

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Institut für Biomagnetismus und Biosignalanalyse
-Direktor: Univ.-Prof. Dr. rer. nat. Joachim Gross-

Untersuchung magnetenzephalographischer Korrelate der
neuronalen Verarbeitung emotionaler Bilder bei depressiven
Patienten sowie deren Modulation durch einmalige
transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS) des
ventromedialen präfrontalen Kortexes

INAUGURAL - DISSERTATION

zur

Erlangung des doctor medicinae

der Medizinischen Fakultät

der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von Roderigo, Malte Christian

aus Düsseldorf

2019

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Westfälischen
Wilhelms-Universität Münster

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Dr. h.c. Sven Meuth

1. Berichterstatter: Prof. Dr. rer. nat. Markus Junghöfer

2. Berichterstatter: Univ.-Prof. Dr. rer. nat. Thomas Straube

Tag der mündlichen Prüfung: 28.05.2019

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Institut für Biomagnetismus und Biosignalanalyse
- Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Joachim Gross -
Referent: Prof. Dr. rer. nat. Markus Junghöfer
Koreferent: Univ.-Prof. Dr. rer. nat. Thomas Straube

ZUSAMMENFASSUNG

Untersuchung magnetenzephalographischer Korrelate der neuronalen Verarbeitung emotionaler Bilder bei depressiven Patienten sowie deren Modulation durch einmalige transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS) des ventromedialen präfrontalen Kortexes.

Roderigo, Malte Christian

Depressionen zeichnen sich durch das Vorhandensein kognitiver Verzerrungen aus, die insbesondere auch die Verarbeitung von Emotionen betreffen. Deren Entstehung wird begünstigt durch dysfunktional veränderte Aktivitätszustände emotionsregulierender Hirnareale, vor allem auch im präfrontalen Kortex (PFC). Mit Hilfe der Magnetenzephalographie (MEG) lassen sich die neuronalen Grundlagen der Emotionsverarbeitung mit hoher zeitlicher Auflösung untersuchen. Im Interesse der Forschung steht auch die Anwendung von lokalen Hirnstimulationsverfahren, welche die Hirnaktivität gezielt verändern und möglicherweise Einfluss auf bestehende kognitive Verzerrungen nehmen können.

Für die vorliegende Studie wurden 29 depressive Patienten und 25 gesunde Kontrollpersonen rekrutiert. Mit Hilfe des MEG wurde die neuronale Aktivität bei der Betrachtung emotionaler Bilder registriert. Hiernach erfolgte bei den Patienten eine transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS) des ventromedialen präfrontalen Kortexes (vmPFC). Im Anschluss daran wurde eine zweite MEG-Messung durchgeführt, um die Auswirkungen der vmPFC-tDCS auf die Emotionsverarbeitung zu untersuchen.

Die Auswertung ergab bei depressiven Patienten Hypoaktivierungen temporaler und parietaler Kortexareale, die unabhängig von der Valenz der Bilder (negativ oder positiv) auftraten. Auf negative Reize reagierten Patienten hingegen mit einer erhöhten Aktivität im PFC. Nach einmaliger tDCS konnte bei Erkrankten sowohl eine allgemeine Erhöhung der Aktivität in temporoparietalen Kortexregionen als auch eine verstärkte Verarbeitung positiver Bilder im PFC nachgewiesen werden.

Die Ergebnisse erlauben eine Diskussion der tDCS als potenzielle Therapieoption bei Depressionen. Es bleibt zu untersuchen, inwieweit die Veränderung von magnetenzephalographischen Korrelaten die klinische Manifestation der Depression beeinflusst.

Tag der mündlichen Prüfung: 28.05.2019

ERKLÄRUNG

Ich gebe hiermit die Erklärung ab, dass ich die Dissertation mit dem Titel:

Untersuchung magnetenzephalographischer Korrelate der neuronalen Verarbeitung emotionaler Bilder bei depressiven Patienten sowie deren Modulation durch einmalige transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS) des ventromedialen präfrontalen Kortexes

im Institut für Biomagnetismus und Biosignalanalyse der Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

unter der Anleitung von Prof. Dr. rer. nat. Markus Junghöfer

1. selbstständig angefertigt,
2. nur unter Benutzung der im Literaturverzeichnis angegebenen Arbeiten angefertigt und sonst keine anderes gedrucktes oder ungedrucktes Material verwendet,
3. keine unerlaubte fremde Hilfe in Anspruch genommen,
4. sie weder in der gegenwärtigen noch in anderer Fassung einer in- oder ausländischen Fakultät als Dissertation, Semesterarbeit, Prüfungsarbeit oder zur Erlangung eines akademischen Grades vorgelegt habe.

Münster, 29.07.2019

Ort, Datum

Malte Christian Roderigo

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	1
1 Einleitung	1
1.1 Magnetenzephalographie (MEG)	5
1.1.1 Grundprinzip und Aufbau.....	5
1.1.2 Rauschunterdrückung	6
1.1.3 Vorwärtsproblem.....	7
1.1.4 Inverses Problem	7
1.1.5 MEG und EEG im Vergleich.....	8
1.2 Emotionstheorien.....	8
1.3 Neuronale Verarbeitung emotionaler Bilder	10
1.3.1 Frühe Komponenten visuell evozierter Potenziale	11
1.3.2 Späte Komponenten visuell evozierter Potenziale	12
1.3.3 Zusammenfassung: Visuell evozierte Potenziale	12
1.4 Emotion und Kognition bei Depressionen	13
1.4.1 Funktionelle Neuroanatomie der Depression	13
1.4.1.1 Dorsolateraler präfrontaler Kortex.....	14
1.4.1.2 Ventromedialer präfrontaler Kortex.....	16
1.4.1.3 Hemisphärische Unterschiede des präfrontalen Kortexes.....	17
1.4.1.4 Temporale und parietale Hypoaktivierungen.....	18
1.4.2 Kognitive Verzerrungen bei Depressionen.....	19
1.4.2.1 Aufmerksamkeits-Verzerrung.....	20
1.4.2.2 Interpretations-Verzerrung.....	20
1.4.2.3 Subjektive Bewertung emotionaler Stimuli	21
1.5 Transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS).....	22
1.5.1 Evidenz für den klinischen Nutzen bei Depressionen	22
1.5.1.1 Anodale Stimulation des linken dlPFC	23
1.5.1.2 Anodale Stimulation des vmPFC	25
1.6 Studienbeschreibung	26
1.7 Hypothesen.....	27
1.7.1 Weiterführende Fragestellungen.....	27
2 Material und Methoden	28
2.1 Versuchspersonen - Patienten.....	28
2.2 Versuchspersonen - Kontrollen	30
2.3 Gruppenvergleich Patienten und Kontrollen	32
2.4 Messanlage	33
2.5 Emotionale Stimuli.....	35

2.6	Studienablauf.....	36
2.6.1	Patienten	36
2.6.1.1	Prä-Stimulations-MEG-Messung.....	36
2.6.1.2	Verhaltenstests	36
2.6.1.3	vmPFC-tDCS	37
2.6.1.4	Post1-Stimulations-MEG-Messung	38
2.6.1.5	Weiterer Studienablauf für Patienten.....	38
2.6.2	Kontrollen.....	39
2.7	Auswertung: <i>SAM</i> -Rating.....	39
2.8	Auswertung: MEG-Daten.....	40
2.8.1	Vorverarbeitung.....	40
2.8.2	Analysen	41
2.8.2.1	Patienten vs. Kontrollen.....	43
2.8.2.2	Patienten: Verum- vs. Sham-Stimulation.....	43
3	Ergebnisse	45
3.1	<i>SAM</i> -Rating	45
3.2	Gruppenvergleich zwischen Patienten und Kontrollen: MEG-Analysen	46
3.2.1	Gruppenabhängige Effekte	46
3.2.1.1	Frühe frontale Hyperaktivierungen bei Patienten	47
3.2.1.2	Temporoparietale Hypoaktivierungen bei Patienten.....	48
3.2.2	Valenzabhängige Gruppeneffekte	50
3.3	tDCS-Effekte im Vergleich zwischen Verum- und Sham-Bedingung ...	52
3.3.1	Valenzunabhängige Stimulationseffekte	52
3.3.1.1	Okzipitale Cluster	52
3.3.1.2	Temporale und parietale Cluster	54
3.3.2	Valenzabhängige Stimulationseffekte	57
4	Diskussion.....	62
4.1	<i>SAM</i> -Rating	62
4.2	MEG: Patienten und Kontrollen im Vergleich.....	63
4.2.1	Gruppenabhängige Effekte	63
4.2.2	Valenzabhängige frontale Gruppeneffekte	67
4.3	MEG: Effekte der Verum- und Sham-tDCS	68
4.3.1	Valenzunabhängige Effekte der tDCS.....	69
4.3.2	Valenzabhängige Effekte der tDCS.....	72
4.4	Implikationen für die Klinik.....	74
4.5	Limitationen	76
	Literatur	77

Abkürzungsverzeichnis	87
Abbildungsverzeichnis.....	88
Tabellenverzeichnis	89
Danksagung	90
Lebenslauf.....	91
Anhang.....	I

1 Einleitung

Depressionen sind psychiatrische Erkrankungen, die weltweit sehr verbreitet auftreten, mit einem hohen individuellen Leidensdruck einhergehen und von zunehmend großer volkswirtschaftlicher Bedeutung sind.

Hauptsymptome einer akuten Episode einer Depression sind nach der ICD-10 (F32):

1. Depressive, gedrückte Stimmung
2. Interessensverlust und Freudlosigkeit
3. Verminderung des Antriebs und erhöhte Ermüdbarkeit mit Aktivitätseinschränkung

Weitere Symptome können unter anderem Konzentrationsstörungen, vermindertes Selbstwertgefühl, Schuldgefühle, negative Zukunftsperspektiven, Suizidgedanken, Schlafstörungen und Appetitverlust sein (25).

Die 12-Monats-Prävalenz einer diagnostizierten Depression liegt laut einer großen deutschen Studie zur Gesundheit Erwachsener (DEGS1) (18) bei 6,0%: sechs von hundert Menschen erkranken demnach in Deutschland mindestens einmal innerhalb eines Jahres an einer depressiven Episode. Die Lebenszeitprävalenz, also die Wahrscheinlichkeit, im Laufe des Lebens mindestens einmal an einer diagnostizierten Depression zu erkranken, liegt derselben Studie zufolge sogar bei 11,6%.

Die behandlungs- und krankheitsbedingten Folgekosten sind bei Depressionen sehr hoch. Sie betragen im Jahr 2015 laut Statistischem Bundesamt (Destatis) zur Behandlung von Erkrankungen aus dem Formenkreis der Depressionen (ICD10-Diagnosen F32 - F34) in Deutschland insgesamt 8,717 Milliarden Euro (97). Das entspricht einem Anteil von 2,6% an den gesamten Krankheitskosten in Summe. Unter den Begriff Krankheitskosten fallen sämtliche Ausgaben, die unmittelbar mit einer medizinischen Heilbehandlung, einer Rehabilitation oder sonstigen Behandlung im Zusammenhang stehen. Nicht berücksichtigt sind bei dieser Rechnung die indirekten Kosten für den Staat durch den Ressourcenverlust, der mit der Erkrankung in Zusammenhang steht. Im Vergleich zu vielen anderen schweren körperlichen Erkrankungen, wie beispielsweise malignen Tumorerkrankungen oder Herz-Kreislauf-Erkrankungen, leiden viele Menschen bereits vergleichsweise früh und rezidivierend an Depressionen. Daher fallen diese Kosten bei Depressionen besonders hoch aus, beispielsweise durch lange Arbeitsunfähigkeit oder frühzeitigen Berentung in Folge von Invalidität. Schätzungen für die volkswirtschaftlichen Gesamtkosten (inklusive

aller indirekten Krankheitskosten) gehen von Beträgen in Höhe von 20 Milliarden Euro aus (Schätzung für das Jahr 2008) (1).

In diesem Zusammenhang ist von Bedeutung, dass bei Depressionen eine sehr hohe Komorbidität mit anderen Erkrankungen – sowohl psychiatrischen als auch somatischen – beobachtet werden kann. Zahlreiche Studien legen die Vermutung nahe, dass Patienten, die lange oder häufig rezidivierend an Depressionen erkranken, ein erhöhtes Risiko aufweisen, an körperlichen Krankheiten wie Arteriosklerose (47) oder Diabetes Mellitus (105) zu erkranken. Umgekehrt gehen auch viele schwerwiegende körperliche Erkrankungen, unter anderem Krebserkrankungen oder chronische Erkrankungen wie Multiple Sklerose, mit Depressionen einher. Diese starke Assoziation zu somatischen Erkrankungen liefert gemeinsam mit der hohen Suizidrate eine mögliche Erklärung für die deutlich reduzierte Lebenserwartung depressiver Patienten (76).

Die im Sprachgebrauch übliche Verwendung des Begriffs „Depression“ meint meist die unipolare Depression mit ihren unterschiedlichen Schweregraden. Folgend wird auch in der vorliegenden Dissertation auf den Begriff „unipolar“ verzichtet, um den Lesefluss zu vereinfachen.

Der Verlauf einer Depression unterliegt einer hohen individuellen Variabilität. Die Erkrankung kann selbstlimitierend sein oder über einen Zeitraum von Monaten bis Jahren chronifizieren.

Obwohl eine Depression auch unbehandelt nicht selten remittiert, lassen sich durch eine geeignete Therapie Symptome reduzieren und die Dauer einer Episode insgesamt deutlich verkürzen. In der aktuellen 2. Auflage (Version 5) der *S3-Leitlinie/NVL Unipolare Depression* (25) bestehen, abhängig vom Schweregrad der Depression (leicht, mittelschwer, schwer), unterschiedliche Empfehlungen für die Akuttherapie. Bei der leichten oder mittelschweren depressiven Episode stehen die (ambulante) Psychotherapie oder alternativ eine Pharmakotherapie im Vordergrund. Bei schwereren Depressionen, insbesondere bei refraktären oder rezidivierenden Verläufen sowie ausgeprägter Klinik (z. B. Suizidgefahr), sollte eine Kombination beider Therapieformen angestrebt werden.

Trotz häufig gut wirksamer Therapiemöglichkeiten zeigt sich bei einem erheblichen Anteil der Patienten keine ausreichende Besserung der Symptomatik. In einer epidemiologischen Studie von Spijker und Kollegen (96) lag der Anteil der therapieresistenten Depressionen nach einem Jahr Behandlungsdauer bei 24% und nach zwei Jahren weiterhin fast unverändert bei 20%. Mit zunehmender Krankheitsdauer nahm die Wahrscheinlichkeit einer Chronifizierung zu.

Ein weiteres Problem stellt die hohe Rezidivrate nach erstmaliger Erkrankung dar. In einer epidemiologischen Studie konnten Burcusa und Iacono (16) zeigen, dass Patienten nach einer Remission in über 50% der Fälle mindestens an einer weiteren depressiven Episode erkrankten. Das Risiko eines Rezidivs stieg dabei mit zunehmender Zahl der bisher aufgetretenen depressiven Episoden stark an und lag nach der dritten Episode bereits bei über 90%. Aus diesem Grund sollte sich an eine Remission meist eine Erhaltungstherapie anschließen, die sowohl aus einer Pharmako- oder einer Psychotherapie als auch aus einer Kombination beider bestehen kann.

Bei der Behandlung schwerer und therapieresistenter Depressionen, bei denen durch medikamentöse Kombinationstherapien kein befriedigender Therapieerfolg erreicht werden kann, kommen weitere nicht-medikamentöse Verfahren zum Einsatz. Die Elektrokonvulsionstherapie (EKT) ist das erfolgsversprechendste und das am weitesten verbreitete dieser Verfahren. Hierbei wird unter Kurznarkose und Muskelrelaxation durch Applikation von starken Stromimpulsen ein generalisierter epileptischer Krampfanfall ausgelöst, der in der Regel innerhalb von 30 - 90 Sekunden sistiert. Die Wirkungsweise der EKT beruht vermutlich auf einer Beeinflussung der Ausschüttung von Neurotransmittern sowie einer vermehrten Freisetzung neurotropher Substanzen. Über diesen Mechanismus nimmt das Verfahren möglicherweise auch positiven Einfluss auf Regenerationsprozesse im Hirn und die neuronale Plastizität (59).

Im Rahmen einer Therapieserie kommt es meistens zu 8 bis 15 EKT-Behandlungen (zwei bis drei Behandlungen pro Woche), die uni- (meist rechtsseitig) oder bilateral erfolgen können. Der Erfolgsquote der EKT ist insbesondere bei schweren Depressionen und höherem Lebensalter sehr gut. Sie liegt bei etwa 60 - 70% (7) und damit deutlich höher als bei der Pharmako- oder Psychotherapie (99). Trotz einer großen Anzahl erfolgreicher Remissionen besteht im weiteren Verlauf ein hohes Rezidivrisiko (57). Daher ist eine Rezidivprophylaxe mittels antidepressiver Medikation oder Erhaltung-EKT-Behandlungen, die in individuellen zeitlichen Abständen erfolgen, indiziert.

Bei sorgfältiger Indikationsstellung und Durchführung wichtiger Voruntersuchungen (u. a. Schädel-MRT, EEG, EKG) wird die EKT meist gut vertragen. Häufige Nebenwirkungen sind temporäre Gedächtnisstörungen oder leichte kognitive Defizite, die sich jedoch nach kurzer Zeit zurückbilden. Nichtsdestoweniger bestehen bei vielen Patienten Vorbehalte gegenüber der EKT, sodass sich eine nicht unerhebliche Anzahl der Patienten gegen eine Behandlung entscheidet. Bei einigen Patienten kann eine EKT darüber hinaus aus unterschiedlichen medizinischen Gründen nicht durchgeführt werden. Daher werden aktuell verschiedene weitere Hirnstimulationsverfahren, die

meist risiko- und nebenwirkungsärmer als die EKT sind, im Hinblick auf ihre Wirksamkeit bei der Behandlung von Depressionen untersucht.

Die Ziele solcher lokalen Hirnstimulationsverfahren sind meist Hirnregionen, für die bei Depressionen in bildgebenden Studien pathologisch veränderte Aktivitätszustände nachgewiesen werden konnten. Viele dieser Strukturen sind involviert in emotionale und kognitive Prozesse, die bei Erkrankten häufig dysfunktional verändert sind. Man erhofft sich, durch eine (aktivierende oder inhibierende) Stimulation eine Verringerung solcher Defizite hervorrufen zu können. Eines dieser Verfahren, welches bereits erste Anwendung im klinischen Alltag findet, ist die repetitive transkranielle Magnetstimulation (rTMS), bei der ein starkes Magnetfeld die Exzitabilität oberflächennaher kortikaler Neurone beeinflusst. Auf dieses Verfahren wird an späterer Stelle erneut eingegangen.

Im Rahmen dieser Dissertation wird mit der **transkraniellen Gleichstromstimulation (tDCS)** ein weiteres Hirnstimulationsverfahren vorgestellt. Erste Studien lassen vermuten, dass durch dieses die neuronale Verarbeitung emotionaler Stimuli und möglicherweise auch vorhandene kognitive Defizite positiv beeinflusst werden könnte. In der vorliegenden Dissertation soll untersucht werden, ob bereits nach einmaliger Stimulation eines präfrontalen Hirnareals bei depressiven Patienten ein solcher Einfluss durch die Veränderung magnetenzephalographischer Korrelate der Depression festgestellt werden kann. Dabei wird in einem ersten Teil dieser Arbeit zunächst nach derartigen Korrelaten gesucht, indem die neuronale Verarbeitung emotionaler Bilder im MEG zwischen depressiven Patienten und gesunden Kontrollpersonen verglichen wird.

1.1 Magnetenzephalographie (MEG)

Sämtliche Vorgänge im zentralen Nervensystem beruhen auf der Bildung und Weiterleitung von Aktionspotenzialen in Nervenzellen sowie der synaptischen Übertragung dieser Erregung auf nachfolgende Zellen. Aktionspotenziale entsprechen dabei Spannungsunterschieden über der Zellmembran eines Neurons. Durch die synchronisierte Aktivierung benachbarter und parallel ausgerichteter Neurone werden auf diese Weise kleine elektrische Dipole gebildet. Als Folge der Aktivität zahlreicher dieser Dipole entstehen auf der Schädeloberfläche elektrische Felder, die mittels Elektroden bei der Elektroenzephalographie (EEG) gemessen werden können. Physikalische Gesetzmäßigkeiten führen dazu, dass parallel zu einem elektrischen Feld stets auch ein magnetisches Feld auftritt. In Analogie zum EEG lassen sich diese magnetischen Felder auf der Oberfläche des menschlichen Schädels mit Hilfe der Magnetenzephalographie (MEG) messen und aufzeichnen (20). Sie entstehen überwiegend durch die synchronisierte Aktivität von Dendriten der kortikalen Pyramidenzellen. Die Größe dieser Felder beträgt nur einige hundert Femtotesla [$1\text{fT}=10^{-15}\text{ T}$]. Zum Vergleich ist das Magnetfeld der Erde mit etwa $30\text{ }\mu\text{T}$ um den Faktor 10^8 größer.

1.1.1 Grundprinzip und Aufbau

In dem hier verwendeten MEG erfolgt die Registrierung von Potenzialschwankungen der magnetischen Felder auf der Schädeloberfläche mit Hilfe von speziellen Sensoren, die als Gradiometer bezeichnet werden. Sie dienen als Flusstransformatoren und sind aus zwei exakt gleichen, aber gegensätzlich gewundenen, supraleitenden Spulen aufgebaut. Da die Stärke eines magnetischen Feldes mit zunehmender Wegstrecke sehr schnell abnimmt, befinden sich die Sensoren so nah wie möglich an der Schädeloberfläche. Aufgrund seines Aufbaus wird im Gradiometer an der ersten Spule, die sich näher an den neuronalen Generatoren befindet, eine größere Magnetfeldstärke gemessen als an der zweiten. Dieser Unterschied erzeugt eine elektrische Spannung und ruft somit einen Stromfluss hervor. Dadurch entstehen erneut magnetische Felder, welche in modernen MEG-Geräten mit Hilfe einer zweiten Art von Sensoren registriert werden können (4). Diese werden als SQUID (*superconducting quantum interference device*) bezeichnet und bestehen aus einem supraleitenden Ring, der an zwei Stellen (Josephson-Kontakten) durch isolierendes Material unterbrochen wird. Supraleitende Elektronenpaare im Ring können diese Abstände jedoch überwinden, wodurch an dieser Stelle eine messbare elektrische Spannung abfällt. Veränderungen der Hirnaktivität bewirken über diese Mechanismen letztlich eine Modifikation dieser

Spannung. Ein modernes MEG-Gerät besteht aus mehreren hundert Sensoren, die jeweils aus einem Gradiometer und einem SQUID aufgebaut sind.

Die Informationen über die am SQUID abfallende Spannung werden an einen Computer weitergeleitet, der sich in einem Nebenraum des MEG-Gerätes befindet. Dort werden die Daten gespeichert und stehen für weiterführende Auswertungen zur Verfügung.

1.1.2 Rauschunterdrückung

Das MEG ist sehr anfällig für externe Störquellen, die ebenfalls Magnetfelder produzieren. Damit eine Messung der Felder auf der Schädeloberfläche überhaupt möglich ist, muss das MEG daher von externen Störquellen, wie etwa vorbeifahrenden Autos, abgeschirmt werden. Zu diesem Zweck befindet sich ein MEG in einem magnetisch abgeschirmten Raum, dessen Wände aus mehreren Schichten verschiedener Metalle aufgebaut sind. Dennoch kann ein geringer Anteil an Störsignalen weiterhin in den Messraum vordringen. Weit entfernte Quellen verursachen dabei nur geringe Störartefakte, da sie an den beiden nah beieinanderliegenden Spulen des Gradiometers betragsmäßig annähernd gleich starke Stromflüsse verursachen. Die daraus resultierende Spannung liegt folglich nahe bei null. Wesentlich problematischer sind Störquellen, die sich in großer Nähe zu den Sensoren des MEG befinden. Hierbei kann es sich um metallische Objekte am Körper, Muskelartefakte oder Lidbewegungen handeln. Diese verursachen zum Teil erhebliche Spannungsunterschiede, wodurch eine Messung erschwert oder unmöglich werden kann. Metallische Gegenstände lassen sich unter Umständen vor der Messung entmagnetisieren. Im Hinblick auf Muskelartefakte und Lidschlag kann der Proband/Patient nur darauf hingewiesen werden, diese möglichst auf ein Minimum zu beschränken. Da die beiden Spulen eines Gradiometers nur mit einer Toleranz von 0,1% identisch groß und identisch ausgerichtet sind, können auch externe Quellen weiterhin Störungen im MEG verursachen. Um diese und andere Rausch-Artefakte zu verringern, wird mit Hilfe von Referenz-Kanälen eine softwaregesteuerte Rauschunterdrückung vorgenommen.

1.1.3 Vorwärtsproblem

Das Vorwärtsproblem des MEG besteht in der Kalkulation der Magnetfeldverteilungen, die durch Aktivität in bestimmten Hirnarealen auf der Kopfoberfläche hervorgerufen werden. Es müssen verschiedene Voraussetzungen erfüllt sein, um dieses lösen zu können. Zunächst wird ein Modell des menschlichen Hirns benötigt, in welchem die Quellen lokalisiert werden sollen (Quellenmodell). Darüber hinaus wird mit Hilfe von Volumenleitermodellen der potenzielle Einfluss der Gewebe (u. a. Knochen, Hirnhäute, Liquor), die sich zwischen Quelle und Sensor befinden, auf die Magnetfeldverteilungen berücksichtigt.

Nicht alle Anteile der Hirnrinde tragen gleichermaßen zu den entstehenden Magnetfeldern bei. Während tangentielle Quellen im MEG am besten abgebildet werden, erzeugen in einem kugelförmigen Volumenleiter exakt radial ausgerichtete Quellen (z. B. die Spitzen der Gyri) keine Magnetfelder. Da diese Bereiche jedoch besonders nah an den Sensoren liegen und von nicht-radialen Quellen umgeben sind, werden sie im MEG im Allgemeinen dennoch ausreichend gut abgebildet. Der größte Nachteil des MEG hingegen besteht in seiner eingeschränkten Tiefenauflösung, die daraus resultiert, dass die Sensitivität proportional mit dem Quadrat der Entfernung zwischen Quelle und Sensor abnimmt. Demzufolge lassen sich kortikale Strukturen am besten abbilden, während die Aktivitäten subkortikaler Areale, wie der Amygdala oder des Hippocampus, schlechter untersucht werden können.

Für das Vorwärtsproblem existiert eine eindeutige Lösung. Diese ist Voraussetzung für die Lösung des sogenannten inversen Problems im nächsten Schritt der MEG-Signalanalyse.

1.1.4 Inverses Problem

Das inverse Problem besteht darin, dass für die im MEG gemessene Magnetfeldverteilung außerhalb des Volumenleiters prinzipiell unendlich viele mögliche Anordnungen neuronaler Quellen ursächlich sein können. Aus diesem Grund existieren auch unendlich viele mögliche Lösungen des Problems. Um unter diesen die wahrscheinlichste zu bestimmen, müssen im Voraus geeignete Annahmen getroffen werden, die auf Kenntnissen der Beschaffenheit, des Aufbaus und der Funktionsweise des menschlichen Hirns beruhen.

Die von Hamalainen und Ilmoniemi (39) entwickelte L2-Minimum-Norm-Lösung (L2-MNE) des inversen Problems favorisiert dabei zwischen allen potenziellen Lösungen diejenige, die die geringste Gesamtenergie der beteiligten neuronalen Quellen voraussetzt. Dadurch werden insbesondere kortexnahe oberflächliche Quellen

bevorzugt, da tiefere Quellen im MEG eine ungleich größere Energie benötigen, um die gleiche Magnetfeldverteilung hervorzurufen.

Neben der in der MEG-Analyse häufig verwendeten L2-MNE existieren zahlreiche weitere Verfahren zur Annäherung an eine Lösung des inversen Problems. Sie beruhen auf anderen Annahmen, sollen in dieser Dissertation jedoch nicht weiter besprochen werden.

1.1.5 MEG und EEG im Vergleich

Obwohl MEG- und EEG-Daten die Aktivität der gleichen zugrundeliegenden Hirnstrukturen widerspiegeln, besitzen beide Verfahren Vor- und Nachteile.

Der entscheidende Vorteil des EEG liegt in der hohen Verfügbarkeit und den verhältnismäßig geringen Kosten gegenüber dem MEG, welches im Betrieb unter anderem durch den hohen Helium-Bedarf aufwendig und kostenintensiv ist. Da die Volumenleitermodellierung und die Quellenrekonstruktion beim MEG weniger komplex und zuverlässiger sind, weil die Beeinflussung durch die Heterogenität der Leitfähigkeitseigenschaften des Gewebes, welches das menschliche Hirn umgibt, deutlich geringer ausfällt, verfügt das MEG über ein verbessertes räumliches Auflösungsvermögen. Darüber hinaus müssen beim MEG im Gegensatz zum EEG nicht zwangsläufig Referenz-Elektroden mit in die Analyse der Daten einbezogen werden, wodurch eine weitere Fehlerquelle umgangen wird.

1.2 Emotionstheorien

Emotionen steuern unser Verhalten und sind eine Voraussetzung für das Zusammenleben in sozialen Strukturen. Sie sind meist das Ergebnis einer Reaktion auf unsere Umwelt, stellen einen wesentlichen Aspekt des *Fühlens* dar und gehen mit messbaren psychophysiologischen sowie mitunter auch physischen (z. B. Erröten) Reaktionen unseres Körpers einher.

Bislang konnte für keine Emotion ein spezifisches Aktivierungsmuster von Hirnarealen nachgewiesen werden. Vermutlich gibt es keine neuronalen Schaltkreise, die isoliert nur bei bestimmten Emotionen (z. B. Furcht) aktiviert werden. James Russell (geb. 1947) entwickelte daher das *Core Affect*-Modell (dt.: Kern-Affekt) (88), welches bis heute die Grundlage vieler emotionspsychologischer Studien bildet. Es besagt, dass eine Emotion entsteht, wenn der affektive Zustand des eigenen Körpers in Reaktion auf einen Reiz wahrgenommen wird. Russell zufolge lässt sich dieser als *core affect* bezeichnete Zustand in einem kontinuierlichen, zweidimensionalen System erfassen.

Die erste Dimension wird als Valenz (engl.: *valence*) mit den Ausprägungen „angenehm - unangenehm“ bzw. „positiv - negativ“ bezeichnet. Die Erregung (engl.: *arousal*) mit den Ausprägungen „stark erregend - wenig erregend“ bildet die zweite Dimension (71). Im Folgenden wird synonym zu dem deutschen Wort „Erregung“ auch die englische Übersetzung „Arousal“ verwendet, da sich die Verwendung dieses Begriffes im deutschsprachigen Raum etabliert hat. Unter Kenntnis der Ausprägungen von Valenz und Arousal lässt sich der *core affect* klassifizieren. Dieser ist jedoch nicht spezifisch für eine Emotion, sondern stets abhängig von der individuellen Relevanz und Bewertung eines Reizes. So kann Furcht einerseits als unangenehm und stark erregend wahrgenommen werden und andererseits auch in bestimmten Situationen positive Erregung auslösen (z. B. bei Extremsportarten).

Kognitive Bewertungstheorien beschreiben die Entstehung von Emotionen als Folge einer höhergradigen Verarbeitung emotionaler Stimuli durch kognitive Prozesse, die unter anderem Gedächtnisbildung, Aufmerksamkeit und Problemlösen beinhalten. Die Art der Emotion ist demnach vor allem abhängig von der Einschätzung der (positiven oder negativen) Folgen für das Individuum sowie vom Vorhandensein etwaiger Bewältigungsstrategien. Ein Beispiel für eine solche Theorie ist das von Lang und Bradley entwickelte motivationale Modell der Emotion (62, 64). Diesem zufolge führen angenehme und unangenehme Reize zur Aktivierung eines appetitiven oder aversiven Systems. Darauf folgend werden Mechanismen in Gang gesetzt, die evolutionär für das Überleben des Individuums wichtig waren, z. B. Kampf, Flucht, Fortpflanzung oder Ernährung. Man spricht von einer hohen oder geringen motivationalen Relevanz eines Reizes. Die Stärke der Aktivierung der motivationalen Systeme ist dem Modell zufolge direkt abhängig von der Intensität eines Reizes bzw. vom individuell empfundenen Arousal.

Auf neuronaler Ebene wurde der Ursprung der Emotionen lange Zeit ausschließlich in subkortikalen Hirnstrukturen (u. a. Amygdala, Hippocampus) sowie phylogenetisch älteren Kortexarealen (u. a. anteriorer cingulärer Kortex (ACC)) vermutet. Der Hirnforscher Paul MacLean (1913 - 2007) prägte für diese Hirnregionen den Begriff des limbischen Systems (66). Dass emotionale Prozesse zu großen Teilen diese Strukturen betreffen, ist vermutlich auf die evolutionäre Bedeutung der Emotionen für das Überleben zurückzuführen. Auf diese Weise gelang es Spezies bereits vor Entwicklung des Neokortexes gefährliche oder angenehme Situationen schnell und unbewusst zu kategorisieren und automatisch entsprechende Handlungen wie Annäherung oder Vermeidung zu initiieren. Solche Automatismen spielen beim heutigen Menschen weiterhin eine wichtige Rolle. Gleichzeitig hat die Bedeutung der kognitiven Kontrolle von Emotionen zugenommen. Dadurch erst wird es dem Menschen

möglich, überlegte Antworten auf Reize zu zeigen und beispielsweise auch unangenehme Situationen auszuhalten, ohne dem angeborenen Fluchtinstinkt folgen zu müssen. Die kognitiven Funktionen werden im Allgemeinen eher den nicht-limbischen Hirnregionen zugeschrieben. Studien konnten allerdings belegen, dass „ältere“ emotionale und „neuere“ kognitive neuronale Netzwerke nicht isoliert arbeiten, sondern einander über zahlreiche Verbindungen beeinflussen (29, 82).

1.3 Neuronale Verarbeitung emotionaler Bilder

Beim Menschen hat das visuelle System eine besondere Bedeutung für das Erkennen motivational relevanter Stimuli (64). Mit Hilfe von Bildern, die sich in empfundener Valenz und Arousal unterscheiden, ist es möglich, die Prozesse und neuronalen Korrelate der Verarbeitung von Emotionen zu untersuchen.

Entsprechend des motivationalen Modells der Emotion bewirken angenehme und unangenehme Bilder die Aktivierung von appetitiven oder aversiven motivationalen Schaltkreisen im Hirn (9). Dadurch wird der Körper in Aktionsbereitschaft versetzt, um auf überlebensrelevante Stimuli adäquat reagieren zu können. Wie stark diese Vorbereitung zu Flucht- oder Annäherungsverhalten ausfällt, ist vom Arousal-Level des Reizes abhängig. In einer Studie von Junghöfer und Kollegen (52) konnte mittels fMRT-Untersuchungen für hoch erregende angenehme, aber auch unangenehme Bilder deutlich verstärkte BOLD-Antworten, also verstärkte zerebrale Durchblutung, sowohl in kortikalen visuellen Arealen als auch in subkortikalen Hirnstrukturen nachgewiesen werden.

