

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie
- Direktor Univ.- Prof. Dr. med. V. Arolt -

**Die Verarbeitung emotionaler Informationen und automatische
Responsivität der Amygdalae bei Depression**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur
Erlangung des doctor medicinae

der Medizinischen Fakultät
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von
Rumstadt, Daniel Ferdinand Friedrich
aus Velbert
2011

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

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Wilhelm Schmitz

1. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. Dr. phil. Dipl.-Psych. Udo Dannlowski

2. Berichterstatter: Prof. Dr. Thomas Suslow

Tag der mündlichen Prüfung: 21.04.2011

Aus dem Universitätsklinikum Münster

Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie
- Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. V. Arolt -
Referent: Priv.-Doz. Dr. Dr. Udo Dannlowski
Koreferent: Prof. Dr. Thomas Suslow

ZUSAMMENFASSUNG

Die Verarbeitung emotionaler Informationen und automatische Responsivität der Amygdalae bei Depression

Rumstadt, Daniel Ferdinand Friedrich

Kognitive Theorien der Depression postulieren eine stimmungskongruente Verzerrung kognitiver Prozesse bei Patienten bereits auf automatischen, vorbewussten Stufen der Informationsverarbeitung. Diesen Theorien zufolge soll sich durch die Depression die emotionale Reaktivität auf negative emotionale Stimuli potenzieren, während sich die Reaktivität auf positive emotionale Signale reduziert. Behaviorale Studien zu automatischen Verzerrungen erbrachten widersprüchliche Ergebnisse. Daher könnte der Nachweis dieser automatischen negativen Verzerrungen durch die Erfassung neurobiologischer Substrate dieser emotionalen Informationsverarbeitung mittels fMRT eine sensitivere Methode darstellen, als die Erfassung mittels testpsychologischer Untersuchungen.

Bei 16 hospitalisierten, akut erkrankten depressiven Patienten und bei 26 gesunden Kontrollprobanden wurden die automatischen Antworten der Amygdala auf fröhliche und negative Gesichtsausdrücke mit Hilfe der funktionellen Magnetresonanztomographie bei 3 Tesla gemessen. Da hierbei nur die automatischen, vorbewussten Reaktionen der Amygdala untersucht werden sollten, wurde ein Paradigma mit subliminalen, maskierten Stimuli verwendet. Um sicher zu stellen, dass die Probanden die subliminalen Stimuli tatsächlich nicht bewusst wahrnehmen konnten, wurde im Anschluss an das fMRT-Experiment eine Detektions-Aufgabe durchgeführt. Die Leistung der depressiven Patienten und der Kontrollprobanden in der Detektions-Aufgabe lag im Bereich der Ratewahrscheinlichkeit, woraus sich ableiten lässt, dass die neurobiologischen Reaktionen ohne bewusste Wahrnehmung der emotionalen Stimuli abliefen. Wir fanden eine robuste Interaktion Emotion x Gruppe in der laterobasalen rechten Amygdala. Während die Amygdalae der depressiven Patienten stärker auf die traurigen Gesichter reagierten, zeigten die Kontrollprobanden ein genau umgekehrtes Muster einer stärkeren Reaktion auf fröhliche Gesichter. Zusammengefasst zeigen depressive Patienten gesteigerte Reaktionen der Amygdalae auf maskierte negative Stimuli und ein reduziertes Ansprechen auf maskierte positive Stimuli im Vergleich mit gesunden Individuen. Demzufolge zeichnet sich die Depression durch eine stimmungskongruente Verarbeitung emotionaler Stimuli in der Amygdala in automatischen Stadien der Informationsverarbeitung aus.

