränderten Verarbeitung emotionaler Stimuli, unabhängig von kognitiven Prozessen, zusammenhängt. Mit der neuen Methode b-CFS untersuchten wir, ob bei Patienten mit unipolarer Depression eine automatische, nicht-kognitive Verarbeitungsverlagerung hin zu stimmungskongruenten Stimuli (traurige und ängstliche Gesichter) und weg von stimmungsinkongruenten Stimuli (fröhliche Gesichter) vorliegt. Zudem soll geklärt werden, ob eine mögliche Veränderung der Wahrnehmung hin zu stimmungskongruenten Stimuli bei Patienten mit unipolarer Depression nach Behandlung reversibel ist. Des Weiteren soll Aufschluss über die Mechanismen gegeben werden, die dem binokularen Wettstreit zugrunde liegen. Es sollen auch die Faktoren untersucht werden, die möglicherweise das Durchbrechen der binokularen Unterdrückung bei unterschiedlichen Stimuli beeinflussen. Wir nehmen an, dass Unterdrückungszeitunterschiede durch die An- oder Abwesenheit einer Depression bedingt sein könnten, und somit emotionsspezifische Faktoren den binokularen Wettstreit beeinflussen.

Möglicherweise besteht zudem eine Korrelation zwischen dem Ausmaß der Wahrnehmungsveränderung, hin zu stimmungskongruenten Stimuli, und dem Schweregrad der Depression, oder bestimmten Symptomen. Zur Klärung dieser Fragen untersuchen wir die Zeit, bis ein durch b-CFS unterdrückter visueller emotionaler Gesichtsausdruck (fröhlich, ängstlich, traurig und neutral) gewahr wird (Wahrnehmungsunterdrückungszeit). Zudem wird in einer Kontrollbedingung die Reaktionszeit für die visuellen Stimuli gemessen, um Effektverzerrung durch eine allgemeine Verlangsamung kognitiver und

motorischer Prozesse im Rahmen der depressiven Symptomatik zu vermeiden und Schwellenwertunterschiede in der Wahrnehmung der Probanden auszuschliessen.

Folgende Hauptarbeitshypothese und Nullhypothese ist aus der Fragestellung abzuleiten:

1. H1: Patientengruppe (PG) weist zum Messzeitpunkt 1 (t1) eine schnellere relative Unterdrückungszeit binokular unterdrückter und damit nicht-bewusster trauriger Gesichtsausdrücke auf, als die Kontrollgruppe (KG).

H0: PG und KG weisen zum Messzeitpunkt 1 (t1) gleiche Effekte bei der relativen Unterdrückungszeit binokular unterdrückter trauriger Gesichtsausdrücke auf.

Folgende operationalisierte Nebenhypothesen sind aus der Fragestellung abzuleiten.

1. H1: Die Korrelation zwischen relativer Unterdrückungszeit nicht-bewusster trauriger Gesichtsausdrücke und dem Schweregrad der Depression ist für die PG signifikant von null verschieden.

H0: Die Korrelation zwischen relativer Unterdrückungszeit nicht-bewusster trauriger Gesichtsausdrücke und dem Schweregrad der Depression ist für die PG gleich null.

2. H1: Die Korrelation zwischen relativer Unterdrückungszeit und Veränderung des Schweregrads depressiver Symptome nach vier Wochen evidenzbasierter multimodaler Therapie ist für die PG signifikant von null verschieden.

H0: Die Korrelation zwischen relativer Unterdrückungszeit und Veränderung des Schweregrads depressiver Symptome nach vier Wochen evidenzbasierter multimodaler Therapie ist für die PG gleich null.

3. H1: Die PG weist nach vier Wochen evidenzbasierter multimodaler Therapie zum Messzeitpunkt 2 (t2) eine der KG entsprechende relative Unterdrückungszeit binokular unterdrückter trauriger Gesichtsausdrücke auf.

H0: Die PG weist nach vier Wochen evidenzbasierter multimodaler Therapie zu t2 keine der KG entsprechende Unterdrückungszeit binokular unterdrückter trauriger Gesichtsausdrücke auf.

4. H1: Die PG weist zum Messzeitpunkt 1 (t1) eine schnellere Unterdrückungszeit nicht-bewusster emotionaler Gesichtsausdrücke auf, als für neutrale Gesichtsausdrücke.

H0: Die PG weist zum Messzeitpunkt 1 (t1) gleiche Effekte bei der Unterdrückungszeit nicht-bewusster emotionaler und neutraler Gesichtsausdrücke auf.

3. Methoden

3.1 Probanden

3.1.1 Rekrutierung der Patienten

Die Patienten wurden während eines stationären oder teilstationären Aufenthalts in der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Charité - Universitätsmedizin Berlin Campus Mitte rekrutiert. Von erfahrenen Stations- und Oberärzten wurde anhand des international gebräuchlichen Klassifikationssystems ICD-10 die Diagnose einer mittelgradigen bis schweren unipolaren Depression gestellt. Es wurden Patienten von den Stationen S152, S153 und S154 in die klinische Studie eingeschlossen. Im Rahmen eines Vorgesprächs wurde den Patienten der Ablauf der Studie erklärt, Informationsmaterialien zur Studie ausgehändigt, und eine Studienteilnahme angeboten. Bei mündlicher Zusage zur Studienteilnahme erfolgte die Untersuchung des Patienten im Hinblick auf die Ein- und Ausschlusskriterien (siehe Tabelle 3.1).

3.1.2 Rekrutierung der Kontrollen

Die Rekrutierung der gesunden Kontrollen erfolgte über die Studenten Email-Verteiler der Charité Universitätsmedizin Berlin, über die Kontrolllisten der MRT-Studien an der Charité, sowie über Nachfrage in Patienten-Angehörigengruppen der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Charité - Universitätsmedizin Berlin, Campus Mitte. Die Kontrollpersonen wurden telefonisch über den Ablauf der Studie informiert, und bezüglich der Ein- und Ausschlusskriterien befragt. Bei Zusage wurde ein Termin zur Testung vereinbart. Im Vorfeld der Testung wurden die Informationsmaterialien zur Studie ausgehändigt, und eine schriftliche Einwilligung zur Studie eingeholt. Nach Abschluss der Testung erhielten die Kontrollpersonen eine Aufwandsentschädigung von insgesamt 20 €.

3.1.3 Charakteristika der Stichproben

In die Dissertation „Visuelle Wahrnehmung binokular unterdrückter emotionaler Stimuli bei Patienten mit unipolarer Depression“ wurden zwanzig Patienten mit einer unipolaren Depression und zwanzig in Alter, Geschlecht, Bildungsstand, Berufsstand sowie aktuelles Einkommen abgegliche gesunde Kontrollen eingeschlossen. An der Studie haben sowohl in der Patienten- als auch in der Kontrollgruppe acht männliche und zwölf weibliche Probanden teilgenommen, deren Alter zwischen 20 und 55 Jahren lag. Insgesamt erhielten in der Patientengruppe bis auf zwei Patienten - die vor Beginn einer antidepressiven Pharmakotherapie getestet wurden - alle eine antidepressive Medikation. Es wurden dreizehn mit einem selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI), sechs mit einem selektiven Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SSNRI) und vier mit einem trizyklischen Antidepressivum psychopharmakologisch behandelt⁴⁴. Fünf Patienten erhielten eine Kombination aus zwei Antidepressiva, wohingegen drei der getesteten Patienten zusätzlich eine antipsychotische Medikation (Quetiapine) erhielten. Darüberhinaus bekamen drei Patienten ein Benzodiazepin (Lorazepam), welches jedoch mindestens zwölf Stunden vor Beginn der Testung - in Rücksprache mit dem behandelnden Stationsarzt - pausiert wurde, um effektverändernde Einflüsse auf die Wahrnehmungsunterdrückungszeit sowie die Reaktionszeit zu vermeiden. In der Kontrollgruppe gab es keine Testperson mit antidepressiver, anxiolytischer oder antipsychotischer Medikation.

Die Einschlusskriterien für die Patienten mit einer unipolaren Depression sowie die Ein- und Ausschlusskriterien für die gesamte Stichprobe sind in der folgenden Tabelle 3.1 aufgeführt.

Tabelle 3.1*Ein- und Ausschlusskriterien für die Testpersonen*Einschlusskriterien für unipolar depressive Patienten:

- Diagnose: Unipolare Depression (Hamilton > 20 / BDI \geq 18)
- Alter: 20 – 55 Jahre
- Geschlecht: männlich & weiblich

Ausschlusskriterien für unipolar depressive Patienten und gesunde Kontrollen:

- Psychiatrische Erkrankungen, ausgenommen der unipolaren Depression bzw. komorbide Angsterkrankung bei Patienten
- Neurologische Erkrankungen oder Gehirntraumata
- Augenerkrankungen mit unkorrigierter Beeinträchtigung des Visus
- hundertprozentige Dominanz eines Auges
- Aktuelle Substanzabhängigkeit (in den letzten 3 Jahren)
- Selbst- oder Fremdgefährdung
- Widerruf der Einwilligung zur Studienteilnahme
- Rekrutierung der Patienten für t2 nicht möglich

3.1.4 Testverfahren zur Erfassung der Psychopathologie

Zur genauen Beurteilung des Schweregrads der Depression und der Symptomerfassung wurden bei allen Probanden vor Beginn der Testungen die *Hamilton Depression Rating Scale* (HAMD; Hamilton, 1967), das *Beck Depression Inventory* (BDI; Hautzinger et al. 1994) und das *Stait Trait Anxiety Inventory* (STAI-X1 / STAI-X2; Laux et al., 1984) durchgeführt. Zur Beurteilung des Therapieerfolgs bei den Patienten wurde zum zweiten Meßzeitpunkt erneut der BDI, HAMD sowie ein STAI-X1 und STAI-X2 durchgeführt.

3.2 Beschreibung der verwendeten diagnostischen Testverfahren

3.2.1 Testverfahren zur Erhebung soziodemographischer Daten

Anamnesefragebogen (ALIA-Study)

Der an der Charité – Univeritätsmedizin Berlin, Campus Mitte von der Arbeitsgruppe „Affektive Störungen“ entwickelte Anamnesefragebogen dient der Erfassung relevanter soziodemographischer Daten sowie der psychiatrischen Vorgeschichte des Patienten.

Die soziodemographischen Daten umfassen im Wesentlichen Alter, Geschlecht, Familienstand, Konfession, Anzahl der Kinder, höchster erreichter Schulabschluss und Berufsabschluss, jetzige berufliche Situation, sowie das aktuelle Netto-Einkommen pro Monat in Euro. Wir verwendeten zur ungefähren Einschätzung des Intelligenzniveaus den aktuellen Bildungsstand, da die üblichen Testverfahren durch die depressive Symptomatik beeinflusst werden. Der Bildungsstand wurde durch eine Fünf-Punkte-Skala von null (Sonderschulabschluss / kein Abschluss) bis vier (Abitur / Fachabitur / Berufsoberschule) erfasst. Der Berufsabschluss wurde durch eine Vier-Punkte-Skala von eins (keinen Abschluss) bis vier ((Fach-) Hochschule) erfasst, wobei zwei einer Lehre, drei einer Fach-/Meisterschule und vier einem (Fach-) Hochschulabschluss entsprach. Die aktuelle berufliche Situation wurde in einer Elf-Punkte-Skala erfasst. Eins entsprach einer Vollzeit-Berufstätigkeit, zwei einer Teilzeit-Berufstätigkeit, drei einer Tätigkeit als Hausfrau/-mann ohne Berufstätigkeit, vier einer beschützten Beschäftigung, fünf einer Arbeitslosigkeit, sechs einer Berufs- oder Erwerbsunfähigkeitsrente, sieben einer Altersrente, acht anderweitig ohne berufliche Beschäftigung, neun sonstige, zehn einer Tätigkeit als Schüler oder Student und elf einer Ausbildung oder Lehre. Zudem wurde das aktuelle monatliche Netto-Einkommen durch eine Sechspunkte-Skala (1 = < 500 €, 2 = 500 – 1000 €, 3 = 1000 – 2000 €, 4 = 2000 – 3000 €, 5 = 3000 – 5000 €, 6 = > 5000€) erfasst. Des Weiteren erfasst der Anamnesefragebogen Informationen zur aktuellen Episode der Depression wie Dauer, Verlauf, Schweregrad, psychotherapeutische Vorbehandlung, sowie Fragen zur psychiatrischen Vorgeschichte, wie Alter bei Erstmanifestation, durchschnittliche Episodendauer, Anzahl der Episoden, Anzahl der Hospitalisierungen aufgrund psychiatrischer Erkrankung, Soft bipolar signs und Suizidalität. Ebenso beinhaltet er familienanamnestische Daten, wie Grad der Verwandtschaft zu psychisch auffälligen Blutsverwandten und Anzahl der betroffenen Verwandten.

3.2.2 Testverfahren zur Beurteilung der Depression

Beck Depression Inventory (BDI)

Das *Beck Depression Inventory* ist ein im klinischen Alltag häufig eingesetztes Selbstbeurteilungsinstrument zur Einschätzung des Schweregrads einer Depression. Es besteht aus 21 Gruppen mit jeweils vier Aussagemöglichkeiten, denen ein Punktwert von null bis drei nach aufsteigendem Schweregrad zugeordnet ist. Folgende Symptome werden über die Aussagen geprüft: Trauriger Affekt, Zukunfts- und Versagensangst, Freudlosigkeit, Schuldgefühle, Strafgefühl, Selbsthass, Suizidalität, Affektlabilität, Gereiztheit, Interessenlosigkeit, Entscheidungsunfähigkeit, negatives Körperbild, Antriebslosigkeit, Durchschlafstörung und Früherwachen, Appetitlosigkeit, Gewichtsverlust, Hypochondrie, Libidoverlust. Der Proband gibt an, wie er sich in dieser Woche bezüglich der Aussagen gefühlt hat, indem er den dazugehörigen Punktwert ankreuzt. Die Auswertung erfolgt, indem ein Summenscore errechnet wird, der zwischen 0 und 63 Punkten liegt. Ein Summenscore von kleiner 12 ist als unauffällig zu werten. Liegt er im Bereich von 12-17 Punkten, besteht eine leichte bis mäßige depressive Symptomatik. In unsere Studie wurden Patienten erst ab einem Punktwert von 18 und größer eingeschlossen, da dann von einer klinisch relevanten Depression des Befragten auszugehen ist. Ab einer Gesamtpunktzahl von 25 geht man von einer schweren Depression aus.

Hamilton Depression Scale (HAMD)

Das *Hamilton Depression Scale* ist das international am weitesten verbreitete klinische Fremdbeurteilungsverfahren, das zur Diagnosestellung und Schweregradbeurteilung einer Depression eingesetzt wird. Insgesamt weist es 21 Items auf, mit denen depressive Symptome wie beispielsweise depressive Stimmung, Schuldgefühle, Suizidalität, Ein-/Durchschlafstörungen, allgemeines Aktivitätsniveau, Denkhemmung, psychische und somatische Angstsymptome, Libidoverlust, Gewichtsverlust, aber auch Symptome komorbider Erkrankungen wie unter anderem Depersonalisation und Zwangssymptome quantifiziert werden. Auf einer drei- bzw. fünfstufigen Punkteskala von null bis zwei bzw. von null bis vier wird der Schweregrad der Symptome angegeben. Ab einem Punktwert

größer 10 liegt eine leichte, bei größer 20 eine mittelgradige und bei größer 30 eine schwere Depression vor.