Neben dem motivationalen System, welches in Abhängigkeit von Valenz und Arousal angesprochen wird, hat auch der Grad der Aufmerksamkeit einen großen Einfluss auf die Perzeption emotionaler Bilder. Im englischsprachigen Raum hat sich zur Verdeutlichung dieses Zusammenhangs der Begriff der *motivated attention* (frei übersetzt: motivationsgesteuerten Aufmerksamkeit) etabliert. In einer Studie von Carretié und Kollegen (19) konnte gezeigt werden, dass erregende Bilder anders als neutrale vom menschlichen Hirn auch ohne fokussierte Aufmerksamkeit intensiv verarbeitet werden. Darüber hinaus werden aufmerksamkeitsbezogene Ressourcen unbewusst auch ganz gezielt auf motivational besonders relevante Stimuli fokussiert, die dadurch bevorzugt verarbeitet werden (63, 80).

Bei der Untersuchung der Verarbeitung von visuellen Reizen spielen EEG- und MEG-Studien aufgrund ihres hohen zeitlichen Auflösungsvermögens eine entscheidende Rolle. Durch Mittelung der Hirnaktivität bei wiederholter Stimuluspräsentation lassen

sich ereigniskorrelierte Potenziale (engl.: *event-related potentials*; ERP) bzw. die entsprechenden magnetischen Felder (engl.: *event-related fields*; ERF) bestimmen. Diese entsprechen der summierten und synchronisierten postsynaptischen Aktivität kortikaler Neurone. Im Mittelpunkt steht die Analyse von Amplitude und Latenzzeit positiver und negativer Ausschläge der wellenförmigen ERP- und ERF-Verläufe. Häufig werden als Stimuli emotionale Bilder verwendet. Bei der Interpretation der Studienergebnisse muss die Art und Weise der Stimuluspräsentation berücksichtigt werden. In einer Studie von Fleisch und Kollegen (33) konnte gezeigt werden, dass der emotionale Inhalt eines vorherigen Bildes über einen sogenannten Priming-Effekt Einfluss auf die ERP-Ausschläge bei nachfolgenden Bildern nehmen kann. Daher ist in Studien in der Regel eine (pseudo-) randomisierte Darbietung emotionaler Bilder mit kontrollierten Übergangswahrscheinlichkeiten der emotionalen Bildkategorien notwendig. Eine wiederholte Präsentation der gleichen Stimuli stellt hingegen in erster Näherung kein Problem dar, da die Novität eines Reizes einer Studie von Schupp und Kollegen (91) zufolge keinen Einfluss auf die relevanten ERP-Komponenten hat. Bei der Verarbeitung von emotionalen Bildern findet man charakteristische Unterschiede in verschiedenen ERP-/ERF-Komponenten, die im Folgenden dargelegt werden.

1.3.1 Frühe Komponenten visuell evozierter Potenziale

Die *Early Posterior Negativity* (EPN) stellt eine früh auftretende negative Abweichung des wellenförmigen ERP-Potenzials dar. Sie beginnt ca. 120 - 150 ms nach Stimuluspräsentation und ist im Intervall von ca. 250 - 300 ms am stärksten ausgeprägt. In einer Studie von Junghöfer und Kollegen (50), in der Bilder mit einer hohen Frequenz (3 Hz bzw. 5 Hz) präsentiert wurden, konnte eine Abhängigkeit der EPN vom Arousal-Level des Stimulus nachgewiesen werden. Auf diesen Befunden basiert die Vermutung, dass diese ERP-Komponente einer ersten Stufe der konzeptuellen Verarbeitung emotionaler Bilder in primären und sekundären visuellen Areale entspricht. Die hohe Frequenz, mit der die Bilder in oben genannter Studie präsentiert wurden, verdeutlicht, dass die frühe Diskrimination von Emotionen bereits vor der bewussten Wahrnehmung eines Reizes erfolgt. Im Vergleich zu den späteren ERP-Komponenten scheint die EPN weitestgehend unabhängig von der Aufmerksamkeit zu sein und reflektiert vor allem die individuelle Relevanz eines Stimulus (102).

Im MEG findet sich mit der EPN-M, die klassischerweise zwischen 120 und 310 ms auftritt, ein magnetischer Gegenpart, der zeitlich eng mit der EPN korreliert. Peyk und Kollegen (84) unterteilten diese Phase der visuellen Verarbeitung in zwei separate Abschnitte. Mit Beginn der EPN-M finden sich im Intervall 120 - 170 ms zunächst vor allem Aktivierungen in okzipitalen sowie benachbarten parietalen und temporalen

Hirnarealen, die auf eine verstärkte Prozessierung in visuellen Kortexarealen zurückzuführen sind. Im Gegensatz dazu zeigt sich zu späteren Zeiten (220 - 310 ms) eine erhöhte Aktivität in anterioren Hirnarealen, die an der weiterführenden Verarbeitung emotionaler Bilder beteiligt sind. Im Hinblick auf die Valenz eines Bildes konnten Peyk und Kollegen (84) für negative Bilder eine akzentuierte frühe Phase der EPN-M nachweisen, während positive visuelle Reize eine verstärkte spätere EPN-M-Komponente hervorriefen. Diese Befunde legen nahe, dass die EPN keine uniforme Reaktion auf allgemein hoch erregende Stimuli darstellt, sondern dass bereits zu einem frühen Zeitpunkt eine Valenzabhängigkeit der Verarbeitung visueller Reize vorliegt.

1.3.2 Späte Komponenten visuell evozierter Potenziale

Über zentralen parietalen Regionen lassen sich im Bereich 300 - 600 ms nach Präsentation emotionaler Bilder verstärkte positive Potenzialabweichungen im ERP-Profil feststellen, welche bei neutralen Bildern deutlich geringer ausfallen. Aufgrund ihres späteren Auftretens werden solche Abweichungen als *Late Positive Potentials (LPP)* bezeichnet. Funktionell entsprechen diese einer erweiterten Verarbeitung und der Bewertung der motivationalen Relevanz eines Bildes. Schupp und Kollegen (91) konnten zeigen, dass beim LPP im Gegensatz zur EPN eine ausgeprägte Abhängigkeit von der gerichteten Aufmerksamkeit besteht. Ein stärker positives LPP tritt sowohl bei angenehmen als auch bei unangenehmen Bildern mit hohem Arousal auf (24, 92). In einer Studie von Sabatinelli und Kollegen (90) konnte eine Korrelation des LPP mit BOLD-Aktivierungen sekundärer visueller Kortexareale im fMRT nachgewiesen werden. Daneben zeigte sich auch eine zeitgleiche Amygdala-Aktivierung. Grundlage dafür sind mutmaßlich enge reziproke Verknüpfungen zwischen diesen Strukturen.

1.3.3 Zusammenfassung: Visuell evozierte Potenziale

Zusammenfassend ergibt sich für die Verarbeitung emotionaler Bilder ein zweistufiges Modell. In einer ersten schnellen Reaktion kommt es zu einer unbewussten Kategorisierung eines Bildes hinsichtlich seiner individuellen Relevanz. Diese spiegelt sich in der nach etwa 120 - 150 ms auftretenden EPN wider und erfolgt unabhängig von gerichteter Aufmerksamkeit. Falls durch das Bild motivationale Systeme aktiviert werden, erfolgt in einer zweiten und ressourcenbegrenzten Stufe die bewusste Verarbeitung sowie Speicherung im Arbeitsgedächtnis (91). Im ERP-Profil entsprechen diese Prozesse dem LPP, welches auch bei kurzen Präsentationen von Bildern (< 1 Sekunde) registriert werden kann. Bei der länger andauernden Präsentation eines emotionalen Bildes (mehrere Sekunden pro Bild) findet man als weitere ERP-Komponente sogenannte *positive slow waves*. Diese entsprechen einer erweiterten

Stimulusevaluation und können auch nach Verschwinden des Bildes noch einige Sekunden registriert werden (91).

Es hat sich gezeigt, dass im MEG bzw. EEG zeitlich noch vor der EPN erste emotionsspezifische Aktivierungen von Hirnregionen registriert werden können. Im Zusammenhang mit den Ergebnissen dieser Studie wird auf diese sehr frühen Komponenten (< 100 ms) erst an späterer Stelle eingegangen (siehe S. 63ff).

1.4 Emotion und Kognition bei Depressionen

Bei der Pathogenese der Depression spielen dysfunktionale Veränderungen im Zusammenspiel zwischen Kognition und Emotion eine entscheidende Rolle. In vielen bildgebenden Studien konnten bei depressiven Patienten veränderte Aktivitätszustände in verschiedenen Hirnstrukturen nachgewiesen werden. Dabei scheinen zahlreiche neuronale Schaltkreise betroffen zu sein, in denen sowohl kortikale als auch subkortikale (vor allem limbische) Hirnareale miteinander interagieren.

1.4.1 Funktionelle Neuroanatomie der Depression

Eine zentrale Struktur mit engen Verbindungen zum limbischen System (insbesondere der Amygdala) ist der präfrontale Kortex (PFC). Unter diesem Begriff werden mehrere Regionen im Frontalhirn zusammengefasst, die sich untereinander sowohl strukturell als auch funktionell zum Teil erheblich unterscheiden. Topographisch lässt sich der PFC in sechs Anteile gliedern (85):

1. ventrolateraler präfrontaler Kortex (vlPFC)
2. dorsolateraler präfrontaler Kortex (dlPFC)
3. frontopolarer/anteriorer PFC (FP)
4. dorsomedialer präfrontaler Kortex (dmPFC)
5. ventromedialer präfrontaler Kortex (vmPFC)
6. Orbitofrontalkortex (OFC)

Es bietet sich an, den PFC in einen lateralen (1 - 3) und einen medialen Bereich (4 - 6) zu unterteilen. *Abbildung 1.1* zeigt eine Übersicht der anatomischen Verhältnisse im PFC. Eine entsprechende funktionell-dichotome Teilung des PFC in einen kognitiven (lateral und dorsal) und einen affektiven Bereich (medial und ventral) wurde lange Zeit vermutet. In einer Studie von Ray und Zald (85) konnte jedoch gezeigt werden, dass auch zwischen den verschiedenen PFC-Regionen zahlreiche Verbindungen existieren und eine solche Trennung folglich stark vereinfachend erscheint.

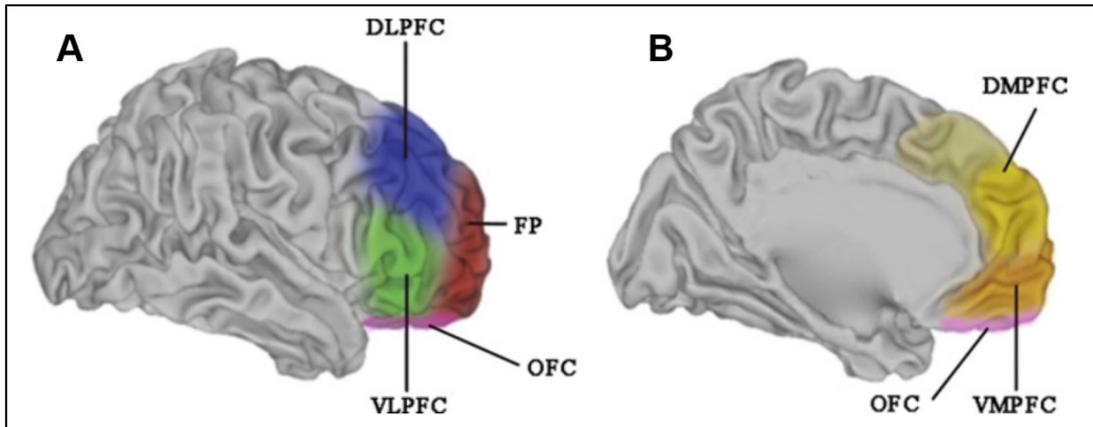


Abbildung 1.1. **Aufbau des PFC** (A) Anteile des PFC in der Ansicht von temporal. (B) Anteile des PFC in der Ansicht von medial. *Quelle: Ray und Zald (85): Anatomical insights into the interaction of emotion and cognition in the prefrontal cortex.*

1.4.1.1 Dorsolateraler präfrontaler Kortex

Insbesondere dem dorsolateralen PFC (dlPFC) wird eine wichtige Funktion bei der kognitiven Kontrolle von Emotionen zugesprochen (82). Mittels sogenannter *top-down*-Mechanismen nimmt er entscheidenden Einfluss auf die Aktivität der Amygdala, die eine zentrale Schaltstelle im emotionalen Hirn ist. Die Aussage, dass die bilaterale Amygdala ausschließlich das „Angstzentrum“ des menschlichen Hirns sei, hält sich auch heute noch hartnäckig. Dass diese Zuordnung nicht der Realität entspricht, konnte unter anderem in einer fMRT-Studie von Costa und Kollegen (22) gezeigt werden. In dieser ergaben sich sowohl bei der Perzeption von negativen als auch positiven Stimuli starke Aktivierungen der Amygdala. Vielmehr scheint diese Hirnregion valenzunabhängig auf solche Reize zu reagieren, die ein hohes Arousal-Level aufweisen und damit auch eine starke motivationale Komponente beinhalten (93). Während die Amygdala zum phylogenetisch älteren limbischen System gehört, zählt der dlPFC zum Neokortex. Zwischen diesen beiden Strukturen bestehen kaum direkte Verbindungen (2). Stattdessen wird der Einfluss des dlPFC wohl vornehmlich über Projektionen zum vmPFC (insbesondere zum Brodmann-Areal BA25) vermittelt (siehe S. 16). Auf diesem Wege können unter kognitiver Kontrolle und Kontextberücksichtigung adäquate Reaktionen auf affektive Stimuli initiiert werden – ein Aspekt, der den Menschen von instinktgesteuerten Tieren unterscheidet (104).

Es wird vermutet, dass beim Gesunden der beidseitige dlPFC bei der Regulation negativer Emotionen mittels verschiedener Bewältigungsstrategien rekrutiert wird (79). Bei Depressionen finden sich in bildgebenden Studien häufig abnormale Aktivierungsmuster im dlPFC beider Hemisphären (40). Es wird diskutiert, dass diese Dysfunk-

tionen in den bilateralen PFC-Schaltkreisen einen Verlust von inhibitorischen Einflüssen auf Strukturen wie die Amygdala bewirken und unter anderem auf diese Weise zu einer erhöhten Verfügbarkeit von negativem Affekt beitragen könnten. Ein erfolgreiches Wiedererlernen dieser Mechanismen, z. B. im Rahmen einer kognitiv-behavioralen Psychotherapie, führte in einer Studie von Ritchey und Kollegen (86) zu einer Normalisierung der Aktivität im dlPFC (und vmPFC).

Die dargestellten Aktivitätsmuster und die leichte Zugänglichkeit des dlPFC ebneten den Weg für Therapiestudien, welche die Wirkung verschiedener Verfahren zur transkraniellen Hirnstimulation untersuchten. Eines dieser Verfahren ist die repetitive transkranielle Magnetstimulation (rTMS), bei der mittels einer Magnetspule ein starkes magnetisches Feld auf kortikale Regionen appliziert wird, wodurch es dort zu aktivierender oder inhibitorischer Beeinflussung von Nervenzellen kommt. Die Studienlage zur Wirksamkeit der rTMS bei Depressionen ist aktuell keineswegs eindeutig. Während einige Übersichtsarbeiten zum Ergebnis eines gering bis mäßig ausgeprägten Benefits kamen (6, 44), konnten andere Analysen keine signifikante Überlegenheit gegenüber einer Placebo-Stimulation feststellen (69). Ein Problem besteht darin, dass doppelverblindete klinische Studien schwierig durchführbar sind, da während der Stimulation häufig Schmerzen und Kontraktionen der mimischen Muskulatur auftreten. Dennoch kam es – auch wegen des geringen Risikoprofils – zu einer Berücksichtigung der rTMS als potenzielle Therapieoption in mehreren internationalen Leitlinien, unter anderem durch die *American Psychiatric Association* (3).

In den meisten Studien zur Wirksamkeit der rTMS bei Depressionen wurden bislang vor allem zwei Stimulationsparadigmen untersucht. Einerseits kann der linksseitige dlPFC mittels hochfrequenter (> 10 Hz) rTMS aktivierend stimuliert werden und andererseits der rechtsseitige dlPFC durch niedrigfrequente (< 1 Hz) Stimulation inhibiert werden (95). Auch wenn letztere Möglichkeit zunächst wenig intuitiv erscheint, da bei Depressionen Hypoaktivierungen im dlPFC beider Hemisphären nachgewiesen wurden (40), konnten hierfür ähnlich große Effekte nachgewiesen werden wie für die aktivierende Stimulation des linken dlPFC (13). Der genaue Wirkmechanismus konnte bislang noch nicht abschließend geklärt werden und bedarf weiterer Forschung. Während eine Verbesserung der klinischen Präsentation der Depression durch die rTMS nicht eindeutig belegt werden konnte, ließ sich jedoch in einer ERP-Studien von Zwanzger und Kollegen (106) eine deutliche Beeinflussung der Perzeption emotionaler Bilder sowohl bei gesunden als auch bei depressiven Personen nachweisen.

1.4.1.2 Ventromedialer präfrontaler Kortex

Zu den Hirnstrukturen, für die in Studien zur Verarbeitung emotionaler Bilder besonders häufig veränderte Aktivitätszustände bei depressiven Patienten berichtet werden, gehört der ventromediale präfrontale Kortex (vmPFC). Dieser und die eng verwandten ventralen Anteile des anterioren Gyrus cinguli (vACC) sind ebenfalls entscheidend an der Emotionsregulation beteiligt.

In einem Tierexperiment von Milad und Quirk (73) konnten bei Ratten intensive Verbindungen zwischen dem infralimbischen Kortex (IL; entspricht Anteilen des vmPFC beim Menschen, insbesondere BA25) und dem Nucleus centralis der Amygdala nachgewiesen werden. Eine Aktivierung des IL führte zu einer Inhibition der Amygdala und damit zur Verringerung von Furcht bzw. negativem Affekt im Allgemeinen mit Hilfe verschiedener Regulationsmechanismen (z. B. Extinktion). Auch beim Menschen gelang unter anderem Urry und Kollegen (101) der Nachweis, dass die Präsentation von Bildern mit negativem Inhalt (z. B. Verstümmelungen) zu einer verstärkten Aktivierung des vmPFC führt und gleichzeitig mit einer verringerten Amygdala-Aktivierung einhergeht. Dabei übernimmt der vmPFC eine vermittelnde Rolle bei der inhibitorischen *top-down*-Kontrolle der Amygdala durch den dlPFC (siehe S. 14). Urry und Kollegen (101) konnten darüber hinaus zeigen, dass ein regelrechtes Aktivierungsmuster des vmPFC mit einer adäquaten Kortisol-Ausschüttung des Körpers im Tagesverlauf korrelierte. Den Autoren der Studie zufolge könnte dieser Mechanismus einen Erklärungsansatz für die häufig erhöhte Stressvulnerabilität bei depressiven Patienten liefern.

Die Rolle des vmPFC bei der Pathogenese von Depressionen ist bislang noch nicht sicher geklärt. Die Vermittlerrolle zwischen dlPFC und Amygdala scheint jedoch bei Erkrankten zumindest in Teilen zu entfallen (48). Im Hinblick auf Veränderungen der Aktivität im vmPFC ist die Studienlage besonders widersprüchlich. Einerseits konnten unter anderem in einer bildgebenden Studie von Greicius und Kollegen (35) bei depressiven Personen erhöhte Aktivitäten in subgenualen Anteilen des vmPFC nachgewiesen werden. In einer weiteren Studie von Mayberg und Kollegen (70) gelang darüber hinaus der Nachweis, dass sich diese Hyperaktivierungen bei erfolgreicher Therapie verringerten. Andererseits wurden auch Studien publiziert, in denen sich eine verringerte Aktivität im vmPFC Erkrankter zeigte (28). In einer Übersichtsarbeit von Myers-Schulz und Koenigs (77) wird die Ursache für diese widersprüchliche Datenlage darin vermutet, dass der vmPFC aus Subregionen besteht, die sich sowohl in ihrer Zytoarchitektur als auch der Funktion erheblich voneinander unterscheiden. Den Autoren zufolge wird diese Heterogenität in vielen Studien kaum

berücksichtigt. Sie formulieren das Konzept einer Teilung des vmPFC in zwei funktionell getrennte Regionen:

1. Posteriorer, subgenualer vmPFC-Anteil (p-vmPFC):

Dieser beinhaltet das BA25 und die posterior-lateralen Anteile von BA32. Es konnte eine Korrelation mit negativem Affekt nachgewiesen werden, das heißt erhöhte Aktivität bei negativer Stimmungslage. Bei depressiven Patienten zeigte sich eine übermäßige Aktivierung dieses Anteils im Vergleich zu gesunden Kontrollen.

2. Anteriorer, perigenualer vmPFC-Anteil (a-vmPFC):

Dieser umfasst das BA10 (BA10r, BA10m) sowie ventrale Anteile des dACC (BA32). In den untersuchten Studien konnte ein Bezug dieses Areals zu positivem Affekt gefunden werden. Bei Depressionen zeigte sich hier eine Hypoaktivierung, die möglicherweise in einer verringerten Verarbeitung positiver Stimuli resultiert.

Diese Einteilung unterstützend, zeigte sich in einer fMRT-Studie von Sabatinelli und Kollegen (89) bei gesunden Probanden eine spezifische Reaktion von anterioren Anteilen des vmPFC auf positive Bilder. Für negative Bilder konnten hingegen keine Aktivierungsunterschiede festgestellt werden. Diese Ergebnisse wurden von einer anderen Arbeitsgruppe bestätigt. Hägele und Kollegen (38) gelang der Nachweis, dass sowohl bei gesunden Personen als auch Patienten, die an einer psychiatrischen Erkrankung litten, bei der Präsentation positiver Bilder eine signifikant erhöhte Aktivität im vmPFC registriert werden konnte. Im Gegensatz dazu führten negative Bilder hier zu keiner signifikanten Reaktion, sondern aktivierten stattdessen verstärkt andere Hirnregionen wie die Amygdala.

1.4.1.3 Hemisphärische Unterschiede des präfrontalen Kortexes

Obwohl das menschliche Hirn aus zwei symmetrisch aufgebauten und intensiv verbundenen Hemisphären besteht, übernehmen diese zum Teil unterschiedliche Funktionen. Auch bei der Verarbeitung von Emotionen sind hemisphärische Asymmetrien bekannt. Bei der Erforschung dieser spielen ERP-Studien eine Rolle, in denen die Messung der Aktivität meist indirekt über die Registrierung von niedrigfrequenten alpha-Wellen im EEG erfolgt, die nach gängiger Meinung negativ mit der Aktivität von Hirnarealen korrelieren.

In der sogenannten Valenz-Hypothese von Tomarken und Kollegen (100) wird der rechten Hirnhälfte die Verarbeitung von negativen Emotionen zugeordnet, während in der linken der positive Affekt vermutet wird. In einem anderen Modell, welches von Harmon-Jones (42) entwickelt wurde, wird stattdessen davon ausgegangen, dass nicht die Valenz entscheidend für die Seitenasymmetrie (insbesondere in frontalen Hirnarealen) ist, sondern das motivationale System, welches durch einen emotionalen

Reiz aktiviert wird. Spricht dieser demnach das positiv motivationale System (engl.: *approach*; dt.: Annäherung) an, wird primär die linke Hemisphäre aktiviert, während das negativ motivationale System (engl.: *avoidance*; dt.: Vermeidung) in der rechten Hirnhälfte lokalisiert ist.

Vermutlich spielen sowohl Valenz der Emotion als auch motivationale Systeme bei der Lateralisierung eine wichtige Rolle. Kritisiert wird an beiden Modellen jedoch, dass sie in ihren Erklärungsansätzen nur den Inhalt der Emotion berücksichtigten und den PFC als funktionelle Einheit betrachten (37). Im letzten Abschnitt wurde bereits dargelegt, dass der PFC eine funktionell und strukturell sehr heterogene Struktur ist. Mittlerweile existieren auch fMRT-Daten aus einer Studie von Engels und Kollegen (30), die die Verarbeitung einiger Aspekte negativer Emotionen (z. B. Angst) in Anteilen des linken dlPFC nachweisen konnten. Eine strikte Trennung in rechts (negativ/aversiv) und links (positiv/appetitiv) erscheint vor diesem Hintergrund umso fragwürdiger.

Grimshaw und Carmel (37) schlagen alternativ zu bisherigen Erklärungsansätzen ein asymmetrisches Inhibitionsmodell vor, in welchem die frontale Asymmetrie zusätzlich auch unter Berücksichtigung kognitiver Prozesse erklärt wird. Bezogen auf den dlPFC entspricht eine linksfrontal erhöhte Aktivität demnach einer verstärkten Rekrutierung kognitiver Prozesse zur Inhibition negativer und zur Verstärkung positiver emotionaler Einflüsse. Diese Vermutung steht in gutem Einklang mit der nachgewiesenen Assoziation einer linksfrontalen Hypoaktivierung bei affektiven Störungen oder Angst-erkrankungen (30). Andererseits führt rechtsfrontal verringerte Aktivität im dlPFC dem Modell nach zu einer verringerten Inhibition von positiv emotionalen Einflüssen – ein Mechanismus, der auch eine Rolle bei der Entwicklung von Suchterkrankungen spielen könnte. An dieser Stelle zeigt sich erneut die widersprüchliche Datenlage und die Komplexität der Zusammenhänge, da bereits an früherer Stelle dieser Dissertation auf nachgewiesene Hypoaktivierungen im rechten dlPFC bei depressiven Personen hingewiesen wurde (siehe S. 14f). Dabei konnten jedoch keine erhöhte Verfügbarkeit positiver Emotionen festgestellt werden, weshalb hier auch in Zukunft weitere Forschung von Nöten ist, um diese scheinbaren Widersprüche aufzuklären.

1.4.1.4 Temporale und parietale Hypoaktivierungen

In einer MEG-Studie von Domschke und Kollegen (27) konnten bei depressiven Patienten rechtsseitig verstärkte kortikale Hypoaktivierungen bei der valenzunabhängigen visuellen Verarbeitung emotionaler Bilder nachgewiesen werden. Ähnliches konnte zuvor auch schon in einer MEG-Studie von Moratti und Kollegen (75) gezeigt werden. Diese Effekte traten bereits zu Zeitpunkten der vorbewussten

Wahrnehmung auf (< 150 ms) und ließen daher frühe Dysfunktionen kognitiver Mechanismen bei depressiven Patienten vermuten. Sie setzten sich jedoch bis in spätere Zeitbereiche fort (500 - 600 ms), wobei die maximalen Effekte in der Studie von Domschke und Kollegen (27) zwischen 200 und 350 ms auftraten. Dass solche Hypoaktivierungen vermehrt über der rechten Hemisphäre erscheinen und auch bei der nicht-visuellen Präsentation emotionaler Stimuli, konnte in einer weiteren MEG-Studie von Hirakawa und Kollegen (46) gezeigt werden. In dieser wurden mittels akustisch evozierter Potenziale ebenfalls rechtshemisphärisch dominante Dysfunktionen vorbewusster Aufmerksamkeitsprozesse bei Depressionen nachgewiesen.

Die stärksten Hypoaktivierungen traten in den meisten Studien über temporalen und temporoparietalen Hirnarealen auf. Von diesen Regionen vermuten Shulman und Kollegen (94) eine Beteiligung an der Fokussierung der Aufmerksamkeit auf motivational relevante Stimuli. Zwischen Temporal- und Parietallappen befindet sich der sogenannte temporoparietale Übergang (engl. *temporoparietal junction*; TPJ), der besonders intensiv mit präfrontalen Regionen verbunden ist und mit diesen gemeinsam die ventralen Anteile des frontoparietalen Netzwerks (FPN) bildet. Wenn ein neu auftretender und motivational relevanter Stimulus (unbewusst) wahrgenommen wird, sorgt der TPJ dafür, dass aktuell laufende anderweitige kognitive Prozesse unterbrochen werden, um die Aufmerksamkeit auf die neue Situation auszurichten (21). Die in der Studie von Domschke und Kollegen (27) gezeigten Hypoaktivierungen des TPJ korrelierten mit der Schwere der Depression und könnten in der Lage sein, das Vorliegen dysfunktionaler aufmerksamkeitssteuernder Mechanismen bei depressiven Menschen zu erklären. Eine erfolgreiche vierwöchige Therapie mit antidepressiven Medikamenten führte bei den Patienten in dieser Studie zu einer Normalisierung der Aktivität über dem TPJ und umgebenden Regionen. Während die kortikalen Hypoaktivierungen generell valenzunabhängig auftraten, konnte für ein rechts-temporales Areal auch ein signifikanter Einfluss der Valenz festgestellt werden. Depressive Patienten zeigten hier eine signifikant stärkere Reaktion bei der Präsentation negativer Bilder, während bei Kontrollen keine Unterschiede festgestellt werden konnten.

1.4.2 Kognitive Verzerrungen bei Depressionen

Der aus der Kognitionspsychologie stammende Begriff der **kognitiven Verzerrung** (engl.: *cognitive bias*) beschreibt eine systematische Störung unbewusster kognitiver Prozesse.

Bei der Pathogenese der Depression spielen vor allem dysfunktionale Mechanismen, die Aufmerksamkeits-, Interpretations- und Gedächtnisprozesse betreffen, eine Rolle.

Sie sind nicht nur Folge einer reduzierten Stimmungslage, sondern beeinflussen auf vielen Ebenen direkt die Entstehung und Aufrechterhaltung der Erkrankung. Sie lassen sich auch bei Personen mit remittierter Depression (34) oder erhöhtem Erkrankungsrisiko feststellen (60). Zu berücksichtigen gilt, dass die verschiedenen kognitiven Auffälligkeiten als interagierende Parameter betrachtet werden sollten, die einander gegenseitig beeinflussen (31).

Die Entstehung der Verzerrungen liegt vermutlich in dysfunktionalen kognitiv-emotionalen Schaltkreisen begründet. Hieran sind Teile des PFC über *top-down*-Kontrollmechanismen entscheidend beteiligt. Bei Erkrankten finden sich an diesen Stellen häufig Funktionseinschränkungen, die auf Änderungen der neuronalen Aktivität in verschiedenen Hirnarealen beruhen. Im Falle des dlPFC entfällt hierbei möglicherweise auch der inhibitorische Einfluss auf das limbische System. Es gibt verschiedene Methoden, das Ausmaß der Verzerrungen zu quantifizieren und somit auch Rückschlüsse auf den Erfolg einer Therapie ziehen zu können, falls man sich von dieser einen potenziellen Einfluss auf kognitive Defizite verspricht (31).

1.4.2.1 Aufmerksamkeits-Verzerrung

Bei Depressionen lässt sich eine fokussierte Wahrnehmung negativer Stimuli sowie eine verringerte Aufmerksamkeit auf positive Reize feststellen. Man spricht von einer negativen Aufmerksamkeitsverzerrung (engl.: *negative attentional bias*) bzw. vom Fehlen einer positiven Verzerrung (engl.: *positive attenuation*). Als Goldstandard zur Quantifizierung solcher Verzerrungen wird die *Dot-Probe*-Aufgabe verwendet, bei der den Probanden Stimuli-Paare präsentiert werden (67). Neben Wörtern werden häufig Bilder von Gesichtern mit emotionalem Ausdruck genutzt. Hinter einem der Stimuli erscheint dann ein Punkt, auf den möglichst schnell reagiert werden soll. Gemessen werden die Reaktionszeiten über zahlreiche Wiederholungen hinweg. Für jede Bilderkategorie wird ein Mittelwert der Reaktionszeit berechnet, welcher einen Anhaltspunkt für die Orientierung der Aufmerksamkeit auf positive, negative oder neutrale Stimuli liefern kann. Reaktionsverlangsamungen können als eine verringerte Aufmerksamkeit auf die jeweilige Kategorie der Stimuli interpretiert werden. Bei Depressionen findet man häufig eine gerichtete Aufmerksamkeit auf negative sowie eine Vermeidung von positiven Reizen (34).

1.4.2.2 Interpretations-Verzerrung

Die korrekte Interpretation emotionaler Einflüsse ist von großer Bedeutung für das Zusammenleben von Menschen in sozialen Strukturen und Gesellschaften. Häufig lassen sich Reize jedoch nicht eindeutig positiven oder negativen Kategorien zuordnen

und bedürfen deshalb einer kognitiven Evaluation. Kommt es dabei zu einer systematischen Abweichung der Bewertungen in die eine Richtung, liegt eine affektive Asymmetrie vor. Man spricht dann von Interpretations-Verzerrungen (engl.: *interpretational bias*). Menschen, die an einer Depression erkrankt sind, neigen dazu, uneindeutige emotionale Reize vermehrt als negativ zu bewerten (*negativity bias*) (8).

Ein solches *negativity bias* bei depressiven Patienten lässt sich möglicherweise mit der *Face-Morph*-Aufgabe quantifizieren, die für die Durchführung der vorliegenden Studie entwickelt wurde. Mittels eines Computerprogramms werden dabei mehrere Zwischenstufen aus einem glücklichen und einem traurigen Gesicht der gleichen Person gebildet. Prinzipiell ist es vorstellbar, dass depressive Patienten im Vergleich zu Kontrollpersonen vermehrt dazu neigen, uneindeutige Gesichter als traurig zu bewerten. Zusätzlich wird vermutet, dass positive Gesichtsausdrücke seltener korrekt zugeordnet werden (Fehlen eines *positivity bias*). In einer ähnlich angelegten Studie von Joormann und Gotlib (49) benötigten Erkrankte insgesamt eine höhere Intensität emotionaler Ausdrücke in den präsentierten Gesichtern, um die richtige Zuordnung treffen zu können.

1.4.2.3 Subjektive Bewertung emotionaler Stimuli

Zur Erfassung der subjektiven Bewertungen von Stimuli können gedruckte oder digitalisierte Versionen des *Self-Assessment Manikin (SAM)* verwendet werden (10). Dieser dient dazu, die Ausprägungen der individuell empfundenen Valenz und des Arousals standardisiert zu erfassen. In vielen Studien wird das *SAM*-Rating als zusätzlicher Test erhoben, um unter anderem auch die verwendeten Stimuli einem Manipulationstest zu unterziehen.