Tag der mündlichen Prüfung: 21.04.2011

1. EINLEITUNG	3
1.1 Depression	3
1.1.1 Allgemeines und Historisches	3
1.1.2 Epidemiologie	3
1.1.3 Ätiopathogenese	5
1.1.4 Diagnostik	6
1.1.4.1 ICD-10	6
1.1.4.2 DSM-IV	8
1.1.5 Verlauf	9
1.2. Kognitive Theorien und Verzerrungen der emotionalen Informationsverarbeitung	10
1.2.1 Verzerrungen der Aufmerksamkeit	12
1.2.2 Verzerrungen der Beurteilung	17
1.3 Neurobiologische Grundlagen	19
1.3.1 Funktionelle Neuroanatomie der Wahrnehmung von Emotionen in Gesichtern	19
1.3.2 Funktionelle Neuroanatomie der Depression	21
2. FRAGESTELLUNG UND HYPOTHESEN	24
3. METHODIK	26
3.1 Stichprobenbeschreibung	26
3.2 Präsentation emotionaler Gesichter in der fMRT-Sitzung	29
3.2.1 Stimuli	29
3.2.2 Affective priming Experiment	29
3.3 fMRT- Methoden	31
3.4 detection-task	33
3.5 Beschreibung der eingesetzten Selbstbeurteilungsinstrumente	34
3.5.1 Beck Depressionsinventar	34
3.5.2 Snaith-Hamilton-Pleasure-Scale (SHAPS-D)	34
3.5.3 State-Trait-Angst-Inventar (STAI)	35
3.5.4 handedness questionnaire (HQ)	36
3.5.5 Mehrfach-Wortschatz- Intelligenztest (MWT-B)	36
3.6 Beschreibung der eingesetzten Fremdbeurteilungsinstrumente	37
3.6.1 Global Assessment of Functioning Scale (GAF)	37
3.6.2 Montgomery Asberg Depression Rating Scale (MADRS)	37
3.6.3 Hamilton Anxiety Scale (HAMA)	38
3.6.4 Hamilton Depression Scale (HAMD)	38
3.6.5 Young Mania Rating Scale (YMRS)	39
4. ERGEBNISSE	40
4.1 Detection task	40
4.2. Affektives Priming	40

4.3 fMRT Ergebnisse	43
4.4 Korrelationsanalyse	49
4.4.1 Korrelationen der Amygdala-Kontraste aus dem fMRT-Experiment und der behaviouralen Daten des affective priming Experiments mit soziodemographischen Charakteristika	50
4.4.2 Korrelationen der Amygdala-Kontraste aus dem fMRT-Experiment mit den behaviouralen Daten des affective priming Experiments	50
4.4.3 Korrelationen der Amygdala-Kontraste aus dem fMRT-Experiment und der behaviouralen Daten des affective priming Experiments mit den eingesetzten Selbstbeurteilungsinstrumenten	51
4.4.3.1 Beck Depressionsinventar (BDI)	51
4.4.3.2 Snaith-Hamilton-Pleasure-Scale (SHAPS-D)	51
4.4.3.3 State-Trait-Angst-Inventar (STAI)	52
4.4.4 Korrelationen der Amygdala-Kontraste aus dem fMRT-Experiment und der behaviouralen Daten des affective priming Experiments mit den eingesetzten Fremdbeurteilungsinstrumenten	52
4.4.4.1 Global Assessment of Functioning Scale (GAF)	52
4.4.4.2 Montgomery Asberg Depression Rating Scale (MADRS)	53
4.4.3.3 Hamilton Anxiety Scale (HAMA)	53
4.4.3.4 Hamilton Depression Scale (HAMD)	54
4.4.3.5 Young Mania Rating Scale (YMRS)	54
4.4.5 Korrelationen der Amygdala-Kontraste aus dem fMRT-Experiment und der behaviouralen Daten des affective priming Experiments mit krankheitsspezifischen Daten der depressiven Patienten	54
5. DISKUSSION	56
6. LITERATURVERZEICHNIS	68
7. LEBENS LAUF	83
8. DANKSAGUNG	86
9. ANHANG	87

1. Einleitung

1.1 Depression

1.1.1 Allgemeines und Historisches

Der Melancholiebegriff geht gesichert bis zum Corpus hippocraticum zurück.

Der Begriff Depression wurde ab der ersten Hälfte des 19. Jahrhunderts in der psychiatrischen Nomenklatur verwendet und charakterisierte Patientengruppen, die durch Minussymptomatik und psychische Unterfunktion gekennzeichnet waren.

Kraepelin (1913) benannte die Krankheitseinheit manisch depressives Irresein, wobei depressiv für melancholische und depressive Zustände mit trauriger oder ängstlicher Verstimmung sowie Erschwerung des Denkens und des Handelns steht. Seitdem wurden verschiedene Definitionen geschaffen, die mit dem Begriff Depression ein Symptom, ein Syndrom oder eine ganze Krankheitsgruppe beschreiben.