3.2.3 Testverfahren zur Beurteilung des Angstniveaus

State-Trait-Anxiety-Inventory (STAI-X1 und STAI-X2)

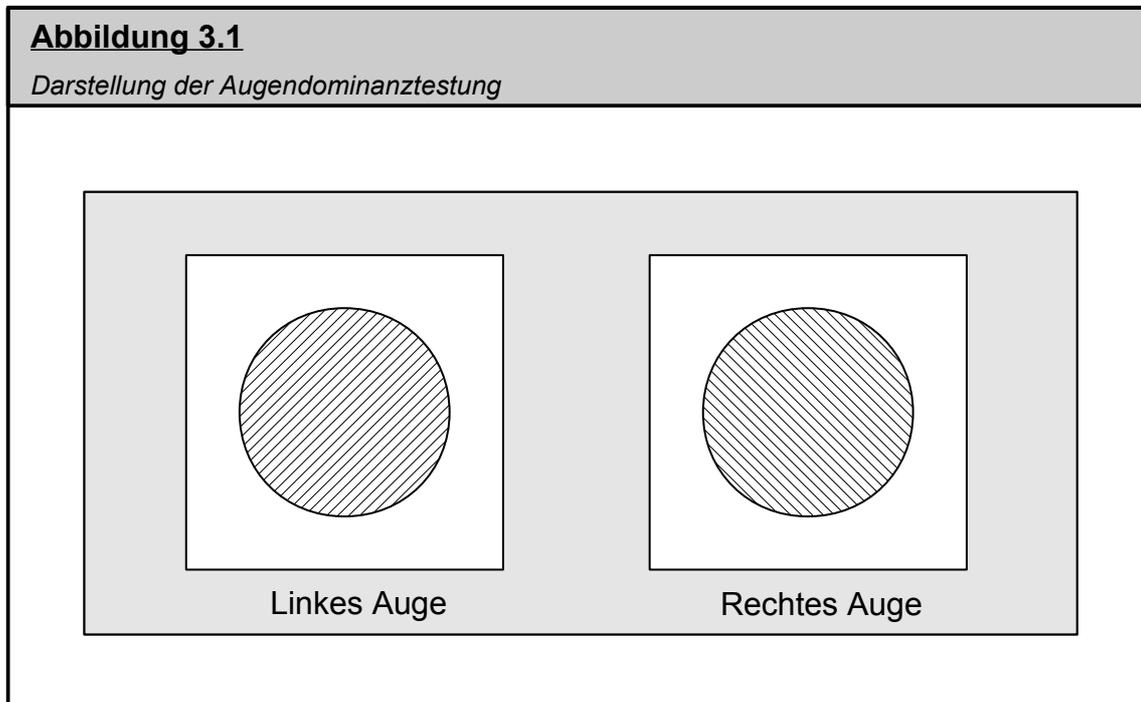
Dieses Selbstbeurteilungsinstrument prüft das aktuelle (*state*) und habituelle (*trait*) Angstniveau und besteht aus zwei Einzelfragebögen mit jeweils zwanzig Items. Sowohl der *State*- als auch der *Trait*-Teil umfassen zwanzig kurze Selbstaussagen, die nach ihrem Schweregrad beurteilt werden müssen. Im STAI-X1 sind zehn Items in Richtung Angst (z.B. „Ich fühle mich angespannt“, „Ich bin aufgeregt“, „Ich bin nervös“) und die anderen zehn in Richtung Angstfreiheit (z.B. „Ich bin ruhig“, „Ich bin gelöst“, „Ich bin entspannt“) formuliert. Im STAI-X2 sind dreizehn Items in Richtung Angst und nur sieben in Richtung Angstfreiheit formuliert. Bei beiden Fragebögen sind die Antwortmöglichkeiten nach Intensität in einer Vier-Punkte-Skala (überhaupt nicht - ein wenig - ziemlich - sehr) gestaffelt. Insgesamt kann die Punktzahl jeweils zwischen zwanzig für ein Nichtvorhandensein von Angst und achtzig für eine Maximalangst liegen.

3.2.4 Testverfahren zur Beurteilung der Augendominanz

Augendominanz

Beim Sehvorgang des Menschen kommt es oftmals zwischen beiden Augen zu einer Art Konkurrenzsituation, die dazu führt, dass die Informationen von einem der beiden Augen bevorzugt an den visuellen Kortex weitergeleitet wird. Dies wird als Augendominanz bezeichnet. Das dominante Auge nimmt bei der visuellen Wahrnehmung eine vorherrschende Rolle ein. Die Augendominanz kann unterschiedlich stark ausgeprägt sein. Gelegentlich ergibt sich eine hundertprozentige Dominanz eines Auges. Da dies zu einer Aufhebung der *breaking Continuous Flash Suppression* (b-CFS) führen kann, wurden Probanden mit einer hundertprozentigen Augendominanz von der Studie ausgeschlossen. Eine Möglichkeit die Augendominanz zu testen, ist der binokulare Wettstreit. Dabei werden auf dem Computermonitor, wie in der folgenden Abbildung 3.1

dargestellt, beiden Augen der Testperson gleichgroße Kreise aber mit jeweils unterschiedlicher Schraffierung präsentiert. Der Proband soll angeben, in welche Richtung die Schraffierung zeigt, wodurch die Augendominanz ermittelt werden kann.



3.3 Ablauf der Testung

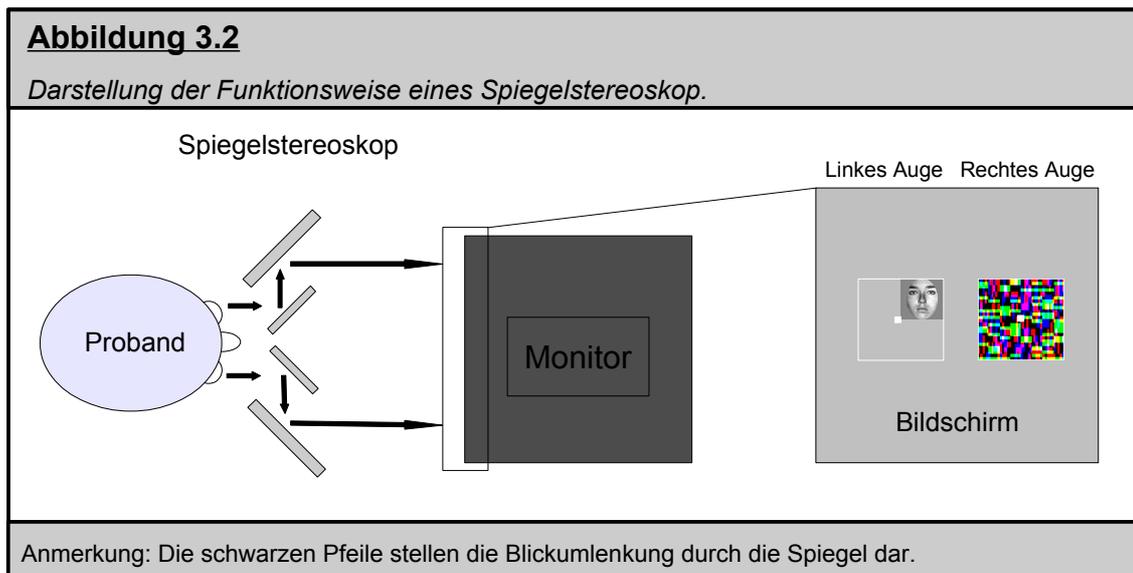
Vor Beginn der ersten Testung wurden die Patienten mit unipolarer Depression auf Station aufgesucht und in einem Erstgespräch über den Ablauf der Testungen und die Möglichkeit zur Teilnahme an der Studie informiert. Danach erfolgte ein Screening im Hinblick auf die Ein- und Ausschlusskriterien. Die Patienten wurden innerhalb der ersten Woche nach Aufnahme und zudem nach vierwöchiger stationärer Therapie getestet. Die gesunden Kontrollen wurden telefonisch über die Studie aufgeklärt und bei Teilnahmebereitschaft einem Screening auf Ein- und Ausschlusskriterien unterzogen. Bei Zusage wurden die Testungen der Kontrollpersonen zu einem vereinbarten Messzeitpunkt kurz nach dem Screening durchgeführt. Alle Probanden wurden ausführlich über den Ablauf des Experiments aufgeklärt und gaben ihr schriftliches Einverständnis zum Studienprotokoll, welches von der Ethikkommission der Charité – Universitätsmedizin Berlin anerkannt war. Die Testungen erfolgten von April 2008 bis April 2009.

3.3.1 Aufklärung und psychopathologische Testung

Die Testungen aller Probanden wurden in der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Mitte durchgeführt. Im Vorfeld der Testung wurden die Probanden über den Ablauf des Experiments sowie über datenschutzrechtliche Bestimmungen und die Freiwilligkeit der Studienteilnahme aufgeklärt. Bei Bereitschaft der Probanden, an der Studie teilzunehmen, unterschrieben sie die Aufklärungs- und Einverständniserklärung, und bekamen jeweils ein Exemplar ausgehändigt. Im Anschluss daran erfolgte mittels des Anamnesebogens die Erfassung wichtiger Eckpunkte der Depression sowie der bereits beschriebenen soziodemographischen Daten. Die Selbstbeurteilungsfragebögen BDI, STAI-X1 und STAI-X2 wurden von den Probanden selbständig ausgefüllt und nur bei Fragen der Probanden Hilfestellung geleistet. Zum Abschluss der psychopathologischen Testung wurde durch geschultes Personal im Gespräch mit der Testperson der HAMD durchgeführt.

3.3.2 Vorbereitung auf das Experiment

Nach der Aufklärung und psychopathologischen Testung erfolgte die Vorbereitung auf das Experiment. Die Messungen wurden in einem für die Studie eingerichteten, leicht abgedunkelten Testraum und in ruhiger Atmosphäre durchgeführt. Die Testperson saß auf einem höhenverstellbarem Stuhl an einer Messtischvorrichtung. Der Kopf wurde auf einer daran fixierten höhenverstellbaren Kinnstütze abgelegt. Zwischen Kinnstütze und Bildschirm wurde ein Spiegelstereoskop positioniert. Durch das Stereoskop wurde die Blickrichtung beider Augen auf unterschiedliche Flächen auf einen 17-Zoll Samsung CRT Monitor (Bildpunkte 1280x1024; Bildfrequenz 60Hz) umgelenkt. Im Blickfeld gab es keine weitere Lichtquelle oder andere Störfaktoren. Der Abstand zwischen Augen und Monitor betrug 45 cm. Um eine gleichbleibende binokulare Einstellung zu ermöglichen, wurde vor den Testungen eine individuelle Einstellung der Kinnstütze und des Spiegelstereoskops durchgeführt. Die visuellen Stimuli wurden auf einem Dell-Notebook Pentium III präsentiert. Mit Hilfe von Matlab 6.5 (The MathWorks, Natick, MA) wurden die visuellen Stimuli unter Verwendung der „*cognitive modelling software*“ Cogent 2000 toolbox (www.vislab.ucl.ac.uk/cogent.php) generiert. Folgende Abbildung 3.2 zeigt eine schematische Abbildung der Funktionsweise eines Spiegelstereoskops.



3.3.3 Messung der Augendominanz

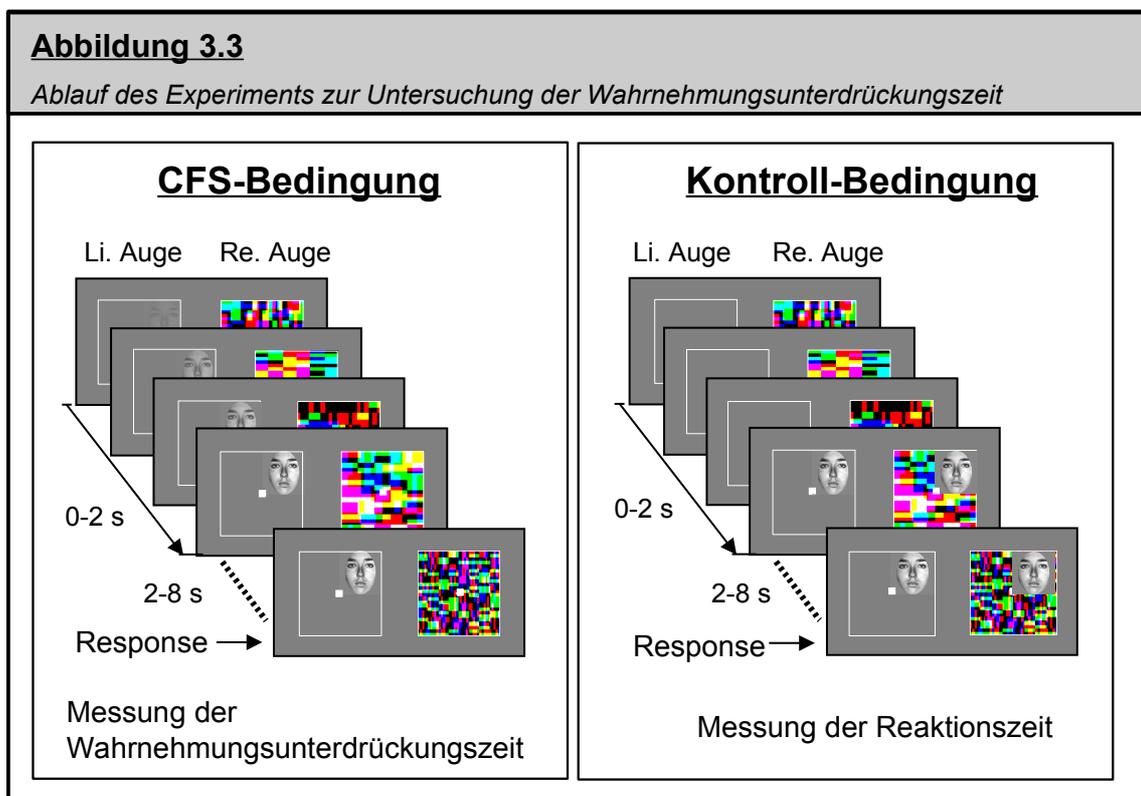
Im Vorfeld der Messung der Augendominanz wurden der Testperson ausführliche Instruktionen zur Aufgabe mitgeteilt. Zur Operationalisierung wurde ein Anweisungsschema entworfen (siehe Anhang – Testung der Augendominanz). Das Ergebnis der Augendominanztestung wurde im Laborbuch notiert. Eine hundertprozentige Augendominanz führte zum Ausschluss aus der Studie.

3.3.4 Messung der Wahrnehmungsunterdrückungszeit mittels b-CFS

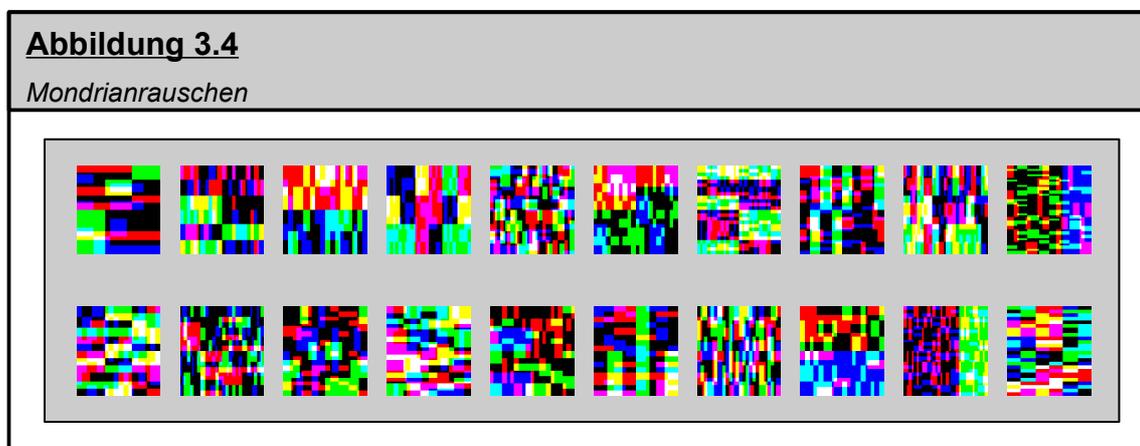
Im Anschluss an die Messung der Augendominanz erfolgte die Durchführung des Experiments zur Messung der Wahrnehmungsunterdrückungszeit mittels b-CFS. Die Testperson konnte sich in einem Probedurchlauf mit dem Ablauf des Experiments vertraut machen und erhielt zuvor ausführliche Instruktionen zur Durchführung des Experiments. Diesbezüglich wurde ebenfalls ein Anweisungsschema entwickelt (siehe Anhang – Testung der Unterdrückungszeit).

3.3.5 Ablauf des Experiments

Unser Experiment mit visuellen emotionalen Stimuli basiert auf einer früher veröffentlichten Verhaltensstudie mit gesunden Probanden⁴⁵. Auf einem Computerbildschirm zeigten wir zwei Testbedingungen - eine CFS-Bedingung zur Messung der Wahrnehmungsunterdrückungszeit und eine Kontrollbedingung zur Erfassung der Reaktionszeit - randomisiert. Die visuellen emotionalen Gesichtsausdrücke (fröhlich, traurig, ängstlich, neutral) wurden in einem Quadranten eines weißen Quadrates auf grauem Hintergrund dargestellt. Zwei gleichgroße weiße Quadrate (8,5 cm x 8,5 cm) mit einem zentralen Fixationskreuz (1 cm x 1 cm) wurden während des gesamten Experiments nebeneinander präsentiert und wurden aufgrund des Spiegelstereoskop jeweils nur für ein Auge sichtbar. Wie in Abbildung 3.2 dargestellt, dienten die Spiegel des Spiegelstereoskop der Umlenkung des Blickes beider Augen auf unterschiedliche Flächen. Der Veranschaulichung des Experimentablaufs zur Untersuchung der Wahrnehmungsunterdrückungszeit dient die nun folgende Abbildung 3.3.