Bei depressiven Personen besteht häufig eine verminderte Affektivität sowohl im Hinblick auf positive als auch auf negative Emotionen (32). Für das *SAM*-Rating ist daher zu erwarten, dass Patienten positive und negative Reize sowohl im Hinblick auf Valenz als auch auf Arousal weniger extrem bewerten als nicht-depressive Kontrollpersonen. Die Studienlage dazu ist jedoch sehr heterogen. Moratti und Kollegen (75) konnten in einer Studie beispielsweise keine Gruppenunterschiede bei der Bewertung der Valenz emotionaler Bilder nachweisen. Hingegen wurden bei der Bewertung des Arousals negative Bilder von den Patienten als weniger erregend empfunden im Vergleich zu den Kontrollen. In einer Studie von Domschke und Kollegen (27) konnten demgegenüber keinerlei Unterschiede zwischen Patienten und Kontrollen bei Valenz- und Arousal-Wertungen festgestellt werden.

1.5 Transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS)

Die transkranielle Gleichstromstimulation (engl.: *transcranial direct current stimulation*; tDCS) stellt ein nicht-invasives Hirnstimulationsverfahren dar, bei dem ein leichter Gleichstrom auf kortikale Hirnareale appliziert wird. Die Stromstärke beträgt in der Regel 1 - 2 mA und die Stimulationsdauer variiert je nach Protokoll zwischen 10 und 20 Minuten. Die Elektroden bestehen aus mit Kochsalzlösung getränkten Schwämmen, die über elastische Riemen am Kopf des Patienten bzw. Probanden fixiert werden. Um Verbrennungen oder Hautirritationen zu vermeiden, sollte darauf geachtet werden, dass die Elektroden stets ausreichend befeuchtet sind.

Im Gegensatz zu anderen Hirnstimulationsverfahren kommt es durch die tDCS nicht zur Generierung von Aktionspotenzialen, sondern zu einer veränderten Erregbarkeit kortikaler Neurone durch eine Beeinflussung des Ruhemembranpotenzials. Die daraus resultierende neuromodulatorische Wirkung ist abhängig von der Polarität der Stimulation. In Hirnregionen, die bei der Stimulation unter der Anode lokalisiert sind, führt der kontinuierliche leichte Strom zu einer Hypopolarisation und folgend zu einer erhöhten Erregbarkeit. Im Gegensatz dazu übt die kathodale Stimulation über eine Hyperpolarisation des Gewebes einen inhibitorischen Einfluss aus (15). Aufgrund der neuromodulatorischen Effekte, die zu synaptischen Veränderungen führen, lassen sich die Effekte der tDCS noch über eine Stunde nach Stimulationsende nachweisen (15). Abhängig vom Ort der Stimulation zeigen sich auch Einflüsse auf Hirnfunktionen, die sich z. B. in motorischer Aktivität oder veränderten neurokognitiven Parametern widerspiegeln. Aus diesem Grund wird das Verfahren als Therapieoption bei zahlreichen neurologischen und psychiatrischen Erkrankungen erforscht (15).

1.5.1 Evidenz für den klinischen Nutzen bei Depressionen

Häufig finden sich in präfrontalen Hirnregionen depressiver Patienten Alterationen in der Aktivität bestimmter Hirnstrukturen. Eine Normalisierung dieser könnte möglicherweise Einfluss auf den Verlauf einer Depression nehmen. Hirnstimulationsverfahren wie die tDCS stellen hierbei eine gezielte lokale Therapieoption dar. Für den therapeutischen Nutzen der tDCS besteht bislang jedoch noch nicht ausreichend Evidenz. Einerseits wird eine direkte antidepressive Wirkung diskutiert, andererseits könnte die Stimulation auch die Grundlage für den Erfolg anderer Therapieformen bilden und ein besseres Ansprechen, beispielsweise auf Pharmako- oder kognitive Verhaltenstherapie, ermöglichen (87).

Erste Patientenstudien, die die Wirksamkeit der tDCS bei Depressionen untersucht haben, finden sich bereits in den 1960er Jahren (23, 65). Da deren Ergebnisse jedoch nicht repliziert oder empirisch überprüft werden konnten, verschwand dieses Verfahren für einige Zeit aus dem Blickfeld der Forschung. Erst durch die Entwicklung und die Erfolge der rTMS kam es zu einer Re-Evaluation der tDCS in jüngerer Vergangenheit.

1.5.1.1 Anodale Stimulation des linken dlPFC

Aufgrund nachgewiesener Hypoaktivierungen und der gut zugänglichen Lokalisation stand bislang vor allem der linke dlPFC als Zielstruktur für die tDCS im Zentrum klinischer Studien (36). Meist wurde dabei durch eine anodale Stimulation eine erhöhte Exzitabilität hervorgerufen. Die Kathode hingegen wurde entweder über dem rechtsseitigen dlPFC oder frontal supraorbital platziert.

In einer Studie von Keeser und Kollegen (56) mit nicht-depressiven Teilnehmern konnte nach aktivierender Stimulation des linken dlPFC eine Reduktion der delta-Aktivität im EEG über linksseitigen PFC-Arealen und eine Beeinflussung von ERP-Komponenten nachgewiesen werden. In anderen Studien zeigte sich nach tDCS ein messbarer positiver Einfluss auf kognitive Prozesse, beispielsweise durch Verbesserungen des Arbeitsgedächtnisses (61). Darüber hinaus fanden sich in *resting-state*-Analysen von fMRT-Daten Veränderungen im frontoparietalen Netzwerk (FPN) (55). Diese Befunde lassen vermuten, dass der Einfluss der tDCS über lokalisierte frontale Effekte hinausgehen und Modifikationen in neuronalen Netzwerken im ganzen Hirn hervorrufen könnte.

Bei depressiven Patienten sind viele zugrundeliegende Netzwerke und kognitiven Mechanismen dysfunktional verändert, weshalb es fraglich erscheint, bis zu welchem Grad sich die Ergebnisse aus den grundlagenwissenschaftlichen Studien auf ein klinisches Patientenkollektiv übertragen lassen. Bislang durchgeführte klinische Studien lieferten meist inkonsistente Ergebnisse. Auch bei größeren Metaanalysen zur Wirksamkeit ist die Datenlage nicht eindeutig. Zwei dieser Übersichtsarbeiten kamen zu dem Ergebnis, dass die tDCS einen moderaten klinischen Benefit gegenüber Placebo-Stimulationen besitzt (14, 54), während Berlim und Kollegen (5) keine Überlegenheit nachweisen konnten. Die Ursache für diese Problematik vermuten die Autoren der Metaanalysen unter anderem in der geringen Anzahl bislang durchgeführter Studien und in niedrigen Fallzahlen. Darüber hinaus variierten auch die Einschlusskriterien erheblich, sodass in einigen Studien nur nicht-therapierte Patienten eingeschlossen waren, während bei anderen auch Patienten mit antidepressiver Medikation und/oder Psychotherapie Berücksichtigung fanden. Erschwerend kommt

hinzu, dass sich die gewählten Zielparameter der Studien (z. B. Remissionsraten oder Veränderungen von Depressionsscores wie HAMD) zum Teil deutlich unterschieden. Auch die optimalen Stimulationsparadigmen – etwa der Einfluss von Anzahl und Dauer der tDCS oder der Elektrodenpositionierung – blieben bislang ungeklärt.

Eindeutig sind die Ergebnisse der Metaanalysen jedoch im Hinblick auf die Bedeutung bei therapierefraktären Depressionen, da in fast allen Studien mit zunehmender Behandlungsresistenz der Erkrankung auch die Wirksamkeit der tDCS abgenommen hat (72, 81). Umstritten bleibt, ob eine Anwendung als Augmentationstherapie Vorteile bringen kann. Während die meisten Studien keinen Benefit einer Kombination von tDCS mit antidepressiver Medikation nachweisen konnten, zeigte sich jedoch in der größten bislang durchgeführten klinischen Studie von Brunoni und Kollegen (15), dass Verum-Stimulationen über einen mehrwöchigen Zeitraum zu einer höheren Ansprechrate auf Sertralin führten. Eine Ursache dafür liegt möglicherweise in einer indirekten Beeinflussung subkortikaler Strukturen, an denen die Medikamente die Freisetzung von Neurotransmittern verändern (72). Belegt ist hingegen, dass einige psychotrope Medikamente wie Stimmungsstabilisierer (z. B. Lithium), Antikonvulsiva oder Sedativa (z. B. Benzodiazepine) die Wirkung der tDCS nivellieren (78).

Wenig erforscht sind bislang auch die Langzeiteffekte der tDCS über einen mehrwöchigen Stimulationszeitraum hinaus. Wichtig bei zukünftigen Studien sind daher sogenannte *follow-up*-Messungen nach Beendigung der Therapie, da erste Studien vermuten lassen, dass sich die Verbesserung der klinischen Symptome über einen Zeitraum von mehreren Wochen bis Monaten fortsetzen kann (72).

Die größte und aktuellste Übersichtsarbeit von Meron und Kollegen (72) kommt zu dem Schluss, dass eine anodale tDCS des linken dlPFC bei Depressionen gering wirksam ist. Die Vorteile dieses Verfahrens liegen vor allem in der vergleichsweise guten Verfügbarkeit (kleine, portable Geräte) und leichten Durchführbarkeit (auch durch medizinische Laien nach Anleitung) bei geringen Kosten und niedrigem Risikoprofil. Sehr selten wurde das Auftreten einer Hypomanie/Manie bei Patienten berichtet, weshalb der Metaanalyse zufolge eine gute Surveillance nötig ist. Aktuell sehen Meron und Kollegen (72) keine Evidenz für einen Benefit der tDCS bei remittierten oder therapierefraktären Depressionen oder als Augmentationstherapie.

1.5.1.2 Anodale Stimulation des vmPFC

In zahlreichen Studien wurden Aktivitätsveränderungen im vmPFC bei depressiv erkrankten Personen berichtet (siehe S. 16f). Während sich für posteriore Anteile oft eine erhöhte Aktivität zeigen ließ, fanden sich insbesondere in anterioren Arealen des vmPFC Hypoaktivierungen (77). Sabatinelli und Kollegen (89) konnten für diese Struktur beim Gesunden eine Beteiligung an der Regulation von positivem Affekt nachweisen. Aus diesem Grunde und da sich bei Erkrankten oft eine verringerte Empfänglichkeit gegenüber positiven Reizen zeigt, stellt der vmPFC ein vielversprechendes Ziel für die aktivierende tDCS zur Therapie bei Depressionen dar.

In einer ersten Pilotstudie ihrer Art wurde von Junghöfer und Kollegen (53) der vmPFC von gesunden Probanden sowohl aktivierend als auch inhibitorisch stimuliert. Die Berechnung der optimalen Elektrodenpositionierung erfolgte mittels einer computergesteuerten Vorwärts-Simulation des elektrischen Flusses in einem realistischen Kopfmodell (103). Hierbei ergab sich für eine kleine Elektrode (3 x 3 cm) eine Positionierung in der Sagittalebene zwischen den Punkten Fz und Fp direkt oberhalb der ungefähren Position des vmPFC. Die Verwendung einer kleineren Elektrode sollte der Berechnung zufolge zu lokalisierten und stärkeren Effekten an der Zielregion führen. Auf diese Weise konnte die Menge elektrischen Flusses, die in benachbarte Gewebe gelangte, minimiert werden. Eine große Elektrode (5 x 5 cm) wurde am Kinn der Probanden (extrazephalisch) befestigt, wodurch eine de facto referenzfreie Stimulation (anodal bzw. kathodal) möglich wurde. In der Studie konnte mit Hilfe einer Kombination von fMRT- und MEG-Messungen gezeigt werden, dass eine anodale (exzitatorische) Stimulation des vmPFC eine verstärkte Aktivität bei der Verarbeitung positiver Bilder in gesunden Probanden bewirkte. Das spiegelte sich auch in einer ausgeprägten Beeinflussung spezifischer ERF-Komponenten zu späteren (300 - 600 ms), jedoch auch zu sehr frühen Zeitpunkten (< 100 ms), wider. Unterstützend konnten BOLD-Analysen von fMRT-Daten eine gesteigerte Durchblutung der entsprechenden Hirnregionen beim Betrachten positiver Bilder nachweisen. Andererseits ergaben die MEG-Daten auch eine signifikant verringerte neuronale Aktivität bei der Präsentation negativer emotionaler Bilder.

Depressive Personen zeigen typischerweise kognitive Verzerrungen im Sinne einer verstärkten Orientierung auf negative Emotionen bei verringerter Verarbeitung positiver Stimuli (siehe S. 19f). Die vielversprechenden Ergebnisse der Pilotstudie von Junghöfer und Kollegen (53) lassen folglich die Vermutung zu, dass eine aktivierende Stimulation des vmPFC bei Erkrankten möglicherweise durch eine Verbesserung der kognitiven Defizite einen therapeutischen Benefit bringen könnte.

1.6 Studienbeschreibung

Die vorliegende Dissertation beschäftigt sich mit Teilen einer randomisierten klinischen Studie (RCT), deren Ergebnisse bislang nicht publiziert wurden und die erstmalig die klinische Relevanz einer zweiwöchigen transkraniellen Gleichstromstimulation des vmPFC bei Patienten mit manifester unipolarer Depression untersucht. Die Studie befindet sich zum Zeitpunkt der Abgabe dieser Dissertation weiterhin in der Rekrutierungsphase und wird unter der Leitung von Prof. Dr. Markus Junghöfer am Institut für Biomagnetismus und Biosignalanalyse der Universität Münster in Kooperation mit der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universität Münster sowie der LWL-Klinik Münster durchgeführt.

Bestandteil der vorliegenden Dissertation sind die Zwischenergebnisse zweier Teilaspekte dieser klinischen Studie:

1. Prä-Stimulationsvergleich der Hirnaktivität zwischen Patienten und Kontrollen:

Zunächst werden die generellen Unterschiede bei der Verarbeitung positiver und negativer emotionaler Bilder zwischen depressiven Patienten und entsprechenden nicht-depressiven Kontrollprobanden untersucht. Dazu wurde die Hirnaktivität der Studienteilnehmer mit Hilfe eines MEG-Gerätes registriert. Die Gruppen werden im Hinblick auf Unterschiede verglichen. Zusätzlich wurden jeweils Verhaltensdaten erhoben, um das mögliche Vorhandensein kognitiver Verzerrungen zu untersuchen. In dieser Dissertation erfolgt jedoch lediglich die Auswertung des *SAM*-Ratings, während die beiden anderen Aufgaben erst bei der Endauswertung der klinischen Studie Berücksichtigung finden werden.

2. Veränderungen durch einmalige tDCS des vmPFC bei depressiven Patienten:

In einem zweiten Abschnitt soll untersucht werden, ob bei depressiven Patienten bereits eine einmalige elektrische Stimulation des vmPFC im MEG zu messbaren Änderungen der Aktivität in Hirnarealen bei der emotionalen Reizverarbeitung führt.

1.7 Hypothesen

Entsprechend einer Gliederung dieser Dissertation in zwei Teile werden ebenfalls zwei Hypothesen formuliert:

1. Hypothese:

In Analogie zu den Befunden von Domschke und Kollegen (27) wird erwartet, dass depressive Patienten im Vergleich zu nicht-depressiven Kontrollpersonen im MEG Hypoaktivierungen über parietalen und temporalen Kortexarealen, die auch den TPJ beinhalten, aufweisen.

2. Hypothese:

Eine einmalige transkranielle Gleichstromstimulation des ventromedialen präfrontalen Kortexes führt zu einer relativ verstärkten Verarbeitung positiver Bilder, während kein signifikanter Einfluss durch eine Placebo-Stimulation erwartet wird.

1.7.1 Weiterführende Fragestellungen

Zusätzlich werden weitere Fragestellungen formuliert, die im Rahmen der Auswertung ebenfalls überprüft werden:

1. Können bei der Verarbeitung positiver Bilder bei Patienten im Vergleich zu Kontrollen verringerte Aktivierungen in ventralen präfrontalen Hirnregionen nachgewiesen werden?
2. Führt bereits eine einmalige tDCS des vmPFC zu einer Erhöhung der Aktivität über temporoparietalen Hirnregionen? Gibt es darüber hinaus weitere Veränderungen magnetenzephalographischer Korrelate der Depression infolge der Stimulation?
3. *SAM-Rating*: Bewerten Patienten emotionale Bilder als weniger stark erregend (Arousal) bzw. als weniger angenehm/unangenehm (Valenz) im Vergleich zu den Kontrollpersonen?

2 Material und Methoden

Im Rahmen dieser Studie soll ein Vergleich der Hirnaktivität zwischen depressiven Patienten und gesunden Kontrollpersonen vorgenommen werden. Die Patienten hierfür wurden in psychiatrischen Krankenhäusern in Münster nach Rücksprache mit den behandelnden Ärzten gezielt angesprochen und auf die Studie aufmerksam gemacht. Die Kontrollpersonen hingegen wurden mittels Aushängen und auch über das Internet für eine Studienteilnahme rekrutiert.

2.1 Versuchspersonen - Patienten

Für die Teilnahme an der vorliegenden Studie wurde an der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universitätsklinik Münster (UKM) und der Psychiatrie der LWL-Klinik Münster ein Screening mit insgesamt 40 (20 UKM/20 LWL) männlichen und weiblichen Personen durchgeführt. Es wurden nur Patienten interviewt, die über 18 Jahre alt waren und sich aufgrund der Diagnose einer mittelschweren oder schweren unipolaren depressiven Episode nach DSM-V (32) in stationärer oder tagesstationärer Behandlung befanden.

Bei bestehendem Interesse an einer Teilnahme nach Erläuterung des Studienvorhabens wurden anschließend im Rahmen des Screenings die zu erfüllenden Teilnahmevoraussetzungen erhoben. Ausschlusskriterien waren dabei aktuell oder in der Vorgeschichte bestehende neurologische Erkrankungen (z. B. entzündliche oder degenerative Erkrankungen des zentralen Nervensystems, Epilepsie, Hirntumore) oder frühere Operationen am Kopf mit Eröffnung des knöchernen Schädels. Gelegentlicher Spannungskopfschmerz führte nicht zu einem Studienausschluss. Patienten, die an regelmäßig wiederkehrenden Migräneanfällen litten (> 1 Anfall/Monat), durften nicht an der Studie teilnehmen, da durch die tDCS in seltenen Fällen ein akuter Migräneanfall ausgelöst werden kann. Patienten mit psychiatrischen Komorbiditäten (mit Ausnahme von Angsterkrankungen) wurden ebenfalls ausgeschlossen. Bei Patienten mit bestehender oder kurz zuvor beendeter (< 14 Tage) Psychopharmakotherapie wurde unter Berücksichtigung der aktuellen Studienlage zur Interferenz mit der tDCS-Wirkung im Einzelfall überprüft, welche Medikamente eine Kontraindikation für eine Studienteilnahme darstellen könnten (siehe S. 24). Eine aktuelle oder geplante sowie in der Vergangenheit durchgeführte EKT-Therapie führte ebenfalls zu einem Ausschluss. Nicht teilnahmeberechtigt waren schwangere Patientinnen bzw. Mütter in der Stillzeit sowie Personen mit einem Körpergewicht über 140 kg (wegen der dann nicht durch-

föhrbaren MEG-Messungen). Aufgrund der Gefahr einer übermäßigen Wärmeentwicklung bei der tDCS konnten auch Personen, die ferromagnetische Metalle am oder im Körper trugen, nicht teilnehmen. Zusätzlich durften bei keinem der Teilnehmer Ekzeme an Kopfhaut oder Gesicht vorliegen. Eine Entlassung der Patienten während des Zeitraumes der Stimulationen föhrte zu einem Ausschluss von der weiteren Studienteilnahme.

Nach dem Screening wurden von den Patienten mittels eines Fragebogens soziodemographische Daten erhoben (u. a. Geschlecht, Alter, Händigkeit sowie schulische und berufliche Abschlüsse). Zusätzlich wurden alle Patienten gebeten mehrere psychologische Fragebögen auszufüllen, um das Ausmaß der depressiven Symptomatik beurteilen zu können. Hierzu gehörten die *Hamilton Depression Scale* (HAMD), das *Inventar depressiver Symptome* (IDS) und das *Beck-Depressions-Inventar* (BDI-II). Zusätzlich wurde mit der *Young Mania Rating Scale* (YMRS) und der *Hamilton Anxiety Scale* (HAMA) jeweils ein Fragebogen erhoben, der das Vorhandensein manischer Symptome bzw. die Schwere von Angsterkrankungen erfragt. Mit allen potenziellen Teilnehmern wurde außerdem durch einen erfahrenen Untersucher ein strukturiertes klinisches Interview (SKID) geführt und eine Suizidanamnese erhoben. Kam es hierbei oder durch die ausgefüllten Fragebögen zu dem begründeten Verdacht auf das Vorliegen akuter Suizidalität oder bislang nicht bekannter psychiatrischer Komorbiditäten (z. B. Manie/Hypomanie, Suchterkrankungen, Essstörungen, instabile Persönlichkeitsstörungen oder psychotische Erkrankungen), wurden die Patienten von der weiteren Studienteilnahme ausgeschlossen. Eine Ausnahme waren komorbide Angsterkrankungen, deren Bestehen bei den Patienten kein Ausschlusskriterium darstellten.

Bis zur Beendigung der Datenerhebung für die vorliegende Dissertation konnten insgesamt 29 Patienten für die Teilnahme an der klinischen Studie zur Evaluation des therapeutischen Nutzens einer zweiwöchigen tDCS bei Depressionen rekrutiert werden. Im Rahmen der Auswertungen in dieser Dissertation werden nur die am ersten Tag erhobenen Daten analysiert. Dabei handelt es sich jeweils um eine MEG-Messung vor und nach der ersten tDCS sowie die Ergebnisse des *SAM*-Ratings, welches bei Patienten und Kontrollen vor der Stimulation erhoben wurde. Daneben wurden mit der *Dot-Probe*- und der *Face-Morph*-Aufgabe zwei weitere Verhaltenstests durchgeführt, deren Ergebnisse jedoch nicht Bestandteil der vorliegenden Dissertation sind.

Zwei Personen haben die weitere Studienteilnahme nach dem ersten Versuchstag abgebrochen. Die Daten dieser Personen konnten aufgrund vollständig vorliegender

Datensätze des ersten Versuchstages bei der Auswertung für diese Arbeit trotzdem berücksichtigt werden. Die mittlere Altersverteilung aller 29 Patienten findet sich in *Tabelle 2.1* sowohl getrennt für die Geschlechter als auch gemittelt über beide Geschlechter aufgelistet. In *Tabelle 2.2* sind die Häufigkeiten von Rechts-, Links- und Beidhändern unter den teilnehmenden Patienten ebenfalls nach Geschlechtern getrennt angegeben.

Alle Patienten erhielten nach dem ersten und letzten Tag der Studienteilnahme jeweils eine Aufwandsentschädigung in Höhe von 25 Euro.

Tabelle 2.1

Geschlechter- und Altersverteilung der Patienten

	männlich	weiblich	Gesamt
Anzahl der Personen	18	11	29
Alter in Jahren (Mittelwert ± SD)	48,13 ± 13.46	47,17 ± 11.55	47,76 ± 12.56

Anmerkungen: Angegeben ist die Geschlechter- sowie Altersverteilung der Patienten bezogen auf alle 29 rekrutierten Personen. Altersangaben in Jahren. Ein ungepaarter zwei-Stichproben-*t*-Test ergab zwischen den Geschlechtern (männlich, weiblich) keine signifikant unterschiedliche Altersverteilung ($t(27)=-0,20$; $p=0.85$). SD = Standardabweichung.

Tabelle 2.2

Händigkeit der Patienten

	männlich	weiblich	Gesamt
rechts	17	9	27
links	0	1	1
Beidhändigkeit	1	1	2

Anmerkungen: Aufgelistet ist die Händigkeit aller 29 rekrutierten Patienten in getrennter Betrachtung für männliche und weibliche Personen sowie geschlechterunabhängig.

2.2 Versuchspersonen - Kontrollen

Im ersten Teil der vorliegenden Studie wurde die Hirnaktivität zwischen depressiven Patienten und nicht-depressiven Kontrollprobanden im Hinblick auf unterschiedliche Aktivierungen bei der Verarbeitung emotionaler Bilder verglichen. Für das dabei verwendete *matched-pairs*-Studiendesign wurde zu jedem Patienten eine in Geschlecht, Alter (± 5 Jahre), Händigkeit und Bildungsabschlüssen passende Kontrollperson über

18 Jahren gesucht. Die Rekrutierung dieser Personen erfolgte mittels Aushängen in universitären Gebäuden, Supermärkten, Büchereien sowie im Internet, um auf diesem Wege möglichst viele Menschen unterschiedlichen Alters erreichen zu können.

Mit Interessenten wurde ein kurzes Telefonscreening durchgeführt, bei dem ein Fragebogen in pseudonymisierter Form erhoben wurde. Wie auch bei den Patienten führten neurologische Erkrankungen, Schwangerschaft, Stillzeit, ein Körpergewicht von über 140 kg und die Einnahme von Medikamenten mit möglicher neuro- oder psychotroper Wirkung zu einem Studienausschluss. Darüber hinaus durfte bei den Kontrollpersonen keine psychiatrische Vorgeschichte (inklusive Angsterkrankungen) bestehen und auch keine Psychotherapie in der Vergangenheit stattgefunden haben. Metallteile am oder im Körper stellten nur ein relatives Ausschlusskriterium dar, da bei den Kontrollen keine tDCS durchgeführt wurde und ferromagnetische Materialien an Kopf oder Hals lediglich zu Störeffekten im MEG führen konnten.

Am Tag der Messung wurde den Teilnehmern eine ausführliche Einverständniserklärung zur Unterschrift vorgelegt. Mittels eines Fragebogens wurden soziodemographische Daten erhoben, zusätzlich erweitert um die Angabe zu nahen Verwandten mit psychiatrischen Erkrankungen. So bestand die Möglichkeit, nachträglich Kontrollen mit einer höheren Anzahl erkrankter Familienangehöriger auszuschließen. Danach wurden die Probanden gebeten, einen BDI-II-Fragebogen (BDI = Beck-Depressions-Inventar) auszufüllen, um das Vorliegen möglicher depressiver Symptome zu erfassen. Zum Ausschluss anderer psychiatrischer Erkrankungen wurde anschließend ein strukturiertes klinisches Interview (SKID) durch einen erfahrenen Untersucher geführt.

Bis zum Ende der vorläufigen Rekrutierung im Rahmen dieser Studie wurde mit insgesamt 104 Personen ein Telefonscreening durchgeführt. Von diesen konnten 14 Frauen und 22 Männer für eine Teilnahme an der Studie rekrutiert werden. Da jeweils eine Frau und ein Mann durch Angaben im SKID ausgeschlossen werden mussten, lagen zunächst für die Auswertungen die Datensätze von 34 Personen vor. Von diesen mussten insgesamt neun Personen wegen übermäßiger Kopfbewegungen im MEG oder aus anderen Gründen nachträglich ausgeschlossen werden. Insgesamt passten 25 Teilnehmer (9 weiblich, 16 männlich) nach Geschlecht, Alter, Händigkeit und Bildungsabschlüssen zu einem entsprechenden Teilnehmer aus der Patientengruppe.

Die gesunden Versuchspersonen erhielten für die Studienteilnahmen aufgrund von höheren Fahrtkosten und Fahrtzeiten eine höhere Aufwandsentschädigung in Höhe von 75 Euro. Bei vorzeitigem Abbruch nach dem SKID wurde ein entsprechend anteiliger Betrag ausgezahlt.

2.3 Gruppenvergleich Patienten und Kontrollen

Für die Analyse der Hirnaktivität vor der Stimulation sowie für die Auswertung der SAM-Ratings wurden sämtliche Patienten berücksichtigt, zu denen gesunde Kontrollen gefunden werden konnten. Insgesamt wurden 25 der 29 rekrutierten Patienten mit 25 jeweils gepaarten Kontrollpersonen verglichen. In beiden Gruppen waren jeweils 16 männliche und 9 weibliche Personen vertreten (*Tabelle 2.3*). Es wurde auf ein ähnliches Alter zwischen den zugeordneten Paaren geachtet (maximal ± 5 Jahre). Mit Hilfe eines gepaarten *t*-Tests wurden die Altersverteilungen zwischen den beiden Gruppen auf Mittelwert-Unterschiede getestet. Patienten und Kontrollen unterschieden sich statistisch nicht signifikant voneinander ($t(24)=0.13$; $p=0.900$).

Von den 25 Versuchspersonen in jeder Gruppe waren 23 Personen Rechtshänder/-innen. Für eine Linkshänderin unter den Patienten wurde eine ebenfalls linkshändige Kontrollperson rekrutiert. Ein Patient gab an, beidhändig veranlagt zu sein. Aufgrund des seltenen Vorkommens geborener Beidhänder wurde in diesem Fall eine rechtshändige Kontrollperson rekrutiert.

Die beiden Gruppen unterschieden sich darüber hinaus auch nicht signifikant bei der mittleren Anzahl der Bildungsjahre ($t(24)=-0.90$; $p=0.434$) (*Tabelle 2.3*). Diese wurden berechnet als Summe aus der Anzahl der Schuljahre bis zum Schulabschluss und der Anzahl der Jahre, die für das Erreichen des höchsten Berufsabschlusses benötigt wurden. Bei der Bildung der Patienten-Kontrollen-Paare wurde darauf geachtet, dass jeweils die höchsten erreichten Berufsabschlüsse (Ausbildung, Studium) bei jedem Paar vergleichbar waren.

Der BDI-II-Fragebogen wurde sowohl bei depressiven Patienten als auch Kontrollpersonen erhoben. Die beiden Gruppen unterschieden sich in einem gepaarten *t*-Test signifikant bei der Ausprägung der depressiven Symptomatik ($t(24)=13.33$; $p<0.001$). Während bei Patienten mit einem Durchschnittswert von 26,84 Punkten eine mittelschwere Depression vorlag (mittelschwere Depression laut BDI-II: 20 - 28 Punkte), bestand bei den Kontrollen mit einem mittleren Wert von 2,12 Punkten keine messbare depressive Symptomatik. Bei keiner Kontrollperson überschritt der Gesamtwert dabei die Grenze von 13 Punkten (maximaler Wert: 8 Punkte), die für das Vorliegen einer Depression sprechen würde (43).

Sämtliche weitere Fragebögen (HAMD, IDS, YMRS, HAMA) wurden ausschließlich bei den Patienten erhoben. Beim HAMA erreichten Patienten durchschnittlich einen Wert von 15,48 Punkten, was für das Vorliegen einer erhöhten Ängstlichkeit der

Patienten zusätzlich zur depressiven Symptomatik spricht (Grenze für leichtgradige Angsterkrankung im HAMA: 14 - 17 Punkte) (41) (Tabelle 2.3).

Tabelle 2.3

Übersicht: Patienten und Kontrollen

	Patienten	Kontrollen	p-Wert
Männer/Frauen^a	16/9	16/9	1.000
Alter in Jahren (Mittelwert \pm SD) ^b	45,65 \pm 11,88	45,71 \pm 11,83	0.900
Bildungsjahre (Mittelwert \pm SD) ^b	15,60 \pm 2,20	15,86 \pm 1,69	0.434
BDI-II (Mittelwert \pm SD) ^b	26,84 \pm 9,63	2,12 \pm 2,26	<0.001
HAMD (Mittelwert \pm SD) ^c	16,64 \pm 5,21	-	-
HAMA (Mittelwert \pm SD) ^c	15,48 \pm 6,15	-	-
IDS (Mittelwert \pm SD) ^c	32,64 \pm 9,31	-	-
YMRS (Mittelwert \pm SD) ^c	0,48 \pm 0,87	-	-

Anmerkungen: (a): Chi-Quadrat-Test nach Pearson; (b): gepaarter *t*-Test; (c): Diese Fragebögen wurden ausschließlich bei den Patienten erhoben, weshalb in diesen Fällen keine Vergleiche der Mittelwerte zwischen den Patienten und Kontrollen erfolgen konnten. SD = Standardabweichung.

2.4 Messanlage

Die Messung der Hirnaktivität erfolgte mittels eines 275-Kanal-MEG-Systems (CTF-MEG) der Firma VSM MedTech Ltd. (Port Coquitlam, Kanada) im Institut für Biomagnetismus und Biosignalanalyse (IBB) der Universität Münster (Malmedyweg 15, 48149 Münster). Dieses ist aus 275 axialen Gradiometern erster Ordnung aufgebaut, die zueinander jeweils über einen durchschnittlichen Abstand von 22 mm verfügen. Es zeichnet sich durch ein besonders hohes Signal-zu-Rausch-Verhältnis aus. Das MEG befindet sich in einem magnetisch abgeschirmten Messraum, um die Beeinflussung durch äußere magnetische Störquellen so gering wie möglich zu halten. Die Wände besitzen einen dreischichtigen Aufbau, bei dem die innere und äußere Schicht aus Legierungen von Nickel, Eisen und Kupfer und die mittlere Schicht aus speziell verarbeitetem Aluminium besteht.

Während der Messung saßen die Probanden in einem hydraulisch verstellbaren Stuhl. In diesem konnte die Position der Versuchsperson so verändert werden, dass der Abstand zwischen Kopf und den Begrenzungen der halbkugelförmigen Ausbuchtung mit den Sensoren des MEG-Gerätes so gering wie möglich gehalten wurde. Um

individuelle Unterschiede der Kopfform auszugleichen und gleichzeitig Bewegungen zu reduzieren, wurden noch vorhandene Hohlräume zwischen Schädeloberfläche und MEG-Gerät durch kleine Wattepolster ausgefüllt. Kopfbewegungen während der Messung konnten exakt registriert werden, da vor Beginn der Messung insgesamt drei Markerelektroden in den äußeren Gehörgängen sowie an der Nasenwurzel der Probanden platziert wurden. Neben der Ableitung eines einfachen Elektrokardiogramms (EKG) wurden noch vier weitere Elektroden ober- und unterhalb des linken Auges sowie seitlich beider Augen platziert, um Augenbewegungen und Lidschlag registrieren zu können (Elektrookulogramm).

Im Sichtfeld des Probanden befand sich in einer festgelegten Entfernung von 90 cm eine Leinwand auf der sowohl Anweisungen als auch Stimuli über einen Projektor, der sich in einem Vorraum des Messraumes befand, abgebildet wurden. Die Übertragung der Bilder auf die Leinwand erfolgte über ein Spiegelsystem. In der abgeschirmten Kammer befanden sich neben dem MEG noch ein Mikrofon und ein Lautsprecher zur Kommunikation sowie aus Sicherheitsgründen eine Kamera, mit deren Hilfe der Messraum überwacht werden konnte. Die MEG-Messung wurde von speziell qualifizierten medizinisch-technischen Assistentinnen durchgeführt, während die Stimuluspräsentation durch den Versuchsleiter gesteuert wurde. Die Präsentation der Stimuli erfolgte unter Verwendung der Matlab-basierten Open Source-Software *Psychtoolbox*.