Seit Einführung der operationalisierten Diagnose- und Klassifikationssysteme ICD-10 und DSM-IV wurde die ätiopathogenetisch orientierte Einteilung in organische und endogene Psychosen versus Neurosen, Persönlichkeitsstörungen und andere nichtpsychische Störungen aufgehoben und durch das atheoretische, rein deskriptive Modell der depressiven Episode bzw. Major Depression ersetzt.

1.1.2 Epidemiologie

Unter den affektiven Störungen kommt den depressiven Erkrankungen bei weitem die größte Bedeutung zu. Hierbei gehören Depressionen im Sinne einer Major Depression und/ oder Dysthymie zu den häufigsten psychischen Erkrankungen überhaupt (Alonso et al. 2004; Andrade et al., 2003; Wittchen & Jacobi, 2005). Eine Reanalyse der Daten von 27 epidemiologischen Studien in 16 europäischen Ländern im Auftrag des European Brain Council zeigte, dass die Major Depression mit einem Median von 6,9 % in der erwachsenen Allgemeinbevölkerung (18-65 Jahre) die häufigste der untersuchten psychiatrischen Störungen war (Wittchen & Jacobi, 2005). Während die Schätzungen

für die 12-Monats-Prävalenz zwischen 3,1 und 10,1% variierten, war der Interquartilsrange mit 4,8-8,0% eng, was eine hohe Konvergenz der Befunde über die Studien dokumentiert und zeigt, dass es keine Hinweise für ausgeprägte regionale und kulturelle Unterschiede der Prävalenz gibt. Das Lebenszeitrisko, an einer Depression irgendwann im Lebensverlauf zu erkranken, wird bei Erwachsenen auf nahezu 20% geschätzt. Zudem weisen epidemiologische Studien darauf hin, dass das Erkrankungsrisiko in den vergangenen Jahrzehnten stetig angestiegen ist. Der Grund dafür wird darin gesehen, dass insbesondere jüngere Geburtskohorten ein substantiell höheres Risiko aufweisen früher und häufiger als ältere Geburtskohorten eine Depression zu entwickeln (Kessler et al., 2003; Wittchen & Jacobi, 2006).

In den Allgemeinarztpraxen litten an einem Stichtag sogar ca. 11% der Patienten unter den Symptomen einer Major Depression, was die Studie „Depression 2000“ von Wittchen und Pittrow (2002) zeigen konnte.

Hierbei fällt auf, dass circa 50% aller Depressionen vom Allgemeinarzt nicht erkannt werden. Daraus folgt, dass ein großer Teil der Patienten mit Depression nicht diagnostiziert wird, was zwangsläufig mit einer schlechten oder ausbleibenden Therapiezuweisung verbunden ist (Wittchen et al., 2003; Wittchen et al., 2002).

Frauen erkranken kulturunabhängig doppelt so häufig wie Männer. So zeigte sich beispielsweise im Bundesgesundheitsurvey für depressive Störungen eine Lebenszeitprävalenz von 25% bei Frauen im Vergleich zu 12,3% bei Männern (Jacobi et al., 2004). Ein weiterer epidemiologischer Risikofaktor ist der Familienstand; so zeigten z.B. Kessler et al. (2003), dass depressive Störungen besonders häufig bei geschiedenen, getrennt lebenden oder verwitweten Personen auftreten. Auch konnte ein geringer sozioökonomischer Status relativ konsistent mit erhöhten Raten an depressiven Störungen in Verbindung gebracht werden (Andrade et al., 2003; Kessler et al., 2003).

Das Ersterkrankungsrisiko ist in der Kindheit bis zur Mitte der Adoleszenz gering und steigt dann relativ stetig bis ins hohe Erwachsenenalter an (Andrade et al., 2003), wobei das durchschnittliche Erkrankungsalter für die Depression zwischen 25 und 35 Jahren liegt (de Graaf, 2003). Die Altersdepression ist bei über 65-jährigen die häufigste psychische Erkrankung.

Angefügt sei noch die große volkswirtschaftliche und gesundheitsökonomische Bedeutung der Depression, deren Behandlungskosten sich jährlich auf ca. 6 Milliarden

Euro belaufen. Auch ist die Depression mit einem deutlich höheren Mortalitätsrisiko verbunden: Ca. 15% der an einer schweren Major Depression Erkrankten versterben letztlich durch Suizid (Paykel et al., 2005).