In der CFS-Bedingung wurde dem einen Auge innerhalb des weißen Quadrats ein hochkontrastiertes, mehrfarbiges und animiert-gepixeltes Quadrat (Größe: 8,3 x 8,3 cm) - ein sogenanntes Mondrian-Rauschen - präsentiert^{46,47}. Gleichzeitig wurde dem anderen Auge ein emotionaler Gesichtsausdruck (Größe: 2,5 x 3,6 cm) in einem von vier Quadranten innerhalb des weißen Quadrats gezeigt. Das Mondrian-Rauschen wurde aus zwanzig Einzelkomponenten erzeugt und mit einer Frequenz von zehn Hz präsentiert. Die untere Abbildung 3.4 gibt die einzelnen Bilder zur Veranschaulichung wieder.



Der emotionale Gesichtsausdruck wurde innerhalb von zwei Sekunden in zwanzig Kontraststufen von 0% auf 100% eingeblendet und blieb auf höchster Kontraststufe solange sichtbar, bis durch den Proband per Tastendruck auf einer Computertastatur die Lokalisation des Gesichtsstimulus angegeben wurde. Die einzelnen Kontraststufen sind in der Abbildung 3.5 an einer Beispielperson der Ekman-Fotografien mit der Emotion „Freude“ dargestellt.

Abbildung 3.5

Kontraststufen in der CFS-Bedingung am Beispiel „Freude“



Durch die Präsentation des Mondrian-Rauschens auf dem einen Auge war das auf dem anderen Auge präsentierte Gesicht zu Beginn eines jeden Versuchsdurchgangs aufgrund des binokularen Wettstreits für den Probanden nicht wahrnehmbar. Der Proband wurde instruiert, die Lokalisation des Gesichts anzugeben, sobald er das Gesicht oder einen Teil des Gesichts sieht. Dabei sollte er so schnell und so genau wie möglich vorgehen. Als Gesichterstimuli wurden Schwarz-Weiß-Fotografien von acht Personen einer Gesichterserie (Ekman & Friesen, 1976) mit traurigen, neutralen, ängstlichen und fröhlichen Gesichtsausdrücken (http://face.paulekman_.com) verwendet. Diese Gesichtsausdrücke wurden in Qualität (fröhlich, ängstlich, traurig, neutral) und in Lokalisation (oben-rechts, oben-links, unten-rechts, unten-links) randomisiert präsentiert. Eine Zusammenstellung der Gesichter der acht Personen, sortiert nach den Emotionen, zeigen die folgenden Abbildungen 3.6, 3.7, 3.8 und 3.9.

Abbildung 3.6

Verwendete Gesichter von Ekman – Emotion: Trauer

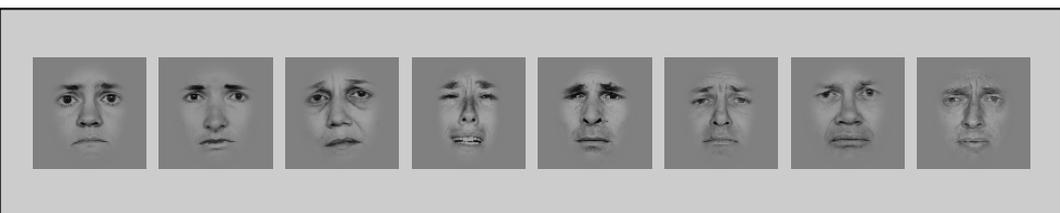
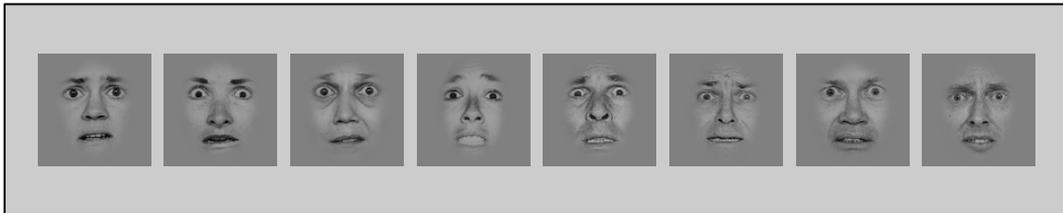


Abbildung 3.7*Verwendete Gesichter von Ekman – Emotion: Neutral***Abbildung 3.8***Verwendete Gesichter von Ekman – Emotion: Angst***Abbildung 3.9***Verwendete Gesichter von Ekman – Emotion: Freude*

In der Kontrollbedingung wurde ein hochkontrastiertes Mondrian-Rauschen auf einem Auge präsentiert. Nach einer randomisierten Zeit von zwei bis acht Sekunden wurde ein emotionaler Gesichtsstimulus in einer der vier Lokalisationsmöglichkeiten und in voller Kontraststärke auf beiden Augen präsentiert⁴⁴. Somit wurde der Gesichtsausdruck dem einen Auge auf dem hochkontrastierten Mondrianrauschen gezeigt. Die Kontrollbedingung diente der Erfassung unspezifischer Reaktionszeitunterschiede zwischen Patienten und Kontrollpersonen, während in der CFS-Bedingung die Unterdrückungszeit

gemessen wurde. Sowohl die CFS- als auch die Kontrollbedingung wurden nach dem Tastendruck des Probanden beendet. Wenn keine Taste gedrückt wurde, erfolgte der Abbruch nach 10 Sekunden (Jiang et al., 2007)³³. Der Intervall zwischen den Versuchsdurchgängen betrug zwei Sekunden. Das gesamte Experiment bestand aus 288 Versuchsdurchgängen (192 in b-CFS-Bedingung und 96 in Kontroll-Bedingung), die in sechs Blöcke aufgeteilt waren. Die CFS- und die Kontroll-Versuchsdurchgänge wurden in jedem Block randomisiert präsentiert. Nach jedem Block gab es eine Pause, deren Länge der Proband selbst bestimmen konnte.

3.4 Statistische Analyse der Soziodemographischen Daten

Nach Abschluss der Testungen von Patienten- und Kontrollgruppe wurden die in den Fragebögen schriftlich dokumentierten Daten in eine mit Microsoft Excel 2003 erstellte Datentabelle übertragen und auf Fehler überprüft. Zudem wurden die Mittelwerte der Daten errechnet und deren Standardfehler (SEM) als Varianzmaß ermittelt. Anschließend erfolgte die statistische Auswertung der erstellten Datenmatrix mit dem Statistikprogramm SPSS 17.0. Das Alter der Probanden sowie die Werte für HAMD, BDI, STAI-X1 und STAI-X2 wurden mit einem zweiseitigen t-Test für unverbundene Stichproben auf statistisch signifikante Gruppenunterschiede untersucht. Die Auswertung der Veränderung von HAMD, BDI, STAI-X1 und STAI-X2 zwischen dem ersten und zweiten Messzeitpunkt innerhalb der Patientengruppe erfolgte unter Anwendung eines zweiseitigen t-Tests für verbundene Stichproben. Bei beiden t-Testverfahren wurde ein p-Wert von $< 0,05$ als Grenzwert für eine statistische Signifikanz angenommen. Die Überprüfung der Signifikanz für die Übereinstimmung von höchster erreichter Schul- und Berufsschulabschluss, jetzige berufliche Situation und Netto-Einkommen pro Monat zwischen Patienten- und Kontrollgruppe erfolgte mittels des Mann-Whitney-Tests. Weiterhin erfolgte mittels X^2 -Test die Überprüfung der Übereinstimmung des Geschlecht.

3.5 Statistische Analyse der Daten des Experiments

Auf ähnliche Weise wie die soziodemographischen Daten erfolgte die statistische Auswertung der durch Matlab 6.5 (The MathWorks, Natick, MA) generierten Daten des CFS-Experiments. Im ersten Schritt wurde unter Verwendung von Microsoft Office Excel 2003 eine Auswertungstabelle erstellt und die mit Matlab 6.5 generierten Experimentaldaten eingefügt. In der Auswertungstabelle wurden die Mittelwerte und deren Standardfehler für die Unterdrückungszeiten und die Reaktionszeiten jeder einzelnen Emotion sowie die Gesamtunterdrückungszeiten und Gesamtreaktionszeiten errechnet. Für die Berechnung der Gesamtunterdrückungszeiten der CFS-Bedingung sowie für die Gesamtreaktionszeiten in der Kontrollbedingung wurden nur die Zeiten der korrekten Tastendrucke verwendet. Anschließend wurden die vorausgewerteten Daten mit SPSS 17.0 statistisch untersucht. Gruppenunterschiede für die Gesamtunterdrückungszeit (CFS-Bedingung) und die Gesamtreaktionszeit (Kontrollbedingung) aller emotionalen Gesichtsausdrücke wurden unter Verwendung des zweiseitigen t-Tests für unverbundene Stichproben getestet. Für alle weiteren Analysen wurden die Unterdrückungszeiten für jeden emotionalen Gesichtsausdruck (traurig, fröhlich, ängstlich, neutral) auf mögliche systematische Reaktionszeitunterschiede korrigiert, indem die durchschnittliche Reaktionszeit der korrespondierenden Kontrollbedingung jeder individuellen Testperson subtrahiert wurde. Der Ausdruck „Unterdrückungszeit“ verweist fortan auf die durch Subtraktion der Reaktionszeit korrigierte Unterdrückungszeit, sofern nicht anders angegeben. Die zeitliche Dynamik des binokularen Wettstreits ist gekennzeichnet durch einen hohen Grad an interindividueller Variabilität, was zu variablen Unterdrückungszeiten zwischen den Probanden führt. Um den Einfluss der Zwischen-Subjekt-Unterschiede auf die Gesamtunterdrückungszeit zu vermindern und zudem die Sensitivität zu steigern, analysierten wir die Unterdrückungszeit von jedem emotionalen Gesichtsausdruck (traurig, ängstlich, fröhlich) in Relation zu der Unterdrückungszeit der neutralen Stimuli. Ein solches Vorgehen ist zulässig, wenn keine systematischen Gruppenunterschiede der Unterdrückungszeiten für die neutralen Referenzstimuli vorliegen. Dies wurde durch den Vergleich der Unterdrückungszeiten neutraler Stimuli mit dem t-Test für unverbundene Stichproben überprüft. Die Modulation der Unterdrückungszeit emotionaler Gesichtsausdrücke wurde dann unter Verwendung des Emotion/Neutral-Quotienten für jede Emotion (ängstlich, fröhlich, traurig) bestimmt. Ein

Modulationsindex < 1 weist auf kürzere Unterdrückungszeiten und einen relativen Vorteil in der nicht-bewussten Verarbeitung des präsentierten emotionalen Gesichtsausdruck hin. Umgekehrt deutet ein Modulationsindex > 1 auf eine längere

Unterdrückungszeit und demzufolge auf einen relativen Nachteil im Vergleich mit neutralen Gesichtern hin. Die emotionsspezifischen Modulationsindizes geben also die selektive Unterdrückungszeit für emotionale Gesichtsausdrücke gegenüber neutralen Gesichtsausdrücken wider. Diese Modulationsindizes der Unterdrückungszeit wurden dann einer 3x2-faktoriellen Varianzanalyse mit dem Inner-Subjekt-Faktor "Emotion" (ängstlich, fröhlich, traurig) und dem Zwischen-Subjekt-Faktor "Gruppe" (Patienten vs. Kontrollen) unterzogen. Zudem wurde für die Unterdrückungszeiten der Patientengruppe eine 3x2-faktorielle Varianzanalyse mit den Inner-Subjekt-Faktoren "Emotion" (ängstlich, fröhlich, traurig) und "Zeit" (1. und 2. Messzeitpunkt) durchgeführt. Im Falle signifikanter Interaktionseffekte wurden post-hoc t-Tests durchgeführt.

Weiterhin wurde mittels SPSS 17.0 das Verhältnis zwischen Unterdrückungszeit von traurigen Gesichtsausdrücken und HAMD sowie BDI zum ersten und zweiten Messzeitpunkt mit einer linearen Korrelationsanalyse ermittelt. Zudem erfolgte eine lineare Korrelationsanalyse zwischen der Unterdrückungszeit trauriger Gesichtsausdrücke und der prozentualen Veränderung des BDI- / HAMD- Wertes nach vier Wochen. Die Effekte wurden ab einem p-Wert $< 0,05$ als signifikant angenommen.

4. Ergebnisse

4.1 Merkmale der Patienten- und Kontrollgruppe

Hinsichtlich der soziodemographischen Merkmale gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen der Patienten- und der Kontrollgruppe. Diese Ergebnisse betreffen Alter, Geschlecht, Netto-Einkommen, Berufs- und Bildungsstand sowie höchster erreichter Schul- und Berufsabschluss (siehe Tabelle 4.1). Die klinischen Merkmale der Depression, erfasst durch BDI, HAMD, STAI-X1 und -X2, wiesen bei den Patienten, im Vergleich zu den gesunden Kontrollen, im Mittel signifikant höhere Werte auf.

Tabelle 4.1			
<i>Merkmale der Patienten- und Kontrollgruppe zum Messzeitpunkt t1</i>			
	Patienten (± SEM)	Kontrollen (± SEM)	p-Wert
Alter	39 ± 2,21	39 ± 2,10	1*
Geschlecht	12 ♂ / 8 ♀	12 ♂ / 8 ♀	1***
HAMD	25,25 ± 1,03	2,1 ± 0,96	< 0,001*
BDI	28,85 ± 1,82	4,7 ± 1,14	< 0,001*
STAI-X1	55,65 ± 1,97	37,45 ± 1,83	< 0,001*
STAI-X2	59,7 ± 1,95	35,5 ± 1,7	< 0,001*
Höchster erreichter Schulabschluss	3,4 ± 0,75	3,65 ± 0,59	0,301**
Höchster erreichter Berufsschulabschluß	2,85 ± 1,18	2,85 ± 1,23	0,947**
Jetzige berufliche Situation	5 ± 3,61	4,4 ± 3,9	0,64**
Netto-Einkommen / Monat	2,4 ± 1,1	2,45 ± 1,05	0,883**

*Anmerkung: *t-Test; **Mann-Whitney-Test;***X²-Test*

Wie Tabelle 4.1 zu entnehmen ist, ergibt sich ein Mittelwert für BDI bei der Patientenstichprobe von 28,85 (SEM ± 1,82) und bei der Kontrollstichprobe von 4,7 (SEM ± 1,14). Für den HAMD ergibt sich ein Mittelwert von 25,25 (SEM ± 1,03) bei der

Patientenstichprobe und im Mittel ein Wert von 2,1 (SEM \pm 0,96) bei der Kontrollstichprobe. Zudem ergab sich auch bezüglich des STAI-X1 und STAI-X2 nach t-Test-Analyse ein signifikanter Unterschied. Sowohl die Werte beim HAMD als auch beim BDI zeigen bei den Patienten zum zweiten Messzeitpunkt (t2), nach etwa vier Wochen, eine signifikante Verminderung. Bei den Patienten mit unipolarer Depression ergab sich zum ersten Messzeitpunkt für den BDI ein Gruppenmittelwert von 28,85 (SEM \pm 1,82), für den HAMD von 25,25 (SEM \pm 1,03). Dies entspricht einer mittelschweren bis schweren depressiven Episode. Zum zweiten Messzeitpunkt, nach etwa vier Wochen, multimodaler Therapie zeigte sich ein Gruppenmittelwert für den BDI von 18,65 (SEM \pm 2,3) und für den HAMD von 15,5 (SEM \pm 1,54). Diese Punktwerte entsprechen einer leichten bis mittelgradigen depressiven Episode. Sowohl für BDI als auch für HAMD ergibt sich innerhalb der Patientengruppe mittels t-Test für abhängige Stichproben im prä-post-Vergleich ein statistisch signifikanter Unterschied im Schweregrad der unipolaren Depression. Für STAI-X1 ergab sich zwischen den Messzeitpunkten ebenfalls eine statistisch signifikante Verbesserung, wohingegen für STAI-X2 nur eine Tendenz zu erkennen war. Die folgende Tabelle 4.2 stellt für die Patienten mit unipolarer Depression die Gruppenmittelwerte für HAMD, BDI, STAI-X1 und STAI-X2 zum ersten und zweiten Messzeitpunkt gegenüber.