Die Aufzeichnung der visuell evozierten magnetischen Felder erfolgte an jedem der 275 Sensoren des CTF-MEG kontinuierlich mit einer Abtastrate von 600 Hz. Die Signale aller Kanäle wurden simultan zur Messung an den Linux-basierten Akquisitionsrechner im Kontrollraum weitergeleitet. Bereits während der Messung wurde durch Anti-Aliasing-Hardware-Filterung die Registrierung der magnetischen Felder auf einen Frequenzbereich zwischen 0 und 150 Hz begrenzt. Anschließend standen die gesammelten Daten für weitere Verarbeitungsschritte und Analysen im Sensor- und Quellraum zur Verfügung.

Über den Zeitraum der Rekrutierung aller Versuchspersonen im Rahmen der vorliegenden Studie kam es gelegentlich zum Ausfall einzelner MEG-Sensoren. Hierbei lag die Anzahl funktionsfähiger Kanäle jedoch immer über 270, weshalb die Aussagekraft der Ergebnisse aufgrund der Möglichkeit einer Interpolation mit benachbarten Sensoren nicht beeinträchtigt wurde.

2.5 Emotionale Stimuli

Im Rahmen dieser Studie wurden als Stimuli emotionale Bilder verwendet, deren Auswahl sich an den Kriterien des *International Affective Picture Systems* (IAPS) orientierte. Dabei handelt es sich um eine große Sammlung normierter Bilder emotionalen Inhalts, die vom *Center for the Study of Emotion and Attention* (CSEA) als Organisation des *National Institute of Mental Health* (NIMH) an der Universität Florida zusammengestellt wurde (11).

Die in der vorliegenden Studie verwendeten Bilder entstammten teilweise dem IAPS, während andere Bilder nach ähnlichen Kriterien ausgewählt wurden. Die insgesamt 100 Bilder wurden nach ihrem emotionalen Inhalt in vier Kategorien mit jeweils 25 Bildern eingeteilt:

- *HighNeg*: hoch erregend negativ: z. B. Verstümmelungen, Bedrohungen
- *LowNeg*: niedrig erregend negativ: z. B. trauernde Menschen
- *LowPos*: niedrig erregend positiv: z. B. spielende Kinder
- *HighPos*: hoch erregend positiv: z. B. pornographische Bilder, Extremsport

Die Auswahl der Bilder erfolgte in der Art, dass sich die von einem großen Kollektiv eingeschätzten gemittelten Arousal-Wertungen zwischen den beiden hoch erregenden bzw. niedrig erregenden Kategorien nicht signifikant voneinander unterschieden. Alle Bilder verfügten über eine Auflösung von 800 x 600 Pixel und wurden ausschließlich in Graustufen präsentiert. Physikalische Eigenschaften wie Helligkeit, Kontrast und Komplexität entsprachen einander. Auf dem Bildschirm vor der Versuchsperson erschienen die Bilder mit einer Größe von 18 x 13,5 cm. Im Zentrum der Bilder befand sich ein roter Fixationspunkt, um Augenbewegungen bei der Messung zu minimieren.

Zunächst wurden den Probanden alle 100 Bilder in einem ersten Durchgang genau einmal in zufälliger Reihenfolge präsentiert, ohne dass dabei eine simultane MEG-Messung erfolgte. Dadurch sollte verhindert werden, dass Bilder beim erstmaligen Zeigen motorische Reaktionen der Versuchsperson hervorrufen (z. B. Lachen). Anschließend erfolgte die Präsentation aller Bilder in drei aufeinanderfolgenden Durchgängen. In jedem Drittel wurden alle Bilder genau einmal in einer pseudo-randomisierten Reihenfolge gezeigt. Das bedeutet, dass die Stimuli innerhalb eines Durchgangs bei gleichen Übergangswahrscheinlichkeiten zwischen den Kategorien zufällig präsentiert wurden, wobei jedoch nie mehr als maximal viermal ein Bild der gleichen Kategorie nacheinander präsentiert werden konnte. Die Präsentationsdauer pro Bild betrug 600 ms bei einem variierenden Interstimulus-Intervall zwischen 1000 und 2000 ms. Die gesamte Messung dauerte zwischen 9 und 12 Minuten.

2.6 Studienablauf

Vor Beginn der Studie erhielten Patienten und Kontrollen eine ausführliche, schriftliche Einverständniserklärung zur Unterschrift vorgelegt. Für sämtliche Studienabläufe lag eine Zustimmung der lokalen Ethikkommission der Universität Münster vor (Aktenzeichen 2014-476-f-S).

2.6.1 Patienten

Bereits im Vorfeld wurde mit den Patienten eine ausführliche neuropsychologische Testung durchgeführt. Deren Ergebnisse sind jedoch nicht Bestandteil der vorliegenden Dissertation, sondern werden erst bei der Endauswertung der klinischen Studie berücksichtigt. Bei dieser sollen potenzielle Veränderungen der Testergebnisse eine Beurteilung des klinischen Benefits einer zweiwöchigen tDCS ermöglichen.

2.6.1.1 Prä-Stimulations-MEG-Messung

Vor der ersten Stimulation fand zunächst eine MEG-Messung (Prä-Messung) statt. Hierbei wurden vier jeweils zweiminütige Messungen der Hirnaktivität im Ruhezustand durchgeführt (*resting-state*-Messungen). Bei der ersten und vierten dieser Messungen wurde der Proband gebeten, die Augen geöffnet zu halten und ein Pluszeichen auf der Leinwand zu fixieren, während bei der zweiten und dritten Messung die Augen geschlossen werden sollten.

Nach diesen kurzen Messungen wurden in einem drei bis vier Minuten dauernden Durchgang sämtlicher Bilder erstmalig präsentiert, jedoch ohne dabei simultan die Hirnaktivität im MEG aufzuzeichnen.

Zuletzt erfolgte die Präsentation der emotionalen Stimuli in dreifacher Wiederholung, während gleichzeitig durch das MEG die visuell evozierten magnetischen Felder über der Kopfoberfläche kontinuierlich gemessen wurden.

2.6.1.2 Verhaltenstests

Im Anschluss an die erste MEG-Messung absolvierten die Patienten im institutseigenen Verhaltenslabor drei computerbasierte Aufgaben. Bei allen Teilnehmern wurde auf die Einhaltung standardisierter Bedingungen geachtet: Das Raumlicht wurde maximal gedimmt und der Computerbildschirm befand sich in festgelegter Entfernung von der vorderen Tischkante (60 cm) in exakt mittiger Position vor der Versuchsperson. Die Reihenfolge der Aufgaben war stets die gleiche und die

Anweisungen zur Durchführung sowie Aufgabenbeispiele wurden vom Computerprogramm vorgegeben.

Zunächst wurden mit der *Dot-Probe*- und der *Face-Morph*-Aufgabe zwei Tests durchgeführt, die möglicherweise vorhandene kognitive Defizite bei Versuchsteilnehmern messbar machen können. Die *Dot-Probe*-Aufgabe misst dabei Aufmerksamkeits-Verzerrungen, während die *Face-Morph*-Aufgabe dazu dient, Interpretations-Verzerrungen zu quantifizieren (siehe S. 19f). Beide Tests wurden nach zweiwöchiger tDCS-Anwendung von den Patienten erneut durchgeführt. Auf diese Weise können Veränderungen kognitiver Defizite als mögliche Folge der tDCS-Anwendung quantifiziert werden. Die Ergebnisse beider Tests werden aus diesem Grund im Rahmen der vorliegenden Dissertation nicht ausgewertet, sondern sind Bestandteil der Endauswertung der klinischen Studie.

Die dritte Aufgabe, das *SAM*-Rating, wurde nur vor der Stimulation bei Patienten und Kontrollpersonen durchgeführt. Die Teilnehmer sollten insgesamt 20 Bilder, die teilweise aus dem IAPS stammten oder nach ähnlichen Kriterien ausgewählt wurden, hinsichtlich der beim Anschauen subjektiv empfundenen Valenz (angenehm vs. unangenehm) und Arousal (ruhig vs. aufregend) bewerten. Dazu wurde eine digitale Version des *Self-Assessment Manikin (SAM)* verwendet (10). Die Abgabe der Bewertungen erfolgte jeweils über eine separate visuelle Analogskala für Valenz bzw. Arousal, ohne dass dabei eine Zeitlimitierung bestand. Jede der vier Kategorien (*HighNeg*, *LowNeg*, *LowPos*, *HighPos*) enthielt jeweils fünf unterschiedliche Bilder. Für die Präsentation der Bilder in dieser Aufgabe wurde die Software *Presentation*[®] der Firma Neurobehavioral Systems Inc. (Berkeley, USA) verwendet.

2.6.1.3 vmPFC-tDCS

Im nächsten Schritt erfolgte unter ärztlicher Kontrolle die erste von insgesamt zehn tDCS-Sitzungen. Verwendet wurde ein DC Stimulator Plus der Firma NeuroConn GmbH (Ilmenau, Germany). Die Anode entsprach einer kleinen Elektrode (3 x 3 cm), die mittels eines NaCl-getränkten Schwamms auf der Stirn platziert wurde. Die Mitte der Elektrode befand sich hierbei über einem Punkt, der 10% der Strecken zwischen Nasion und Inion der Versuchsperson entsprach. Als Kathode wurde eine größere Elektrode (5 x 5 cm) in einem feuchten Schwamm unterhalb des Kinns befestigt. Bei der Stimulation erhielt ein Teil der Patienten eine Verum-Stimulation des vmPFC über 20 Minuten bei einer Stromstärke von 2000 μ A (elektrische Ladung $Q=2,4$ C). Der Stromfluss stieg dabei zu Beginn über 10 Sekunden langsam an bzw. fiel zum Ende der Stimulation ebenso langsam ab, um schnelle Stromgradienten am Stimulationsort zu verhindern. Bei einem zweiten Teil der Gruppe stieg der Strom wie in der Verum-

Gruppe zu Beginn über 10 Sekunden langsam an, fiel dann aber innerhalb von 10 Sekunden wieder auf null ab (Sham-Stimulation). Die Verteilung der Patienten in die beiden Gruppen (Verum = V, Sham = S) erfolgte durch Eingabe eines Stimulationscodes. Dieser wurde von einem Institutsmitarbeiter erzeugt, der nicht an der Durchführung oder Auswertung der Studie beteiligt war. Die Verteilung in die beiden Gruppen (V, S) wurde im Hinblick auf Altersgruppe (alt > 42 Jahre; jung < 42 Jahre) und Geschlecht kontrolliert. Der Code blieb für alle zehn Stimulationen eines Patienten identisch und ließ keine Rückschlüsse auf die Zugehörigkeit zu einer Bedingung zu. Während der Stimulationen erfolgte zusätzlich noch eine Abdeckung des Gerätebildschirms, sodass bei allen Stimulationen eine doppelverblindete Versuchsanordnung gewährleistet werden konnte.

Die Patienten wurden gebeten, während der Stimulation möglichst ruhig zu sitzen und sich bei Beschwerden zu melden. Um die Zeit zu überbrücken, wurde den Teilnehmern eine Naturdokumentation gezeigt. Der Versuchsleiter und ein ärztlicher Mitarbeiter blieben während der gesamten ersten Stimulation in unmittelbarer Nähe.

2.6.1.4 Post1-Stimulations-MEG-Messung

Nach der tDCS erfolgte umgehend die zweite MEG-Messung (Post1-Messung). Dabei entsprach der Ablauf der ersten MEG-Messung (Prä-Messung) (siehe S. 36), einzig die Randomisierung der Bilder war verändert.

Im Anschluss wurde unter Verwendung eines *3D-Fastrak-Systems* der Firma Polhemus (Colchester, Vermont, USA) die individuelle Kopfform der Patienten vermessen und in digitaler Form für folgende Auswertungsschritte gespeichert.

2.6.1.5 Weiterer Studienablauf für Patienten

In den folgenden Tagen wurden insgesamt neun weitere tDCS Verum- bzw. Sham-Stimulationen des vmPFC durchgeführt. Einen Tag nach der letzten Stimulation erfolgte eine dritte MEG-Messung (Post2-Messung) sowie die Wiederholung der beiden Verhaltenstests (*Dot-Probe*, *Face-Morph*). Darüber hinaus erfolgte erneut eine neuropsychologische Testung der Patienten einige Tage nach der letzten Stimulation.

Mit den Patienten wurde ein Termin für eine Folgeuntersuchung vereinbart, die ungefähr sechs Monate nach der Beendigung der Stimulationen erfolgen sollte. Hierbei wurden erneut die *Dot-Probe*- und *Face-Morph*-Aufgabe sowie eine neuropsychologische Testung durchgeführt. Die Verblindung der Patienten und des Versuchsleiters wurde zu diesem Termin aufgehoben.

Sollte sich im Rahmen der klinischen Studie eine positive Wirkung der vmPFC-tDCS bei Depressionen herausstellen, wird allen Patienten, die eine Sham-Stimulation erhalten haben, eine nachträgliche Verum-Stimulationsreihe mit zehn Sitzungen angeboten.

2.6.2 Kontrollen

Nach dem SKID zu Beginn des Studientermins erfolgte bei allen Kontrollprobanden zunächst eine MEG-Messung. Hiernach wurden die gleichen drei Verhaltenstests wie bei den Patienten durchgeführt (*Dot-Probe*, *Face-Morph*, *SAM-Rating*). Bei den Kontrollen wurde jedoch keine tDCS durchgeführt und daher auch keine zweite MEG-Messung, weshalb die Vermessung der individuellen Kopfform bei den Kontrollen bereits unmittelbar nach der ersten und einzigen MEG-Messung erfolgte. Zuletzt wurde den Teilnehmern die Möglichkeit gegeben, sich mittels eines pseudonymisierten Fragebogens selbst von den weiteren Auswertungen auszuschließen, falls beispielsweise doch psychiatrische Vorerkrankungen bestanden, die im SKID nicht berichtet wurden.

2.7 Auswertung: SAM-Rating

Die verschiedenen Verhaltenstests – insbesondere die *Dot-Probe*- und *Face-Morph*-Aufgaben – dienen unter anderem dazu, mögliche Effekte einer zweiwöchigen tDCS-Serie auf die Veränderung kognitiver Verzerrungen messbar zu machen. Die Durchführung dieser beiden Aufgaben wurde daher nach Beendigung aller Stimulationen wiederholt. Aus diesem Grund werden die Ergebnisse dieser Tests erst bei der Endauswertung der klinischen Studie berücksichtigt. In der vorliegenden Dissertation wird deshalb ausschließlich ein Vergleich der Ergebnisse des *SAM-Ratings* bei Patienten und Kontrollen vorgenommen, welches nach erfolgter tDCS-Applikation nicht wiederholt wurde. Es konnten die Daten aller 50 Teilnehmer (25 Patienten/ 25 Kontrollen) berücksichtigt werden. Sämtliche statistische Analysen erfolgten unter Nutzung des Programms *SPSS* (Version 25) (IBM; Armonk, USA).

Zunächst wurden für jede der vier Kategorien (*HighNeg*, *LowNeg*, *LowPos*, *HighPos*) alle abgegebenen Wertungen für Valenz und Arousal gemittelt. Nach einer Prüfung auf bestehende Normalverteilung der Daten wurden die entsprechenden Mittelwerte für jede Bedingung auf signifikante Unterschiede zwischen Patienten und Kontrollen verglichen. Dazu wurden gepaarte *t*-Tests genutzt, da sich in beiden Gruppen ausschließlich Patienten-Kontrollen-Paare befanden.

2.8 Auswertung: MEG-Daten

Die Auswertung der im MEG registrierten visuell evozierten Potenziale erfolgte mittels der Matlab-basierten *ElectroMagnetoEncephalography Software (EMEGS)*, die von Markus Junghöfer und Peter Peyk entwickelt wurde (83). Dieses Programm ermöglicht sowohl eine Vorverarbeitung der MEG-Rohdaten als auch komplexere statistische Analysen im Sensor- und Quellraum. Weitere statistische post-hoc Analysen erfolgten unter Verwendung des Programms *SPSS*.

Eine Betrachtung der *resting-state*-Daten, die bei allen Teilnehmern im MEG erhoben wurden, stellt einen anderen Ansatz der Hirnforschung bei Depressionen dar und wird im Rahmen dieser Dissertation nicht vorgenommen.

2.8.1 Vorverarbeitung

Mit Hilfe von *EMEGS* erfolgte in einem ersten Schritt der Vorverarbeitung eine Heruntertaktung der kontinuierlichen Abtastrate von 600 Hz auf 300 Hz. Durch die Anwendung von Software Hochpass- und Tiefpassfiltern blieben nur noch Signale mit einer Frequenz zwischen 0,1 Hz und 48 Hz erhalten. Im Anschluss wurden die kontinuierlichen Aufzeichnungen aller Kanäle jeweils in einzelne Epochen mit einer Länge von 800 ms unterteilt. Jede Epoche umfasste dabei die Präsentation eines Bildes und begann 200 ms vor und endete 600 ms nach Erscheinen des Stimulus. Die Epochen wurden Baseline-korrigiert, indem die Aktivitäten eines Zeitintervalls von 150 ms vor bis zum Stimulationsbeginn gemittelt und als Bezugsgröße verwendet wurden. Die Erkennung und Entfernung von Störsignalen erfolgte in *EMEGS* unter Berücksichtigung einer etablierten Methode der statistischen Kontrolle von Artefakten in EEG- und MEG-Daten mit hoher Sensordichte, die von Junghöfer und Kollegen (51) entwickelt wurde. *EMEGS* ist in der Lage, artefaktreiche Epochen bei einem oder wenigen benachbarten Kanälen unter Implementierung umgebender Sensoren zu interpolieren. In den Fällen, in denen eine Korrektur mit hinreichender Güte nicht möglich war, wurden die entsprechenden Epochen vom Programm automatisch entfernt. Bei der Vorverarbeitung der vorliegenden Daten gab es im Hinblick auf entfernte Epochen oder interpolierte Sensoren keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen und Bedingungen.

Um weiterführende Analysen zu ermöglichen, erfolgte in *EMEGS* für jeden Kanal eine Mittelung aller Epochen der gleichen Valenz (positiv/negativ) unabhängig vom

Arousal-Level. Dadurch wird bei Analysen im Sensor- oder Quellraum eine Unterscheidung zwischen ereignisabhängigen magnetischen Felder und Hintergrundrauschen möglich.

2.8.2 Analysen

Auf Basis der gemittelten Epochen erfolgten weitere Auswertungen im Sensor- und Quellraum. Zur besseren Verständlichkeit der Analysen und einer leichteren Übertragbarkeit auf klinische Fragestellungen wird im Rahmen dieser Dissertation ausschließlich eine Betrachtung des Quellraumes vorgenommen.

Aufgrund des Bestehens des inversen Problems (siehe S. 7) mussten zunächst Annahmen getroffen werden, um die neuronalen Generatoren der gemessenen Magnetfeldverteilungen rekonstruieren zu können. In der vorliegenden Studie wurde die L2-MNE verwendet, die ein Quellenmodell benötigt. Als ein solches wurde ein kugelförmiges Schalenmodell gewählt, das auf einer Verteilung von 2 (polaren und azimuthalen) \times 350 Dipolen basiert. Es handelt sich dabei um ein vereinfachtes Modell, welches jedoch ausreicht, um eine angemessene Annäherung an die kortikale Oberfläche des menschlichen Hirns zu erhalten. Als Radius der Kugel wurde ein Wert gewählt, der 87% des Radius der individuellen Kopfform eines jeden Teilnehmers entsprach. Dem zugrunde liegt die Annahme, dass die umgebenden Schichten des menschlichen Hirns zusammen 13% des Kopfradius ausmachen. Zur Regularisierung des inversen Problems bei der Quellenrekonstruktion wurde ein Tikhonov-Parameter von $k=0.1$ gewählt.

Die Quellenrekonstruktion erfolgte in *EMEGS* auf Basis der vorverarbeiteten Magnetfeldverteilungen, die für jeden Sensor, zu jedem Zeitpunkt und für jede Versuchsperson registriert wurden. Für die statistischen Auswertungen wurden diese Daten in einer ANOVA (*Analysis of Variance*) analysiert. Entsprechend der Teilung dieser Dissertation in zwei Teile erfolgte auch die Berechnung von zwei ANOVAs. In einer ersten wurden die beiden Faktoren *Gruppe* (Patienten, Kontrollen) und *Valenz* (positiv, negativ) berücksichtigt. Für den zweiten Teil wurde eine ANOVA mit den Faktoren *Session* (Prä-/Post1-Messung), *Valenz* und *Stimulation* (Verum, Sham) berechnet. Hierbei wurde eine Korrektur für multiples Testen vorgenommen (68). Als Bestandteil dieser ANOVA wurden die *t*- bzw. F-Werte von Dipolen zu räumlich-zeitlichen Clustern summiert, deren Größe sich in der Clustermasse widerspiegelt. Dabei wurden nur Dipole berücksichtigt, deren statistische Kennwerte das α -Level von $p=0.05$ (Sensorkriterium) erreichten. Jedes Cluster wurde mit 1000 zufällig permutierten Clustern verglichen. Ausschließlich die Cluster, deren Masse im

entsprechenden Zeitintervall das α -Level von $p=0.05$ überschritt, wurden von *EMEGS* berichtet (Clusterkriterium).

Eine Betrachtung der räumlich-zeitlichen Cluster erfolgte getrennt für folgende Zeitbereiche: früh (0 - 100 ms), früh bis mittellatent (100 - 200 ms), mittel- bis spätlatent (200 - 300 ms) und spät (300 - 600 ms). Dadurch können auch frühere Effekte sichtbar werden, die anderenfalls durch die sehr viel größer ausfallenden späteren Cluster maskiert worden wären (Ausgleich des Latenzbias). Für den Fall, dass Cluster bis an den Rand eines Intervalls heranreichten, wurden die Analysen auf benachbarte Zeitbereiche ausgeweitet. Erreichte das jeweilige Cluster hiernach die kritische Clustermasse nicht mehr, wurden entsprechend kleinschrittigere Intervallausweitungen vorgenommen, um die zeitliche Ausdehnung des Clusters exakt feststellen zu können. Für den Fall, dass ein Cluster vollständig und ausschließlich über einer Hemisphäre auftrat, wurde in *EMEGS* nach einer Spiegelung des Clusters an der Sagittalebene in einer ROI-ANOVA (ROI = *region of interest*) nach einer signifikanten Interaktion des Effektes mit dem Faktor *Hemisphäre* gesucht. Ergaben sich bei diesen Analysen signifikante Interaktionen, so kann bei der Diskussion der Ergebnisse davon ausgegangen werden, dass die Effekte tatsächlich spezifisch über einer Hirnhälfte auftraten.

Auf Basis dieser Clusteranalysen erfolgte die Berechnung nachträglicher post-hoc *t*-Tests, um die Richtung von Effekten zu spezifizieren. Für Vergleiche zwischen Patienten und Kontrollen bzw. innerhalb einer Stimulationsbedingung (Verum, Sham) wurden gepaarte *t*-Tests verwendet. Für Vergleiche zwischen den Stimulationsbedingungen wurden ungepaarte zwei-Stichproben-*t*-Tests angewandt. Sämtliche nachträgliche Analysen und die Erstellung von Diagrammen erfolgten unter Verwendung der Software *SPSS*. Alle Fehlerbalken in den Diagrammen entsprechen einem Wert von 95% des jeweiligen Konfidenzintervalls (KI). Alle Abbildungen, die Dipol- bzw. Aktivitätsverteilungen auf einer quasi-realistischen modellierten Hirnoberfläche darstellen, wurden mit Hilfe von *EMEGS* erzeugt.

An dieser Stelle sei darauf hingewiesen, dass die formal korrekte und exakte Analyse-methode die Bestimmung der Clustermassen darstellt. Nur hierbei erfolgt eine Korrektur für multiples Testen und ein Vergleich mit zufällig erstellten Clustern im Rahmen der nicht-parametrischen Permutationsanalyse. Nachträglich (post-hoc) berechnete ANOVAs und *t*-Tests in *SPSS* fallen daher weniger konservativ aus. Die Angabe sämtlicher F- und *t*-Werte dient nur der Veranschaulichung und besseren Vergleichbarkeit mit anderen Studien.

2.8.2.1 Patienten vs. Kontrollen

In einem ersten Schritt werden die valenzunabhängigen Unterschiede der Hirnaktivität zwischen Patienten und Kontrollprobanden untersucht (Haupteffekt *Gruppe*). Hier-nach erfolgt eine Betrachtung der unterschiedlichen Verarbeitung von positiven und negativen Bildern bei Patienten und Kontrollen (Interaktion *Valenz x Gruppe*).

Bei der Auswertung konnten 23 der 25 Patienten-Kontrollen-Paare berücksichtigt werden. Zwei Patienten mussten infolge übermäßiger Artefakte in der MEG-Messung von der Analyse ausgeschlossen werden. Um eine Vergleichbarkeit weiterhin zu gewährleisten, wurden auch die Daten der entsprechenden Kontrollprobanden nicht mit in die Auswertung einbezogen.

2.8.2.2 Patienten: Verum- vs. Sham-Stimulation

Der potenzielle Effekt einer tDCS des vmPFC wurde im Hinblick auf mehrere Interaktionen untersucht. Zunächst wurde in den entsprechenden Zeitintervallen nach signifikanten Interaktionen zwischen der Zugehörigkeit zu einer Stimulationsbedingung (V, S) und einer Änderung der Hirnaktivität zwischen den beiden Messungen (Prä-/Post1-Messung) gesucht (*Session x Stimulation*). In einem zweiten Schritt wurde analysiert, ob auch ein Einfluss der Valenz auf die Veränderung der Hirnaktivität durch die tDCS bestand (*Session x Valenz x Stimulation*).

Von 29 rekrutierten Depressionspatienten konnten die Datensätze von 26 Teilnehmern bei der MEG-Auswertung berücksichtigt werden. Zwei Patienten mussten wegen nicht verwertbarer MEG-Signale ausgeschlossen werden. Die Daten eines weiteren Patienten wurden nicht mit ausgewertet, da bei dieser Person eine Einschränkung des Sichtfeldes bestand. Insgesamt erhielten 14 Patienten eine Sham- und 12 Patienten eine Verum-Stimulation. Hierbei unterscheidet sich die geschlechterspezifische Verteilung nicht signifikant voneinander ($p=0.951$; siehe *Tabelle 2.4*).

Aus dieser Tabelle geht ebenfalls hervor, dass die Altersverteilungen innerhalb der Verum- und Sham-Bedingung nahe beieinanderliegen und keine signifikanten Unterschiede bestehen. Gleiches gilt auch für die Ergebnisse der fünf Fragebögen BDI-II, HAMD, IDS, YMRS und HAMA. Beim Vergleich der Ergebnisse des BDI-II-Fragebogens konnten die Daten eines Patienten der Verum-Bedingung nicht berücksichtigt werden, da in diesem Falle kein ausgefüllter Fragebogen vorlag.

Tabelle 2.4

Übersicht: Patienten in Verum- und Sham-Bedingung

	Verum	Sham	p-Wert
Männer/Frauen^a	7/5	8/6	0.951
Alter in Jahren (Mittelwert ± SD)^b	48,42 ± 13,34	47,67 ± 13,45	0.888
BDI-II (Mittelwert ± SD)^b	26,09 ± 9,90	27,14 ± 9,39	0.788
HAMD (Mittelwert ± SD)^b	15,92 ± 4,83	16,57 ± 6,00	0.765
HAMA (Mittelwert ± SD)^b	15,50 ± 5,65	14,93 ± 6,74	0.819
IDS (Mittelwert ± SD)^b	30,58 ± 8,62	32,50 ± 10,49	0.619
YMRS (Mittelwert ± SD)^b	0,50 ± 0,90	0,43 ± 0,85	0.838

Anmerkungen: (a): Chi-Quadrat-Test nach Pearson; (b): ungepaarter zwei-Stichproben-*t*-Test.
SD = Standardabweichung

3 Ergebnisse

Die Ergebnisse der vorliegenden Dissertation werden in drei Abschnitte unterteilt berichtet. Zunächst werden die subjektiv empfundenen Bewertungen von Valenz und Arousal, die im *SAM*-Rating erhoben wurden, analysiert. Hierbei konnten die Antworten aller 25 Patienten sowie der jeweiligen Kontrollpersonen berücksichtigt werden. In einem zweiten Schritt werden die Ergebnisse der MEG-Analysen berichtet, die einer Betrachtung des Quellraumes unter Verwendung der L2-MNE entstammen. Dabei werden zunächst die MEG-Daten der 23 Patienten und 23 Kontrollen im Hinblick auf valenzunabhängige und -abhängige Gruppenunterschiede verglichen. Anschließend werden die Auswirkungen einer einmaligen tDCS untersucht. Hierbei werden die Daten von 26 Patienten berücksichtigt, die eine Verum- oder Sham-Stimulation erhalten haben.

3.1 *SAM*-Rating

Für jede Stimuluskategorie (*HighNeg*, *LowNeg*, *LowPos*, *HighPos*) erfolgte zunächst die Mittelung der Wertungen von Valenz und Arousal, die über die visuelle Analogskala des *SAM*-Ratings von jeder Versuchsperson abgegeben wurden. Danach wurde der Mittelwert der Valenz- und Arousal-Wertungen über alle Versuchspersonen einer Gruppe (Patienten, Kontrollen) separat für die vier Bilderkategorien berechnet. Mit Hilfe eines Kolmogorow-Smirnow-Tests konnte eine Normalverteilung der Daten innerhalb der Gruppen bestätigt werden.

Die Valenz-Wertungen der einzelnen Bildkategorien unterschieden sich signifikant voneinander (Haupteffekt *Valenz*) ($F(3,144)=298,30$; $p<0.001$). Es ergab sich darüber hinaus eine signifikante Interaktion *Valenz x Gruppe* ($F(3,144)=5,22$; $p=0.006$). Ähnliches fand sich bei den Arousal-Wertungen. Hier konnte ebenfalls ein signifikanter Haupteffekt *Arousal* festgestellt werden ($F(3,144)=151,76$; $p<0.001$) sowie eine Interaktion *Arousal x Gruppe* ($F(3,144)=3,82$; $p=0.031$).

Die Mittelwerte von Valenz- und Arousal-Wertung für jede der Bilderkategorien wurden mit gepaarten *t*-Tests zwischen Patienten und Kontrollen verglichen. Bei der Valenz ergaben sich signifikante Unterschiede für die Kategorien *HighNeg* ($t(24)=-2,64$; $p=0.014$) und *LowPos* ($t(24)=3,60$; $p=0.001$) (*Abbildung 3.1, A*).

Beim Arousal zeigte sich eine Signifikanz der Mittelwert-Unterschiede in den Kategorien *HighNeg* ($t(24)=2,27$; $p=0.033$) und *HighPos* ($t(24)=2,26$; $p=0.033$)

(Abbildung 3.1, B). In allen anderen Fällen bestanden keine relevanten Unterschiede der Mittelwerte (jeweils $p > 0.2$).

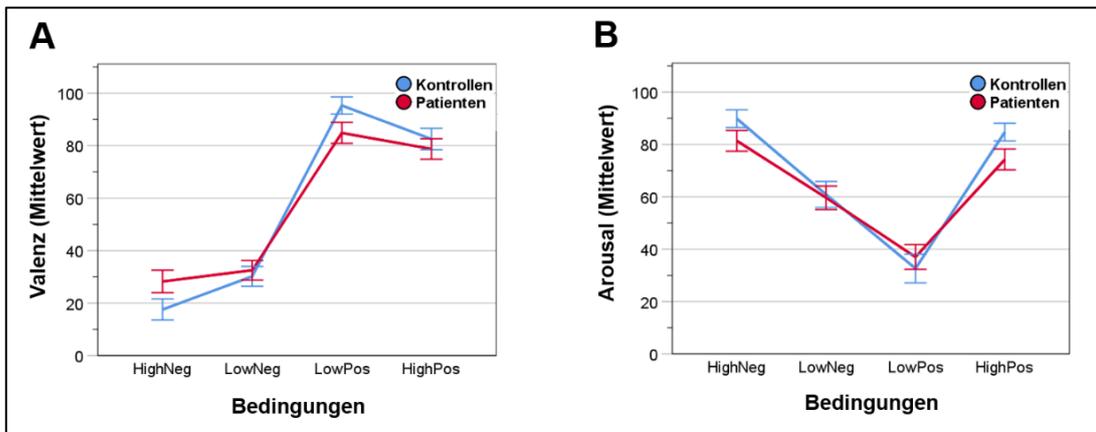


Abbildung 3.1. Valenz- und Arousal-Wertungen im SAM-Rating. (A) Graphische Darstellung der gemittelten Bewertungen der Valenz für jede der vier Kategorien. Kontrollen: *blau*, Patienten: *rot*. Fehlerbalken: 95% KI. (B) Graphische Darstellung der gemittelten Bewertungen des Arousal für jede der vier Bilderkategorien. Kontrollen: *blau*, Patienten: *rot*. Fehlerbalken: 95% KI.

3.2 Gruppenvergleich zwischen Patienten und Kontrollen: MEG-Analysen

An dieser Stelle werden zunächst die valenzunabhängigen Effekte der Gruppenzugehörigkeit berichtet, wohingegen in der Folge eine differenziertere Betrachtung der Verarbeitung von Bildern zwischen Patienten und Kontrollen in Abhängigkeit von der Valenz der jeweiligen Stimuli vorgenommen wird.

3.2.1 Gruppenabhängige Effekte

Es erfolgte ein Gruppenvergleich der registrierten Aktivitätsmuster mittels Berechnung der Differenz der Hirnaktivität zwischen Patienten und Kontrollen. Dabei wurde in einem ersten Schritt nur der Einfluss der Gruppenzugehörigkeit in Unabhängigkeit von der Valenz der präsentierten Bilder untersucht (Haupteffekt *Gruppe*).

Die Permutationsanalysen ergab bei einem α -Fehler von 0.05 auf Clusterebene zwei frühe signifikante Effekte im Bereich 0 - 100 ms. Bei gleichen Kriterien fanden sich zwischen 100 und 600 ms keine weiteren Cluster mit einer Clustermasse oberhalb der jeweiligen kritischen Grenze. Da aufgrund der Ergebnisse der Studie von Domschke und Kollegen (27) erwartet wurde, dass sich parietale Hypoaktivierungen bei Patienten registrieren lassen, wurde für eine erneute Permutationsanalyse im mittel- bis spät-latenten Zeitintervall (200 - 300 ms) der α -Fehler des Clusterkriteriums auf 0.1

festgelegt. Eine Analyse erfolgte ausschließlich in diesem Zeitbereich, da in der Studie von Domschke und Kollegen (27) zu diesen Zeitpunkten die stärksten Effekte für die parietale Hypoaktivierung nachgewiesen werden konnten.

3.2.1.1 Frühe frontale Hyperaktivierungen bei Patienten

Bei einer Betrachtung des frühen Zeitintervalls (0 - 100 ms) lieferte die Permutationsanalyse bei einem α -Fehler von 0.05 (Clusterkriterium) zwei Cluster, die die kritische Clustermasse von 274,5 überschritten.