1.1.3 Ätiopathogenese

Die Ursachen der Depression werden heute als multifaktoriell und im Sinne eines Stress-Vulnerabilitäts-Konzeptes gesehen. Dabei wird die depressogene Wirkung eines einschneidenden Lebensereignisses stark von der anlagebedingten Disposition des Einzelnen bestimmt. Häufig werden Episoden einer Depression mit psychosozialen Stressoren und Belastungsfaktoren wie dem Tod einer geliebten Person, Scheidung und Trennung in Verbindung gebracht, insbesondere dann, wenn sie in Verbindung mit weiteren chronischen Belastungsfaktoren wie finanziellen Problemen, Arbeitslosigkeit oder Isolation zusammen auftreten (Kendler et al., 2003; Paykel et al., 2005). Dies scheint bei der Auslösung einer ersten depressiven Episode eine größere Rolle zu spielen als bei späteren Episoden. Sehr frühe aversive Lebensereignisse in Kindheit und Adoleszenz können zur Entstehung einer Vulnerabilität für die spätere Entwicklung einer Depression im Erwachsenenalter führen (MacMillan et al., 2001).

Anhand von epidemiologischen und klinischen Studien wurde nachgewiesen, dass Kinder depressiver Eltern ein erhöhtes Depressionserkrankungsrisiko aufweisen (Lieb et al., 2002), wobei der Übertragungsmodus noch unzureichend geklärt ist. So ist wahrscheinlich, dass genetische Effekte über verschiedene, zumeist indirekte, Mechanismen zum Tragen kommen (Silberg et al., 1999). In Zwillingsstudien (z.B. Kendler et al., 1995) wurde nur eine moderate Heritabilität gezeigt, welche nur bei bipolar verlaufenden Depressionen ausgeprägter war (McGruffin et al., 2003).

Unter biochemischen Gesichtspunkten besagt die Noradrenalin- (Schildkraut, 1965) bzw. Serotoninmangelhypothese (Coppin, 1967), dass bei unipolar depressiv Erkrankten die Monoamine Noradrenalin und Serotonin im ZNS im Vergleich zu Gesunden vermindert sind. Ausgehend von diesen Thesen wurden bis heute differenzierte Modelle der pathologischen Neurotransmission bei Depressiven erarbeitet. Aktuelle Dysregulationsmodelle postulieren Störungen auf der Ebene der noradrenergen Rezeptoren (Siever & Davis, 1985) und Dysbalancemodelle beziehen den Transmitter Acetylcholin mit ein.

Auch weisen depressive Patienten Zeichen von neuroendokrinen Störungen auf. Bei der Mehrzahl der unipolaren depressiven Episoden wurden Störungen der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenachse gefunden. So ließ sich bei depressiven Patienten beispielsweise eine erhöhte ACTH-Ausschüttung und ein Hyperkortisolismus (Charles, 1991) und eine erniedrigte TSH-Response auf TRH-Stimulation nachweisen (Baumgartner, 1993).

Chronobiologische Faktoren können bei der Entstehung der Depression eine Rolle spielen, was sich besonders an der Identifikation der saisonalen Depression als eigenständige Sonderform der Depression zeigt (Partonen & Lönnqvist, 1998). Zirkadiane Rhythmusstörungen bei schweren Formen der Depression sind pathognomonisch. Solche Patienten zeigen eine längere Einschlafzeit sowie weniger Tiefschlafphasen. Die REM-Latenz (Zeit zwischen Einschlafen und Auftreten der ersten REM-Phase) ist verkürzt (Rush et al., 1986).

Auch kann die Primärpersönlichkeit einen Einfluss auf die Entstehung einer Depression haben. So haben sich frühe verhaltensbezogene Dispositionen wie Verhaltenshemmung und Affektlabilität in der Kindheit als signifikante Risikofaktoren für eine Depressionsentwicklung gut etabliert (Goodyer et al., 1993). Ferner sind asthenische Charakterzüge bei Depressiven beschrieben worden. Asthenische Persönlichkeiten sind eher antriebsarme, wenig durchsetzungsfähige und kaum belastbare, häufig schnell verzagende und leicht zu entmutigende Menschen. Eine Reihe körperlicher Erkrankungen (Trott et al., 1994) und medikamentöser Substanzgruppen (Perenyi et al., 1998) zeigen eine klare Assoziation zu Depressionen (z.B. Morbus Parkinson, Epilepsien, Schlaganfall, Morbus Cushing, Hypothyreose, Pankreaskarzinom, HIV-Erkrankung, Antihypertensiva, hochpotente Typika, Glukokortikoide, Interferonpräparate).