Tabelle 4.2			
<i>Schweregrad der unipolaren Depression in der Patientengruppe zm Messzeitpunkt t1 & t2</i>			
	Patienten – t1 (\pm SEM)	Patienten – t2 (\pm SEM)	p-Wert
HAMD	25,25 \pm 1,03	15,5 \pm 1,54	< 0,001*
BDI	28,85 \pm 1,82	18,65 \pm 2,3	< 0,001*
STAI – G X1	55,65 \pm 1,97	49,6 \pm 2,35	0,041*
STAI – G X2	59,7 \pm 1,95	56,2 \pm 1,64	0,063*

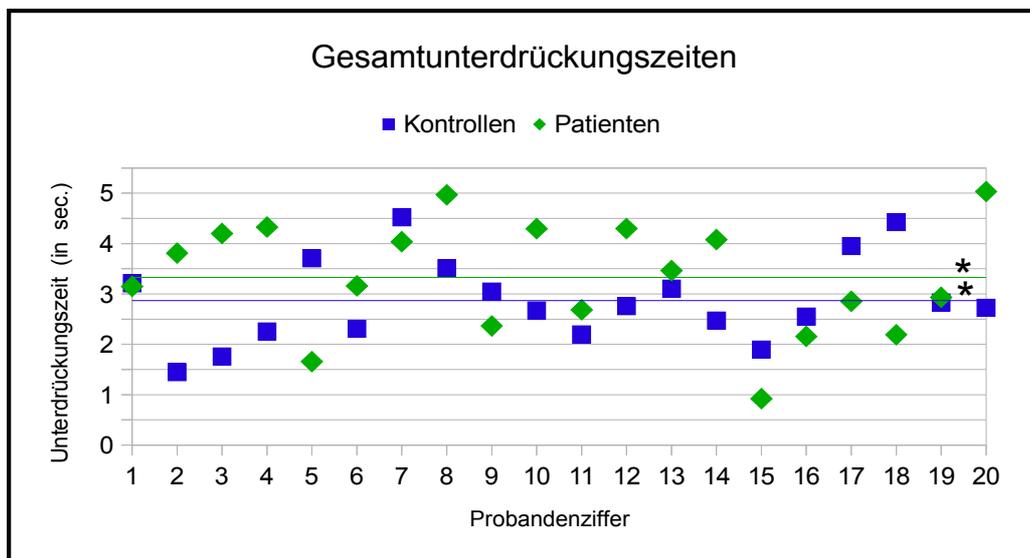
*Anmerkung: *t-Test für abhängige Stichproben.*

4.2 Erster Messzeitpunkt der Patienten- und Kontrollgruppe

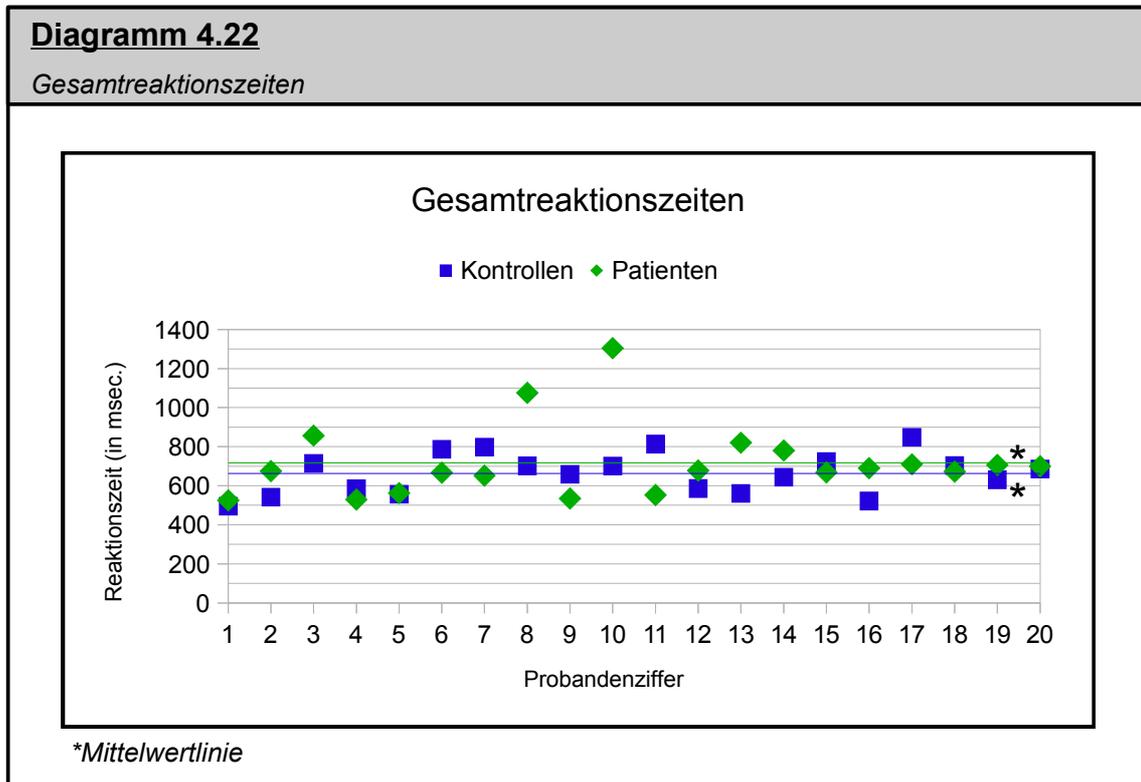
Die Anzahl der nicht-korrekten Tastendrücker war insgesamt niedrig. In der CFS-Bedingung betrug der Anteil nicht-korrekt gedrückter Tasten in der Kontrollgruppe 4,8% (SEM \pm 1,8) und in der Patientengruppe 4,3% (SEM \pm 1,6). Es bestand somit kein signifikanter Unterschied ($t(38) = 0,2$; $p > 0,1$). In der Kontrollbedingung betrug der Anteil nicht-korrekt gedrückter Tasten in beiden Gruppen 2,7% (SEM \pm 1,0), was ebenso keinen signifikanten Unterschied ($t(38)=0,01$, $p > 0,1$) ergab. Das macht deutlich, dass sowohl die Patienten mit unipolarer Depression, als auch die gesunden Kontrollen fähig waren die Testung durchzuführen. Die nun folgenden Diagramme fassen die Daten für die Unterdrückungszeit aller emotionalen Gesichtsausdrücke (fröhlich, ängstlich, traurig, neutral), die Gesamtreaktionszeiten und die Unterdrückungszeiten für die neutralen Gesichtsausdrücke zusammen. Die Unterdrückungszeit der bewussten Wahrnehmung aller emotionalen Gesichtsausdrücke während der CFS-Bedingung unterschied sich nicht signifikant zwischen Patienten und Kontrollen (Diagramm 4.21; $t(38)=1,5$; $p > 0,1$).

Diagramm 4.21

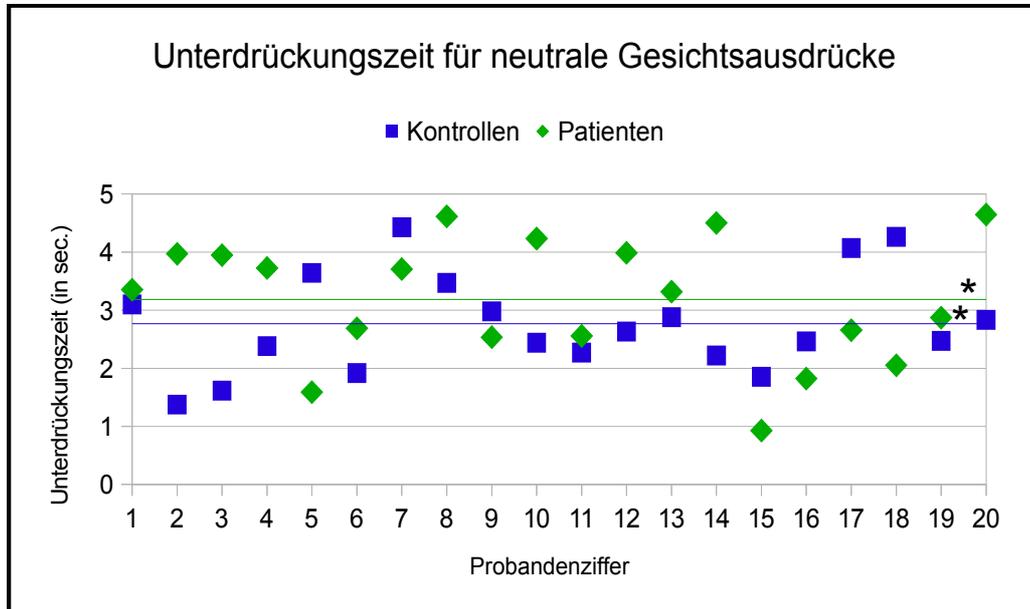
Gesamtunterdrückungszeiten



Ebenso unterschieden sich die Gesamtreaktionszeiten für die präsentierten sichtbaren Gesichtsausdrücke (ängstlich, fröhlich, traurig, neutral) in der Kontrollbedingung nicht zwischen der Patienten- und Kontrollgruppe (Diagramm 4.22; $t(38)=1,1$; $p > 0,1$).



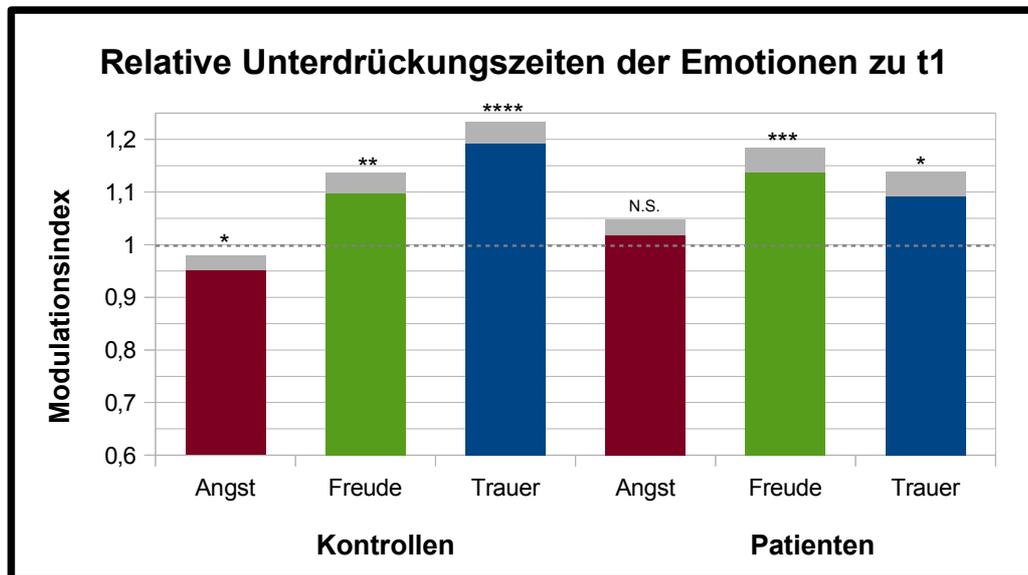
Die Unterdrückungszeiten für neutrale Gesichter unterschieden sich nach Korrektur durch die Reaktionszeiten der Kontrollbedingung nicht signifikant zwischen den Gruppen (Diagramm 4.23; $t(38)=1,7$, $p > 0,1$).

Diagramm 4.23*Unterdrückungszeit für neutrale Gesichtsausdrücke*

*Mittelwertlinie

Nachdem ermittelt wurde, dass keine Gruppenunterschiede in der Unterdrückungszeit für neutrale Gesichtsausdrücke vorlagen, berechneten wir einen Index für die relative Unterdrückungszeit für jeden emotionalen Gesichtsausdruck (ängstlich, fröhlich, traurig) in Relation zur durchschnittlichen Unterdrückungszeit für neutrale Gesichtsausdrücke für jeden Probanden. Alle nun folgenden berechneten Analyseeffekte für Unterdrückungszeiten emotionaler Gesichtsausdrücke wurden unter Verwendung dieses Index für Unterdrückungszeitanpassung erarbeitet.

Im folgenden Diagramm 4.24 sind die relativen Unterdrückungszeiten der Emotionen von Patienten- und Kontrollgruppe zum ersten Messzeitpunkt dargestellt.

Diagramm 4.24*Relative Unterdrückungszeiten der Emotionen zum Messzeitpunkt t1*

Relative Unterdrückungszeit für ängstliche, fröhliche und traurige Gesichtsausdrücke in Relation zu neutralen Gesichtsausdrücken. Die grauen Flächen geben den SEM an. Die gestrichelte Linie zeigt den Referenzwert 1, welches die relative Unterdrückungszeit neutraler Gesichter ist. Ein Modulationsindex <1 zeigt eine kürzere Unterdrückungszeit und ein Index >1 eine längere Unterdrückungszeit in Relation zu neutralen Gesichtsausdrücken an. N.S. = nicht signifikant; * $p < 0,1$; ** $p < 0,05$; *** $p < 0,01$; **** $p < 0,001$.

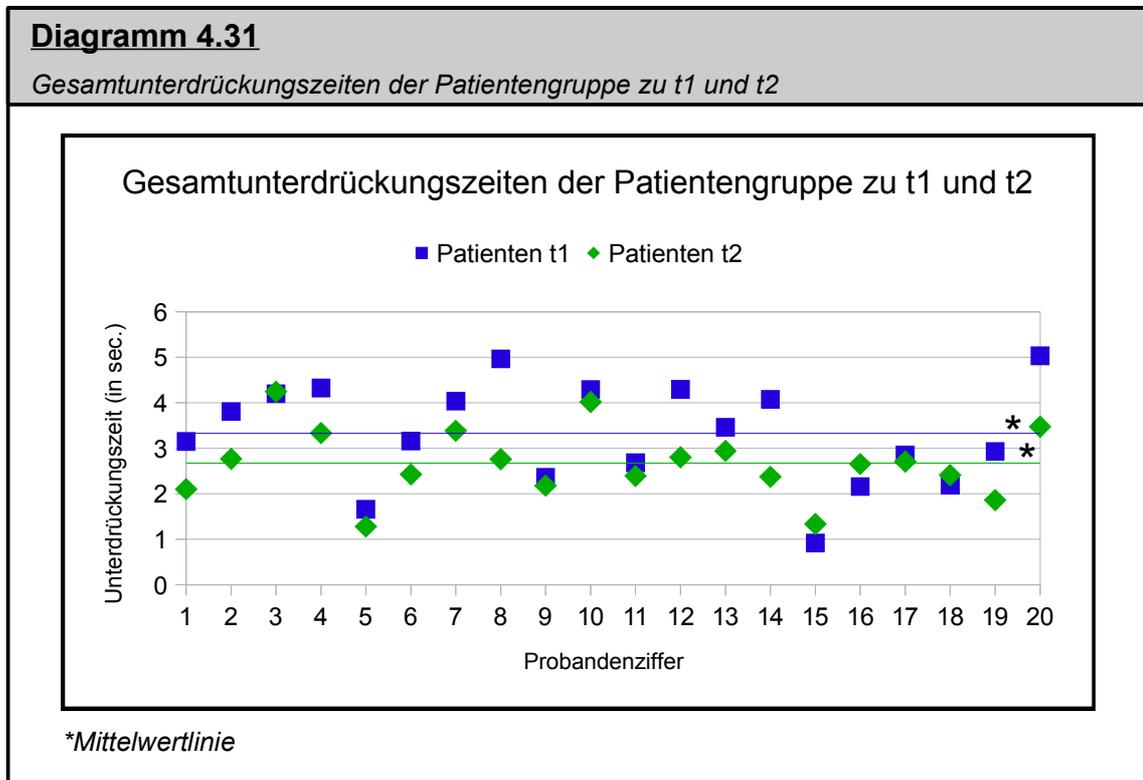
Eine 3x2-ANOVA mit dem Inner-Subjekt-Faktor "Emotion" (ängstlich, fröhlich, traurig) und dem Zwischen-Subjekt-Faktor "Gruppe" (Patienten- und Kontrollgruppe) zeigte eine signifikante Emotion-x-Gruppe-Interaktion ($F(1,38) = 4,6$; $p = 0,013$). Bei der weiteren Analyse dieser Ergebnisse zeigte eine 2x2-ANOVA eine signifikante Interaktion des Faktors "Gruppe" sowohl mit dem Unterschied zwischen traurigen und fröhlichen ($F(1,38) = 5,6$; $p = 0,024$) und zwischen traurigen und ängstlichen Gesichtsausdrücken ($F(1,38) = 6,1$; $p = 0,018$). Hingegen gab es keine signifikante Interaktion des Faktors "Gruppe" mit dem Unterschied zwischen ängstlichen und fröhlichen Gesichtsausdrücken ($F(1,38) < 1$). Somit war die Emotion-x-Gruppe-Interaktion auf Unterschiede in den relativen Unterdrückungszeiten der traurigen Gesichtsausdrücke im Vergleich mit den anderen beiden Emotionen zurückzuführen. Der Interaktionseffekt war jedoch nicht nur bedingt durch eine verminderte Unterdrückungszeit für traurige Gesichter in der Patientengruppe. Anscheinend war er auch durch eine leichte relative Erhöhung der