0 - 50 ms:

Das erste Cluster begann direkt bei Stimuluspräsentation (0 ms) und endete nach 50 ms. Es erreichte eine Clustermasse von 2263,6 ($F(1,44)=17,22$; $p<0.001$). Eine Ausweitung auf frühere Zeitintervalle war in diesem Falle nicht möglich, da die Zeitbereiche vor Stimulus-Auftreten im Rahmen der Baseline-Korrektur entfernt wurden. Die Projektion des signifikanten Clusters auf eine modellierte Hirnoberfläche zeigte, dass sich dieses über den größten Teil des Frontallappens ausbreitete (Abbildung 3.2).

Die Aktivität lag hier bei den Patienten höher als bei den Kontrollen. Mit Hilfe eines gepaarten t -Tests konnte festgestellt werden, dass sich die Hirnaktivität im Cluster zwischen beiden Gruppen sowohl für positive ($t(22)=-4,42$; $p<0.001$) als auch negative Bilder ($t(22)=-4,61$; $p<0.001$) signifikant unterschied.

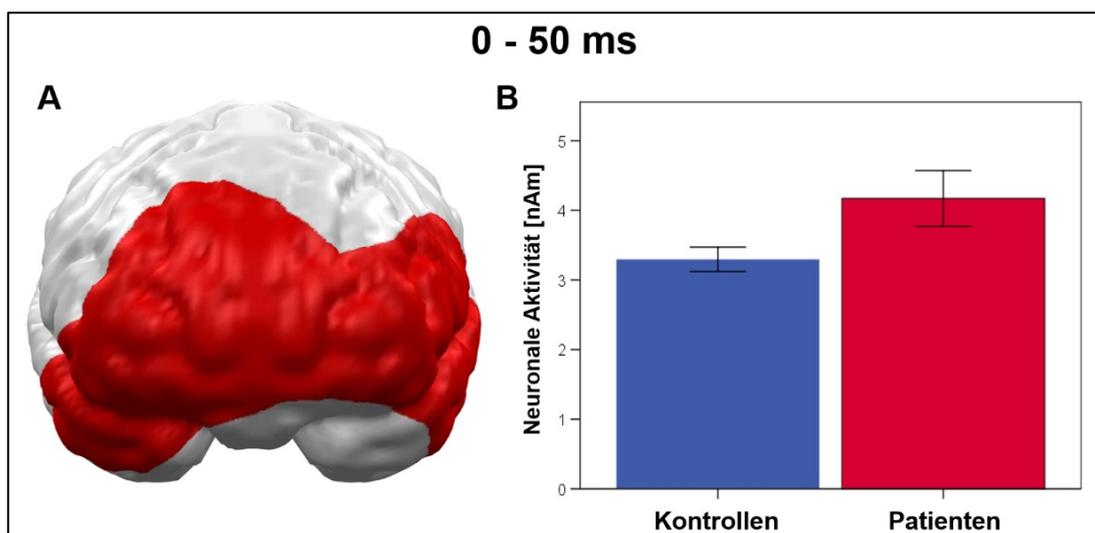


Abbildung 3.2. Haupteffekt Gruppe: 0 - 50 ms. (A) Cluster signifikanter Dipole in der Ansicht von rostral. (B) Graphische Darstellung der mittleren Hirnaktivität für Kontrollen (blau) und Patienten (rot) bei der Prä-Messung. Fehlerbalken entsprechen 95% des KI.

53 - 80 ms:

Ein zweites signifikantes Cluster ergab sich im Zeitbereich 53 - 80 ms und erreichte eine maximale Clustermasse von 351,8 ($F(1,44)=8,81$; $p=0.005$). Das Cluster war ebenfalls über dem rechten Frontallappen lokalisiert sowie anteilig auch über anterioren, temporalen Regionen der rechten Hemisphäre (Abbildung 3.3).

Auch in diesem Cluster konnten zwischen Patienten und Kontrollen Unterschiede der Hirnaktivität für positive ($t(22)=-4,06$; $p<0.001$) und negative Bilder ($t(22)=-3,63$; $p=0.002$) festgestellt werden.

Aufgrund der rechtsseitigen Lokalisation wurde eine Spiegelung des Clusters an der Sagittalebene vorgenommen. Danach erfolgte die Berechnung einer ROI-ANOVA. In dieser zeigte sich eine dem Trend nach signifikante Interaktion *Hemisphäre x Gruppe* ($F(1,44)=3,49$; $p=0.069$). Auch nach der Spiegelung bestand weiterhin ein signifikanter Haupteffekt *Gruppe* ($F(1,44)=5,68$; $p=0.022$).

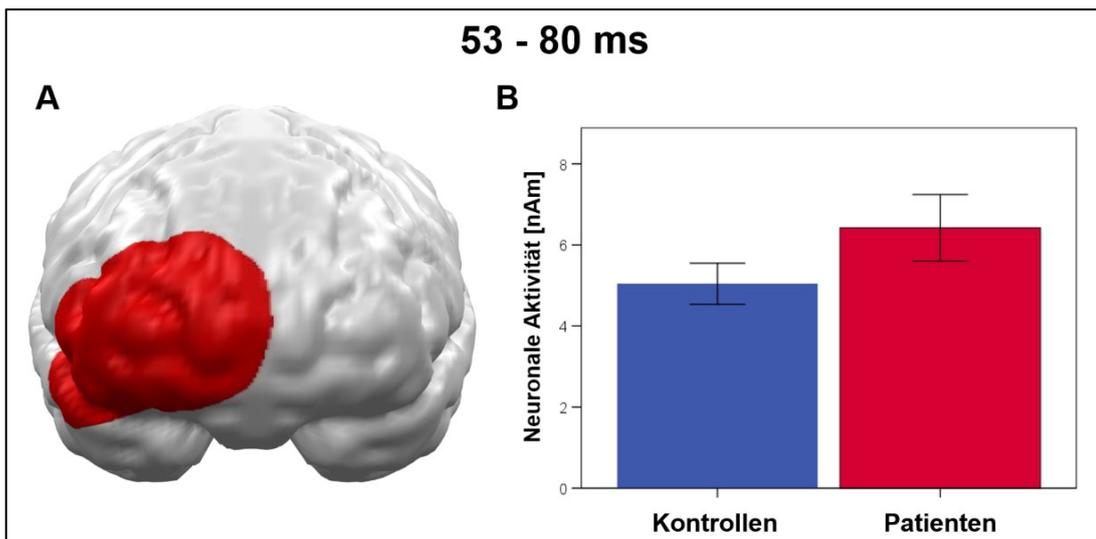


Abbildung 3.3. Haupteffekt *Gruppe*: 53 - 80 ms. (A) Cluster signifikanter Dipole in der Ansicht von rostral. (B) Graphische Darstellung der mittleren Hirnaktivität für Kontrollen (blau) und Patienten (rot) bei der Prä-Messung. Fehlerbalken entsprechen 95% des KI.

3.2.1.2 Temporoparietale Hypoaktivierungen bei Patienten

200 - 433 ms:

Durch Erhöhung des zulässigen α -Fehlers auf 0.1 ergab die Permutationsanalyse im Zeitintervall 200 - 300 ms ein weiteres Cluster, welches bei 200 ms begann und mit 300 ms an der oberen Intervallgrenze endete. Eine Ausweitung des Analysezeitraumes auf benachbarte Zeitbereiche zeigte eine maximale Ausdehnung von 200 bis 433 ms.

Die Clustermasse betrug 2179,8, womit die kritische Grenze von 1634 überschritten wurde ($F(1,44)=8,70$; $p=0.005$). Die Projektion des Clusters auf die Hirnoberfläche deckte bei den Patienten ausgeprägte Hypoaktivierungen über parietalen und temporalen Arealen auf (*Abbildung 3.4*). *Abbildung 3.5* zeigt den räumlich-zeitlichen Verlauf des Clusters.

In der nachträglichen Analyse ergaben gepaarte t -Tests, dass sich die Hirnaktivitäten von Patienten und Kontrollen bei getrennter Betrachtung der Valenzen sowohl bei negativen ($t(22)=2,94$; $p=0.008$) als auch bei positiven Bildern ($t(22)=3,20$; $p=0.004$) signifikant unterschieden.

Innerhalb der Gruppen wichen die gemittelten Hirnaktivitäten bei der Präsentation von negativen und positiven Bildern weder bei Kontrollen ($t(22)=0,62$; $p=0.541$) noch bei Patienten ($t(22)=1,21$; $p=0.240$) signifikant voneinander ab.

Um zu untersuchen, ob die Effekte spezifisch über der rechten Hemisphäre auftraten, wurde zunächst eine Spiegelung des Clusters auf die entsprechenden Regionen der linken Hirnhälfte vorgenommen. Anschließend wurde eine ROI-ANOVA mit dem Zwischensubjektfaktor *Gruppe* und dem Innersubjektfaktor *Hemisphäre* berechnet. Es zeigte sich für das vorliegende Cluster eine signifikante Interaktion *Hemisphäre x Gruppe* ($F(1,44)=5,09$; $p=0.029$). Nach der Spiegelung bestand weiterhin ein dem Trend nach signifikanter Haupteffekt *Gruppe* ($F(1,44)=3,03$; $p=0.089$).

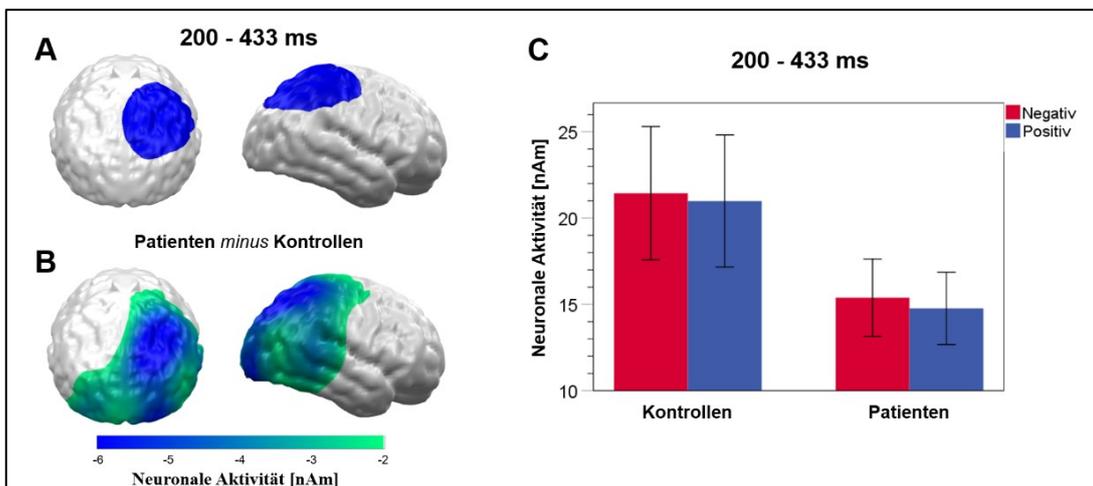


Abbildung 3.4. Haupteffekt Gruppe: 200 - 433 ms – Übersicht. (A) Cluster der dem Trend nach signifikanten Dipole in der Ansicht von okzipital (links) und rechts-temporal (rechts). (B) Topographische Darstellung des Effektes über die gesamte zeitliche Ausprägung. Ansicht von okzipital (links) und rechts-temporal (rechts). (C) Graphische Darstellung der mittleren Hirnaktivität für negative Bilder (rot) und positive Bilder (blau) bei der Prä-Messung getrennt für die Gruppen (Kontrollen, Patienten). Fehlerbalken entsprechen 95% des KI.

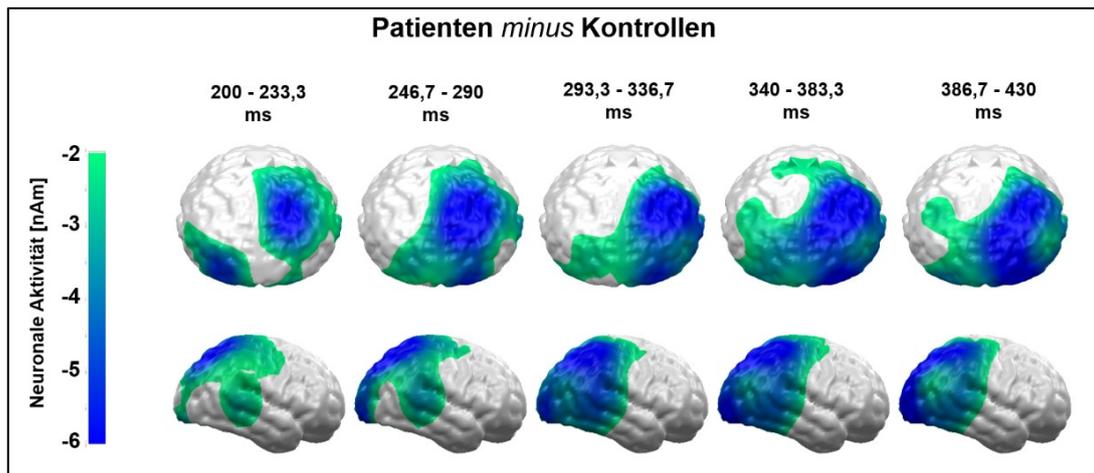


Abbildung 3.5. **Haupteffekt Gruppe: 200 - 433 ms – Zeitlicher Verlauf.** Topographische Darstellung des räumlich-zeitlichen Verlaufs (200 - 430 ms) des Clusters. Obere Reihe: Ansicht von okzipital, untere Reihe: Ansicht von rechts-temporal.

3.2.2 Valenzabhängige Gruppeneffekte

In einem nächsten Schritt wurde untersucht, ob es zwischen den Gruppen (Patienten, Kontrollen) Unterschiede bei der valenzabhängigen Verarbeitung der emotionalen Bilder (positiv, negativ) gab (Interaktion *Valenz x Gruppe*). Dazu wurde zunächst die Differenz der Aktivitäten bei der Verarbeitung positiver und negativer Bilder für jede der beiden Gruppen berechnet (Positiv *minus* Negativ). Daraufhin erfolgte die Bildung der doppelten Differenz aus Kontrollen und Patienten (Patienten *minus* Kontrollen). In einer Permutationsanalyse wurde in den entsprechenden Zeitbereichen nach signifikanten Clustern gesucht. Es zeigte sich ausschließlich im späten Intervall (300 - 600 ms) ein Effekt.

397 - 537 ms:

Das Cluster erstreckte sich über den Zeitraum 397 - 537 ms und überschritt mit einer Clustermasse von 2354,4 die kritische Grenze von 1763,5 ($F(1,44)=21,43$; $p<0.001$). Die räumliche Ausdehnung des Clusters begrenzte sich auf rechtsseitig und zentral gelegene frontale Hirnregionen (Abbildung 3.6, A). Innerhalb der Patientengruppe zeigte sich eine signifikant höhere Hirnaktivität bei der Präsentation negativer Bilder ($t(22)=2,41$; $p=0.025$). Bei den Kontrollen hingegen ergaben die Analysen eine signifikant stärkere Verarbeitung positiver Bilder ($t(22)=-4,11$; $p<0.001$).

Im Patienten-Kontrollen-Vergleich erreichten die Unterschiede bei der Verarbeitung negativer Bilder ($t(22)=2,18$; $p=0.040$), bei der Patienten eine erhöhte Aktivität im Vergleich zu Kontrollprobanden aufwiesen, Signifikanz. Für positive Bilder konnten

hingegen keine Gruppenunterschiede festgestellt werden ($t(22)=-0,99$; $p=0.334$) (Abbildung 3.6, B). *Abbildung 3.7* zeigt den zeitlichen Verlauf des Clusters.

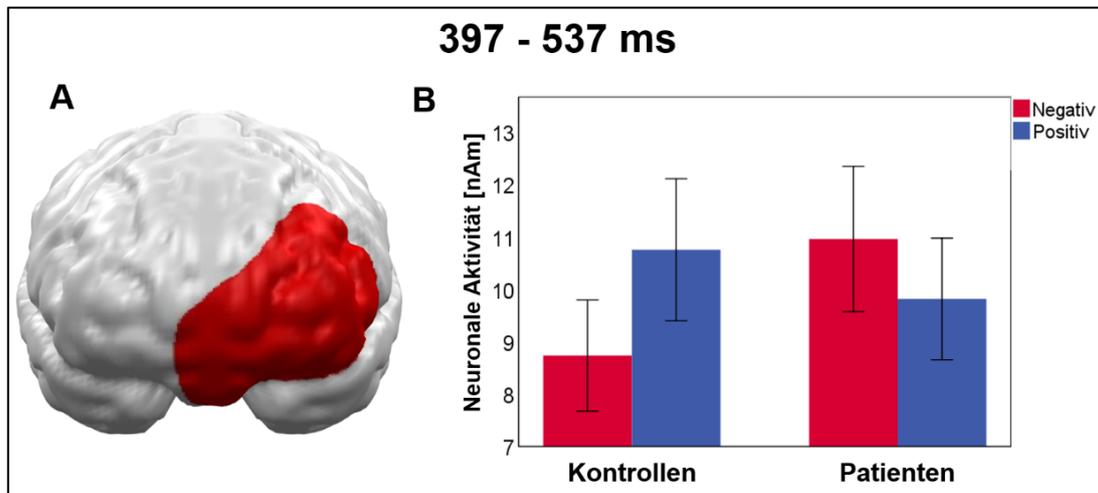


Abbildung 3.6. Interaktion Valenz x Gruppe: 397 - 537 ms – Übersicht. (A) Cluster signifikanter Dipole in der Ansicht von rostral. (B) Graphische Darstellung der mittleren Hirnaktivität für negative Bilder (rot) und positive Bilder (blau) bei der Prä-Messung getrennt für die Gruppen (Kontrollen, Patienten). Fehlerbalken entsprechen 95% des KI.

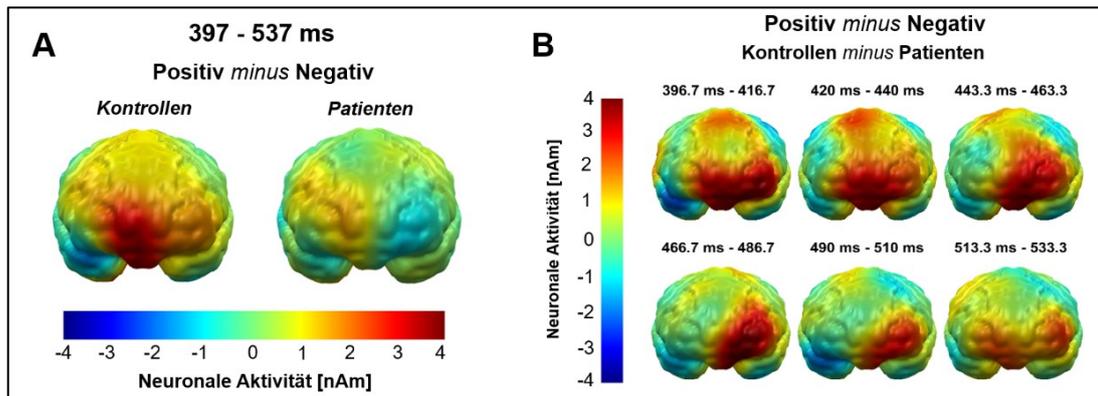


Abbildung 3.7. Interaktion Valenz x Gruppe: 397 - 537 ms – Differenz und zeitlicher Verlauf. (A) Topographische Darstellung der Differenz der gemittelten Hirnaktivitäten zwischen den Valenzen (Positiv minus Negativ) für Kontrollen (links) und Patienten (rechts). Ansicht von frontal. (B) Topographische Darstellung des räumlich-zeitlichen Verlaufs (397 - 533 ms) des Clusters. Ansicht von frontal.

3.3 tDCS-Effekte im Vergleich zwischen Verum- und Sham-Bedingung

Um die Veränderungen der Hirnaktivität nach einer einmaligen tDCS untersuchen zu können, erfolgte vor Beginn der Analyse zunächst die Verteilung der Patienten in zwei Bedingungen. Diejenigen, die eine tatsächliche Stimulation erhalten hatten, wurden der Verum-Bedingung (V) zugeordnet, wohingegen die anderen Patienten der Sham-Bedingung (S) zugeteilt wurden.

3.3.1 Valenzunabhängige Stimulationseffekte

Mit Hilfe von *EMEGS* wurde die Differenz aus den Daten der Prä- und der Post1-Messung (Faktor *Session*) jeweils für die Patienten der Verum- und der Sham-Bedingung (Faktor *Stimulation*) berechnet. Anschließend wurde die doppelte Differenz errechnet, indem die Differenz der Sham-Bedingung von der Differenz der Verum-Bedingung subtrahiert wurde. Auf Basis dessen wurden die folgenden Analysen zum Einfluss einer einmaligen Verum- bzw. Sham-tDCS durchgeführt (Interaktion *Session x Stimulation*). Für jedes Zeitintervall erfolgte eine Permutationsanalyse bei einem α -Fehler von 0.05 auf Clusterniveau. Es ergaben sich insgesamt vier Cluster, die die kritische Clustermasse im jeweiligen Zeitintervall überschritten.

3.3.1.1 Okzipitale Cluster

Zwei dieser Cluster zeigten sich in ähnlicher Lokalisation über Anteilen des Okzipitallappens. Zwischen diesen Clustern bestand ein zeitlicher Abstand von 37 ms.

73 - 143 ms:

Das erste dieser Cluster fand sich bei der Analyse im Zeitintervall 0 - 100 ms. Der Beginn lag bei 73 ms und das Ende an der oberen Intervallgrenze. Daher erfolgte eine Ausweitung der Permutationsanalyse auf das angrenzende Zeitintervall, wodurch ein Ende des Clusters bei 143 ms verifiziert werden konnte. Die Clustermasse im Zeitbereich 0 - 200 ms betrug 2301,5 bei einer kritischen Grenze von 596 ($F(1,24)=21,07$; $p<0.001$). Die Projektion auf die Hirnoberfläche ließ erkennen, dass sich die räumliche Verteilung auf okzipitale Dipole beschränkte (*Abbildung 3.8*).

Im Prä-Post1-Vergleich innerhalb der Bedingungen zeigte sich in gepaarten *t*-Tests für die Verum-Bedingung eine Reduktion der gemittelten Aktivität über beide Valenzen ($t(11)=2,47$; $p=0.031$), wohingegen die Aktivität in der Sham-Bedingung anstieg ($t(13)=-4,04$; $p=0.001$).

Ein ungepaarter zwei-Stichproben-*t*-Test ergab, dass sich Patienten in der Verum- und der Sham-Bedingung bereits vor der Stimulation (Prä-Messung) in ihrer Hirnaktivität im entsprechenden Cluster dem Trend nach voneinander unterschieden ($t(13)=2,02$; $p=0.059$). Nach der Stimulation (Post1-Messung) konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen festgestellt werden ($t(24)=0,94$; $p=0.356$).

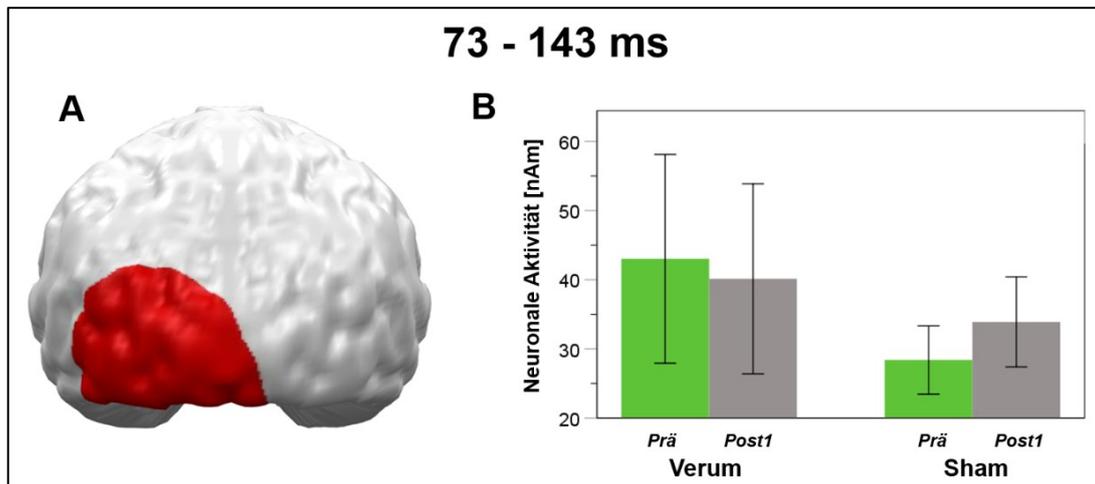


Abbildung 3.8. **Interaktion Session x Stimulation: 73- 143 ms.** (A) Cluster signifikanter Dipole in der Ansicht von okzipital. (B) Graphische Darstellung der mittleren Hirnaktivität bei der Prä-Messung (grün) und der Post1-Messung (grau) getrennt für Patienten der Verum- und Sham-Bedingung. Fehlerbalken entsprechen 95% des KI.

180 - 323 ms:

Im mittel- bis spätlatenten Intervall (200 - 300 ms) ergab die Permutationsanalyse ein weiteres Cluster mit einer ähnlichen Dipolverteilung. Eine Ausweitung auf benachbarte Zeiträume ließ eine maximale Ausdehnung des Clusters von 180 bis 323 ms erkennen. Die Clustermasse überschritt mit 1065,5 die kritische Grenze von 1060,5 ($F(1,24)=19,86$; $p<0.001$). Die Verteilung der Dipole beschränkte sich auf eine über dem linken Okzipitallappen gelegene Dipolgruppe (Abbildung 3.9).

Innerhalb der Verum-Bedingung verringerte sich die gemittelte Aktivität über beide Valenzen von der Prä- zur Post1-Messung signifikant ($t(11)=3,08$; $p=0.010$). Im Gegensatz dazu war in der Sham-Bedingung ein signifikanter Anstieg der Aktivität zu verzeichnen ($t(13)=-3,39$; $p=0.005$).

Die Hirnaktivitäten der Patienten beider Gruppen unterschieden sich weder vor der ($t(24)=1,63$; $p=0.117$) noch nach der Stimulation ($t(24)=0,43$; $p=0.672$) signifikant voneinander.

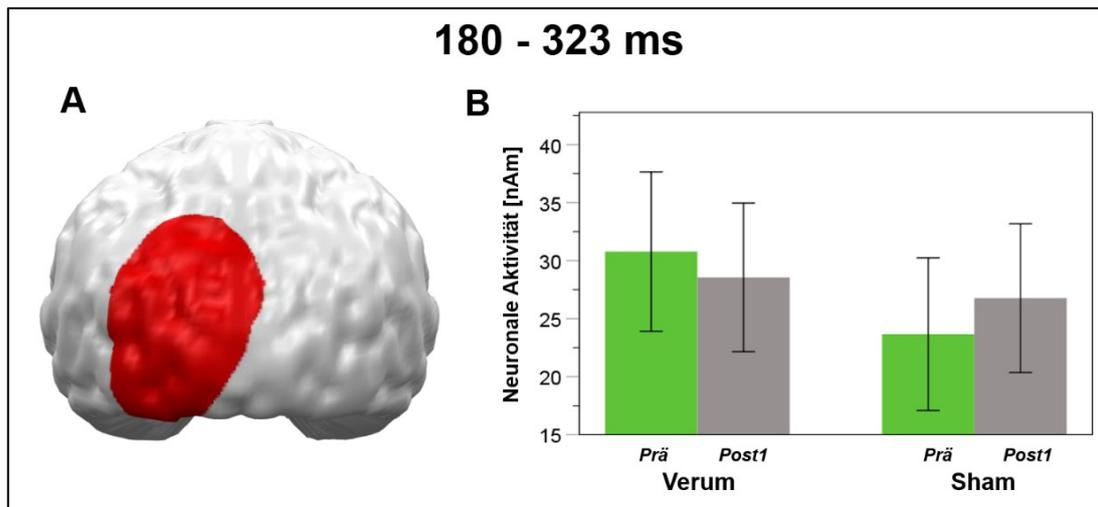


Abbildung 3.9. **Interaktion Session x Stimulation: 180 - 323 ms.** (A) Cluster signifikanter Dipole in der Ansicht von okzipital. (B) Graphische Darstellung der mittleren Hirnaktivität bei der Prä-Messung (grün) und der Post1-Messung (grau) getrennt für Patienten der Verum- und Sham-Bedingung. Fehlerbalken entsprechen 95% des KI.

3.3.1.2 Temporale und parietale Cluster

Es zeigten sich darüber hinaus zwei Cluster, die über Anteilen von Temporal- und Parietallappen gelegen waren und sich teilweise überlagerten. Der zeitliche Unterschied zwischen beiden Clustern betrug 80 ms.

133 - 183 ms:

Im früh- bis mittellatenten Zeitintervall (100 - 200 ms) führte die Permutationsanalyse zu einem signifikanten Cluster zwischen 133 und 183 ms. Es überschritt mit einem Wert von 1264,7 die kritische Clustermasse von 502 ($F(1,24)=19,04$; $p<0.001$). Topographische Analysen zeigten eine Lokalisation des Clusters über parietalen Regionen der rechten Hemisphäre (Abbildung 3.10). Das Cluster erstreckte sich auch anteilig über Areale des okzipitalen und temporalen Kortexes. Abbildung 3.11 stellt den zeitlichen Verlauf des Clusters dar.

In der Verum-Bedingung konnte ein signifikanter Anstieg der valenz-gemittelten Hirnaktivität festgestellt werden ($t(11)=-2,72$; $p=0.020$). Bei den Patienten der Sham-Bedingung hingegen verringerte sich die Aktivität signifikant ($t(13)=3,61$; $p=0.003$).

Im Gruppenvergleich ergaben sich weder Unterschiede der Hirnaktivitäten vor der Stimulation ($t(24)=-0,37$; $p=0.715$) noch danach ($t(24)=1,35$; $p=0.191$).

Aufgrund der rechtsseitigen Lage des Clusters erfolgte im Anschluss an eine Spiegelung auf die korrespondierenden Regionen der linken Hemisphäre die

Berechnung einer ROI-ANOVA mit den Faktoren *Stimulation*, Messzeitpunkt (*Session*) und *Hemisphäre*. Es ergab sich eine signifikante Dreifach-Interaktion *Session x Hemisphäre x Stimulation* ($F(1,24)=13,38$; $p=0.001$). Darüber hinaus bestand weiterhin eine dem Trend nach signifikante Zweifachinteraktion *Session x Stimulation* im entsprechenden Cluster ($F(1,24)=4,19$; $p=0.052$).

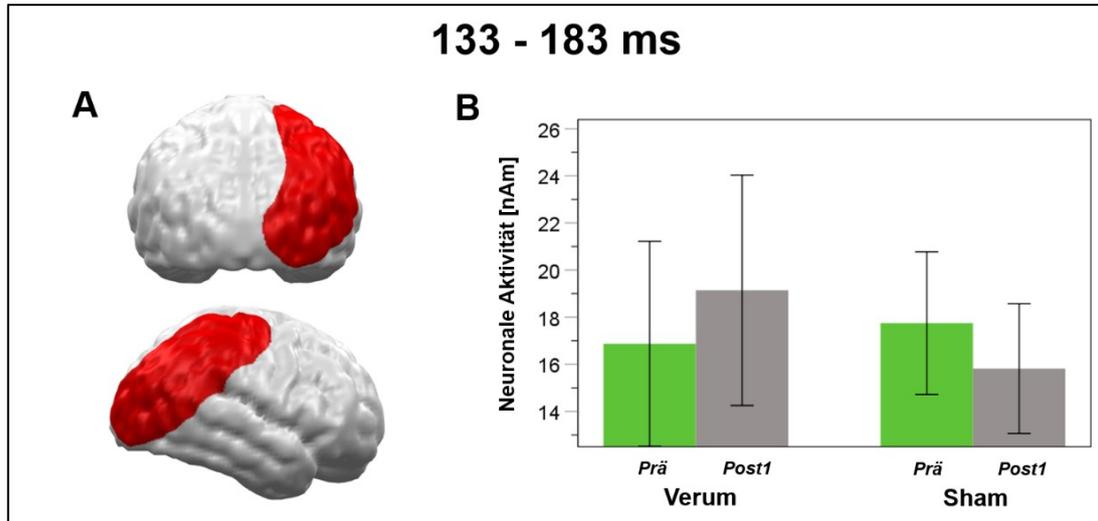


Abbildung 3.10. **Interaktion *Session x Stimulation*: 133 - 183 ms – Übersicht.** (A) Cluster signifikanter Dipole in der Ansicht von okzipital (oben) und rechts-temporal (unten). (B) Graphische Darstellung der mittleren Hirnaktivität bei der Prä-Messung (grün) und der Post1-Messung (grau) getrennt für Patienten der Verum- und Sham-Bedingung. Fehlerbalken entsprechen 95% des KI.

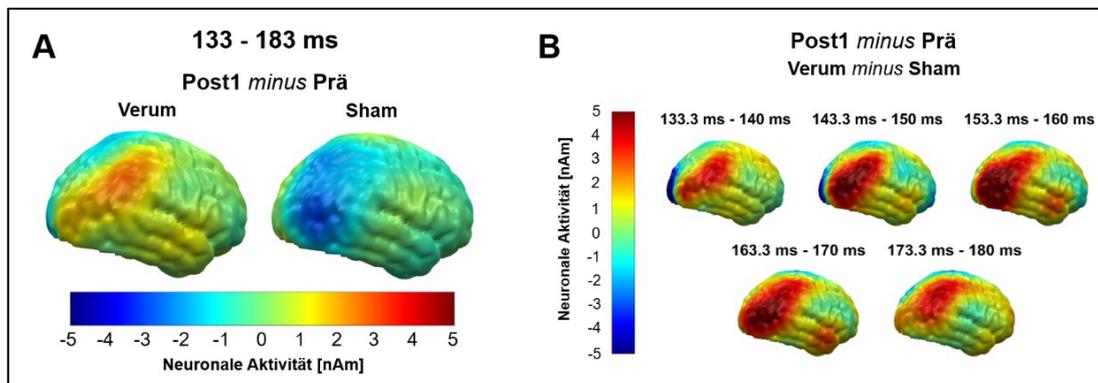


Abbildung 3.11. **Interaktion *Session x Stimulation*: 133 - 183 ms – Differenz und zeitlicher Verlauf.** (A) Topographische Darstellung der Differenz der über die Valenzen gemittelten Hirnaktivitäten zwischen den Messzeitpunkten (Post1 minus Prä) für die Verum- (links) und Sham-Bedingung (rechts). Ansicht von rechts-temporal. (B) Topographische Darstellung des räumlich-zeitlichen Verlaufs. Ansicht von rechts-temporal.