1.1.4 Diagnostik

1.1.4.1 ICD-10

Derzeit basiert die für die österreichische und deutsche Psychiatrie verbindliche Typisierung der verschiedenen Depressionsformen in der 10. Revision der ICD (ICD-10) auf primär klinischen Kategorien wie Polarität, Zeitkriterium, Stärke der Symptomatik und Verlauf.

Die Depression fällt hierbei in die Gruppe der Affektiven Störungen (F30-F39).

Nach der Anzahl der diagnostizierten Symptome teilt man die Erkrankung in die Gruppen

- Leicht
- Mittelgradig
- Schwer
- Schwer mit psychotischen Symptomen ein.

Bei der Symptomatik wird zur Diagnosestellung das Vorliegen von mindestens zwei (bei schwerem Verlauf von drei) der folgenden Hauptsymptome gefordert:

- Gedrückte depressive Stimmung
- Interessenverlust
- Erhöhte Ermüdbarkeit oder Verminderung des Antriebs.

Des Weiteren müssen mindestens zwei (leichter Verlauf), drei bis vier (mittelgradiger Verlauf) oder mindestens 4 (schwerer Verlauf) Symptome bestehen:

- Psychomotorische Hemmung/ Agitiertheit
- Verminderte Konzentration
- Vermindertem Selbstwertgefühl
- Schuldgefühle, Gefühl der Wertlosigkeit
- Negativ-pessimistische Zukunftsperspektive
- Suizidale Gedanken/ Handlungen
- Schlafstörungen
- Verminderter Appetit, Gewichtsverlust
- Libidoverlust

Nach dem Verlauf unterscheidet man drei Gruppen:

- Die depressive Episode (F32.-) mit einem Bestehen der Hauptsymptome durchgängig über mindestens zwei Wochen. Hierbei lässt sich zwischen leichter, mittelgradiger, schwerer Episode ohne psychotische Symptome und schwerer Episode mit psychotischen Symptomen unterscheiden.
- Die rezidivierende depressive Störung (F33.-), die durch wiederholte (>2) depressive Episoden charakterisiert ist. Diese lässt sich an Hand des Schweregrads der aktuellen Episode wie bei F32.- einteilen oder als rezidivierende depressive Störung, aktuell in Remission bezeichnen.

- Die anhaltende affektive Störung (F34.-), bei denen die die Mehrzahl der einzelnen Episoden nicht ausreichend schwer genug sind, um als hypomanische oder auch nur leichte depressive Episoden gelten zu können. Hierzu gehört die Zykllothymie, bei der es sich um eine andauernde Instabilität der Stimmung mit zahlreichen Perioden von Depression und leicht gehobener Stimmung (Hypomanie) handelt, von denen aber keine ausreichend schwer und anhaltend genug ist, um die Kriterien für eine bipolare affektive Störung (F31.-) oder rezidivierende depressive Störung (F33.-) zu erfüllen. Die Dysthymie ist eine weitere Erkrankung dieser Gruppe. Sie beschreibt eine chronische, wenigstens mehrere Jahre andauernde depressive Verstimmung, die weder schwer noch hinsichtlich einzelner Episoden anhaltend genug ist, um die Kriterien einer schweren, mittelgradigen oder leichten rezidivierenden depressiven Störung (F33.-) zu erfüllen.

1.1.4.2 DSM-IV

Im Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, herausgegeben von der American Psychiatric Association, werden folgende Punkte als notwendig für die Diagnose Major Depression angegeben:

Fünf der folgenden Symptome müssen während einer zweiwöchigen Periode über den Großteil des Tages, beinahe an jedem Tag vorgelegen haben und eine Veränderung des vorhergehenden Funktionsniveaus darstellen. Wenigstens eines dieser Symptome ist entweder depressive Stimmung oder Verlust von Interesse oder Freude.