Unterdrückungszeit für ängstliche und fröhliche Gesichtsausdrücke in der Patientengruppe zu erklären. Diese relative Erhöhung der Unterdrückungszeit der anderen beiden Emotionen ergibt sich auch aus der Abwesenheit von signifikanten Gruppenunterschieden, die sich im direkten Vergleich ängstlicher, fröhlicher und trauriger Gesichter unter Verwendung eines post-hoc two-sample t-Tests (ängstlich: $t(38) = 1,7$; $p > 0,1$; fröhlich: $t(38) = 0,7$; $p > 0,1$; traurig: $t(38) = 1,6$; $p > 0,1$) zeigt. Dennoch deuten die post-hoc one-sample t-Tests, welche die relativen Unterdrückungszeiten für jede einzelne Emotion und beide Gruppen separat überprüfen, an, dass traurige Gesichtsausdrücke sich bezüglich der Emotion-x-Gruppe-Interaktion am stärksten auswirken. Die relative Unterdrückungszeit trauriger Gesichtsausdrücke war in der Kontrollgruppe signifikant verlängert ($t(19) = 4,6$; $p < 0,001$), während es nur eine Tendenz bei der Patientengruppe gab ($t(19) = 2,0$; $p = 0,058$). Demzufolge gab es einen deutlichen Nachteil für die nicht-bewusste Verarbeitung von traurigen Gesichtern in der Kontrollgruppe, während dieser Nachteil keine statistische Signifikanz in der Patientengruppe erreichte. Im Gegensatz dazu war die relative Unterdrückungszeit für fröhliche Gesichtsausdrücke in beiden Gruppen signifikant verlängert (Patientengruppe: $t(19) = 2,5$; $p = 0,02$ / Kontrollgruppe: $t(19) = 3,0$; $p = 0,007$). Bei ängstlichen Gesichtsausdrücken kam es in beiden Gruppen zu keiner signifikanten Veränderung der relativen Unterdrückungszeit. Allerdings ergab sich in der gesunden Kontrollgruppe eine Tendenz hin zu einer verkürzten Unterdrückungszeit (Patientengruppe: $t(19) = 0,6$; $p > 0,1$ / Kontrollgruppe: $t(19) = 1,8$; $p = 0,09$) ängstlicher Gesichter.

4.3 Zweiter Messzeitpunkt der Patientengruppe

Zum zweiten Messzeitpunkt für depressive Patienten, etwa vier Wochen nach der ersten Messung, betrug in der CFS-Bedingung der Anteil nicht-korrekt gesteuert Tastendrucke 6,3% ($\pm 2,0$ S.E.M.), womit kein signifikanter Unterschied zum ersten Messzeitpunkt bestand ($t(19) = -1,25$; $p > 0,1$). Unter Kontrollbedingungen betrug der Anteil nicht-korrekt gesteuert Tastendrucke 1,44% ($\pm 0,61$ S.E.M.), was ebenso keinen signifikanten Unterschied ($t(19) = -1,32$, $p > 0,1$) aufwies. Dies bedeutet, dass auch zum zweiten Messzeitpunkt die Patienten mit unipolarer Depression fähig waren, die Testungen durchzuführen. Für die Gesamtunterdrückungszeiten ergab sich ein signifikanter

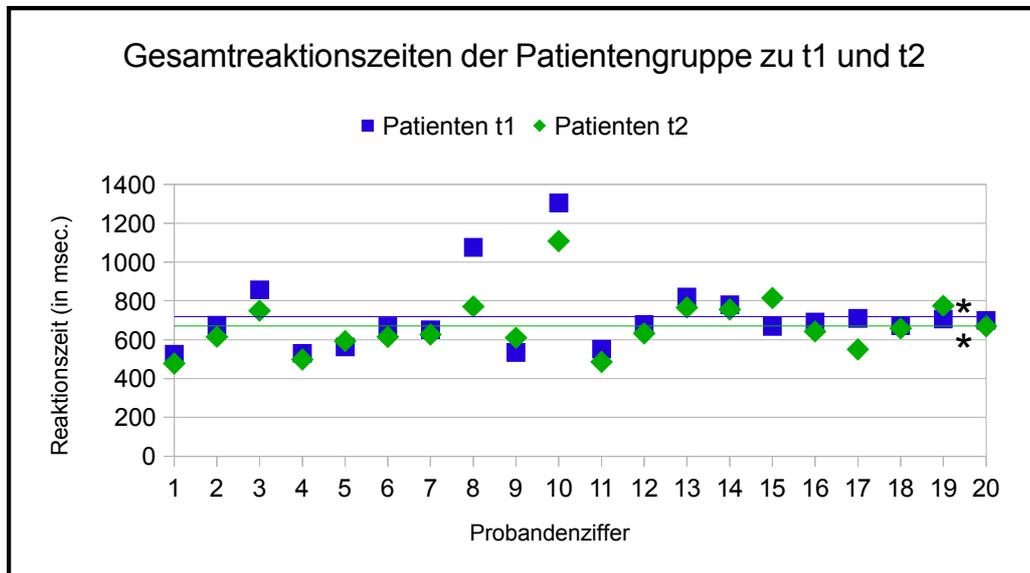
Unterschied zwischen dem ersten und zweiten Messzeitpunkt innerhalb der Patientengruppe (Diagramm 4.31; $t(19) = 4,00$, $p = 0,001$).



Ebenso konnten für die Gesamtreaktionszeiten signifikante Unterschiede zwischen den beiden Messzeitpunkten festgestellt werden (Diagramm 4.32; $t(19) = 2,18$, $p = 0,042$).

Diagramm 4.32

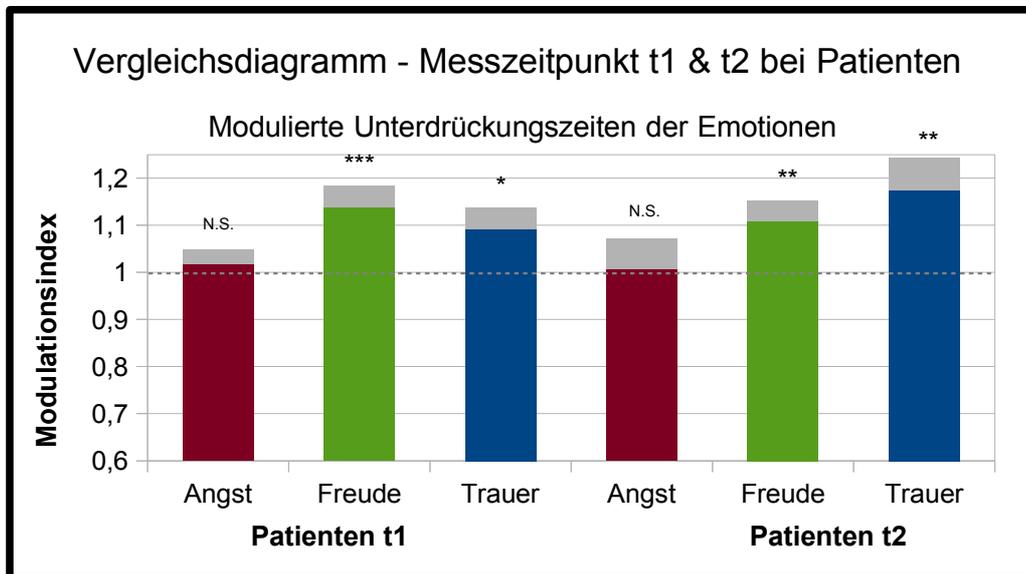
Gesamtreaktionszeiten der Patientengruppe zu t1 und t2



Eine 3x2-ANOVA mit Messzeitwiederholung und Inner-Subjekt-Faktor (3 “Emotionsqualität” (ängstlich, fröhlich, traurig) und 2 “Messzeitpunkt” (1. und 2. Messzeitpunkt)) zeigte für den Faktor “Messzeitpunkt” keine signifikanten Effekte ($F(1,38) = 0,046$; $p = 0,832$). Für den Faktor “Emotion” ergaben sich deutlich signifikante Unterschiede ($F(1,38) = 7,477$; $p = 0,013$). Allerdings zeigte sich keine signifikante Emotion-x-Messzeitpunkt-Interaktion ($F(1,38) = 1,357$; $p = 0,258$), weshalb keine weiteren post-hoc one-sample t-Tests durchgeführt wurden. Wenngleich die relativen Unterdrückungszeiten in der Patientengruppe zum zweiten Messzeitpunkt für traurige Gesichtsausdrücke im Mittel länger waren und für fröhliche Gesichtsausdrücke kürzer (Diagramm 4.33), ließen sich diese Effekte somit nicht statistisch untermauern.

Diagramm 4.33

Vergleich der Unterdrückungszeiten der Emotionen bei Patienten zu t1 & t2

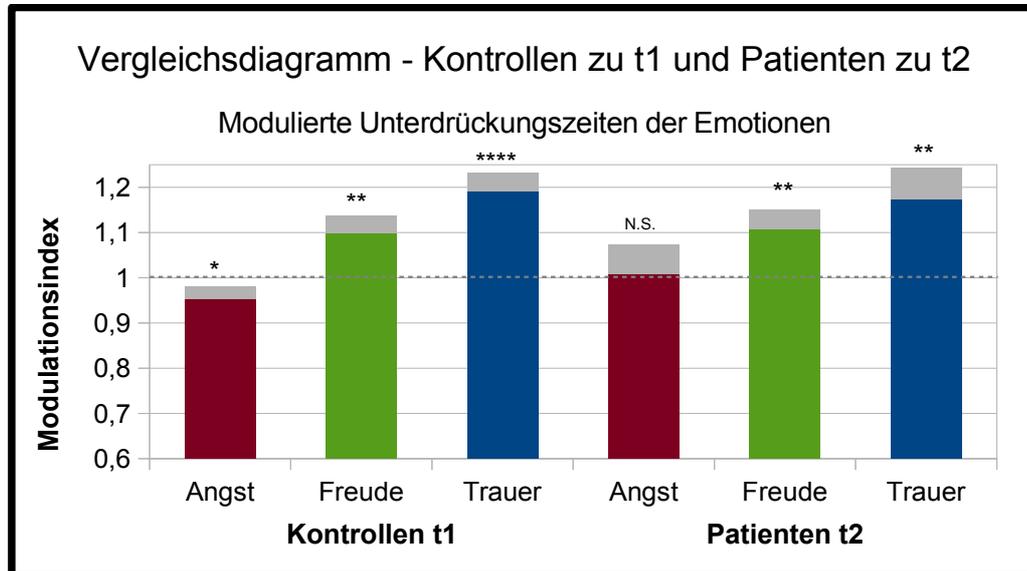


Relative Unterdrückungszeit für ängstliche, fröhliche und traurige Gesichtsausdrücke in Relation zu neutralen Gesichtsausdrücken. Die grauen Flächen geben den SEM an. Die gestrichelte Linie zeigt den Referenzwert 1, welches die relative Unterdrückungszeit neutraler Gesichter ist. Ein Modulationsindex < 1 zeigt eine kürzere Unterdrückungszeit und ein Index > 1 eine längere Unterdrückungszeit in Relation zu neutralen Gesichtsausdrücken an. N.S. = nicht signifikant; * $p < 0,1$; ** $p < 0,05$; *** $p < 0,01$; **** $p < 0,001$.

Gleiches gilt für die in Diagramm 4.34 gegenübergestellten relativen Unterdrückungszeiten von Kontrollen zum ersten Messzeitpunkt und Patienten - nach erfolgreicher evidenzbasierter multimodaler Behandlung - zum zweiten Messzeitpunkt. Wie bereits erwähnt, ist eine deutliche Angleichung des Musters der Unterdrückungszeit emotionaler Gesichtsausdrücke im Mittel festzustellen. Sowohl in der Kontrollgruppe, als auch in der Patientengruppe zeigt sich im Vergleich zu neutralen Gesichtsausdrücken eine signifikant verlängerte Unterdrückungszeit für traurige Gesichtsausdrücke. In Bezug auf fröhliche und ängstliche Gesichtsausdrücke verkürzte sich in der Patientengruppe die Unterdrückungszeit nahezu auf das Niveau in der Kontrollgruppe.

Diagramm 4.34

Vergleich der Unterdrückungszeiten der Emotionen bei Patienten zu t1 & t2

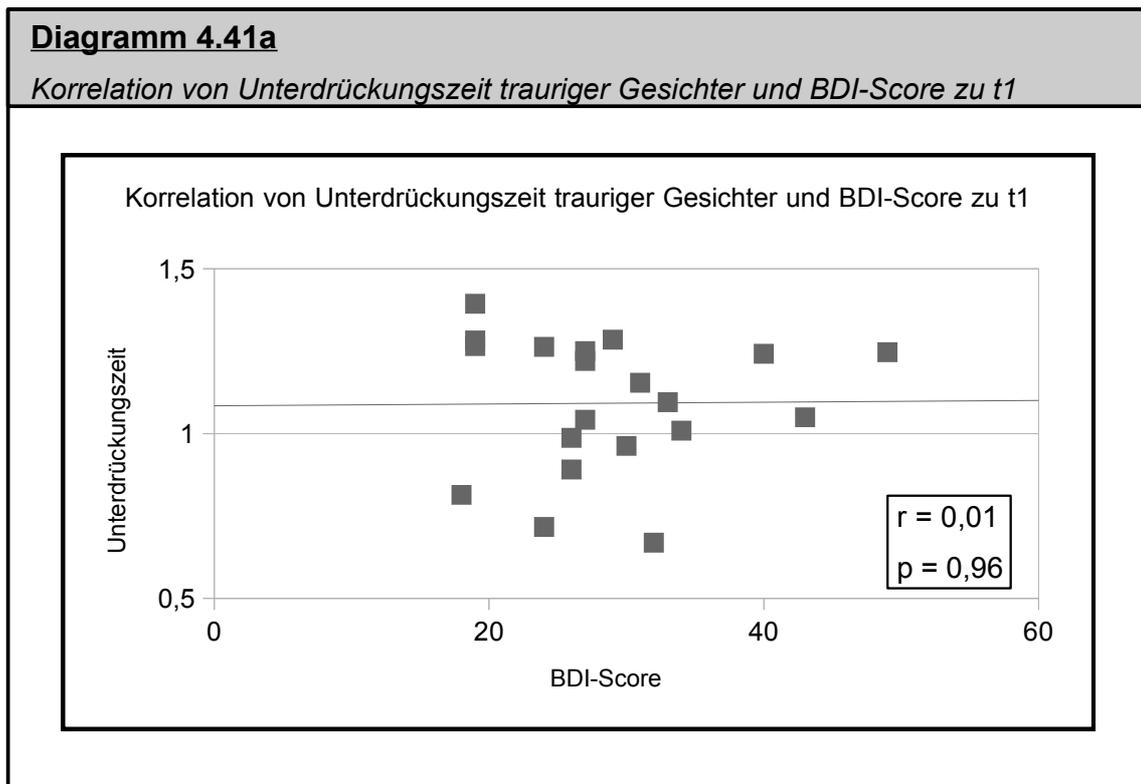


Relative Unterdrückungszeit für ängstliche, fröhliche und traurige Gesichtsausdrücke in Relation zu neutralen Gesichtsausdrücken. Die grauen Flächen geben den SEM an. Die gestrichelte Linie zeigt den Referenzwert 1, welches die relative Unterdrückungszeit neutraler Gesichter ist. Ein Modulationsindex < 1 zeigt eine kürzere Unterdrückungszeit und ein Index > 1 eine längere Unterdrückungszeit in Relation zu neutralen Gesichtsausdrücken an. N.S. = nicht signifikant; * $p < 0,1$; ** $p < 0,05$; *** $p < 0,01$; **** $p < 0,001$.