263 - 333 ms:

Ein letztes Cluster für die Interaktion *Session x Stimulation* ergab sich zwischen 263 und 333 ms. In Projektion zeigte sich erneut eine räumliche Verteilung der Dipole über rechten temporalen Regionen, insbesondere auch in ungefähre Lokalisation des temporoparietalen Übergangs (TPJ) (*Abbildung 3.12*). Die Clustermasse betrug in diesem Falle 1014,5 bei einer kritischen Grenze von 1050,7 ($F(1,24)=14,89$; $p<0.001$). *Abbildung 3.13* zeigt den zeitlichen Verlauf des Clusters.

Wie auch beim vorherigen Cluster ergaben gepaarte *t*-Tests, dass innerhalb der Verum-Bedingung die gemittelte Hirnaktivität anstieg ($t(11)=-2,77$; $p=0.018$) und sich in der Sham-Bedingung verringerte ($t(13)=2,81$; $p=0.015$).

Auch in diesem Cluster unterschieden sich die Patienten beider Stimulationsbedingungen weder bei der Prä-Messung ($t(24)=-0,55$; $p=0.590$) noch bei der Post1-Messung ($t(24)=1,17$; $p=0.253$) signifikant voneinander.

Wie auch beim früheren parietalen Cluster ergab eine ROI-ANOVA nach Spiegelung der rechtsseitigen Dipolverteilung des Clusters eine signifikante Dreifachinteraktion *Session x Hemisphäre x Stimulation* ($F(1,24)=6,81$; $p=0.015$). Nach Spiegelung bestand keine Interaktion *Session x Stimulation* mehr ($F(1,24)=2,27$; $p=0.145$).

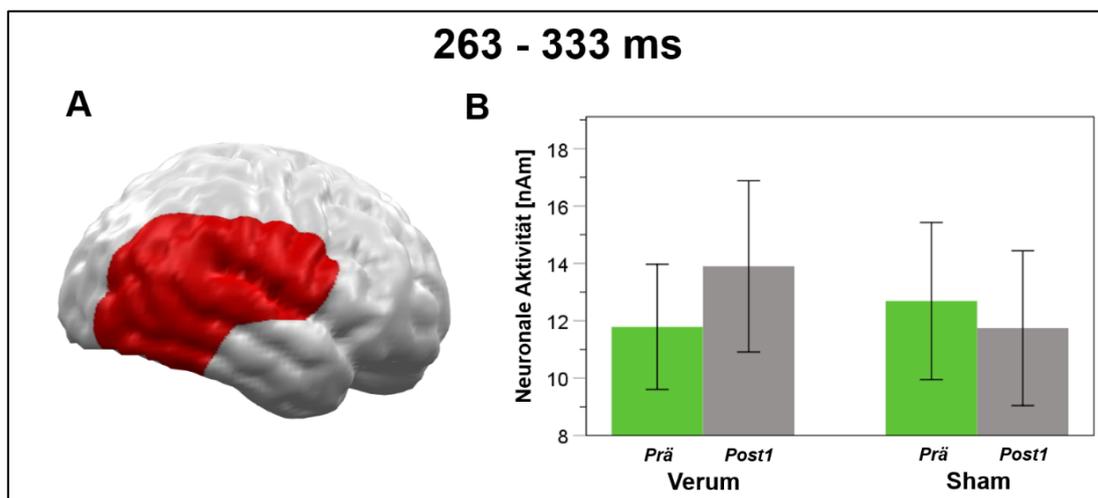


Abbildung 3.12. Interaktion Session x Stimulation: 263 - 333 ms – Übersicht. (A) Cluster signifikanter Dipole in der Ansicht von rechts-temporal. (B) Graphische Darstellung der mittleren Hirnaktivität bei der Prä-Messung (grün) und der Post1-Messung (grau) getrennt für Patienten der Verum- und Sham-Bedingung. Fehlerbalken entsprechen 95% des KI.

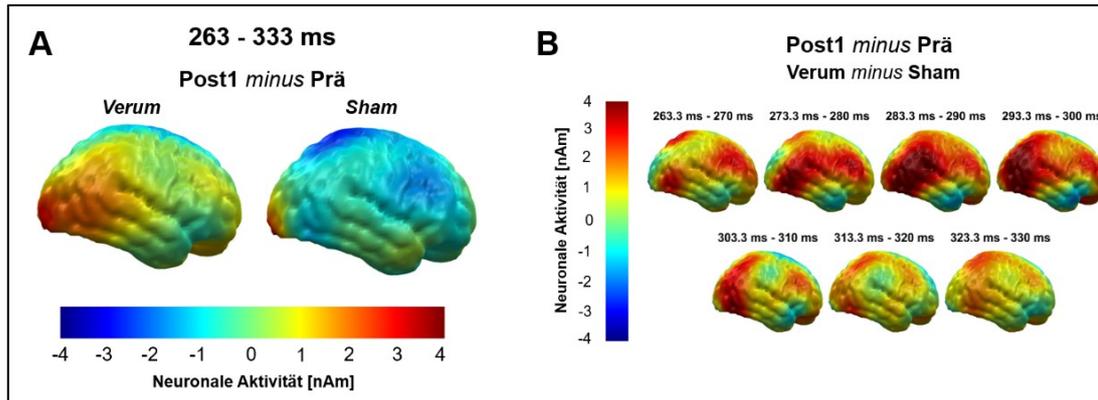


Abbildung 3.13. **Interaktion *Session x Stimulation*: 263 - 333 ms – Differenz und zeitlicher Verlauf.** (A) Topographische Darstellung der Differenz der über die Valenzen gemittelten Hirnaktivitäten zwischen den Messzeitpunkten (Post1 *minus* Prä) für die Verum- (links) und Sham-Bedingung (rechts). Ansicht von rechts-temporal. (B) Topographische Darstellung des räumlich-zeitlichen Verlaufs (263 - 330 ms) des Effektes. Ansicht von rechts-temporal.

3.3.2 Valenzabhängige Stimulationseffekte

Zusätzlich zum Einfluss der Stimulationsbedingung (Faktor *Stimulation*) auf die Veränderung der Hirnaktivität zwischen der Prä- und Post1-MEG-Messung (Faktor *Session*) wurde auch die Bedeutung der *Valenz* der emotionalen Bilder untersucht (Interaktion *Session x Valenz x Stimulation*). Dazu erfolgte zunächst für positive und negative Bilder in beiden Bedingungen die Berechnung der Differenz aus den Hirnaktivitäten vor und nach der tDCS (Post1 *minus* Prä). Anschließend wurden hieraus getrennt für Verum- und Sham-Bedingung zwei weitere Differenzen gebildet, indem die Aktivität bei der Präsentation von negativen Bildern von der Aktivität bei positiven subtrahiert wurde (Positiv *minus* Negativ). Zuletzt erfolgte die Bildung der Differenz aus Verum- und Sham-Bedingung (Verum *minus* Sham). Bei den Permutationsanalysen mit einem von α -Fehler von 0.05 auf Clusterebene ergaben sich zwei signifikante Cluster.

0 - 30 ms:

Das erste Cluster begann direkt mit der Stimuluspräsentation (0 ms) und dauerte 30 ms an. Es erreichte eine Masse von 440,9 (kritischen Grenze: 241,5) und projizierte sich auf Regionen des rechten Temporal- und Frontallappens ($F(1,24)=16,92$; $p<0.001$) (Abbildung 3.14).

Zwischen den Gruppen (V, S) unterschied sich die Veränderung der mittleren Hirnaktivität im Prä-Post1-Vergleich sowohl für positive ($t(24)=2,91$; $p=0.008$) als auch negative Bilder ($t(24)=-3,16$; $p=0.004$).

Die Aktivität innerhalb der Verum-Bedingung stieg für positive Bilder signifikant an ($t(11)=-2,35$; $p=0.038$). Im Gegensatz dazu erreichte die Veränderung für negative Bilder keine Signifikanz ($t(11)=1,23$; $p=0.245$). In der Sham-Bedingung hingegen unterschieden sich nur die Hirnaktivitäten bei der Verarbeitung negativer Bilder im Prä-Post1-Vergleich voneinander ($t(13)=-3,72$; $p=0.003$). Nach der Stimulation lag die mittlere Aktivität dabei höher als vor der Stimulation. Für positive Bilder bestanden keine signifikanten Unterschiede im Prä-Post1-Vergleich ($t(13)=1,71$; $p=0.112$).

Die beiden Gruppen (V, S) unterschieden sich bei der Prä-Messung in den mittleren Aktivitäten weder bei der Verarbeitung positiver ($t(24)=-1,10$; $p=0.280$) noch negativer Bilder ($t(24)=0,88$; $p=0.390$) voneinander. Bei der Post1-Messung konnten für negative Bilder ebenfalls keine signifikanten Gruppenunterschiede festgestellt werden ($t(24)=-1,47$; $p=0.156$). Auf positive Bilder hingegen reagierten die Patienten in der Verum-Bedingung nach der Stimulation dem Trend nach stärker als die Patienten der Sham-Bedingung ($t(24)=1,78$; $p=0.088$).

Da das Cluster ausschließlich linksseitig lokalisiert war, wurde kontrolliert, ob ein signifikanter Einfluss der Hemisphäre bestand. Dazu erfolgte zunächst eine Spiegelung des Clusters auf die entsprechenden Regionen der rechten Hirnhälfte. Danach wurde eine ROI-ANOVA mit dem Zwischensubjektfaktor Stimulationsbedingung (*Stimulation*) und den Innersubjektfaktoren Messzeitpunkt (*Session*), *Valenz* und *Hemisphäre* berechnet. Es ergab sich eine signifikante Vierfach-Interaktion *Session x Valenz x Hemisphäre x Stimulation* ($F(1,24)=5,27$; $p=0.031$). Auch nach der Spiegelung bestand weiterhin eine signifikante Dreifachinteraktion *Session x Valenz x Stimulation* ($F(1,24)=6,59$; $p=0.017$).

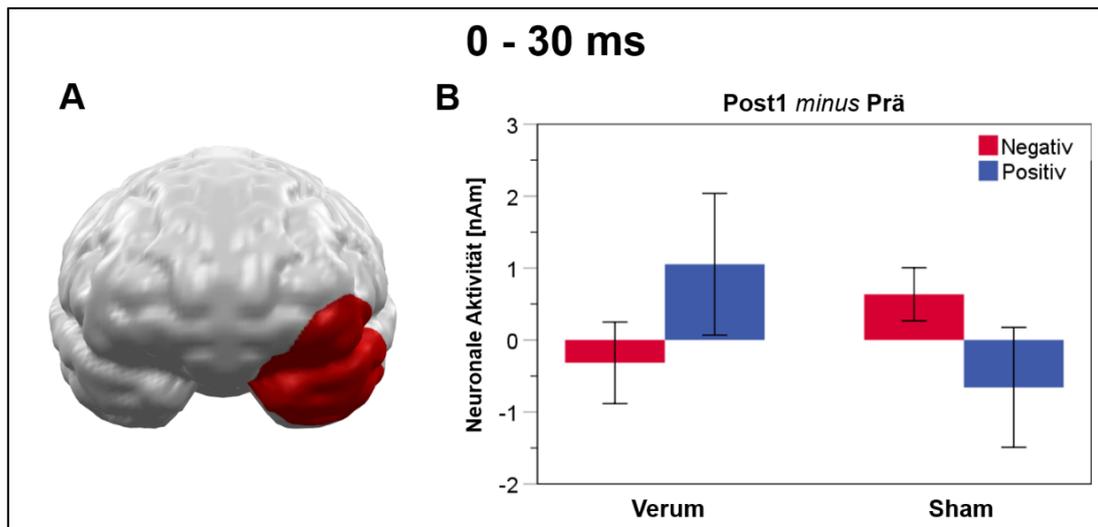


Abbildung 3.14. **Interaktion Session x Valenz x Stimulation: 0 - 30 ms.** (A) Cluster signifikanter Dipole in der Ansicht von rostral. (B) Graphische Darstellung der mittleren Hirnaktivität im Prä-Post1-Vergleich getrennt für Patienten der Verum- und Sham-Bedingung. Rote Balken entsprechen der Veränderung der Hirnaktivität für positive Bilder, blaue Balken der Veränderung für negative Bilder. Fehlerbalken entsprechen 95% des KI.

143 - 240 ms:

Eine weitere signifikante Dreifach-Interaktion bestand zwischen 143 und 240 ms. Die kritische Clustermassen-Grenze von 823,5 wurde mit einem Wert von 978,8 überschritten ($F(1, 24)=23,30$; $p<0.001$). In Projektion zeigte sich eine räumliche Ausbreitung des Clusters auf rechtsseitig und mittig gelegene frontale Regionen (Abbildung 3.15). In Abbildung 3.16 ist der zeitliche Verlauf des Clusters dargestellt.

Im Vergleich zwischen den Bedingungen (V, S) ergab ein ungepaarter zwei-Stichproben- t -Test einen signifikanten Gruppenunterschied bei der Veränderung der Hirnaktivität zwischen Prä- und Post1-Messung für positive Stimuli ($t(24)=3,64$; $p=0.001$), während eine signifikante Veränderung für negative Stimuli ($t(24)=-1,40$; $p=0.176$) ausblieb.

Innerhalb der Verum-Bedingung führte die Stimulation dem Trend nach zu einer erhöhten Aktivität bei der Verarbeitung positiver Stimuli ($t(11)=-2,00$; $p=0.070$), während die Veränderung bei negativen Stimuli erneut keine Signifikanz erreichte ($t(11)=0,81$; $p=0.438$). In der Sham-Bedingung reduzierte sich die Aktivität für positive Bilder im Prä-Post1-Vergleich signifikant ($t(13)=3,80$; $p=0.002$). Für negative Bilder hingegen fand sich auch hier kein Effekt ($t(13)=-1,28$; $p=0.190$).

Vor der Messung unterschieden sich beide Gruppen (V, S) weder signifikant für positive ($t(24)=-1,07$; $p=0.298$) noch für negative Bilder ($t(24)=0,87$; $p=0.392$) voneinander. Ebenfalls keine Gruppenunterschiede konnten bei der Verarbeitung

negativer Bilder nach der Stimulation festgestellt werden ($t(24)=-0.32$; $p=0.755$). Erneut unterschieden sich jedoch die mittleren Hirnaktivitäten nach Stimulation für positive Bilder dem Trend nach voneinander ($t(24)=1.75$; $p=0.093$). Auch in diesem Falle fand sich bei den Patienten der Verum-Bedingung eine höhere mittlere Aktivität.

Das Cluster begrenzte sich in Projektion auf die Hirnoberfläche auf rechtsseitige Regionen. Aus diesem Grund wurde kontrolliert, ob ein signifikanter Einfluss der Hemisphäre bestand. Dazu erfolgte zunächst eine Spiegelung des Clusters an der Sagittalebene. Danach wurde eine ROI-ANOVA mit dem Zwischensubjektfaktor Stimulationsbedingung (*Stimulation*) und den Innersubjektfaktoren Messzeitpunkt (*Session*), *Valenz* und *Hemisphäre* berechnet. Es ergab sich eine signifikante Vierfach-Interaktion *Session x Valenz x Hemisphäre x Stimulation* ($F(1,24)=12.31$; $p=0.002$). Nach der Spiegelung bestand weiterhin eine signifikante Dreifachinteraktion *Session x Valenz x Stimulation* ($F(1,24)=7.14$; $p=0.013$).

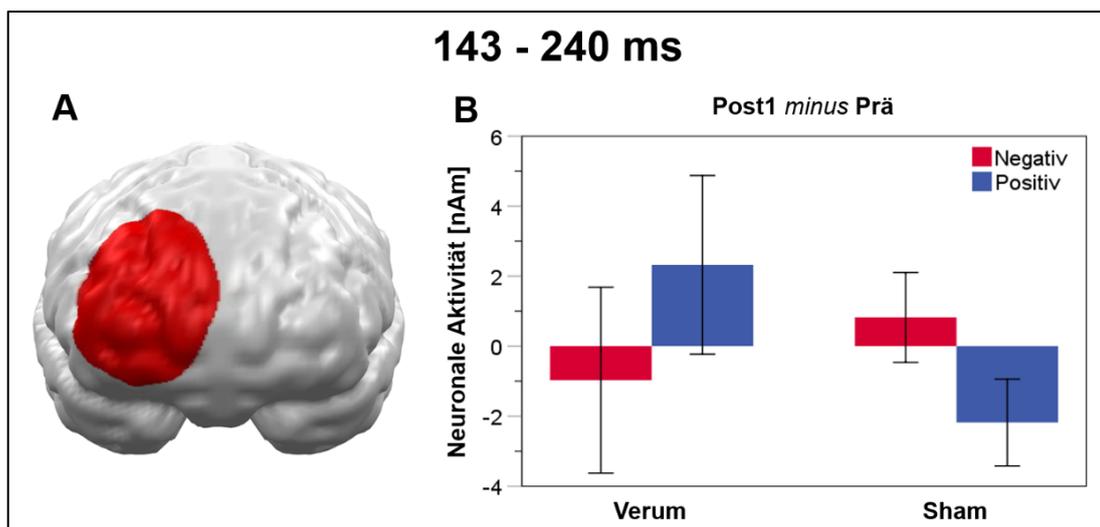


Abbildung 3.15. **Interaktion *Session x Valenz x Stimulation*: 143 - 240 ms – Übersicht.** (A) Cluster signifikanter Dipole in der Ansicht von rostral. (B) Graphische Darstellung der mittleren Hirnaktivität im Prä-Post1-Vergleich getrennt für Patienten der Verum- und Sham-Bedingung. Rote Balken entsprechen der Veränderung der Hirnaktivität für positive Bilder, blaue Balken der Veränderung für negative Bilder. Fehlerbalken entsprechen 95% des KI.

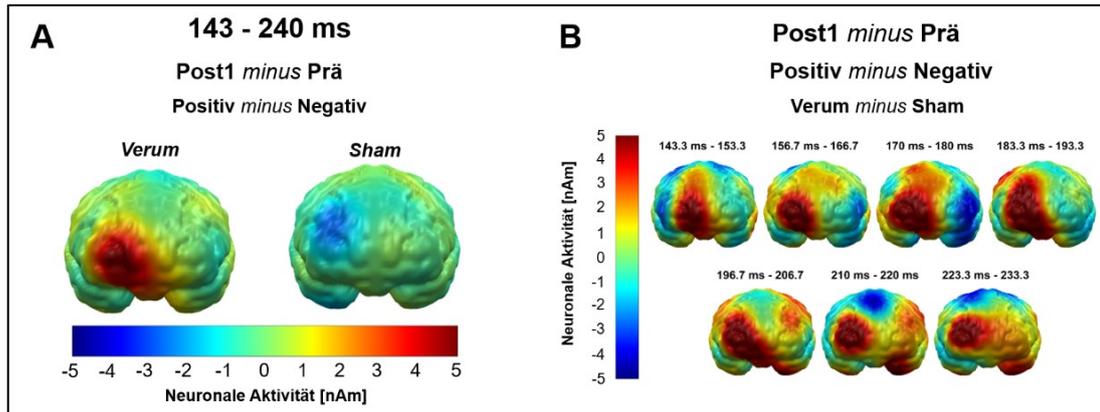


Abbildung 3.16. **Interaktion *Session x Valenz x Stimulation*: 143 - 240 ms – Differenz und zeitlicher Verlauf.** (A) Topographische Darstellung der doppelten Differenzen der gemittelten Hirnaktivitäten zwischen den Messzeitpunkten (*Post1 minus Prä*) und der Valenz (*Positiv minus Negativ*) für die *Verum*- (links) und *Sham*-Bedingung (rechts). Ansicht von rostral. (B) Topographische Darstellung des räumlich-zeitlichen Verlaufs (143 - 233 ms). Ansicht von rostral.

4 Diskussion

Im Rahmen der weiterführenden Analyse der vorliegenden Studie soll zunächst eine getrennte Diskussion der Ergebnisse von *SAM*-Rating, des Patienten-Kontrollen-Vergleichs im MEG und der Unterschiede zwischen Verum- und Sham-tDCS-Gruppe im MEG vorgenommen werden.

4.1 *SAM*-Rating

Im Rahmen der Verhaltenstests bewerteten Patienten und Kontrollpersonen mit Hilfe einer digitalisierten Form des *SAM*-Ratings das individuell empfundene Valenz- und Arousal-Level bei der Betrachtung emotionaler Bilder. Beim *SAM*-Rating handelt es sich um ein häufig verwendetes und standardisiertes Instrument zur Erfassung subjektiver Bewertungen verschiedener Stimuli.

Wie in der Studie von Domschke und Kollegen (27) gelingt beim *SAM*-Rating häufig nicht der Nachweis signifikanter Gruppenunterschiede zwischen depressiven Patienten und nicht-depressiven Kontrollen. In der Regel variieren die verwendeten emotionalen Bilder zwischen den Studien, weshalb Ergebnisse häufig nicht replizierbar sind und deren Aussagefähigkeit als eingeschränkt angesehen werden muss. Dass in dieser Studie signifikante Unterschiede festgestellt werden konnten, liegt mutmaßlich an einer guten Auswahl der verwendeten Bilder. Wichtig ist dabei, dass Probanden zwischen den Stimuli gut differenzieren können und die Valenz- und Arousal-Wertungen zwischen den Kategorien unterschiedlich, aber innerhalb einer Kategorie ähnlich zueinander sind. Nur auf diese Weise können bereits kleinere Gruppenunterschiede ein signifikantes Ausmaß erreichen. Des Weiteren lag in dieser Studie ein *matched-pairs*-Studiendesign vor, wodurch eine bestmögliche Vergleichbarkeit der Patienten- und Kontrollgruppe erreicht werden konnte. In vorangegangenen Studien wurden zum Teil weniger strenge Kriterien bei der Auswahl der Studienteilnehmer angewandt. Hierin kann ein weiterer möglicher Erklärungsansatz für die signifikanten Gruppenunterschiede gesehen werden, die sich bei der Auswertung des *SAM*-Ratings in der vorliegenden Studie ergaben.

Bezogen auf die Valenz zeigte sich, dass Patienten generell weniger extreme Bewertungen abgaben. Signifikant waren dabei die Bewertungen gering positiver Stimuli (*LowPos*) als weniger positiv und stark negativer Bilder (*HighNeg*) als weniger negativ verglichen mit den Kontrollen. Beim Arousal ergab sich ein ähnliches Bild.

Hier bewerteten Patienten Bilder der hoch erregenden Kategorien (*HighNeg*, *HighPos*) weniger stark erregend als die gesunden Kontrollpersonen.

Beide Befunde stehen in Einklang mit dem Vorhandensein von Stimmungseinengungen, welche typischerweise bei Depressionen auftreten können (32). Diese resultieren in einem reduzierten emotionalen Empfindungsvermögen. Sowohl positive als auch negative Reize werden mit einer verstärkten Gleichgültigkeit hingenommen, wodurch es zum Verlust der Fähigkeit kommt, einerseits Freude und andererseits Trauer empfinden zu können.

Für negative Bilder zeigte sich in einer Studie von Moratti und Kollegen (75) bei den Arousal-Wertungen ein ähnliches Bild. Auch hier bewerteten Patienten die Stimuli als signifikant weniger aufregend verglichen mit den Kontrollpersonen. Bei der Valenz hingegen wurden in der Moratti-Studie keine Gruppenunterschiede festgestellt.

Für kommende Studien, insbesondere die Fortsetzung der klinischen Studie zur Wirksamkeit einer zweiwöchigen tDCS bei Depressionen, die dieser Dissertation zugrunde liegt, sollten keine Veränderungen der Auswahl von Stimuli im *SAM*-Rating vorgenommen werden. Möglicherweise lässt sich langfristig die aktuelle Auswahl der Bilder im *SAM*-Ratings nutzen, um bei depressiven Patienten das Vorliegen von Stimmungseinengungen zu quantifizieren.

4.2 MEG: Patienten und Kontrollen im Vergleich

Im folgenden Abschnitt werden zunächst die Unterschiede der MEG-Messungen zwischen Patienten und Kontrollen in Bezug zur aktuellen Studienlage und einer möglichen klinischen Bedeutsamkeit dieser Ergebnisse eingeordnet.

4.2.1 Gruppenabhängige Effekte

Frühe Hyperaktivierungen bei Patienten

In der vorliegenden Studie konnten bei der Betrachtung des Haupteffektes *Gruppe* in sehr frühen Zeitbereichen unter 100 ms zwei signifikante Cluster (0 - 50 ms und 53 - 80 ms) gefunden werden, in denen die Patienten valenzunabhängig eine höhere Hirnaktivität aufwiesen. Die topographische Darstellung beider Cluster zeigte für das frühere eine sehr großflächige Ausbreitung über den gesamten Frontallappen, während das zweite Cluster überwiegend rechtsseitig frontal lokalisiert war. Neben dieser starken räumlichen Überlappung trennte die beiden Cluster zeitlich nur ein einziger Messzeitpunkt (entspricht 3 ms). Es könnte daher vermutet werden, dass es sich insgesamt um einen übergreifenden Effekt zwischen 0 und 80 ms handelte, der jedoch

in Form zweier getrennter Cluster berichtet wurde. Die Ursache dafür könnte in einem anderen Effekt liegen, der etwa 50 ms nach Stimuluspräsentation auftrat und dazu führte, dass die signifikante Grenze zu diesem Zeitpunkt unterschritten wurde.

Zu diskutieren bleibt die klinische Relevanz dieses Effektes. Dass direkt mit Stimuluspräsentation bereits eine differierende Prozessierung der Stimuli zwischen den Gruppen in präfrontalen Regionen auftrat, erscheint unwahrscheinlich, da es mindestens einige Millisekunden dauert, bis die visuellen Informationen von der Retina im Auge die kortikalen Regionen des Hirns erreichen.

Durch die Verwendung von Vorwärts- und Rückwärtsfiltern bei der Vorverarbeitung der MEG-Daten in *EMEGS* kommt es zu Signalverschiebungen (Phasenverschiebungen) in Richtung späterer, aber auch früherer Latenzen. Das Ausmaß dieser Verschiebungen kann bei der hier genutzten Filterauswahl bis zu 30 ms betragen (persönliche Mitteilung M. Junghöfer). Es erscheint also plausibel, dass die beiden signifikanten Cluster zwischen 0 und 80 ms erst zu einem etwas späteren Zeitpunkt auftraten und durch die Filterung in frühere Zeitbereiche verschoben wurden. Hierbei handelt es sich jedoch ausschließlich um eine Spekulation, weshalb die folgenden Interpretationen mit einem hohen Unsicherheitsfaktor behaftet sind.

In der Literatur zu evozierten Potenzialen finden sich häufiger sehr frühe Effekte über präfrontalen Hirnregionen. So traten in Studien von Steinberg und Kollegen (98) nach der visuellen Präsentation emotionaler Stimuli bereits zwischen 50 und 80 ms erste präfrontale Effekte auf. In einer anderen Studie von Kirchner und Kollegen (58) konnten erste präfrontale Reaktionen sogar bereits zwischen 40 und 80 ms registriert werden. Die frühen Komponenten visuell evozierter Potenziale spielen mutmaßlich eine wichtige Rolle bei der selektiven Verarbeitung emotionaler Stimuli (siehe S. 11f). Diese tritt offensichtlich bereits deutlich vor der Grenze von 120 - 150 ms auf, die traditionell als Beginn der differierenden Prozessierung von emotionalen Stimuli genannt wird (26). Eine vermutete Funktion der raschen PFC-Aktivierung ist die Steuerung der weiterführenden visuellen Verarbeitung in anderen Hirnregionen über *top-down*-Kontrollmechanismen (98). Auf diese Weise können emotionale und motivational besonders relevante Stimuli bevorzugt verarbeitet werden.

Neben diesen sehr frühen Reaktionen treten über dem PFC etwa 100 - 130 ms nach Stimuluspräsentation erneut gleichgerichtete Effekte auf. Sie korrelieren zeitlich und räumlich mit der N1 (bzw. N100) Komponente, die so bezeichnet wird, da sie sich im EEG als negativer Ausschlag präsentiert (98). Die magnetische Entsprechung im MEG stellt die M100- (bzw. N100m-) Komponente dar. Klassischerweise findet sich diese bei der Präsentation visueller und auditorischer Stimuli überwiegend zu einer Zeit der

vorbewussten Verarbeitung (< 150 ms). Für die N1 konnte in Studien eine starke Abhängigkeit von verschiedenen Faktoren nachgewiesen werden (45). So kann beispielsweise die Art der Stimuluspräsentation (u. a. Dauer, Interstimulus-Intervall, Farbe) die Ausprägung dieser Komponente beeinflussen, die in der vorliegenden Studie jedoch zwischen den beiden Gruppen kontrolliert wurde.

In einer ausführlichen Literaturrecherche konnten für Erkrankungen aus dem Formenkreis der Depressionen keine weiteren ERP-Studien gefunden werden, in denen ähnlich frühe Hyperaktivierungen bei Patienten nachgewiesen wurden.

Allerdings konnten in einer Studie von Burgmer und Kollegen (17) bei Patienten, die an einer akuten posttraumatischen Belastungsstörung (PTBS) erkrankt waren, ebenfalls frühe und verstärkte PFC-Reaktionen (60 - 80 ms) festgestellt werden. Eine Berücksichtigung des Arousal in den Auswertungen dieser Studie zeigte verstärkte Aktivierungen vor allem bei hoch erregenden Stimuli. Diese PFC-Hyperaktivierungen wurden von den Autoren als Hypervigilanz gedeutet und hatten eine verringerte Aktivierung okzipitotemporaler Hirnregionen zu späteren Zeitpunkten (120 - 300 ms) zur Folge. Diese Befunde stehen in Einklang mit den Ergebnissen der vorliegenden Studie, in der bei Patienten auf eine erhöhte Aktivität in präfrontalen Regionen zu frühen Zeitpunkten eine reduzierte Aktivität über parietalen und okzipitalen sowie temporalen Regionen zu späteren Zeitpunkten (ab 200 ms) folgte.

Es bleibt zu diskutieren, ob die frühen PFC-Aktivierungen bei Patienten eine Folge der depressiven Erkrankung sind oder ob eine andere Erklärung für deren Entstehung in Betracht gezogen werden muss. Eine denkbare Alternative ist die Tatsache, dass die depressiven Patienten in dieser Studie generell eher ängstlich veranlagt waren, wie sich bei der Auswertung des HAMA-Scores zeigte (41). Mit einem mittleren Wert von 15,48 bestand im Durchschnitt bei jedem Patienten zusätzlich zur Depression eine leichte komorbide Angsterkrankung (siehe *Tabelle 2.3*, S. 33). Hier könnte eine Verbindung zu der Studie von Burgmer und Kollegen (17) gesehen werden, da gerade PTBS-Patienten im akuten Stadium meist auch ein hohes Level an Ängstlichkeit aufweisen.

Zukünftige ERP-Studien, die solche Aktivierungen bei Depressionen oder anderen psychiatrischen Erkrankungen untersuchen, sollten daher auch die Ängstlichkeit des untersuchten Patientenkollektivs berücksichtigen. Außerdem erscheint insbesondere die Frage, ob sich die Ausprägung der PFC-Hyperaktivierungen durch einen Therapieerfolg oder durch Verwendung von Hirnstimulationsverfahren beeinflussen lässt, interessant zu beantworten.

Temporoparietale Hypoaktivierungen

In einer ähnlich konzipierten Studie mit depressiven Patienten und gesunden Kontrollprobanden von Domschke und Kollegen (27) wurden bei Erkrankten im Bereich 0 - 500 ms Hypoaktivierungen in parietalen und temporalen Regionen nachgewiesen. Dabei zeigten sich die stärksten Effekte zwischen 250 und 300 ms. Dementsprechend wurde für die vorliegende Studie eine Haupthypothese formuliert, in der vermutet wurde, dass ausgeprägte Hypoaktivierungen über ähnlichen Regionen bei Patienten erneut festgestellt werden können. Eine erste Analyse bei einem α -Fehler von 0.05 auf Sensor- und Clusterebene ergab zunächst jedoch keine Effekte über temporalen oder parietalen Regionen, die die notwendige kritische Clustermasse überschritten. Entsprechend der formulierten Hypothese wurde es für gerechtfertigt erachtet, in einer erneuten Analyse die Grenze beim Clusterkriterium auf $\alpha = 0.1$ zu erhöhen. Es wurde mit 200 - 300 ms ausschließlich das Zeitintervall analysiert, in dem bei Domschke und Kollegen (27) die größten Unterschiede zwischen Patienten und Kontrollen nachgewiesen werden konnten. Dadurch sollte verhindert werden, dass sich weitere Effekte in anderen Zeitintervallen ergaben, für deren Existenz jedoch keine Hypothese bestand.

In der Analyse zeigte sich ein signifikantes Cluster über parietalen und anteilig temporalen Regionen, welches bei 200 ms begann und sich bis 433 ms nach Stimuluspräsentation fortsetzte. Es konnte darüber hinaus eine signifikante Interaktion *Hemisphäre x Gruppe* festgestellt werden, woraus zu folgern ist, dass der Effekt vornehmlich rechtsseitig lokalisiert auftrat. In der Studie von Domschke und Kollegen (27) konnte im Bereich des rechten temporoparietalen Übergangs ebenfalls ein solcher Einfluss der Hemisphäre auf das Cluster nachgewiesen werden.

Obgleich der gefundene Gruppenunterschied in der vorliegenden Studie in einem deutlich geringeren Zeitraum Signifikanz erreichte, beinhaltete dieser dennoch das Intervall mit dem größten Unterschied (200 - 350 ms) bei Domschke und Kollegen (27). Weiterführende Analysen ergaben keinen signifikanten Einfluss der Valenz. Die Hypoaktivierungen bei Patienten traten sowohl bei der Präsentation positiver als auch negativer Bilder auf. In der Vergleichsstudie hingegen konnte eine Abhängigkeit von der Valenz nachgewiesen werden. Dort zeigte sich im Intervall 200 - 350 ms eine dem Trend nach verstärkte Aktivierung bei gesunden Kontrollprobanden für positive Bilder und andererseits bei Patienten für negative Bilder (27).

Das Vorhandensein temporaler und parietaler Hypoaktivierungen konnte in einer Studie von Bruder und Kollegen (12) über die Registrierung von verstärkten alpha-Wellen im EEG auch bei Patienten nachgewiesen werden, bei denen nur ein erhöhtes

Risiko bestand, an einer Depression zu erkranken. Zur Diskussion steht, ob die verringerte Aktivierung rechter parietaler Regionen einen potenziellen endogenen Marker für die Vulnerabilität gegenüber depressiven Erkrankungen darstellen kann. Die verstärkte alpha-Aktivität über dem rechten Parietalkortex in den *resting-state*-Analysen von Bruder und Kollegen (12) blieb auch nach der Therapie unverändert messbar. Dieser Befund von Hypoaktivierungen – auch nach einer Remission – sollte im Zusammenhang mit der hohen Rezidivrate bei remittierten Depressionen gesehen werden (siehe S. 3). Es lässt sich folglich vermuten, dass eine allgemeine Hypoaktivierung parietaler Hirnregionen durchaus mit dem Risiko korreliert, an einer Depression zu erkranken.