- Depressive Stimmung
- Merkbar vermindertes Interesse oder Freude an allen, oder fast allen, Aktivitäten
- Signifikanter Gewichtsverlust nicht auf Grund von Diät oder Gewichtszunahme (Veränderung des Körpergewichtes um mehr als 5% in einem Monat), oder Verminderung oder Zunahme des Appetits
- Psychomotorische Agitiertheit oder Hemmung
- Erschöpfung oder Verlust an Energie
- Gefühle der Wertlosigkeit oder exzessiver oder unpassender Schuld
- Verminderte Konzentrationsfähigkeit oder Unentschiedenheit

- Wiederholte Gedanken an den Tod, wiederholte Suizidgedanken ohne einen konkreten Plan, oder ein Suizidversuch oder ein spezifischer Plan zum Selbstmord.

Diese Symptome dürfen nicht den Kriterien einer sog. Gemischten Episode entsprechen und müssen klinisch signifikante Einschränkung in sozialen, beruflichen oder anderen wichtigen Funktionsbereichen verursachen. Des Weiteren dürfen sie nicht Folge eines Substanzabusus oder einer medizinischen Grunderkrankung (z.B.Hypothyreoidismus) sein oder Folge eines Trauerfalls.

Wie bei der ICD-10-Klassifikation wird ebenfalls in die Schweregrade leicht, mittelgradig, schwer ohne psychotische Merkmale und schwer mit psychotischen Merkmalen unterteilt. Eine weitere Aufteilung lässt sich, ähnlich wie in der ICD-10, an Hand des zeitlichen Verlaufs in einzelne depressive Episode, wiederkehrende depressive Episode und dysthyme oder zyklotyme Störung vornehmen.

1.1.5 Verlauf

Bei den Verlaufsformen der Depression unterscheidet man die rezidivierende depressive Störung und die bipolare affektive Störung mit Episoden unterschiedlichen Schweregrads und unterschiedlicher Dauer. Davon abgegrenzt werden die Dysthymie, welche eine chronische depressive Verstimmung beinhaltet, sowie die Zyklotymie mit einer andauernden Instabilität der Stimmung und häufigem Wechsel zwischen leichter Depression und leicht gehobener Stimmung.

Depressive Phasen können sowohl schleichend als auch plötzlich beginnen, die Dauer unbehandelter Episoden beträgt durchschnittlich sechs Monate (bei beiden Geschlechtern). Sie nimmt im höheren Lebensalter zu.

Bei etwa einem Drittel der Betroffenen tritt nur eine einzige Episode auf, bei einem Drittel findet sich ein rezidivierender Verlauf mit vollständigen Remissionen im Intervall und ein weiteres Drittel weist einen chronischen langjährigen Verlauf ohne oder mit nur teilweisen Remissionen auf (Paykel et al., 2005), d.h. eine schlechte Prognose, die spezieller Behandlungsstrategien bedarf (McCullough, 2003).

Die Länge des Intervalls zwischen zwei Phasen ist unterschiedlich und verkürzt sich mit zunehmender Phasenfrequenz. Die Zeitspanne zwischen Beginn der einen und Beginn der nachfolgenden Phase beträgt initial vier bis fünf Jahre.

Der Verlauf einer rezidivierenden Depression kann über die Lebensspanne betrachtet sehr unterschiedlich ausfallen. So können Patienten mehrere Krankheitsepisoden in relativ kurzer Zeit durchleben, während bei anderen nur vereinzelt Episoden und zwischenzeitlich jahrelange symptomfreie Intervalle zu finden sind.

Indikatoren für einen ungünstigen Krankheitsverlauf in Bezug auf Episodendauer und Rezidivneigung sind ein frühes Erstaufretensalter, ein größerer Schweregrad depressiver Episoden, nur Teilremissionen zwischen den Episoden, eine vorausgehende Dysthymie, eine familiäre Krankheitsdisposition, komorbide Angststörungen, Substanzstörungen und medizinische Krankheitsfaktoren.