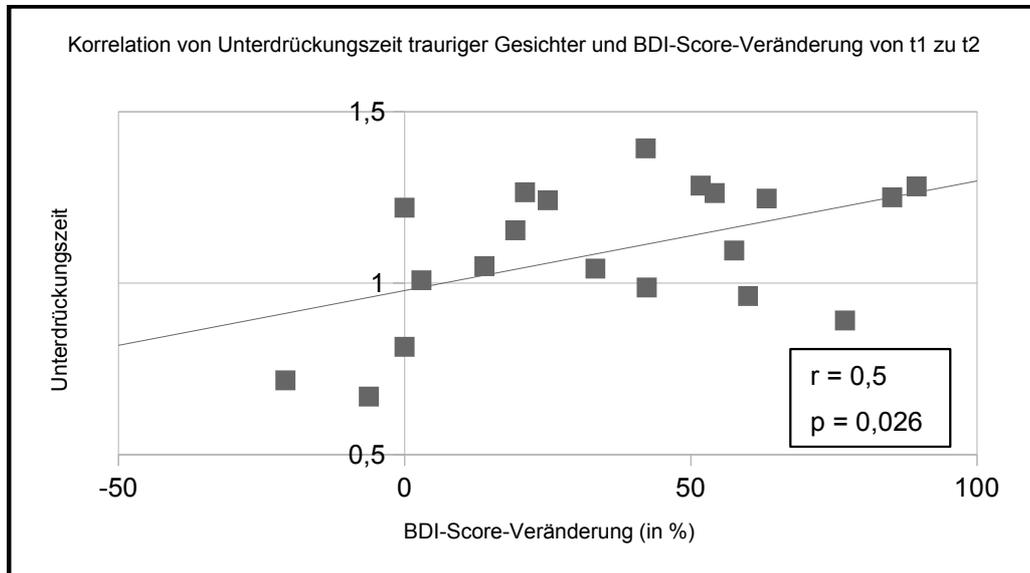
4.4 Korrelationsanalysen in der Patientengruppe

Zum zweiten Messzeitpunkt deutete sich eine Angleichung der Unterdrückungszeit für emotionale Gesichtsausdrücke in der Patientengruppe hin zu den Ergebnissen der Kontrollgruppe zum ersten Messzeitpunkt an. Zu beiden Messzeitpunkten erfolgte innerhalb der Patientengruppe eine Bestimmung des Schweregrads der unipolaren Depression. Wie bereits zuvor erläutert, kam es zu einer signifikanten Verbesserung der depressiven Symptomatik zwischen dem ersten und zweiten Messzeitpunkt. Um mögliche Zusammenhänge zwischen der veränderten nicht-bewussten Emotionsverarbeitung bei Patienten und dem Schweregrad der unipolaren Depression zu untersuchen, ermittelten wir die Korrelation zwischen Unterdrückungszeit und Schweregrad der unipolaren Depression in der Patientengruppe. Außerdem wurde die Wechselbeziehung zwischen Unterdrückungszeit und der Veränderung des Schweregrads depressiver Symptome nach vier Wochen multimodaler Therapie ermittelt.

Korrelationsanalysen wurden nur für die Unterdrückungszeit trauriger Gesichtsausdrücke erstellt, weil die beobachtete Emotion-x-Gruppe-Interaktion am deutlichsten auf die veränderte Verarbeitung trauriger Gesichtsausdrücke zurückzuführen war. Die mit dem subjektiven Selbstbeurteilungsinstrument BDI ermittelten Werte korrelierten nicht mit der Unterdrückungszeitanpassung bei traurigen Gesichtsausdrücken ($r = 0,01$; $p = 0,96$) zum 1. Messzeitpunkt (Diagramm 4.41a).



Allerdings war eine signifikant positive Korrelation von Unterdrückungszeit und der Veränderung des BDI nach vier Wochen multimodaler Therapie ($r = 0,5$; $p = 0,026$) auffällig, wodurch sich zeigt, dass kürzere Unterdrückungszeiten, und somit eine relative Bevorzugung trauriger Gesichtsausdrücke, mit schlechterem Therapieansprechen verbunden waren, entsprechend dem subjektiven Eigenbericht der Patienten (Diagramm 4.41b).

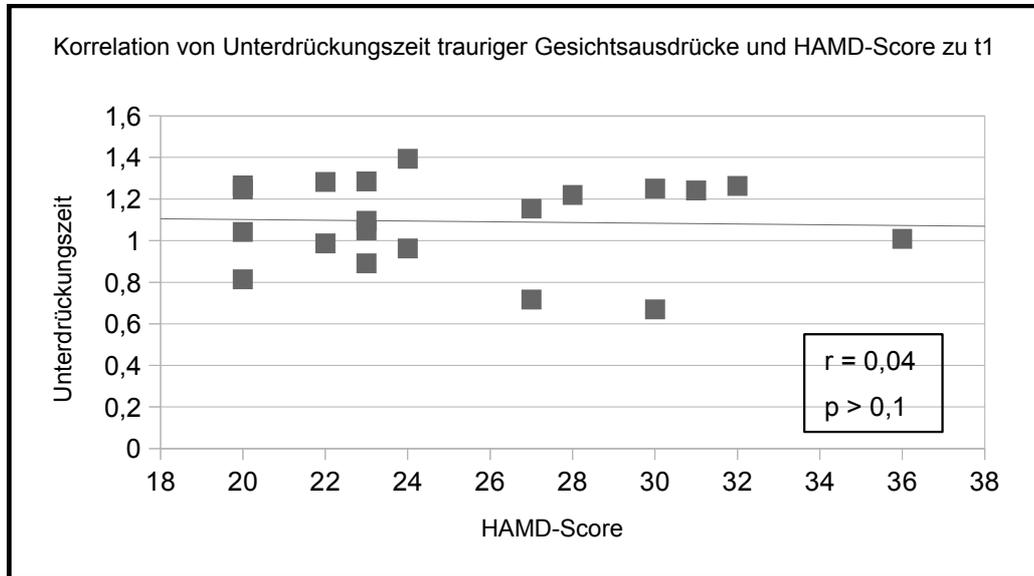
Diagramm 4.41b*Korrelation von Unterdrückungszeit trauriger Gesichter und BDI-Veränderung von t1 zu t2*

Die Veränderung des BDI-Wertes nach vier Wochen korrelierte nicht mit dem anfänglichen BDI-Wert ($r = -0.024$, $p > 0.1$), was bedeutet, dass die selbstberichtete Veränderung der Symptomschwere nicht von der anfänglichen Depressionsschwere beeinflusst war. Die mit dem Fremdbeurteilungsinstrument HAMD ermittelten Werte korrelierten ebenfalls nicht mit der relativen Unterdrückungszeit für traurige Gesichtsausdrücke (Diagramm 4.42a; $r = -0.04$, $p > 0.1$).

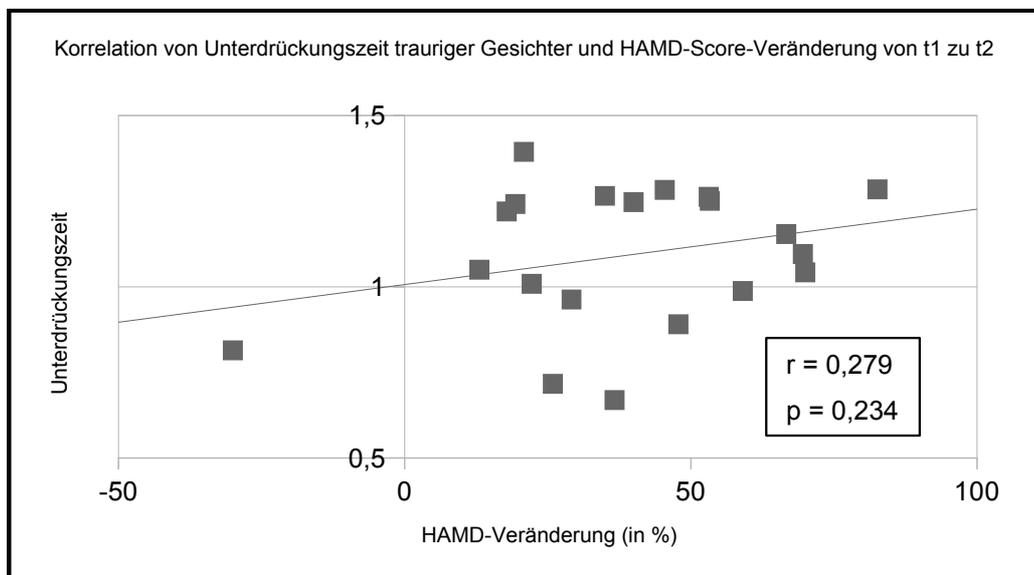
In Bezug auf die Korrelation von Unterdrückungszeitanpassung und der Veränderung des HAMD nach vier Wochen multimodaler Therapie, ergab sich keine statistische Signifikanz (Diagramm 4.42b; $r = 0.279$, $p = 0.234$).

Diagramm 4.42a

Korrelation von Unterdrückungszeit trauriger Gesichter und HAMD-Score zu t1

**Diagramm 4.42b**

Korrelation von Unterdrückungszeit trauriger Gesichter und HAMD-Veränderung von t1 zu t2



Die HAMD-Werte zum Messzeitpunkt t1 korrelierten nicht mit der Veränderung der HAMD-Werte nach vier Wochen ($r = -0,061$, $p > 0,1$).

5. Diskussion

Die vorliegende Dissertation hat die Veränderungen in der visuellen Wahrnehmung depressiver Patienten in Bezug auf emotionale Gesichtsausdrücke untersucht und dabei Unterschiede zu gesunden Kontrollpersonen aufgezeigt. Es wurden in der Patienten- und Kontrollgruppe die Unterdrückungszeit während der binokularen Präsentation mittels b-CFS für die emotionalen Gesichtsausdrücke (Trauer, Freude, Angst, Neutral) gemessen und daraus eine relative Unterdrückungszeit für die Emotionen Trauer, Freude und Angst gegenüber neutralen Gesichtern ermittelt.

Im Abstand von etwa vier Wochen wurden diese Messungen nach leitliniengerechter psychopharmakologischer und psychotherapeutischer Behandlung bei den depressiven Patienten wiederholt. Es sollte die Frage geklärt werden, ob eine Verbesserung der depressiven Symptomatik zu erkennen ist und ob diese mit einer Veränderung in der visuellen Wahrnehmung korreliert. Zur Messung des Schweregrads der Depression wurden die Selbst- und Fremdbeurteilungsinstrumente (HAMD und BDI) verwendet.

5.1 Daten von Patienten- und Kontrollgruppe

Für die Emotionen Trauer, Freude und Angst gegenüber neutralen Gesichtern wurden die Veränderungen in der visuellen Wahrnehmung depressiver Patienten am deutlichsten durch die relative Verkürzung der Unterdrückungszeit trauriger Gesichtsausdrücke. Dies weist auf einen Vorteil in der Verarbeitung von stimmungskongruenten Informationen in der Patientengruppe hin. Zudem zeigt sich tendenziell eine verlängerte Unterdrückungszeit für fröhliche Gesichtsausdrücke in der Patientengruppe, was möglicherweise durch einen Nachteil in der Verarbeitung von stimmungsinkongruenten Informationen zu erklären ist. Neben den Wahrnehmungsveränderungen bei affektiven Störungen sind die Ergebnisse dieser Dissertation auch für das Verständnis der allgemeinen Mechanismen bewusster visueller Wahrnehmung relevant. Unter anderem zeigte sich in der Kontrollgruppe eine kürzere Unterdrückungszeit für ängstliche Gesichtsausdrücke im Vergleich zu fröhlichen und traurigen Gesichtsausdrücken, was auf einen Verarbeitungsvorteil in der Wahrnehmung hindeutet. Die relative Dauer binokularer Dominanz und Unterdrückung, während des binokularen Wettstreits, wurden bereits in früheren Studien als Indikator für Vor- und Nachteil entsprechender

visueller Stimuli verwendet⁴⁸. Zudem ergab sich eine längere binokulare Dominanz für emotionale in Relation zu neutralen Gesichtern^{49,50}. Die Messung der Unterdrückungszeit während der CFS-Bedingung wurde als besonders nützliche Technik zur Testung des Potentials eines Stimulus erprobt, um bewusste Wahrnehmung zu konkurrieren³³. Von Bedeutung in dieser Dissertation ist, dass kurze Unterdrückungszeiten als ein Hinweis auf einen Verarbeitungsvorteil bei ängstlichen gegenüber neutralen Gesichtern gefunden wurden, während die Unterdrückungszeit bei fröhlichen Gesichtern länger war. Diese Ergebnisse wurden sowohl in der Patienten-, als auch der Kontrollgruppe unserer Studie bestätigt. In früheren Untersuchungen wurden zudem Unterschiede in der Überwindung der Unterdrückung visueller Stimuli auf verschiedene Faktoren zurückgeführt. Unter anderem wurden eine effizientere Verarbeitung vertrauter Stimuli⁵¹, körperliche Stimulusunterschiede (z.B. in der Augenregion von Gesichtsausdrücken unterschiedlicher Emotionen)⁵², sensorische Einflüsse auf die Stimulusverarbeitung⁵³ oder Aufmerksamkeit sowie erlernte Erwartungen^{54,47} als wesentliche Faktoren beschrieben. Die Ergebnisse der vorliegenden Dissertation weisen nun auf einen endogenen Faktor (Depression) hin, der bei der Überwindung, der durch CFS unterdrückten Gesichtsausdrücke, eine entscheidende Rolle spielt. Die Depression ist für die Durchführung der Aufgabe unbedeutend, scheint jedoch entscheidenden Einfluss auf die Bewusstwerdung des Stimulus (Gesichtsausdruck) zu haben. Zwar belegten frühere Studien, dass die zeitliche Dynamik des binokularen Wettstreit bei bipolaren Störungen verändert sein kann^{55,56}, aber diese Studien untersuchten nicht den Einfluss von stimmungsbefugenen emotionalen Stimuli. Neuere Studien haben gezeigt, dass ängstliche und depressive Symptome in gesunden Probanden den binokularen Wettstreit zwischen zwei unterschiedlichen emotionalen Gesichtsausdrücken beeinflussen. Unsere aktuellen Ergebnisse in einer klinischen Population von depressiven Patienten bestätigt nun die Vorstellung, dass die emotionale Bedeutung eines Stimulus für das Individuum die Überwindung des binokularen Wettstreits beeinflussen kann. Im Gegensatz zu früheren Berichten, die einen solchen Einfluss affektiver Zustände und Eigenschaften annahmen⁵⁷, untersuchten wir nicht den Wettstreit zwischen zwei Gesichtsausdrücken per se, sondern untersuchten darüberhinaus das Potential eines emotionalen Stimulus, die starke initiale Unterdrückung durch einen abstrakten Maskierungsstimulus zu überwinden. Das methodische Vorgehen mittels b-CFS ermöglichte somit eine

unmittelbare Untersuchung der nicht-bewussten Verarbeitung von emotionalen Gesichtsausdrücken und wurde nicht durch mögliche Interaktionen zwischen verschiedenen Gesichtsausdrücken beeinflusst.