In der Studie von Domschke und Kollegen (27) konnte hingegen gezeigt werden, dass sich die ereigniskorrelierten Hypoaktivierungen – insbesondere auch über dem rechten TPJ – als Folge einer erfolgreichen Therapie normalisierten. Möglicherweise liegt der Unterschied zwischen diesen beiden Befunden in den Analysemethoden begründet. Während Domschke und Kollegen (27) ereigniskorrelierte Felder mit Hilfe des MEG ausgewertet haben, analysierten Bruder und Kollegen (12) die im EEG gemessene *resting-state*-Aktivität. Da auch in der vorliegenden Studie solche *resting-state*-Daten erhoben wurden, erscheint deren Analyse im Hinblick auf diese Fragestellung äußerst interessant, konnte jedoch im Rahmen dieser Dissertation nicht mehr durchgeführt werden. Nachfolgende Studien werden zeigen müssen, ob die Hypoaktivierungen in ERP- bzw. *resting-state*-Studien einen potenziellen Marker für eine erhöhte Vulnerabilität darstellen oder einer Erfolgskontrolle von Therapien dienen können. Bei Letzterem erscheint insbesondere eine Fokussierung auf Therapieverfahren vielversprechend, die direkten Einfluss auf die Hirnaktivität nehmen (z. B. TMS, tDCS). In diesem Zusammenhang wird auf die Effekte einer einmaligen tDCS an späterer Stelle dieser Diskussion erneut eingegangen (siehe S. 68ff).

4.2.2 Valenzabhängige frontale Gruppeneffekte

Im späten Intervall ergaben die Analysen zwischen 397 und 537 ms eine signifikante Interaktion *Valenz x Gruppe*. Hierbei ließ sich bei Patienten eine erhöhte frontale Aktivität bei der Präsentation negativer Bilder feststellen. Kontrollpersonen hingegen schienen positive Bilder stärker zu verarbeiten. An dieser Stelle sei jedoch erwähnt, dass letzterer Unterschied in den Analysen keine signifikante Größe erreichte.

Der erste Befund steht in Einklang mit der vermuteten Existenz eines *negativity bias* bei Depressionen. Demnach verarbeiten Patienten verstärkt negative Emotionen, während sie andererseits positive Reize vermeiden (Fehlen einer *positive attenuation*).

Ursache für diese Art der kognitiven Verzerrungen sind möglicherweise Dysfunktionen in präfrontalen Hirnarealen wie dem dlPFC und dem vmPFC. Für diese Strukturen konnten in zahlreichen Studien bei Erkrankten abnormale Aktivierungsmuster festgestellt werden (siehe S. 14f).

Anhand der MEG-Daten lassen sich jedoch die Aktivitäten nahe beieinander liegender Strukturen – wie es bei den verschiedenen Anteilen des PFC der Fall ist – nicht genau voneinander unterscheiden. Hier könnten fMRT-Studien exaktere Ergebnisse liefern, da die räumliche Auflösung des fMRT höher ist. Sabatinelli und Kollegen (89) gelang der Nachweis, dass positive im Gegensatz zu neutralen oder negativen Bildern verstärkte Aktivität im (anterioren) vmPFC hervorrufen. Gleiches konnte in einer Studie von Hägele und Kollegen (38) auch für depressive Personen nachgewiesen werden. Bei ihnen führte die Präsentation von IAPS-Bildern ausschließlich bei positivem Inhalt zu einer Reaktion im vmPFC. Im vorliegenden Cluster zeigte sich jedoch vor allem für negative Bilder bei Patienten eine erhöhte Aktivität über dem PFC, was in Einklang mit der höheren Verfügbarkeit negativen Affektes bei Depressionen steht. An dieser Stelle sollte jedoch berücksichtigt werden, dass alleinige MEG-Analysen keine exakte Zuordnung zu Substrukturen des PFC zulassen, weshalb nicht zwangsläufig der vmPFC für dieses Ergebnis ursächlich gewesen sein muss.

Es erscheint sehr spekulativ, aus dem Vorhandensein einer signifikanten Interaktion *Valenz x Gruppe* in den vorliegenden MEG-Daten auf die funktionelle Relevanz einzelner Substrukturen zu schließen. In gemeinsamer Betrachtung der Ergebnisse dieser Studie sowie den Erkenntnissen von Sabatinelli und Kollegen (89) sollten valenzspezifische Aktivitätsunterschiede im PFC und besonders im vmPFC depressiver Patienten dennoch im Fokus zukünftiger Studien stehen. Sollten sich die Ergebnisse replizieren lassen, könnte eine Veränderung der Hirnaktivität des vmPFC auch eine Beeinflussung von Interpretations-Verzerrungen zur Folge haben.

4.3 MEG: Effekte der Verum- und Sham-tDCS

Während Patienten und Kontrollprobanden im ersten Teil der vorliegenden Studie sogenannte *matched-pairs* bildeten, wodurch eine höchstmögliche Vergleichbarkeit erreicht wurde, konnte bei den 26 Patienten im Rahmen der verblindeten Gruppenzuordnung (V, S) ausschließlich auf eine ähnliche Verteilung von Geschlecht (m/w) und Altersgruppe (jung/alt; Grenze: 42 Jahre) geachtet werden. Wie aus *Tabelle 2.4* (siehe S. 44) hervorgeht, unterschieden sich die beiden Bedingungen (V, S) weder im

Hinblick auf mittleres Alter oder Geschlecht noch bei den Ergebnissen der Fragebögen BDI-II, HAMD, IDS, YMRS oder HAMA signifikant voneinander.

Im Rahmen der Clusteranalysen wurde für alle signifikanten Cluster der untersuchten Interaktionen die Aktivität zwischen den Gruppen vor Verum- bzw. Sham-tDCS nachträglich miteinander verglichen. In den Fällen, in denen sich die Hirnaktivität zwischen den beiden Gruppen bereits vor der Stimulation (Prä-Messung) signifikant voneinander unterschied, ist die Diskussion der Ergebnisse mit einem erhöhten Risiko falscher Schlussfolgerungen behaftet.

4.3.1 Valenzunabhängige Effekte der tDCS

Erhöhte Aktivitäten in okzipitalen Regionen

Die Analysen zur Veränderung magnetenzephalographischer Aktivierungsmuster durch eine einmalige tDCS ergaben insgesamt vier signifikante Cluster für die Interaktion *Session x Stimulation*. Dabei überlappten das erste (73 - 143 ms) und das dritte Cluster (180 - 323 ms) räumlich an einigen Stellen über dem okzipitalen Kortex. Aufgrund des geringen zeitlichen Unterschiedes, der nur 37 ms zwischen Ende des ersten und Anfang des zweiten Clusters betrug, ist es durchaus möglich, dass es sich auch bei diesen beiden Clustern letztlich um einen gemeinsamen Effekt handelt. Dafür spricht ebenfalls, dass sich die Aktivitäten sowohl in der Verum- als auch in der Sham-Bedingung jeweils in die gleiche Richtung entwickelten. Zumindest beim ersten Cluster unterschieden sich beide Gruppen jedoch bereits vor der ersten Stimulation dem Trend nach voneinander. Die Patienten in der Verum-Bedingung wiesen hierbei eine höhere valenzgemittelte Aktivität über den entsprechenden Hirnregionen auf. Für das Cluster 180 - 323 ms ließ sich ein ähnlicher Unterschied erahnen, der jedoch kein signifikantes Ausmaß erreichte. In beiden Clustern stiegen die Aktivitäten in der Sham-Bedingung in der Post1-Messung an und sanken in der Verum-Bedingung ab. Gepaarte *t*-Tests innerhalb der Gruppen ergaben für diese Veränderungen jeweils signifikante Werte. In jedem Falle ist bei der Interpretation dieser Cluster, insbesondere falls sie als ein gemeinsames betrachtet werden sollten, Vorsicht geboten, da sich im ersten Cluster die Hirnaktivitäten der Patienten beider Bedingungen bereits vor der Stimulation dem Trend nach voneinander unterschieden.

Die Daten lassen die Vermutung zu, dass es durch die Applikation einer Verum-tDCS zu einer Reduktion der Aktivität über okzipitalen Regionen bei depressiven Patienten kommt. Im Gegensatz dazu zeigte sich bei denjenigen Patienten, die ausschließlich eine Placebo-Stimulation erhielten, ein Anstieg der okzipitalen Aktivität. Erklärungen für diese kontraintuitiven Effekte erscheinen an dieser Stelle sehr spekulativ, da auch

bei einer ausführlichen Literaturrecherche keine Studien gefunden werden konnten, in denen sich nach einer (Sham-) tDCS ähnliche Befunde zeigten.

Normalisierung parietaler und temporaler Hypoaktivierungen

Bei der Analyse der Interaktion *Session x Stimulation* ergaben sich zwei weitere signifikante Cluster. Zunächst folgte zwischen 133 und 183 ms in rechtshemisphärischen Regionen über dem Parietal- sowie anteilig über dem Okzipitalkortex nach der Stimulation eine signifikante Erhöhung der valenzgemittelten neuronalen Aktivität bei Patienten in der Verum-Bedingung. Gleichzeitig verringerte sich die Aktivität in der Sham-Bedingung signifikant. Ähnliches zeigte sich auch im zweiten Cluster (263 - 333 ms), in dem die beiden entsprechenden Effekte ebenfalls Signifikanz erreichten. Die Dipolverteilung projizierte sich für dieses zweite Cluster auf den posterioren Anteil des Temporallappens sowie benachbarte Areale des Parietalkortexes. Eine Spiegelung und nachträgliche Analyse der beider Cluster unter Berücksichtigung des Einflussfaktors *Hemisphäre* ergab, dass die Effekte jeweils vornehmlich auf der rechten Seite auftraten.

Sowohl das parietale als auch das temporale Cluster überlappten einander an einigen Stellen und standen somit in enger räumlich Beziehung zueinander. In beiden Fällen zeigten sich auch hier richtungsgleiche Effekte. *Abbildung 4.1* (siehe S. 72) stellt für beide Cluster den zeitlichen Verlauf der Differenz der mittleren Aktivität aller Dipole zwischen Post1- und Prä-Messung über den gesamten Epochenzeitraum hinweg dar. Die 150 ms vor Stimuluspräsentation entsprechen der Baseline, mit deren Hilfe die Korrektur der Post-Stimulus-Epoche vorgenommen wurde. Beim parietalen Cluster (A) lassen sich die größten Unterschiede zwischen den Stimulationsbedingungen in dem Zeitbereich erkennen, welcher sich in der Permutationsanalyse als signifikantes Intervall ergab (133 - 183 ms). Gleiches gilt für das temporale Cluster (B) zwischen 263 und 333 ms. In beiden Diagrammen lassen sich jedoch generell ähnliche Kurvenverläufe erkennen. Ab ca. 100 ms nach Stimuluspräsentation bis etwa 450 ms verläuft die Verum-Kurve oberhalb der Sham-Kurve. Nur zwischen ca. 180 und 250 ms – also in zeitlicher Relation zum Ende des ersten bzw. Beginn des zweiten Clusters – nähern sich die Kurven einander an. Eine Ursache dafür könnte möglicherweise in dem Auftreten eines anderen Effektes liegen, der in den Analysen jedoch keine signifikante Größe erreichte. Zusammenfassend lässt sich die Vermutung anstellen, dass es sich bei den beiden vorliegenden Clustern um einen räumlich gesehen gemeinsamen Effekt handelt, der sich über große Teile des Temporal- und Parietallappens erstreckt. In diesen Regionen käme es demnach infolge einer Verum-tDCS zu einem Anstieg der Hirnaktivität.

Im Gruppenvergleich zwischen Patienten und Kontrollen im ersten Teil dieser Dissertation (siehe S. 48f) konnte ein Haupteffekt *Gruppe* aufgezeigt werden, bei dem sich über parietalen und temporalen Regionen deutlich verringerte Aktivitäten bei den Patienten darstellen ließen (200 - 433 ms). Wie auch bei den Clustern der Interaktion *Session x Stimulation* konnte für diesen Effekt im Patienten-Kontrollen-Vergleich eine positive Interaktion mit dem Faktor *Hemisphäre* nachgewiesen werden. Allerdings liegt der Anstieg der Aktivität beim ersten Cluster (133 - 183 ms) zeitlich vor dem Beginn der Hypoaktivierungen bei den Patienten (ab 200 ms). In der Studie von Domschke und Kollegen (27) erreichten die Hypoaktivierungen bereits zwischen 110 und 130 ms ein signifikantes Ausmaß und somit in etwa zur gleichen Zeit, zu der sich in der vorliegenden Studie der Beginn der Reduktion der Hypoaktivierungen nach Verum-tDCS zeigte. Das spätere Cluster befindet sich mit 263 - 333 ms innerhalb des Zeitintervalls der Hypoaktivierungen, die als Haupteffekt *Gruppe* nachgewiesen werden konnten. Darüber hinaus besteht auch ein enger zeitlicher Zusammenhang zu dem Intervall, für das sich in der Studie von Domschke und Kollegen (27) die stärksten Gruppenunterschiede ergaben (200 - 350 ms).

Die beiden Cluster der Interaktion *Session x Stimulation* überlappten räumlich über dem rechten TPJ. Während für diese Hirnstruktur in der Studie von Domschke und Kollegen (27) valenzunabhängige Hypoaktivierungen bei Patienten nachgewiesen wurden, beschränkte sich die Verteilung signifikanter Dipole für den Haupteffekt *Gruppe* in der vorliegenden Studie auf parietale Regionen, die nicht den TPJ beinhalteten. Eine Betrachtung des zeitlichen Verlaufes der Differenz *Patienten minus Kontrollen* zeigte jedoch um 300 ms auch starke Hypoaktivierungen bei Patienten über der geschätzten Position des rechten TPJ (siehe *Abbildung 3.5*, siehe S. 50). Auch wenn diese Effekte kein signifikantes Ausmaß erreichten, lässt sich dennoch vermuten, dass schon eine einmalige Verum-tDCS kurzfristig die Hypoaktivierungen des TPJ bei depressiven Patienten normalisieren kann. Falls sich auch in folgenden Studien herausstellen sollte, dass die (wiederholte) tDCS die TPJ-Aktivität bei Depressionen längerfristig erhöhen kann, ergäbe sich daraus möglicherweise ein neuer Therapieansatz, um bestehende kognitive Defizite bei Erkrankten zu verringern.

Bei der Analyse der Interaktion *Session x Stimulation* konnte zwischen 133 - 183 ms sowie 263 - 333 ms neben den Effekten in der Verum-Bedingung auch eine signifikante Reduktion der Hirnaktivität bei den Patienten der Sham-Bedingung gezeigt werden. Obgleich sich daraus kein Widerspruch zu der diskutierten Wirksamkeit der Verum-tDCS ergibt, bleibt die Ursache für diesen Befund unklar. In einer ausführlichen Literaturrecherche konnten keine anderen Studien gefunden werden, in

denen ähnliche Effekte nach einer Sham-tDCS auftraten. Zukünftige Studien sollten daher auch diesen Befund berücksichtigen und die Effekte einer Sham-vmPFC-tDCS im Vergleich zu einer Kontrollbedingung ohne Stimulationsapplikation vergleichen.

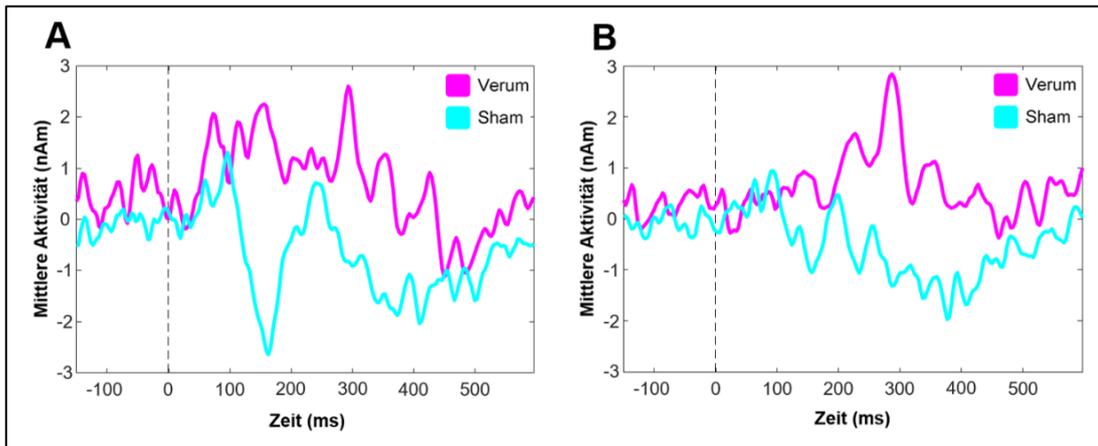


Abbildung 4.1. **tDCS-Effekt auf temporoparietale Aktivitätsmuster** (A) Zeitverlauf der differentiellen neuronalen Aktivität von 150 ms vor bis 600 ms nach Stimuluspräsentation. Dargestellt ist die valenzgemittelte Differenz zwischen Post1- und Prä-Messung über den Dipolen des **parietalen** Clusters (133 - 183 ms). Kurven: magenta = Verum; türkis = Sham. (B) Zeitverlauf der differentiellen neuronalen Aktivität von 150 ms vor bis 600 ms nach Stimuluspräsentation. Dargestellt ist die valenzgemittelte Differenz zwischen Post1- und Prä-Messung über den Dipolen des **temporalen** Clusters (263 - 333 ms). Kurven: magenta = Verum; türkis = Sham.

4.3.2 Valenzabhängige Effekte der tDCS

Die Grundlage der Verwendung des vmPFC als Ziel einer klinischen Studie zum therapeutischen Nutzen der tDCS bei Depressionen ergab sich aus einigen grundlagenwissenschaftlichen Studien zur Funktion des vmPFC. In einer systematischen Übersichtsarbeit formulierten Myers-Schulz und Koenigs (77) die Theorie einer Zweiteilung dieser Hirnstruktur, in der die posterioren Anteile überwiegend an der Regulation des negativen Affektes beteiligt seien und anteriore Anteile auf positive Reize mit einer erhöhten Aktivität reagieren würden. Letzteres konnten Sabatinelli und Kollegen (89) in einer fMRT-Studie nachweisen, in der sich eine stark erhöhte Aktivität des (anterioren) vmPFC bei der Präsentation positiver Stimuli ergab. Junghöfer und Kollegen (53) entwarfen darauf basierend eine Studie, in der mittels MEG-Messungen der Einfluss einer anodalen und kathodalen Stimulation des vmPFC auf die Verarbeitung emotionaler Bilder bei gesunden Studienteilnehmern untersucht wurde. Es zeigte sich nach einer aktivierenden (anodalen) Stimulation eine verstärkte Verarbeitung positiver und eine verringerte Verarbeitung negativer Bilder, wohingegen nach einer inhibierenden (kathodalen) Stimulation die jeweils gegenteiligen Effekte resultierten. Zusätzlich durchgeführte fMRT-Messungen unterstützten

die Ergebnisse der MEG-Analysen. In der Zusammenschau dieser Studien scheint die Vermutung zulässig, dass die tDCS des vmPFC eine differierende Verarbeitung emotionaler Stimuli in Abhängigkeit von deren Valenz bewirken kann.

Bei der Analyse der MEG-Daten im Rahmen dieser Studie wurde daher untersucht, ob sich die Erkenntnisse aus den grundlagenwissenschaftlichen Studien auch auf Patienten übertragen lassen, die an einer Depression erkrankt sind. Dazu wurde in einer weiteren Permutationsanalyse nach signifikanten zeitlichen und räumlichen Dipolverteilungen für die Interaktion *Valenz x Session x Stimulation* gesucht.

Hierbei fand sich ein erstes Cluster zwischen 0 und 30 ms. Interpretationen von Effekten zu einem solch frühen Zeitpunkt sind jedoch problematisch, da Studien bislang frühestens ab 30 ms erste Effekte bei der Präsentation visueller Stimuli nachweisen konnten (98). Wie auch bei den früheren Clustern des Haupteffektes *Gruppe* im Patienten-Kontrollen-Vergleich besteht prinzipiell die Möglichkeit, dass durch die Filterung eine zeitliche Verschiebung des Clusters hervorgerufen wurde. Eine Verschiebung des Clusters um über 30 ms ist jedoch unwahrscheinlich. Erst falls zukünftige Studien zeigen sollten, dass das Auftreten eines ähnlichen Effektes in den ersten 30 ms nach Stimuluspräsentation robust ist, erscheinen weitergehende Interpretationen angebracht. Aus diesem Grund soll an dieser Stelle darauf verzichtet werden.

Ein zweites signifikantes Cluster ergab sich in den Analysen zwischen 143 und 240 ms. In diesem unterschieden sich die beiden Bedingungen (V, S) im Prä-Post1-Vergleich ausschließlich bei der Verarbeitung positiver Bilder signifikant voneinander. Die räumliche Verteilung der Dipole begrenzte sich auf rechtsseitige Regionen des Frontalhirns, die der geschätzten Position des rechten dlPFC entsprachen. Eine exakte Zuordnung der gemessenen Magnetfeldverteilungen zu den zugrundeliegenden Hirnregionen ist ohne weitere Bildgebung nicht möglich. Nichtsdestotrotz erscheint es durchaus plausibel, dass Aktivitätsunterschiede des dlPFC ursächlich für den gefundenen Effekt waren. Nachträgliche gepaarte *t*-Tests ergaben bei Patienten der Verum-Bedingung eine dem Trend nach gesteigerte Hirnaktivität bei der Präsentation positiver Bilder nach einmaliger Stimulation. Währenddessen zeigte sich in der Sham-Bedingung eine signifikante Reduktion der Verarbeitung positiver Bilder. Die Verarbeitung negativer Bilder unterschied sich hingegen zwischen den Messzeitpunkten nicht signifikant innerhalb der Gruppen oder zwischen diesen. An dieser Stelle können keine Vergleiche zu den valenzabhängigen Unterschieden der Hirnaktivität im Patienten-Kontrollen-Vergleich im ersten Teil dieser Dissertation gezogen werden. Dort konnte lediglich zu einem deutlich späteren Zeitpunkt (397 - 537 ms im Vergleich zu 143 - 240 ms) eine verstärkte Verarbeitung negativer

Bilder bei Patienten in zentralen präfrontalen Regionen gezeigt werden. Unterschiede für positive Bilder, wie sie sich im Prä-Post1-Vergleich zeigten, erreichten jedoch keine Signifikanz. Demzufolge kann die Hypothese, dass eine einmalige tDCS zu einem Angleichen der valenzabhängigen Verarbeitung von emotionalen Bildern zwischen Patienten und Kontrollen führt, im Rahmen dieser Dissertation nicht bestätigt werden. Ob jedoch wiederholte tDCS-Anwendungen zu diesem Effekt führen können, werden nachfolgende Studien zeigen müssen.

Die Befunde einer verstärkten Verarbeitung positiver Emotionen in präfrontalen Regionen bereits nach einmaliger aktivierender tDCS des vmPFC bei depressiven Patienten stehen nichtsdestoweniger in Analogie zu den Ergebnissen der Studie von Junghöfer und Kollegen (53), die Vergleichbares bei gesunden Kontrollprobanden nachweisen konnten. Erweisen sich diese Befunde in nachfolgenden Studien bei Depressionen als robust, könnte die Schlussfolgerung gezogen werden, dass die tDCS zu einer erhöhten Verfügbarkeit von positivem Affekt bei Erkrankten führen kann.

4.4 Implikationen für die Klinik

Bereits eine einmalige Verum-tDCS führte in der vorliegenden Studie zu einem signifikanten Anstieg der Hirnaktivität über temporoparietalen Hirnregionen sowie zu einer verstärkten Verarbeitung positiver Bilder in präfrontalen Hirnarealen. Limitiert wird die klinische Relevanz dieser Ergebnisse jedoch dadurch, dass die zweite MEG-Messung (Post1) nur wenige Minuten nach der Stimulation erfolgte. Es besteht folglich die Möglichkeit, dass es sich bei den beobachteten Aktivitätsanstiegen nur um temporäre Effekte handelt. Aus diesem Grund müssen zusätzliche Studien durchgeführt werden, um zu überprüfen, ob durch wiederholte Stimulationen länger anhaltende Effekte herbeigeführt werden können. In grundlagenwissenschaftlichen Versuchen zu allgemeinen tDCS-Effekten, unter anderem von Mont-Silva und Kollegen (74), konnte bereits dargelegt werden, dass repetitive Stimulationen zu potenzierten Effekten und einer länger messbaren Änderung der Hirnaktivität führen. Ein diskutierter Wirkmechanismus ist dabei die Beeinflussung der neuronalen Plastizität als Folge wiederholter tDCS. Hierbei bleiben die optimalen Stimulationsparadigmen (u. a. Länge der Inter-Stimulations-Intervalle, Stimulationsdauer und Stimulationsintensität) bislang jedoch ungeklärt und bedürfen vor einer möglichen klinischen Anwendung weiterer Forschung.

Bezogen auf die Erkrankungen aus dem Formenkreis der Depressionen wurde bislang noch keine Studie publiziert, die sich mit der Frage befasst hat, ob eine tDCS des

vmPFC über einen mehrwöchigen Zeitraum zu einer länger anhaltenden Modifikation der Aktivität in verschiedenen Hirnregionen führt. Generell konnte in der vorliegenden Studie nach ausführlicher Literaturrecherche erstmalig überhaupt gezeigt werden, dass bereits eine einmalige Stimulation des vmPFC im Hirn depressiver Patienten zu Effekten führt, die über den lokalen Stimulationsort hinausgehen. Bisherige Studien beschäftigten sich meist mit dem dlPFC als Ziel transkranieller Stimulationen und kamen zu teilweise widersprüchlichen Ergebnissen im Hinblick auf die Wirksamkeit bei Depressionen (siehe S. 15).

Basierend auf den vielversprechenden Ergebnissen dieser Studie sollte zukünftig untersucht werden, ob es durch die tDCS des vmPFC neben Veränderungen von Korrelaten der Depression im MEG auch zu einer Beeinflussung klinischer Symptome kommen kann. Im Institut für Biomagnetismus und Biosignalanalyse der Universität Münster läuft aktuell eine solche Studie, deren Ergebnisse zum Zeitpunkt der Abgabe dieser Dissertationsschrift noch nicht publiziert wurden. Ziel dieser Studie ist es, zu untersuchen, ob nach zehnmaliger Verum-tDCS eine (positive) Beeinflussung neurokognitiver Fähigkeiten festgestellt werden kann und ob möglicherweise längerfristig andauernde Effekte auch noch nach Ende des Stimulationszeitraumes fortbestehen.

Insbesondere dem TPJ scheint bei der Pathogenese der Depression eine entscheidende Rolle zuzukommen. Bereits an früherer Stelle wurde auf die diskutierte Bedeutung dieser Struktur eingegangen (siehe S. 14). Als kognitive Schaltstelle im FPN und in Kooperation mit präfrontalen Hirnstrukturen übernimmt er wichtige Funktionen bei der Steuerung der Aufmerksamkeit auf motivational relevante Reize. Demzufolge stehen Hypoaktivierungen des TPJ in Einklang mit kognitiven Defiziten, insbesondere Aufmerksamkeits-Verzerrungen, deren Vorhandensein bei depressiv Erkrankten in Studien unter anderem von Everaert und Kollegen (31) nachgewiesen werden konnten. Falls zukünftige Studien belegen können, dass es durch die tDCS des vmPFC über eine Normalisierung der Aktivität des TPJ zu einer Verringerung solcher Defizite kommt, ergäbe sich ein neuer Therapieansatz bei der Behandlung von Depressionen. Denkbar wäre dann z. B. ein additiver Nutzen der tDCS bei leichten bis mittelschweren Depressionen, die mit kognitiv-behavioraler Psychotherapie behandelt werden, in deren Zentrum ebenfalls der Abbau kognitiver Dysfunktionen steht.

Neben einer Normalisierung der parietalen Hypoaktivierungen konnte auch eine Beeinflussung der Verarbeitung von positiven Bildern in präfrontalen Hirnregionen nachgewiesen werden. Bereits beschrieben wurde, dass bei depressiven Patienten häufig das Vorhandensein von Interpretations-Verzerrungen nachweisbar ist, die sich durch erhöhte Verfügbarkeit von negativem und verringerte Verfügbarkeit von

positivem Affekt auszeichnen (siehe S. 20f). Es wird die Aufgabe nachfolgender Studien sein, zu untersuchen, ob die wiederholte aktivierende tDCS des vmPFC das Level positiven Affektes erhöhen kann. Falls dem so wäre, könnten auf diesem Wege bei Depressionen bestehende Interpretations-Verzerrungen verringert werden.

Durch die Ergebnisse dieser Studie ergeben sich auch Implikationen für den Nutzen des MEG bei Depressionen. Ähnlich wie in den Studien von Domschke und Kollegen (27) sowie Hirakawa und Kollegen (46) wurden auch in der vorliegenden Studie bei depressiv Erkrankten Hypoaktivierungen über temporoparietalen Hirnregionen nachgewiesen. Diese speziellen Aktivierungsmuster könnten einen potenziellen Marker darstellen, der bei der Einordnung und Differenzialdiagnostik von Depressionen hilfreich wäre. In der Studie von Domschke und Kollegen (27) zeigte sich des Weiteren eine Beeinflussung dieser Hypoaktivierungen infolge einer Reduktion depressiver Symptome nach erfolgreicher pharmakologischer Therapie, wodurch sich eine mögliche Bedeutung dieses MEG-Korrelates als klinischer Verlaufparameter ergibt. Zukünftige Studien werden zeigen müssen, ob eine Korrelation zwischen der Schwere der Depression und dem Ausmaß der Hypoaktivierungen besteht und ob solche Aktivierungsmuster spezifisch für Depressionen sind oder auch bei anderen psychiatrischen Erkrankungen auftreten.

4.5 Limitationen

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um die erste, die den therapeutischen Nutzen einer einmaligen vmPFC-tDCS bei Depressionen untersucht hat. Daher bestand bei der Diskussion der Ergebnisse häufig nicht die Möglichkeit, ähnlich angelegte Studien zum Vergleich heranzuziehen. Sämtliche Analysen können daher nur einen Anhaltspunkt für kommende Studien darstellen, in denen die Robustheit der gefundenen Effekte bestätigt werden muss. Diese Studien sollten größere Stichproben beinhalten und auch die Bedeutung der wiederholten tDCS im Vergleich zur einmaligen Stimulation untersuchen, da sich in grundlegenden tDCS-Studien eine Potenzierung von Effekten durch mehrfache Applikation gezeigt hat. Außerdem besteht die Möglichkeit, dass die dargestellten Effekte der tDCS im Prä-Post1-Vergleich ausschließlich temporär auftraten. Die zweite MEG-Messung fand zeitlich unmittelbar auf die Stimulation folgend statt, weshalb keine Aussagen über längerfristig anhaltende Effekte getroffen werden können.