1.2. Kognitive Theorien und Verzerrungen der emotionalen Informationsverarbeitung

Unter den einflussreichsten psychischen Erklärungsmodellen der Depression sind die kognitiven Theorien, die noch heute den Grundstein vieler effektiver psychotherapeutischer Interventionen bilden. Ein großer Vorteil dieser Theorien besteht in der Tatsache, dass sich aus ihnen eine Reihe von Hypothesen ableiten lassen, die der empirischen Überprüfbarkeit zugänglich sind. Im Hinblick auf den Ursprung und die Aufrechterhaltung depressiver Erkrankungen scheint diesen Theorien zufolge eine Verzerrung kognitiver Prozesse (im angloamerikanischen Raum hat sich hierfür der Begriff „cognitive bias“ eingebürgert) eine wichtige Rolle zu spielen. Die einflussreichsten Theorien sind dabei Beck's (1967) Schema Modell und Bowers (1981) Netzwerk-Theorie der Emotion.

Beck's (1967) Theorie der Depression beschreibt drei wichtige dysfunktionale kognitive Muster: die so genannte „kognitive Triade“, kognitive Fehler und negative Schemata. Die „kognitive Triade“ ist ein Modell charakteristischer Kognitionen bei Depressiven, welches folgende Aspekte umfasst: Negatives Selbstbild, der Depressive beurteilt sich als fehlerhaft, unzulänglich, krank oder benachteiligt; negatives Bild von der Welt, d.h. Erfahrungen und Umwelt werden negativ interpretiert; negative Zukunftserwartungen, der depressive Patient erwartet, dass momentane Schwierigkeiten und Leiden weiter Bestand haben.

Kognitive Fehler sind systematische Fehler in der Informationsverarbeitung und charakterisieren, wie die „kognitive Triade“, auf struktureller Ebene den Output, der

durch die kognitiven Schemata entsteht. Einige dieser kognitiven Fehler sind zum Beispiel willkürliche Schlussfolgerungen, selektive Verallgemeinerungen, Übergeneralisierung, Maximierung und Minimierung, Personalisierung und verabsolutierendes, dichotomes Denken.

Nach Beck ist die Depression weiterhin charakterisiert durch stimmungskongruente negative Schemata, welche sich auf alle Bereiche der Kognition auswirken (wie Aufmerksamkeit, Beurteilung, oder Gedächtnis). Diese bewirken bzw. entsprechen den oben genannten kognitiven Verzerrungen, die laut Beck sowohl automatische als auch kontrollierte Prozesse betreffen. Diese Schemata werden in der frühen Kindheit durch ungünstige Erfahrungen erworben und werden im späteren Leben durch relevante Stressoren reaktiviert. Es wird angenommen, dass diese Schemata die Informationsverarbeitung beeinflussen und dass sie eine Rolle bei der Entstehung und Aufrechterhaltung der Depression spielen. Aus diesem Modell ergeben sich klare und empirisch überprüfbare Hypothesen, welche die Existenz kognitiver Verzerrungen postulieren, die Aufmerksamkeit, Wahrnehmung und Erinnerung von für die Depression relevantem Material betrifft. Demzufolge wird angenommen, dass Depressive eher negative Stimuli beachten, diese effizienter als Gesunde wahrnehmen, sie negativer bewerten und sich besser an sie erinnern. Die Relevanz für die Depression wird auch als Inhalts-Spezifitäts-Hypothese bezeichnet. Daher sollen Depressive kognitive Verzerrungen speziell im Hinblick auf Inhalte zeigen, die Verlust und Scheitern betreffen, und weniger im Hinblick auf bedrohliche Stimuli oder auf negatives Material generell.

Ähnliche Aussagen können aus Bower's (1981) Netzwerktheorie der Emotion abgeleitet werden, die auf seiner früheren Arbeit zur Gedächtnisforschung basiert (Anderson & Bower, 1973). Demnach ist das menschliche Gedächtnis eine Ansammlung von Knotenpunkten, von denen jeder separate Repräsentanzen enthält, einschließlich Emotions-Knoten, welche mit den Erfahrungen eines bestimmten emotionalen Zustandes korrespondieren. Jeder dieser Knoten entwickelt Verbindungen zu anderen Knoten, die häufig gleichzeitig aktiviert werden; diese repräsentieren oft in der Stimmungslage übereinstimmende Informationen. Dadurch führt die Erfahrung von depressiven Stimmungszuständen zur Bahnung von stimmungskongruentem Material über die Ausbreitung auf weitere Knoten. Diese Bahnung könnte kognitive Prozesse

vereinfachen, die sich mit für die Depression relevantem Material befassen, einschließlich Aufmerksamkeit und Wahrnehmung. Ein ähnliches Netzwerkmodell wurde von Ingram (1984) vorgeschlagen, bei dem die chronische Aktivierung eines Knotens für depressive Gefühle die zentrale Rolle in einem die Depression aufrechterhaltenden Netzwerk spielt.