Bezüglich der Wahrnehmungsveränderungen bei affektiven Störungen sind aus den Ergebnissen dieser Dissertation Hinweise abzuleiten, dass die verzerrte Verarbeitung emotionaler Informationen bei Patienten mit unipolarer Depression bereits auf einer automatischen und damit nicht-bewussten Ebene sensorischer Verarbeitung abläuft. Insbesondere für traurige Gesichtsausdrücke zeigte sich zum ersten Messzeitpunkt eine verkürzte Unterdrückungszeit im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe und somit ein beschleunigter Zugang zum Bewusstsein. Dagegen war die Unterdrückungszeit für fröhliche Gesichtsausdrücke zum ersten Messzeitpunkt im Vergleich zur Kontrollgruppe verlängert, so dass ein erschwerter Zugang zum Bewusstsein besteht. Diese Ergebnisse stehen somit im Einklang mit früheren Studien, die Hinweise für eine verzerrte bewusste Wahrnehmung bei Patienten mit unipolarer Depression beschrieben. Diese verzerrte bewusste Wahrnehmung konnte mittels Aufgabenstellungen festgestellt werden, die das Erkennen und die Interpretation emotionaler Informationen⁶ sowie die Aufmerksamkeit für emotionale Stimuli³⁷ untersuchten. In Übereinstimmung mit unseren Ergebnissen konnte eine fMRT-Studie erhöhte Amygdalaaktivierungen auf - durch *backward masking* unsichtbar gemachte - traurige Gesichtsausdrücke und verminderte Amygdalaaktivierungen auf fröhliche Gesichtsausdrücke bei Patienten mit unipolarer Depression, im Vergleich zu gesunden Kontrollen ermitteln³⁸. Dies weist auf eine automatische stimmungskongruente Verarbeitung auf neuronaler Ebene hin. Unsere Ergebnisse ergänzen frühere Verhaltensstudien, sowie die neuronalen Ergebnisse der fMRT-Studie veränderter, nicht-bewusster Verarbeitung emotionaler Informationen auf der Verhaltensebene. Zudem ist wichtig anzumerken, dass frühere Verhaltensstudien eher indirekte Messmethoden für die automatische Verarbeitung emotionaler Informationen nutzten, wie Aufmerksamkeitslenkung³⁷, Distraktoreffekte⁴² oder Priming³⁹. Der Einsatz von b-CFS ermöglichte es uns, den Wechsel in der Wahrnehmung emotionaler Stimuli von einem nicht-bewussten zu einem bewussten Bearbeitungsstatus direkt zu untersuchen. Somit konnte gemessen werden, wie der Zugang emotionaler Stimuli zum Bewusstsein durch die unipolare Depression beeinflusst ist. Im

Gegensatz zu früheren Arbeiten, die eine verzerrte Erkennung zuvor präsentierter emotionaler Gesichtsausdrücke zwischen neutralen Gesichtsausdrücken zeigten^{58,59}, war die Emotion des Gesichtsstimulus für die Durchführung der Aufgabe in unserer Studie vollkommen unerheblich. Die Teilnehmer sollten lediglich die Lokalisation des Gesichtes angeben und nicht die Qualität der Emotion. Demzufolge konnten unsere Messergebnisse und insbesondere die Zeitspanne der Unterdrückung der bewussten Wahrnehmung weder von einer kognitiven Bewertung des Gesichtsstimulus noch von jeglichen kognitiven Prozessen bezüglich der Bewertung des emotionalen Gesichtsausdrucks beeinflusst gewesen sein. Zu einer solchen Einschätzung und Bewertung wurden die Probanden im Vorfeld der Messungen nicht angewiesen. Unsere Analyse ergab, dass die Verminderung der Unterdrückungszeit für traurige Gesichter bei Patienten mit unipolarer Depression am deutlichsten auf die beobachtete Emotion-x-Gruppe-Interaktion und zu einem kleinen Anteil auch auf eine diskrete relative Erhöhung der Unterdrückungszeit für fröhliche Gesichter zurückzuführen ist. Diese Ergebnisse reihen sich in den Forschungskontext von Verhaltensstudien ein, die eine verminderte Sensitivität für die Unterscheidung fröhlicher Gesichter und eine verminderte Spezifität für die Unterscheidung trauriger Gesichter zeigen⁶⁰. Gleichermäßen ergaben fMRI-Studien eine entsprechend verzerrte Verarbeitung von sowohl traurigen, als auch fröhlichen Gesichtern⁶¹, sowohl bei bewusster Wahrnehmung, als auch bei nicht-bewusster Verarbeitung³⁸.

Allerdings bleibt durch die aktuelle klinische Untersuchung unklar, ob die Verzerrung der nicht-bewussten Verarbeitung bei depressiven Patienten bedingt ist durch den aktuellen Affektzustand oder eher durch eine Eigenschaft die zur Depression prädisponiert. Falls die Prädisposition gegenüber unipolarer Depression mit einer verzerrten neuronalen Reaktion auf emotionale Informationen - wie von A.T. Beck (2008⁸) angenommen – verbunden ist, dann sollte die nicht-bewusste Verarbeitungsverzerrung gegenüber negativen Informationen sowohl vor dem Auftreten der Depression als auch nach der Remission nachweisbar sein. In früheren Studien wurden bereits Kognitions- und Aufmerksamkeitsverzerrung gegenüber negativen Informationen in gefährdeten Personen⁶² und in Patienten, die sich von der Depression erholen⁶³ beschrieben. Andererseits konnte gezeigt werden, dass die Verarbeitung emotionaler Informationen von kurzzeitigen Veränderungen in der Stimmung beeinflusst

ist⁶⁴. Somit könnte eine stimmungskongruente Wahrnehmungsverzerrung bei unipolarer Depression entweder auf die die aktuelle Stimmung oder eine Prädisposition oder beides zurückgeführt werden. Nachfolgend möchten wir uns mit den Daten der Patientengruppe zu den beiden Messzeitpunkten befassen und klären, ob ein Zusammenhang zwischen Besserung der depressiven Symptomatik und Ausmaß der stimmungskongruenten Verarbeitungsverzerrung besteht.

5.2 Daten der Patientengruppe zum 1. und 2. Messzeitpunkt

Der Depressionsschweregrad bei den Patienten, der durch die Verwendung der Eigen- und Fremdbeurteilungsinstrumente HAMD und BDI erfasst wurde, nahm vom ersten zum zweiten Messzeitpunkt signifikant ab. Somit ergab sich in der Patientengruppe durch die professionelle multimodale stationäre und teilstationäre Behandlung eine deutliche Verbesserung der depressiven Symptomatik. Es zeigte sich zum zweiten Messzeitpunkt in der Patientengruppe, ähnlich dem der Kontrollgruppe zum ersten Messzeitpunkt, tendenziell ein Nachteil in der nicht-bewussten Verarbeitung trauriger Gesichtsausdrücke und ein Verarbeitungsvorteil für fröhliche Gesichtsausdrücke. Wenn gleich sich diese Veränderung über die Zeit nicht durch einen signifikanten Emotion-x-Messzeitpunkt-Interaktionseffekt untermauern ließ, deuten die Ergebnisse darauf hin, dass sich die nicht-bewusste Verarbeitung von emotionalen Gesichtsausdrücken in der Patientengruppe zum zweiten Messzeitpunkt an die der gesunden Kontrollgruppe angleicht. Interessanterweise korreliert auch das Ausmaß der Unterdrückungszeit trauriger Gesichtsausdrücke zum ersten Messzeitpunkt mit der klinischen Verbesserung des Depressionsschweregrads nach vier Wochen multimodaler Therapie bei Patienten mit unipolarer Depression. Es besteht somit in der Patientengruppe ein Zusammenhang zwischen Symptomverbesserung und Ausmaß der stimmungskongruenten nicht-bewussten Verarbeitungsverzerrung. Wie diese Ergebnisse im klinischen Alltag nützlich werden könnten, soll im folgenden Abschnitt erörtert werden.

5.3 Ausblick auf praktische Anwendbarkeit

Aus den Ergebnissen dieser Studie ergibt sich ein Ausblick auf die mögliche praktische Anwendbarkeit. Im Gegensatz zu der Beziehung zwischen stimmungskongruenter nicht-bewusster Verarbeitungsverzerrung und Symptombesserung konnten wir keine Korrelation mit der Symptomschwere während den Messzeitpunkten t1 und t2 getrennt finden. Es könnte sich lohnen einer diesbezüglichen Fragestellung in einer weiteren Studie nachzugehen. Die nicht-bewusste Verarbeitung emotionaler Stimuli stellt für Patienten mit unipolarer Depression einen objektiven Marker auf der Verhaltensebene dar, der nicht durch den subjektiven Bericht des Patienten verzerrt ist.

Die hier dargestellten Daten legen die Verwendung der nicht-bewussten Verarbeitung emotionaler Stimuli als einen positiven prognostischen Vorhersagewert für den Verlauf einer Depression nahe. Diese Methode wäre weniger beeinflusst von den - in der Wahrnehmung verzerrten - subjektiven Berichten des Patienten, auf dessen Aussagen sich aktuelle Beurteilungsinstrumente für Depression verlassen. Es könnte somit eine einfache und nicht invasive Methode zur Messung nicht-bewusster Wahrnehmungsverarbeitungsverzerrung und ein interessantes Werkzeug für Diagnostik und prognostische Beurteilung von Depressionen darstellen, ohne auf subjektive oder selbstberichtete Daten angewiesen zu sein.

5.4 Optimierungsmöglichkeiten zukünftiger Studien

5.4.1 Optimierungsmöglichkeiten im Studiendesign

Das Design dieser klinischen Studie wurde im Vorfeld der Untersuchungen im Team erarbeitet um systematische Störvariablen auszuschalten. Es wurden Ein- und Ausschlusskriterien beschrieben um eine genaue Stichprobe festzulegen. Allerdings wurde nur eine relativ kleine Anzahl von Probanden untersucht. In einer weiteren Studie sollte geprüft werden, ob die Ergebnisse dieser Untersuchungen auch mit einer größeren Fallzahl wiederholbar sind. Es wäre dabei interessant, ob bei höherer Fallzahl ein Zusammenhang zwischen Schwere der depressiven Symptomatik und Ausmaß der nicht-bewussten stimmungskongruenten Wahrnehmungsverzerrung bei Patienten mit unipolarer Depression nachweisbar ist. Darüberhinaus könnte durch eine größere

Fallzahl geschlechtsspezifische Unterschiede in der Wahrnehmung visueller emotionaler Gesichtsausdrücke untersucht werden. Zudem ist bei unserem Studiendesign sicherlich die nicht einheitliche medikamentöse Vorbehandlung in der Patientengruppe zu kritisieren. Bis auf zwei der untersuchten Patienten erhielten während des Testzeitraums alle Patienten eine antidepressive Medikation mit unterschiedlichem Wirkprinzip. Deshalb können wir nicht die Möglichkeit ausschließen, dass unsere Ergebnisse auf Medikamenteneffekte zurückzuführen sind. Allerdings ist oft gezeigt worden, dass Antidepressiva die neuronale Antwort auf negative emotionale Stimuli vermindern, wohingegen sie die Verarbeitung positiver Stimuli verstärken^{65,66,67,68}, was gegen einen Medikamenteneffekt als Ursache für die bevorzugte Wahrnehmung negativer Reize durch depressive Patienten in unserer Studie spricht. Natürlich sollten zukünftige Studien anstreben die Möglichkeit eines Medikamenteneinfluss auszuschalten oder zumindest ein einheitliches Wirkprinzip der Antidepressiva favorisieren. Auch wäre es durch wiederholte Testung des Patienten möglich, nach Besserung der unipolaren Depression, aber vor Wiederaufnahme der Medikation oder durch Testung unmedizierter Patienten, den Einfluß von antidepressiver Medikation auszuschalten. Zudem könnte es sinnvoll sein das psychotherapeutische Vorgehen für jeden Patienten genau zu dokumentieren oder ein einheitliches psychotherapeutisches Gesamtkonzept umzusetzen. Dadurch könnte der Einfluss unterschiedlicher Therapiekonzepte untersucht und mögliche Einflüsse auf die Untersuchung der Wahrnehmung reduziert werden.

5.4.2 Optimierungsmöglichkeiten im methodischen Vorgehen

Eine Verbesserung im methodischen Vorgehen wäre sicherlich die Kombination des gut etablierten Paradigmas b-CFS mit der Messung der neuronalen Aktivierung mittels fMRT. Dadurch könnten unter anderem neuroanatomische Korrelationen für die verzerrte visuelle Wahrnehmung depressiver Patienten - hinzu stimmungskongruenten Stimuli - lokalisiert werden. Zwar konnte in einer bereits beschriebenen fMRT-Studie eine erhöhte Amygdalaaktivierung auf traurige Gesichtsausdrücke und eine verminderte Amygdalaaktivierung auf fröhliche Gesichtsausdrücke bei Patienten mit unipolarer Depression festgestellt werden³⁸, jedoch wurden bei diesen Untersuchungen die

Gesichtsausdrücke mittels *backward masking* unsichtbar gemacht. Obwohl dies ebenfalls eine gut etablierte Methode darstellt, weist sie deutliche Nachteile gegenüber b-CFS auf. Unter anderem ist die Zeitspanne der Nichtsichtbarkeit des Gesichtsausdrucks in der visuellen Wahrnehmung deutlich kürzer. Zudem wäre in zukünftigen Studien die Kombination von b-CFS mit fMRT auch im Hinblick auf die Untersuchung von Geschlechterdifferenzen bei der Emotionsverarbeitung sinnvoll. Bei gesunden Probanden konnten bereits Unterschiede in der neuronalen Aktivierung von Männern und Frauen festgestellt werden⁶⁹. Des Weiteren wurde bei Untersuchungen mit affektiven Paradigmen ermittelt, dass bei Frauen eine erhöhte Aktivität der Hirnstammregionen vorliegt, wohingegen bei Männern eine eher lateralisierte Aktivierung vorliegt⁷⁰. Möglicherweise könnten somit geschlechtsspezifische Unterschiede in der visuellen Wahrnehmung bei Patienten mit unipolarer Depression ermittelt werden.

5.5 Zusammenfassung der Diskussion

Zusammenfassend deuten die Ergebnisse dieser Dissertation darauf hin, dass es in der visuellen Wahrnehmung von depressiven Patienten eine unabhängig von kognitiven Prozessen und somit automatisch ablaufende stimmungskongruente Verzerrung gibt. Die Ergebnisse unterstützen demzufolge die Annahme, dass depressive Wahrnehmung nicht nur eine Folge kognitiver Verzerrung, wie eine stimmungskongruente Interpretation oder selektive *top-down*-Aufmerksamkeit für negative Informationen, ist. Stattdessen können auch neuronale Funktionsveränderungen von frühen sensorischen Verarbeitungsstufen eine wichtige Rolle in der verzerrten Wahrnehmung negativer Stimuli spielen, welche wiederum die depressive Stimmung verstärken. Des Weiteren korreliert die Veränderung der nicht-bewussten Verarbeitung trauriger Gesichtsausdrücke in der Patientengruppe mit dem selbstberichteten Unterschied im Schweregrad der Depression nach vierwöchiger multimodaler psychopharmakologischer und psychotherapeutischer Behandlung und könnte als prognostischer Marker von Depression genutzt werden.

6. Literaturverzeichnis

1. Beck, A. *Cognitive therapy of depression*. (Guilford Press, 1979).
2. Beck, A. *Cognitive therapy and the emotional disorders*. (Meridian Book, 1979).
3. Leppänen, J. M. Emotional information processing in mood disorders: a review of behavioral and neuroimaging findings. *Curr Opin Psychiatry* **19**, 34–39 (2006).
4. Gotlib, I. H. *et al.* Coherence and specificity of information-processing biases in depression and social phobia. *J Abnorm Psychol* **113**, 386–398 (2004).
5. Persad, S. M. & Polivy, J. Differences between depressed and nondepressed individuals in the recognition of and response to facial emotional cues. *J Abnorm Psychol* **102**, 358–368 (1993).
6. Leppänen, J. M., Milders, M., Bell, J. S., Terriere, E. & Hietanen, J. K. Depression biases the recognition of emotionally neutral faces. *Psychiatry Res* **128**, 123–133 (2004).
7. *Nationale VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression : S3 Praxisleitlinien in Psychiatrie und Psychotherapie*. (Springer, 2010).
8. Beck, A. T. The Evolution of the Cognitive Model of Depression and Its Neurobiological Correlates. *Am J Psychiatry* **165**, 969–977 (2008).
9. Jacobi, F. *et al.* Prevalence, co-morbidity and correlates of mental disorders in the general population: results from the German Health Interview and Examination Survey (GHS). *Psychol Med* **34**, 597–611 (2004).
10. Cassano, P. & Fava, M. Depression and public health: an overview. *J Psychosom Res* **53**, 849–857 (2002).
11. Bostwick, J. M. & Pankratz, V. S. Affective disorders and suicide risk: a reexamination. *Am J Psychiatry* **157**, 1925–1932 (2000).
12. Sartorius, N. The economic and social burden of depression. *J Clin Psychiatry* **62 Suppl 15**, 8–11 (2001).
13. Wittchen, H. U., Müller, N., Pfister, H., Winter, S. & Schmidtke, B. [Affective, somatoform and anxiety disorders in Germany--initial results of an additional federal survey of 'psychiatric disorders']. *Gesundheitswesen* **61 Spec No**, S216–222 (1999).
14. Murray, C. J., Lopez, A. D. & Jamison, D. T. The global burden of disease in 1990: summary results, sensitivity analysis and future directions. *Bull World Health Organ* **72**, 495–509 (1994).
15. Salize, H. J. *et al.* [Cost of care for depressive disorders in primary and specialized care in Germany]. *Psychiatr Prax* **31**, 147–156 (2004).
16. *Psychiatrie und Psychotherapie*. (Springer-Medizin-Verl., 2008).
17. Ebmeier, K. P., Donaghey, C. & Steele, J. D. Recent developments and current controversies in depression. *Lancet* **367**, 153–167 (2006).
18. Weissman, M. M. *et al.* Cross-national epidemiology of major depression and bipolar disorder. *JAMA* **276**, 293–299 (1996).
19. Härter, M. *et al.* Increased 12-month prevalence rates of mental disorders in patients with chronic somatic diseases. *Psychother Psychosom* **76**, 354–360 (2007).
20. Bijl, R. V., Ravelli, A. & van Zessen, G. Prevalence of psychiatric disorder in the general population: results of The Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study (NEMESIS). *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* **33**, 587–595 (1998).
21. Bertelsen, A., Harvald, B. & Hauge, M. A Danish twin study of manic-depressive disorders. *Br J Psychiatry* **130**, 330–351 (1977).