Literatur

- (1) Allianz Deutschland AG, Rheinisch-Westfälisches Institut für Wirtschaftsforschung e.V. (Hrsg.) (2011) Depression: Wie die Krankheit unsere Seele belastet, 1: 1–62, <http://www.rwi-essen.de/media/content/pages/publikationen/sonstige/Allianz-Report-Depression.pdf> (08.10.2017)
- (2) Amaral DG, Price JL (1984) Amygdalo-cortical projections in the monkey (*Macaca fascicularis*). *J Comp Neurol* 230, 4: 465–496
- (3) American Psychiatric Association (APA) (2010) Practice guideline for the treatment of patients with Major Depressive Disorder (3rd edition). *Am J Psychiatry*: 1–152
- (4) Anninos PA, Anogianakis G, Lehnertz K, Pantev C, Hoke M (1987) Biomagnetic measurements using squids. *Int J Neurosci* 37, 3-4: 149–168
- (5) Berlim MT, van den Eynde F, Daskalakis ZJ (2013) Clinical utility of transcranial direct current stimulation (tDCS) for treating major depression: a systematic review and meta-analysis of randomized, double-blind and sham-controlled trials. *J Psychiatr Res* 47, 1: 1–7
- (6) Berlim MT, van den Eynde F, Tovar-Perdomo S, Daskalakis ZJ (2014) Response, remission and drop-out rates following high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for treating major depression: a systematic review and meta-analysis of randomized, double-blind and sham-controlled trials. *Psychol Med* 44, 2: 225–239
- (7) Bjølseth TM, Engedal K, Benth JS, Dybedal GS, Gaarden TL, Tanum L (2015) Clinical efficacy of formula-based bifrontal versus right unilateral electroconvulsive therapy (ECT) in the treatment of major depression among elderly patients: a pragmatic, randomized, assessor-blinded, controlled trial. *J Affect Disord* 175: 8–17
- (8) Bouhuys AL, Geerts E, Gordijn MC (1999) Depressed patients' perceptions of facial emotions in depressed and remitted states are associated with relapse: A longitudinal study. *J Nerv Ment Dis* 187, 10: 595–602
- (9) Bradley MM, Codisoti M, Cuthbert BN, Lang PJ (2001) Emotion and motivation I: Defensive and appetitive reactions in picture processing. *Emotion* 1, 3: 276–298

-
- (10) Bradley MM, Lang PJ (1994) Measuring emotion: The Self-Assessment Manikin and the Semantic Differential. *J Behav Ther Exp Psychiatry* 25, 1: 49–59
- (11) Bradley MM, Lang PJ (2007) The International Affective Picture System (IAPS) in the study of emotion and attention. In: Coan J A, Allen J J B (Hrsg) *Series in affective science. Handbook of emotion elicitation and assessment*. Oxford University Press, New York, S. 29–46
- (12) Bruder GE, Tenke CE, Warner V, Weissman MM (2007) Grandchildren at high and low risk for depression differ in EEG measures of regional brain asymmetry. *Biol Psychiatry* 62, 11: 1317–1323
- (13) Brunoni AR, Chaimani A, Moffa AH, Razza LB, Gattaz WF, Daskalakis ZJ, Carvalho AF (2017) Repetitive transcranial magnetic stimulation for the acute treatment of major depressive episodes: A systematic review with network meta-analysis. *JAMA Psychiatry* 74, 2: 143–152
- (14) Brunoni AR, Moffa AH, Fregni F, Palm U, Padberg F, Blumberger DM, Daskalakis ZJ, Bennabi D, Haffen E, Alonzo A, et al. (2016) Transcranial direct current stimulation for acute major depressive episodes: meta-analysis of individual patient data. *Br J Psychiatry* 208, 6: 522–531
- (15) Brunoni AR, Nitsche MA, Bolognini N, Bikson M, Wagner T, Merabet L, Edwards DJ, Valero-Cabre A, Rotenberg A, Pascual-Leone A, et al. (2012) Clinical research with transcranial direct current stimulation (tDCS): Challenges and future directions. *Brain Stimul* 5, 3: 175–195
- (16) Burcusa SL, Iacono WG (2007) Risk for recurrence in depression. *Clin Psychol Rev* 27, 8: 959–985
- (17) Burgmer M, Rehbein MA, Wrenger M, Kandil J, Heuft G, Steinberg C, Pfeleiderer B, Junghöfer M (2013) Early affective processing in patients with acute posttraumatic stress disorder: magnetoencephalographic correlates. *PLoS ONE* 8, 8: 1–11
- (18) Busch MA, Maske UE, Ryl L, Schlack R, Hapke U (2013) Prävalenz von depressiver Symptomatik und diagnostizierter Depression bei Erwachsenen in Deutschland: Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 56, 5-6: 733–739

-
- (19) Carretié L, Hinojosa JA, Martín-Loeches M, Mercado F, Tapia M (2004) Automatic attention to emotional stimuli: Neural correlates. *Hum Brain Mapp* 22, 4: 290–299
- (20) Cohen D (1972) Magnetoencephalography: Detection of the brain's electrical activity with a superconducting magnetometer. *Science* 175, 4022: 664–666
- (21) Corbetta M, Shulman GL (2002) Control of goal-directed and stimulus-driven attention in the brain. *Nat Rev Neurosci* 3, 3: 201–215
- (22) Costa VD, Lang PJ, Sabatinelli D, Versace F, Bradley MM (2010) Emotional imagery: assessing pleasure and arousal in the brain's reward circuitry. *Hum Brain Mapp* 31, 9: 1446–1457
- (23) Costain R, Redfearn JWT, Lippold OCJ (1964) A controlled trial of the therapeutic effects of polarization of the brain in depressive illness. *The British Journal of Psychiatry* 110, 469: 786–799
- (24) Cuthbert BN, Schupp HT, Bradley MM, Birbaumer N, Lang PJ (2000) Brain potentials in affective picture processing: Covariation with autonomic arousal and affective report. *Biol Psychol* 52, 2: 95–111
- (25) DGPPN, BÄK, KBV, AWMF (Hrsg.) für die Leitliniengruppe Unipolare Depression (2015) S3-Leitlinie/Nationale VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression – Langfassung, 2, 5: 1–238, Online im Internet: doi: 10.6101/AZQ/000364
- (26) Dolan RJ, Heinze HJ, Hurlmann R, Hinrichs H (2006) Magnetoencephalography (MEG) determined temporal modulation of visual and auditory sensory processing in the context of classical conditioning to faces. *NeuroImage* 32, 2: 778–789
- (27) Domschke K, Zwanzger P, Rehbein MA, Steinberg C, Knoke K, Döbel C, Klinkenberg I, Kugel H, Kersting A, Arolt V, et al. (2015) Magnetoencephalographic correlates of emotional processing in major depression before and after pharmacological treatment. *Int J Neuropsychopharmacol* 19, 2
- (28) Drevets WC, Price JL, Simpson JR, Todd RD, Reich T, Vannier M, Raichle ME (1997) Subgenual prefrontal cortex abnormalities in mood disorders. *Nature* 386, 6627: 824–827
- (29) Drevets WC, Raichle ME (1998) Suppression of regional cerebral blood during emotional versus higher cognitive implications for interactions between emotion and cognition. *Cogn Emot* 12, 3: 353–385

-
- (30) Engels AS, Heller W, Mohanty A, Herrington JD, Banich MT, Webb AG, Miller GA (2007) Specificity of regional brain activity in anxiety types during emotion processing. *Psychophysiology* 44, 3: 352–363
- (31) Everaert J, Koster EHW, Derakshan N (2012) The combined cognitive bias hypothesis in depression. *Clin Psychol Rev* 32, 5: 413–424
- (32) Falkai P, Wittchen H-U, Döpfner M (Hrsg) (2015) Diagnostisches und statistisches Manual psychischer Störungen DSM-5®. Hogrefe, Göttingen
- (33) Flaisch T, Junghöfer M, Bradley MM, Schupp HT, Lang PJ (2008) Rapid picture processing: affective primes and targets. *Psychophysiology* 45, 1: 1–10
- (34) Fritzsche A, Dahme B, Gotlib IH, Joormann J, Magnussen H, Watz H, Nutzinger DO, Leupoldt A von (2010) Specificity of cognitive biases in patients with current depression and remitted depression and in patients with asthma. *Psychol Med* 40, 5: 815–826
- (35) Greicius MD, Flores BH, Menon V, Glover GH, Solvason HB, Kenna H, Reiss AL, Schatzberg AF (2007) Resting-state functional connectivity in major depression: Abnormally increased contributions from subgenual cingulate cortex and thalamus. *Biol Psychiatry* 62, 5: 429–437
- (36) Grimm S, Beck J, Schuepbach D, Hell D, Boesiger P, Bermpohl F, Niehaus L, Boeker H, Northoff G (2008) Imbalance between left and right dorsolateral prefrontal cortex in major depression is linked to negative emotional judgment: an fMRI study in severe major depressive disorder. *Biol Psychiatry* 63, 4: 369–376
- (37) Grimshaw GM, Carmel D (2014) An asymmetric inhibition model of hemispheric differences in emotional processing. *Front Psychol* 5: 489
- (38) Hägele C, Friedel E, Schlagenhaut F, Sterzer P, Beck A, Bermpohl F, Stoy M, Held-Poschardt D, Wittmann A, Ströhle A, et al. (2016) Affective responses across psychiatric disorders-A dimensional approach. *Neurosci Lett* 623: 71–78
- (39) Hamalainen MS, Ilmoniemi RJ (1994) Interpreting magnetic fields of the brain: Minimum norm estimates. *Med Biol Eng Comput* 32, 1: 35–42
- (40) Hamilton JP, Etkin A, Furman DJ, Lemus MG, Johnson RF, Gotlib IH (2012) Functional neuroimaging of major depressive disorder: A meta-analysis and new integration of base line activation and neural response data. *Am J Psychiatry* 169, 7: 693–703
- (41) Hamilton M (1959) The assessment of anxiety states by rating. *Br J Med Psychol* 32, 1: 50–55

-
- (42) Harmon-Jones E (2003) Early Career Award. Clarifying the emotive functions of asymmetrical frontal cortical activity. *Psychophysiology* 40, 6: 838–848
- (43) Hautzinger M, Keller F, Kühner C (2006) BDI-II. Beck-Depressions-Inventar. Revision. Pearson Assessment, Frankfurt, 2. Aufl.
- (44) Health Quality Ontario (Hrsg.) (2016) Repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant depression: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ont Health Technol Assess Ser*, Bd 16, S. 1–66
- (45) Hillyard SA, Vogel EK, Luck SJ (1998) Sensory gain control (amplification) as a mechanism of selective attention: Electrophysiological and neuroimaging evidence. *Philos Trans R Soc Lond , B, Biol Sci* 353, 1373: 1257–1270
- (46) Hirakawa N, Hirano Y, Nakamura I, Hirano S, Sato J, Oribe N, Ueno T, Kanba S, Onitsuka T (2017) Right hemisphere pitch-mismatch negativity reduction in patients with major depression: An MEG study. *J Affect Disord* 215: 225–229
- (47) Janssen I, Powell LH, Matthews KA, Jasielc MS, Hollenberg SM, Bromberger JT, Sutton-Tyrrell K, Everson-Rose SA (2016) Relation of persistent depressive symptoms to coronary artery calcification in women aged 46 to 59 years. *Am J Cardiol* 117, 12: 1884–1889
- (48) Johnstone T, van Reekum CM, Urry HL, Kalin NH, Davidson RJ (2007) Failure to regulate: counterproductive recruitment of top-down prefrontal-subcortical circuitry in major depression. *J Neurosci* 27, 33: 8877–8884
- (49) Joormann J, Gotlib IH (2006) Is this happiness I see? Biases in the identification of emotional facial expressions in depression and social phobia. *J Abnorm Psychol* 115, 4: 705–714
- (50) Junghöfer M, Bradley MM, Elbert TR, Lang PJ (2001) Fleeting images: a new look at early emotion discrimination. *Psychophysiology* 38, 2: 175–178
- (51) Junghöfer M, Elbert T, Tucker DM, Rockstroh B (2000) Statistical control of artifacts in dense array EEG/MEG studies. *Psychophysiology* 37, 4: 523–532
- (52) Junghöfer M, Schupp HT, Stark R, Vaitl D (2005) Neuroimaging of emotion: Empirical effects of proportional global signal scaling in fMRI data analysis. *NeuroImage* 25, 2: 520–526
- (53) Junghöfer M, Winker C, Rehbein MA, Sabatinelli D (2017) Noninvasive stimulation of the ventromedial prefrontal cortex enhances pleasant scene processing. *Cereb Cortex* 27, 6: 3449–3456

-
- (54) Kalu UG, Sexton CE, Loo CK, Ebmeier KP (2012) Transcranial direct current stimulation in the treatment of major depression: A meta-analysis. *Psychol Med* 42, 9: 1791–1800
- (55) Keeser D, Meindl T, Bor J, Palm U, Pogarell O, Mulert C, Brunelin J, Möller H-J, Reiser M, Padberg F (2011) Prefrontal transcranial direct current stimulation changes connectivity of resting-state networks during fMRI. *J Neurosci* 31, 43: 15284–15293
- (56) Keeser D, Padberg F, Reisinger E, Pogarell O, Kirsch V, Palm U, Karch S, Möller H-J, Nitsche MA, Mulert C (2011) Prefrontal direct current stimulation modulates resting EEG and event-related potentials in healthy subjects: A standardized low resolution tomography (sLORETA) study. *NeuroImage* 55, 2: 644–657
- (57) Kellner CH, Knapp RG, Petrides G, Rummans TA, Husain MM, Rasmussen K, Mueller M, Bernstein HJ, O'Connor K, Smith G, et al. (2006) Continuation electroconvulsive therapy vs pharmacotherapy for relapse prevention in major depression: a multisite study from the Consortium for Research in Electroconvulsive Therapy (CORE). *Arch Gen Psychiatry* 63, 12: 1337–1344
- (58) Kirchner H, Barbeau EJ, Thorpe SJ, Régis J, Liégeois-Chauvel C (2009) Ultra-rapid sensory responses in the human frontal eye field region. *J Neurosci* 29, 23: 7599–7606
- (59) Kondratyev A, Ved R, Gale K (2002) The effects of repeated minimal electroconvulsive shock exposure on levels of mRNA encoding fibroblast growth factor-2 and nerve growth factor in limbic regions. *Neuroscience* 114, 2: 411–416
- (60) Kujawa AJ, Torpey D, Kim J, Hajcak G, Rose S, Gotlib IH, Klein DN (2011) Attentional biases for emotional faces in young children of mothers with chronic or recurrent depression. *J Abnorm Child Psychol* 39, 1: 125–135
- (61) Kuo M-F, Nitsche MA (2015) Exploring prefrontal cortex functions in healthy humans by transcranial electrical stimulation. *Neurosci Bull* 31, 2: 198–206
- (62) Lang PJ, Bradley MM (2010) Emotion and the motivational brain. *Biol Psychol* 84, 3: 437–450
- (63) Lang PJ, Bradley MM, Cuthbert BN (1997) Motivated attention: Affect, activation, and action. In: P. J. Lang, R. F. Simons, & M. T. Balaban (Hrsg) *Attention and orienting: Sensory and motivational processes*. Mahwah, NJ: Lawrence Erlbaum Associates, S. 97–135

-
- (64) Lang PJ, Bradley MM, Cuthbert BN (1998) Emotion and motivation: Measuring affective perception. *J Clin Neurophysiol* 15, 5: 397–408
- (65) Lippold OCJ, Redfearn JWT (1964) Mental changes resulting from the passage of small direct currents through the human brain. *The British Journal of Psychiatry* 110, 469: 768–772
- (66) MacLean PD (1955) The limbic system ("visceral brain") and emotional behavior. *AMA Arch Neurol Psychiatry* 73, 2: 130–134
- (67) MacLeod C, Mathews A, Tata P (1986) Attentional bias in emotional disorders. *J Abnorm Psychol* 95, 1: 15–20
- (68) Maris E, Oostenveld R (2007) Nonparametric statistical testing of EEG- and MEG-data. *J Neurosci Methods* 164, 1: 177–190
- (69) Martin JL, Barbanoj MJ, Schlaepfer TE, Clos S, Perez V, Kulisevsky J, Gironell A (2002) Transcranial magnetic stimulation for treating depression. *Cochrane Database Syst Rev*, 2: 1-44
- (70) Mayberg HS, Brannan SK, Tekell JL, Silva JA, Mahurin RK, McGinnis S, Jerabek PA (2000) Regional metabolic effects of fluoxetine in major depression: Serial changes and relationship to clinical response. *Biol Psychiatry* 48, 8: 830–843
- (71) Mehrabian A, Russell JA (1974) *An approach to environmental psychology*. MIT Press, Cambridge (Mass.)
- (72) Meron D, Hedger N, Garner M, Baldwin DS (2015) Transcranial direct current stimulation (tDCS) in the treatment of depression: Systematic review and meta-analysis of efficacy and tolerability. *Neurosci Biobehav Rev* 57: 46–62
- (73) Milad MR, Quirk GJ (2002) Neurons in medial prefrontal cortex signal memory for fear extinction. *Nature* 420, 6911: 70–74
- (74) Monte-Silva K, Kuo M-F, Hessenthaler S, Fresnoza S, Liebetanz D, Paulus W, Nitsche MA (2013) Induction of late LTP-like plasticity in the human motor cortex by repeated non-invasive brain stimulation. *Brain Stimul* 6, 3: 424–432
- (75) Moratti S, Rubio G, Campo P, Keil A, Ortiz T (2008) Hypofunction of right temporoparietal cortex during emotional arousal in depression. *Arch Gen Psychiatry* 65, 5: 532–541
- (76) Murray CJL, Vos T, Lozano R, Naghavi M, Flaxman AD, Michaud C, Ezzati M, Shibuya K, Salomon JA, Abdalla S, et al. (2012) Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990–2010: A systematic

analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *The Lancet* 380, 9859: 2197–2223

(77) Myers-Schulz B, Koenigs M (2012) Functional anatomy of ventromedial prefrontal cortex: implications for mood and anxiety disorders. *Mol Psychiatry* 17, 2: 132–141

(78) Nitsche MA, Müller-Dahlhaus F, Paulus W, Ziemann U (2012) The pharmacology of neuroplasticity induced by non-invasive brain stimulation: Building models for the clinical use of CNS active drugs. *J Physiol (Lond)* 590, 19: 4641–4662

(79) Ochsner KN, Ray RD, Cooper JC, Robertson ER, Chopra S, Gabrieli JDE, Gross JJ (2004) For better or for worse: neural systems supporting the cognitive down- and up-regulation of negative emotion. *NeuroImage* 23, 2: 483–499

(80) Ohman A, Flykt A, Esteves F (2001) Emotion drives attention: detecting the snake in the grass. *J Exp Psychol Gen* 130, 3: 466–478

(81) Palm U, Hasan A, Strube W, Padberg F (2016) tDCS for the treatment of depression: A comprehensive review. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 266, 8: 681–694

(82) Pessoa L (2008) On the relationship between emotion and cognition. *Nat Rev Neurosci* 9, 2: 148–158

(83) Peyk P, Cesarei A de, Junghöfer M (2011) ElectroMagnetoEncephalography software: Overview and integration with other EEG/MEG toolboxes. *Comput Intell Neurosci* 2011: 861705

(84) Peyk P, Schupp HT, Elbert T, Junghöfer M (2008) Emotion processing in the visual brain: a MEG analysis. *Brain Topogr* 20, 4: 205–215

(85) Ray RD, Zald DH (2012) Anatomical insights into the interaction of emotion and cognition in the prefrontal cortex. *Neurosci Biobehav Rev* 36, 1: 479–501

(86) Ritchey M, Dolcos F, Eddington KM, Strauman TJ, Cabeza R (2011) Neural correlates of emotional processing in depression: Changes with cognitive behavioral therapy and predictors of treatment response. *J Psychiatr Res* 45, 5: 577–587

(87) Rive MM, van Rooijen G, Veltman DJ, Phillips ML, Schene AH, Ruhé HG (2013) Neural correlates of dysfunctional emotion regulation in major depressive disorder. A systematic review of neuroimaging studies. *Neurosci Biobehav Rev* 37, 10 Pt 2: 2529–2553

-
- (88) Russell JA, Barrett LF (1999) Core affect, prototypical emotional episodes, and other things called emotion: dissecting the elephant. *J Pers Soc Psychol* 76, 5: 805–819
- (89) Sabatinelli D, Bradley MM, Lang PJ, Costa VD, Versace F (2007) Pleasure rather than salience activates human nucleus accumbens and medial prefrontal cortex. *J Neurophysiol* 98, 3: 1374–1379
- (90) Sabatinelli D, Lang PJ, Keil A, Bradley MM (2007) Emotional perception: correlation of functional MRI and event-related potentials. *Cereb Cortex* 17, 5: 1085–1091
- (91) Schupp HT, Flaisch T, Stockburger J, Junghöfer M (2006) Emotion and attention: event-related brain potential studies. *Prog Brain Res* 156: 31–51
- (92) Schupp HT, Junghöfer M, Weike AI, Hamm AO (2004) The selective processing of briefly presented affective pictures: an ERP analysis. *Psychophysiology* 41, 3: 441–449
- (93) Sergerie K, Chochol C, Armony JL (2008) The role of the amygdala in emotional processing: a quantitative meta-analysis of functional neuroimaging studies. *Neurosci Biobehav Rev* 32, 4: 811–830
- (94) Shulman GL, Pope DLW, Astafiev SV, McAvoy MP, Snyder AZ, Corbetta M (2010) Right hemisphere dominance during spatial selective attention and target detection occurs outside the dorsal frontoparietal network. *J Neurosci* 30, 10: 3640–3651
- (95) Speer AM, Kimbrell TA, Wassermann EM, D Repella J, Willis MW, Herscovitch P, Post RM (2000) Opposite effects of high and low frequency rTMS on regional brain activity in depressed patients. *Biol Psychiatry* 48, 12: 1133–1141
- (96) Spijker J, Graaf R de, Bijl RV, Beekman ATF, Ormel J, Nolen WA (2002) Duration of major depressive episodes in the general population: results from The Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study (NEMESIS). *Br J Psychiatry* 181: 208–213
- (97) Statistisches Bundesamt (Destatis) (2017) Gesundheit: Krankheitskosten 2015, Fachserie 12 Reihe 7.2.1, Online im Internet: https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Krankheitskosten/KrankheitskostenJahr2120721159004.pdf?__blob=publicationFile (08.10.2017)
- (98) Steinberg C, Bröckelmann A-K, Rehbein M, Dobel C, Junghöfer M (2013) Rapid and highly resolving associative affective learning: Convergent electro- and

magnetoencephalographic evidence from vision and audition. *Biol Psychol* 92, 3: 526–540

(99) The UK ECT Review Group (Hrsg.) (2003) Efficacy and safety of electroconvulsive therapy in depressive disorders: A systematic review and meta-analysis. *The Lancet*, Bd 361, S. 799–808

(100) Tomarken AJ, Davidson RJ, Wheeler RE, Doss RC (1992) Individual differences in anterior brain asymmetry and fundamental dimensions of emotion. *J Pers Soc Psychol* 62, 4: 676–687

(101) Urry HL, van Reekum CM, Johnstone T, Kalin NH, Thurow ME, Schaefer HS, Jackson CA, Frye CJ, Greischar LL, Alexander AL, et al. (2006) Amygdala and ventromedial prefrontal cortex are inversely coupled during regulation of negative affect and predict the diurnal pattern of cortisol secretion among older adults. *J Neurosci* 26, 16: 4415–4425

(102) Uusberg A, Uibo H, Kreegipuu K, Tamm M, Raidvee A, Allik J (2013) Unintentionality of affective attention across visual processing stages. *Front Psychol* 4: 969

(103) Wagner S, Rampersad SM, Aydin Ü, Vorwerk J, Oostendorp TF, Neuling T, Herrmann CS, Stegeman DF, Wolters CH (2014) Investigation of tDCS volume conduction effects in a highly realistic head model. *J Neural Eng* 11, 1: 16002

(104) Wessing I, Rehbein MA, Postert C, FÜRniss T, Junghöfer M (2013) The neural basis of cognitive change: reappraisal of emotional faces modulates neural source activity in a frontoparietal attention network. *NeuroImage* 81: 15–25

(105) Yu M, Zhang X, Lu F, Le Fang (2015) Depression and risk for diabetes: A meta-analysis. *Can J Diabetes* 39, 4: 266–272

(106) Zwanzger P, Steinberg C, Rehbein MA, Bröckelmann A-K, Döbel C, Zavorotnyy M, Domschke K, Junghöfer M (2014) Inhibitory repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) of the dorsolateral prefrontal cortex modulates early affective processing. *NeuroImage* 101: 193–203

Abkürzungsverzeichnis

ANOVA	<i>analysis of variance</i>
BA	Brodmann-Areal
BDI-II	Beck-Depressions-Inventar, 2. Auflage
BOLD	<i>blood oxygenation level dependent</i>
dIPFC	dorsolateraler präfrontaler Kortex
DSM-IV/V	<i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders</i> (4. bzw. 5. Auflage)
EEG	Elektroenzephalographie
EKT	Elektrokonvulsionstherapie
EMEGS	<i>ElectroMagnetoEncephaloGraphy Software</i>
EPN	<i>early posterior negativity</i>
ERF	<i>event-related (magnetic) field</i>
ERP	<i>event-related potential</i>
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie
FPN	fronto-parietales Netzwerk
HAMA	<i>Hamilton Anxiety Scale</i>
HAMD	<i>Hamilton Depression Scale</i>
IDS	Inventar depressiver Symptome
L2MNE	L2-Minimum-Norm-Lösung
LPP	<i>late positive potential</i>
MEG	Magnetenzephalographie
PFC	präfrontaler Kortex
PTBS	posttraumatische Belastungsstörung
ROI	<i>region of interest</i>
SKID	Strukturiertes klinisches Interview für DSM-IV
SQUID	<i>superconducting quantum interference device</i>
tDCS	transkranielle Gleichstromstimulation (<i>transcranial direct current stimulation</i>)
TMS/rTMS	(repetitive) transkranielle Magnetstimulation
vmPFC	ventromedialer präfrontaler Kortex
YMRS	<i>Young Mania Rating Scale</i>

Abbildungsverzeichnis

<i>Abbildung 1.1. Aufbau des PFC</i>	14
<i>Abbildung 3.1. Valenz- und Arousal-Wertungen im SAM-Rating</i>	46
<i>Abbildung 3.2. Haupteffekt Gruppe: 0 - 50 ms</i>	47
<i>Abbildung 3.3. Haupteffekt Gruppe: 53 - 80 ms</i>	48
<i>Abbildung 3.4. Haupteffekt Gruppe: 200 - 433 ms – Übersicht</i>	49
<i>Abbildung 3.5. Haupteffekt Gruppe: 200 - 433 ms – Zeitlicher Verlauf</i>	50
<i>Abbildung 3.6. Interaktion Valenz x Gruppe: 397 - 537 ms – Übersicht</i>	51
<i>Abbildung 3.7. Interaktion Valenz x Gruppe: 397 - 537 ms – Differenz und zeitlicher Verlauf</i>	51
<i>Abbildung 3.8. Interaktion Session x Stimulation: 73- 143 ms</i>	53
<i>Abbildung 3.9. Interaktion Session x Stimulation: 180 - 323 ms</i>	54
<i>Abbildung 3.10. Interaktion Session x Stimulation: 133 - 183 ms – Übersicht</i>	55
<i>Abbildung 3.11. Interaktion Session x Stimulation: 133 - 183 ms – Differenz und zeitlicher Verlauf</i>	55
<i>Abbildung 3.12. Interaktion Session x Stimulation: 263 - 333 ms – Übersicht</i>	56
<i>Abbildung 3.13. Interaktion Session x Stimulation: 263 - 333 ms – Differenz und zeitlicher Verlauf</i>	57
<i>Abbildung 3.14. Interaktion Session x Valenz x Stimulation: 0 - 30 ms</i>	59
<i>Abbildung 3.15. Interaktion Session x Valenz x Stimulation: 143 - 240 ms – Übersicht</i>	60
<i>Abbildung 3.16. Interaktion Session x Valenz x Stimulation: 143 - 240 ms – Differenz und zeitlicher Verlauf</i>	61
<i>Abbildung 4.1. tDCS-Effekt auf temporoparietale Aktivitätsmuster</i>	72

Tabellenverzeichnis

<i>Tabelle 2.1</i>	30
<i>Tabelle 2.2</i>	30
<i>Tabelle 2.3</i>	33
<i>Tabelle 2.4</i>	44

Danksagung

Zunächst möchte ich meinem Doktorvater Prof. Markus Junghöfer für die intensive und geduldige Unterstützung bei der Durchführung meiner Forschungsarbeit und der Anfertigung dieser Dissertation danken. Wann immer ich methodische, technische oder anderweitige Fragen hatte, war er für mich erreichbar und hat sich viel Zeit genommen. Eine solche Betreuung durch den Doktorvater ist – insbesondere bei medizinischen Doktorarbeiten – nicht immer die Regel.

Auch meine Betreuerin Dr. Maimu Rehbein verdient einen besonderen Dank für die Hilfe bei der Durchführung und Auswertung der Studie. Gemeinsam mit Constantin Winker, dem ich ebenfalls für seine Unterstützung danke, sorgte sie maßgeblich dafür, dass die klinische Studie wie geplant ablaufen konnte und daher auch die Arbeit medizinischer Doktoranden wie mir problemlos integriert werden konnte.

Ebenfalls danken möchte ich dem ganzen Team des IBB, im Besonderen den medizinisch-technischen Assistentinnen Karin Wilken, Ute Trompeter und Hildegard Deitermann für die Durchführung der zahlreichen Messungen, die gelegentlich bis in den Feierabend gedauert haben.

Selbstverständlich möchte ich auch besonders meiner Familie und meiner Freundin Sarah danken. Ihr habt mich in dieser Zeit besonders unterstützt und somit die Durchführung dieser Arbeit erst ermöglicht.

Zuletzt möchte ich auch dem Medizinerkolleg Münster (MedK) und der medizinischen Fakultät Münster danken für die ideelle und finanzielle Unterstützung meiner Promotion, die im Rahmen eines fakultätsinternen, studienbegleitenden Stipendienprogrammes gefördert wurde.

Lebenslauf



Anhang

Patientenschutz | Forschungsfreiheit



ÄRZTEKAMMER
WESTFALEN-LIPPE



WESTFÄLISCHE
WILHELMS-UNIVERSITÄT
MÜNSTER

ETHIK KOMMISSION

der Ärztekammer Westfalen-Lippe und
der Westfälischen Wilhelms-Universität

Ethik-Kommission Münster · Gartenstraße 210 – 214 · 48147 Münster

Herrn
Dr. rer. nat. Markus Junghöfer
Westfälische-Wilhelms-Universität-Münster
Institut für Biomagnetismus und
Biosignalanalyse
Malmedyweg 15
48149 Münster

Gartenstraße 210 – 214
48147 Münster, Germany
Tel.: +49 (0)251 929 2460
Fax: +49 (0)251 929 2478
E-Mail: ethik-kommission@aeowl.de
www.ethik-kommission.uni-muenster.de

25. Juni 2015

Unser Aktenzeichen: 2014-476-f-S (bitte immer angeben!)
Studiencode: Projekt-Nr.: Ju2/024/15
Sponsor / Finanzierung: IZKF / IBB WWU Münster
Titel des Forschungsvorhabens:
„Therapie der unipolaren Depression mittels transkranieller Gleichstromstimulation des medialen Präfrontalkortex“

Beratung und Bewertung

Sehr geehrter Herr Dr. Junghöfer,

für das oben genannte Forschungsvorhaben haben Sie mit Schreiben 08.06.2015 die Beratung durch die Ethik-Kommission der Ärztekammer Westfalen-Lippe und der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster („Ethik-Kommission“) beantragt.

Die Ethik-Kommission hat zuletzt in ihrer Sitzung am 20.02.2015 über Ihren Antrag beraten, die von Ihnen mit E-Mail vom 08.06.2015 ergänzend vorgelegten Unterlagen in einem Ausschuss nach § 5 Abs. 1 Satz 3 ihrer Satzung geprüft, und beschlossen:

Die Ethik-Kommission hat keine grundsätzlichen Bedenken ethischer oder rechtlicher Art gegen die Durchführung des Forschungsvorhabens.

Hinweis:

Die Ethik-Kommission bittet Sie noch um Nennung des Namens des betreuenden Psychiaters.

Die vorliegende Einschätzung gilt für das Forschungsvorhaben, wie es sich auf Grundlage der in Anhang 1 genannten Unterlagen darstellt.

Für die Entscheidung der Ethik-Kommission erhebt die Ärztekammer Westfalen-Lippe Gebühren nach Maßgabe ihrer Verwaltungsgebührenordnung. Über die Gebühren haben Sie von der Ärztekammer einen gesonderten Bescheid erhalten.

Allgemeine Hinweise:

Mit der vorliegenden Stellungnahme berät die Ethik-Kommission die der Ärztekammer Westfalen-Lippe angehörenden Ärztinnen und Ärzte zu den mit dem Forschungsvorhaben verbundenen berufsethischen und berufsrechtlichen Fragen gemäß § 15 Abs. 1 Berufsordnung ÄKWL.

Die Einschätzung der Kommission ist als ergebnisoffene Beratung für den Antragsteller nicht bindend. Die Ethik-Kommission weist darauf hin, dass unabhängig von der vorliegenden Stellungnahme die medizinische, ethische und rechtliche Verantwortung für die Durchführung des

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. Dr. med. H.-W. Bothe M.A. phil
Stellvertretende Vorsitzende: Univ.-Prof. Dr. med. W. E. Berdel, Prof. Dr. phil. C. Frantz, Univ.-Prof. Dr. med. F. U. Müller

Forschungsvorhabens bei dessen Leiter und bei allen an dem Vorhaben teilnehmenden Ärzten bzw. Forschern verbleibt.

An der Beratung und Beschlussfassung haben die in Anhang 2 aufgeführten Mitglieder der Ethik-Kommission teilgenommen. Es haben keine Mitglieder teilgenommen, die selbst an dem Forschungsvorhaben mitwirken oder deren Interessen davon berührt werden.

Die Ethik-Kommission empfiehlt im Einklang mit der Deklaration von Helsinki nachdrücklich die Registrierung klinischer Studien vor Studienbeginn in einem öffentlich zugänglichen Register, das die von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) geforderten Voraussetzungen erfüllt, insbesondere deren Mindestangaben enthält. Ausführliche Informationen zur International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) stehen im Internetangebot der WHO zur Verfügung:

<http://www.who.int/ictrp/about/en/>

Zu den Kriterien des International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) sei beispielsweise verwiesen auf die Informationen unter:

<http://www.icmje.org/recommendations/browse/publishing-and-editorial-issues/clinical-trial-registration.html>

Das WHO Primär-Register für Deutschland ist das Deutsche Register für Klinische Studien (DRKS) in Freiburg. Es erfüllt die Forderungen der Fachzeitschriften:

<http://www.drks.de/index.html>

Die Ethik-Kommission der Ärztekammer Westfalen-Lippe und der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster ist organisiert und arbeitet gemäß den nationalen gesetzlichen Bestimmungen und den GCP-Richtlinien der ICH.

Die Kommission wünscht Ihrem Forschungsvorhaben gutes Gelingen und geht davon aus, dass Sie nach Abschluss des Vorhabens über die Ergebnisse berichten werden.

Mit freundlichen Grüßen



Univ.-Prof. Dr. med. Hans-Werner Bothe M.A.
Vorsitzender der Ethik-Kommission

Anhang 1

Folgende Unterlagen haben bei der Beschlussfassung vorgelegen:

Eingang	Datierung	Anlage
08.06.2015	08.06.2015	E -Temp-notesA4A7F6--web2425
08.06.2015	08.06.2015	Ethikantrag-2014-476-f-S-Stellungnahme06-06
01.09.2014	01.09.2014	Ethikantrag-TDCS-Depression
01.09.2014	01.09.2014	Ethikantrag-TDCS-Depression-Anschreiben
01.09.2014	01.09.2014	Ethikantrag-TDCS-Depression-InformedConsent-CS1
01.09.2014	01.09.2014	Ethikantrag-TDCS-Depression-InformedConsent-CS2
01.09.2014	01.09.2014	Ethikantrag-TDCS-Depression-InformedConsent-MS1
01.09.2014	01.09.2014	Ethikantrag-TDCS-Depression-InformedConsent-MS2
01.09.2014	01.09.2014	Ethikantrag-TDCS-Depression-InformedConsent-MS3
17.11.2014	17.11.2014	Ethikantrag-2014-476-f-S-Stellungnahme
17.11.2014	17.11.2014	InformedConsent-CS1
17.11.2014	17.11.2014	InformedConsent-CS2
17.11.2014	17.11.2014	InformedConsent-MS1
17.11.2014	17.11.2014	InformedConsent-MS2
17.11.2014	17.11.2014	InformedConsent-MS3
08.12.2014	08.12.2014	Ethikantrag-2014-476-f-S-Stellungnahme0812
08.12.2014	08.12.2014	InformedConsent-CS1_M1
08.12.2014	08.12.2014	StudyprotocolTDCS-Depression
30.01.2015	17.01.2015	Ethikantrag-2014-476-f-S-Stellungnahme21-01-15
30.01.2015	17.01.2015	InformedConsent-CS1-21-01-15

Anhang 2

Folgende Mitglieder der Ethik-Kommission haben an der Beratung und Beschlussfassung in der Sitzung vom 20.02.2015 teilgenommen:

Univ.-Prof. Dr. med. Hans-Werner **Bothe** M.A.
Klinik für Neurochirurgie
Universitätsklinikum Münster
Vorsitzender

Univ.-Prof. Dr. med. Frank U. **Müller**
Institut für Pharmakologie und Toxikologie
Universitätsklinikum Münster

Frau Dr. rer. nat. Dorothea **Voß**
Apotheke des UKM
Universitätsklinikum Münster

Frau Mechthild **Föcking**
Landesarbeitsgemeinschaft der Selbsthilfe Behinderter
e.V.
Münster

Frau Univ.-Prof. Dr. med. Heidi **Pfeiffer**
Institut für Rechtsmedizin
Universitätsklinikum Münster

Frau Univ.-Prof. Dr. med. dent. Petra **Scheutzel**
Poliklinik für Zahnärztliche Prothetik und
Werkstoffkunde
Universitätsklinikum Münster

Univ.-Prof. Dr. jur.
Heinz-Dietrich **Steinmeyer**
Institut für Arbeits-, Sozial- und Wirtschaftsrecht (AW3)
Westfälische Wilhelms-Universität Münster

Herr Dr. med. Gregor **Schwert**
Augenärztliche Praxis, Beckum