22. Berger, M. & Deutschen Cochrane-Zentrum.;ScienceDirect (Online service). *Psychische Erkrankungen Klinik und Therapie*. (Urban & Fischer ;Elsevier, 2009).
23. Caspi, A. *et al.* Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science* **301**, 386–389 (2003).
24. Karg, K., Burmeister, M., Shedden, K. & Sen, S. The serotonin transporter promoter variant (5-HTTLPR), stress, and depression meta-analysis revisited: evidence of genetic moderation. *Arch. Gen. Psychiatry* **68**, 444–454 (2011).
25. Haenisch, B. *et al.* Genome-wide association data provide further support for an association between 5-HTTLPR and major depressive disorder. *J Affect Disord* (2012). doi:10.1016/j.jad.2012.08.001
26. Hautzinger, M. *Kognitive Verhaltenstherapie bei Depressionen : Behandlungsanleitungen und Materialien*. (Beltz PVU, 2003).
27. Mitchell, P. B., Parker, G. B., Gladstone, G. L., Wilhelm, K. & Austin, M. P. V. Severity of stressful life events in first and subsequent episodes of depression: the relevance of depressive subtype. *J Affect Disord* **73**, 245–252 (2003).
28. Bowlby, J. *Attachment and loss*. (Basic books, 1973).
29. Agid, O. *et al.* Environment and vulnerability to major psychiatric illness: a case control study of early parental loss in major depression, bipolar disorder and schizophrenia. *Mol. Psychiatry* **4**, 163–172 (1999).
30. Gotlib, I. H., Joormann, J., Minor, K. L. & Hallmayer, J. HPA axis reactivity: a mechanism underlying the associations among 5-HTTLPR, stress, and depression. *Biol. Psychiatry* **63**, 847–851 (2008).
31. Frewen, P. A., Dozois, D. J. A., Joanisse, M. F. & Neufeld, R. W. J. Selective attention to threat versus reward: Meta-analysis and neural-network modeling of the dot-probe task. *Clinical Psychology Review* **28**, 307–337 (2008).
32. Kim, C.-Y. & Blake, R. Psychophysical magic: rendering the visible ‘invisible’. *Trends Cogn. Sci. (Regul. Ed.)* **9**, 381–388 (2005).
33. Jiang, Y., Costello, P. & He, S. Processing of invisible stimuli: advantage of upright faces and recognizable words in overcoming interocular suppression. *Psychol Sci* **18**, 349–355 (2007).
34. Sterzer, P., Kleinschmidt, A. & Rees, G. The neural bases of multistable perception. *Trends Cogn. Sci. (Regul. Ed.)* **13**, 310–318 (2009).
35. Tsuchiya, N. & Koch, C. Continuous flash suppression reduces negative afterimages. *Nat Neurosci* **8**, 1096–1101 (2005).
36. Stein, T., Hebart, M. N. & Sterzer, P. Breaking Continuous Flash Suppression: A New Measure of Unconscious Processing during Interocular Suppression? *Front Hum Neurosci* **5**, 167 (2011).
37. Gotlib, I. H., Krasnoperova, E., Yue, D. N. & Joormann, J. Attentional biases for negative interpersonal stimuli in clinical depression. *J Abnorm Psychol* **113**, 121–135 (2004).
38. Suslow, T. *et al.* Automatic mood-congruent amygdala responses to masked facial expressions in major depression. *Biol. Psychiatry* **67**, 155–160 (2010).
39. Bradley, B. P., Mogg, K. & Millar, N. Implicit memory bias in clinical and non-clinical depression. *Behav Res Ther* **34**, 865–879 (1996).
40. Bradley, B. P., Mogg, K. & Williams, R. Implicit and explicit memory for emotion-congruent information in clinical depression and anxiety. *Behav Res Ther* **33**, 755–770 (1995).

41. Sloan, D. M., Bradley, M. M., Dimoulas, E. & Lang, P. J. Looking at facial expressions: dysphoria and facial EMG. *Biol Psychol* **60**, 79–90 (2002).
42. Gilboa-Schechtman, E., Erhard-Weiss, D. & Jeczemien, P. Interpersonal deficits meet cognitive biases: memory for facial expressions in depressed and anxious men and women. *Psychiatry Res* **113**, 279–293 (2002).
43. Dannlowski, U. *et al.* Masked facial affect priming is associated with therapy response in clinical depression. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* **256**, 215–221 (2006).
44. Sterzer, P., Hilgenfeldt, T., Freudenberg, P., Bermpohl, F. & Adli, M. Access of emotional information to visual awareness in patients with major depressive disorder. *Psychol Med* 1–10 (2011). doi:10.1017/S0033291710002540
45. Yang, E., Zald, D. H. & Blake, R. Fearful expressions gain preferential access to awareness during continuous flash suppression. *Emotion* **7**, 882–886 (2007).
46. Sterzer, P., Jalkanen, L. & Rees, G. Electromagnetic responses to invisible face stimuli during binocular suppression. *Neuroimage* **46**, 803–808 (2009).
47. Sterzer, P., Frith, C. & Petrovic, P. Believing is seeing: expectations alter visual awareness. *Curr. Biol* **18**, R697–698 (2008).
48. Leopold & Logothetis. Multistable phenomena: changing views in perception. *Trends Cogn. Sci. (Regul. Ed.)* **3**, 254–264 (1999).
49. Amting, J. M., Greening, S. G. & Mitchell, D. G. V. Multiple mechanisms of consciousness: the neural correlates of emotional awareness. *J. Neurosci.* **30**, 10039–10047 (2010).
50. Alpers, G. W. & Gerdes, A. B. M. Here is looking at you: emotional faces predominate in binocular rivalry. *Emotion* **7**, 495–506 (2007).
51. Buttle, H. & Raymond, J. E. High familiarity enhances visual change detection for face stimuli. *Percept Psychophys* **65**, 1296–1306 (2003).
52. Blake, R. & Logothetis, N. K. Visual competition. *Nat. Rev. Neurosci* **3**, 13–21 (2002).
53. Zhou, W., Jiang, Y., He, S. & Chen, D. Olfaction modulates visual perception in binocular rivalry. *Curr. Biol* **20**, 1356–1358 (2010).
54. Meng, M. & Tong, F. Can attention selectively bias bistable perception? Differences between binocular rivalry and ambiguous figures. *J Vis* **4**, 539–551 (2004).
55. Miller, S. M. *et al.* Slow binocular rivalry in bipolar disorder. *Psychol Med* **33**, 683–692 (2003).
56. Nagamine, M., Yoshino, A., Miyazaki, M., Takahashi, Y. & Nomura, S. Difference in binocular rivalry rate between patients with bipolar I and bipolar II disorders. *Bipolar Disord* **11**, 539–546 (2009).
57. Gray, K. L. H., Adams, W. J. & Garner, M. The influence of anxiety on the initial selection of emotional faces presented in binocular rivalry. *Cognition* **113**, 105–110 (2009).
58. Suslow, T., Junghanns, K. & Arolt, V. Detection of facial expressions of emotions in depression. *Percept Mot Skills* **92**, 857–868 (2001).
59. Suslow, T. *et al.* Spatial processing of facial emotion in patients with unipolar depression: a longitudinal study. *J Affect Disord* **83**, 59–63 (2004).
60. Gur, R. C. *et al.* Facial emotion discrimination: II. Behavioral findings in depression. *Psychiatry Res* **42**, 241–251 (1992).

61. Surguladze, S. *et al.* A differential pattern of neural response toward sad versus happy facial expressions in major depressive disorder. *Biol. Psychiatry* **57**, 201–209 (2005).
62. Joormann, J., Siemer, M. & Gotlib, I. H. Mood regulation in depression: Differential effects of distraction and recall of happy memories on sad mood. *J Abnorm Psychol* **116**, 484–490 (2007).
63. LeMoult, J., Joormann, J., Sherdell, L., Wright, Y. & Gotlib, I. H. Identification of emotional facial expressions following recovery from depression. *J Abnorm Psychol* **118**, 828–833 (2009).
64. Wang, L., LaBar, K. S. & McCarthy, G. Mood alters amygdala activation to sad distractors during an attentional task. *Biol. Psychiatry* **60**, 1139–1146 (2006).
65. Harmer, C. J., Mackay, C. E., Reid, C. B., Cowen, P. J. & Goodwin, G. M. Antidepressant drug treatment modifies the neural processing of nonconscious threat cues. *Biol. Psychiatry* **59**, 816–820 (2006).
66. Arce, E., Simmons, A. N., Lovero, K. L., Stein, M. B. & Paulus, M. P. Escitalopram effects on insula and amygdala BOLD activation during emotional processing. *Psychopharmacology (Berl.)* **196**, 661–672 (2008).
67. Harmer, C. J., Hill, S. A., Taylor, M. J., Cowen, P. J. & Goodwin, G. M. Toward a neuropsychological theory of antidepressant drug action: increase in positive emotional bias after potentiation of norepinephrine activity. *Am J Psychiatry* **160**, 990–992 (2003).
68. Browning, M., Reid, C., Cowen, P. J., Goodwin, G. M. & Harmer, C. J. A single dose of citalopram increases fear recognition in healthy subjects. *J. Psychopharmacol. (Oxford)* **21**, 684–690 (2007).
69. Wrase, J. *et al.* Gender differences in the processing of standardized emotional visual stimuli in humans: a functional magnetic resonance imaging study. *Neurosci. Lett* **348**, 41–45 (2003).
70. Wager, T. D., Phan, K. L., Liberzon, I. & Taylor, S. F. Valence, gender, and lateralization of functional brain anatomy in emotion: a meta-analysis of findings from neuroimaging. *Neuroimage* **19**, 513–531 (2003).

7. Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Tobias Hilgenfeldt, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Visuelle Wahrnehmung binokular unterdrückter emotionaler Stimuli bei Patienten mit unipolarer Depression“ 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

Unterschrift

8. Lebenslauf

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

9. Publikationen

Anteilserklärung an etwaigen erfolgten Publikationen

Tobias Hilgenfeldt hatte Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1: Sterzer, P., Hilgenfeldt, T., Freudenberg, P., Bempohl, F. & Adli, M. Access of emotional information to visual awareness in patients with major depressive disorder. *Psychol Med* 1–10 (2011).

Beitrag im Einzelnen: Anteil an der Konzipierung der Versuchsanordnung inklusive Aufbau des Spiegelstereoskops. Rekrutierung der unipolar depressiven Patienten und der gesunden Kontrollprobanden. Durchführung der diagnostischen Interviews, Erhebung der soziodemographischen Daten und Durchführung der psychiatrischen Testbatterie (HAMD, BDI, STAI X1 und STAI X2), sowie Durchführung der Testungen mittels b-CFS bei Patienten- und Kontrollgruppe. Datenpflege. Statistische Datenauswertung mittels SPSS 17.0. Mitwirkung beim Verfassen des Manuskripts einschließlich Literaturrecherche sowie Erstellung von Tabellen und Abbildungen.

Unterschrift des Doktoranden

(Tobias Hilgenfeldt)

10. Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Philipp Sterzer für die gute Betreuung und Unterstützung, sowohl bei der Durchführung der klinischen Studie, als auch bei der statistischen Auswertung der Daten, der Strukturierung der Ergebnisse und der Korrektur der Dissertation. Auch möchte ich der gesamten Arbeitsgruppe „Affektive Störungen“ unter der Leitung von Herrn PD Dr. med. M. Adli für die stete Hilfsbereitschaft danken. Namentlich hervorheben möchte ich Herrn Peter Freudenberg und ihm für die Unterstützung bei der Rekrutierung und Untersuchung der Probanden danken.

Des Weiteren möchte ich Herrn Prof. Dr. med. A. Heinz danken, dass er mir in der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Charité - Universitätsmedizin Berlin Campus Mitte die Möglichkeit gab die klinische Studie durchzuführen und die Dissertation anzufertigen.

Außerdem möchte ich Frau F. Renner, Herrn Dr. med. J. Wrege und Herrn Prof. Dr. rer. nat. U. Hilgenfeldt für die wertvollen Ratschläge bezüglich meiner Arbeit und für das Korrekturlesen danken.

Ein herzliches Dankeschön gilt auch allen Probandinnen und Probanden, die sich bereit erklärt haben, an der Studie teilzunehmen und ohne deren Mithilfe sowohl die klinische Studie, als auch die Dissertation nicht möglich gewesen wäre.

11. Anhang

Abkürzungsverzeichnis

BDI	<i>Beck Depression Inventory</i>
b-CFS	<i>breaking Continuous Flash Suppression</i>
CFS	<i>Continuous Flash Suppression</i>
HAMD	<i>Hamilton Deprssion Rating Scale</i>
MD	<i>Major depression</i>
NA	Noradrenalin
SNDRI	Selektiver Noradrenalin-Dopamin-Wiederaufnahmehemmer
SSNRI	Selektiver Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer
SSRI	Selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer
STAI	<i>Stait Trait Anxiety Inventory</i>
t1	Erster Messzeitpunkt
t2	Zweiter Messzeitpunkt

Probandenanweisung

a.) Testung der Augendominanz

Es ist nun ein weißer quadratischer Rahmen mit einem zentralen Punkt zu sehen. Bitte stellen sie die Spiegel so ein, dass der Rahmen quadratisch und der zentrale Punkt deckungsgleich ist und fixieren sie diesen Punkt. Bei Testbeginn wird in dem quadratischen Rahmen ein grau-weiß gestreifter Kreis auftauchen. Der Kreis bleibt unverändert, allerdings wechseln die Streifen innerhalb des Kreises die Richtung. Legen sie den linken Zeigefinger auf die linke und den rechten auf die rechte Pfeiltaste und geben sie per Tastendruck an, in welche Richtung die Streifen zeigen. Ist der Verlauf der Streifen von unten rechts nach oben links, halten sie bitte die linke Pfeiltaste gedrückt. Zeigt sie von unten links nach oben rechts, halten sie bitte die rechte Pfeiltaste gedrückt. Wichtig ist, dass die Taste bis zum Auftreten eines Richtungswechsels der Streifen gedrückt gehalten wird. Erst dann erfolgt der Wechsel auf die

andere Taste, die dann auch wieder bis zum Richtungswechsel gedrückt gehalten wird. Erscheinen die Streifen gekreuzt, geben die nach eigenem Ermessen längsten Streifen die Richtung an. Es ist möglich, dass ein Richtungswechsel der Streifung gar nicht, häufig oder schnell wechselnd gesehen wird. Dieser Test dauert etwa 2 Minuten.

b) Testung der Unterdrückungszeit

Es ist nun erneut ein weißer quadratischer Rahmen auf dunkelgrauem Hintergrund zu sehen. Diesmal befindet sich ein weißes Kreuz im Zentrum.

Bitte stellen sie die Spiegel so ein, dass der Rahmen quadratisch und das zentrale Kreuz deckungsgleich ist. Fixieren sie das zentrale Kreuz während der gesamten Testung. Bei Testbeginn ist in dem quadratischen Rahmen ein farbiges Rauschen zu sehen. Darin wird entweder rechts oben, links oben, rechts unten oder links unten, ausgehend vom zentralen Kreuz, ein Gesicht auftauchen.

Sobald ein Gesicht in einer der vier Quadranten sichtbar wird, geben sie bitte die Position über das Drücken der Taste (F für oben links, J für oben rechts, V für unten links, N für unten rechts) an. Anschließend beginnt der Test erneut. Ein Test dauert maximal 15 Sekunden, danach beginnt er von neuem. Wichtig ist, dass sie erst Drücken, wenn sie sicher sind ein Gesicht zu sehen. Der Test soll so schnell und genau wie möglich durchgeführt werden. Es gibt insgesamt 60 Tests innerhalb einer Testreihe. Dies dauert etwa 5 bis 10 Minuten. Zwischen jeder Testreihe ist eine Pause. Sie dürfen die Länge der Pause bestimmen. Durch Drücken der Leertaste beginnt ein neuer Durchlauf. Insgesamt werden sechs Testreihen durchgeführt.