Diese Theorien sind in einer Vielzahl experimenteller Studien getestet worden. Ergebnisse aus Experimenten, die sich mit Erinnerung bei Depressionen befassen, sind relativ einheitlich bei der Beschreibung eines Bias, der stimmungskongruentes Material bevorzugt (siehe dazu Williams et al., 1997, für eine Zusammenfassung), einschließlich der Erinnerung an negative Gesichtsausdrücke (Ridout et al., 2003).

Williams et al. (1997) zufolge sind die Daten jedoch nicht einheitlich im Bezug auf einen Aufmerksamkeits-Bias.

1.2.1 Verzerrungen der Aufmerksamkeit

In der Vergangenheit basierte die Erforschung von Verzerrungen der Aufmerksamkeit (Aufmerksamkeits-Bias) bei Depressiven typischerweise auf lexikalischen Stimuli, während neuere Untersuchungen dagegen vermehrt Gesichter als Stimuli verwenden. Eines der bedeutendsten Experimente zur Messung eines Aufmerksamkeitsbias bei affektiven Erkrankungen ist der emotionale Stroop-Test. In Stroop's (1935) Experiment sollten Probanden die Farbe, in der ein Wort geschrieben war, so schnell wie möglich identifizieren und gleichzeitig den Wortinhalt ignorieren. In einer Bedingung bezog sich der Wortinhalt auf die gleiche Farbe, in der das Wort geschrieben war (z.B. das Wort „rot“ gedruckt mit roter Tinte), während in der anderen Bedingung die Bedeutung des Wortes gegensätzlich zu seiner Farbe war (z.B. das Wort „rot“ gedruckt mit blauer Tinte). Probanden benötigten länger für die Benennung der Farbe des Wortes in der Bedingung, in der das Wort selber eine andere Farbe bezeichnete. Dieser robuste Effekt wurde oft reproduziert (siehe MacLeod, 1991, für eine Zusammenfassung). Dieser Stroop-Interferenz-Effekt wurde als indirektes Maß für Aufmerksamkeit interpretiert, da Aufmerksamkeits-Ressourcen anscheinend automatisch zum Inhalt des Wortes hin verlagert wurden (welches ignoriert werden sollte), was das Benennen der Wortfarbe störte (Williams et al., 1996). Zur Erforschung des Aufmerksamkeits-Bias in der Depression wurde eine emotionale Version dieses Paradigmas entwickelt. Die Aufgabe

der Probanden war die gleiche wie im ursprünglichen Experiment, aber die Worte hatten emotionalen Wert, anstatt dass sie die gleiche oder eine andere Farbe benannten. Gemäß der Vorhersagen abgeleitet aus den oben beschriebenen Schema- und Netzwerk-Theorien sollten depressive Probanden mehr Zeit benötigen, um die Farbe von negativen oder depressions-relevanten Worten zu benennen als für das Benennen von neutralen oder positiven Worten. Dieser Interferenz-Effekt durch negativen Wort-Inhalt soll ein Maß für den Aufmerksamkeits-Bias für negatives Material sein (Williams et al., 1996).

Experimente, die die emotionale Version des Stroop-Tests anwandten, produzierten interessante, aber zum Teil widersprüchliche Resultate. Gotlib und McCann (1984) wendeten die emotionale Stroop-Aufgabe bei einer Stichprobe von Studenten an und erhielten die angenommene Interferenz durch Worte mit negativem Inhalt bei dysphorischen Studenten, aber nicht bei nicht-dysphorischen Probanden. Ähnliche Ergebnisse wurden von Williams and Nulty (1986) gezeigt, die von einer Korrelation zwischen Depression und der Stroop-Interferenz durch negatives Material berichten. Gotlib und Cane (1987) reproduzierten diese nicht-klinischen Ergebnisse bei einer Stichprobe von hospitalisierten depressiven Patienten in einer Längsschnittstudie. In den letzten zwei Jahrzehnten versuchten mehrere Forschungsgruppen, diese Ergebnisse zu erweitern. Während Untersuchungen an Stichproben dysphorischer Studenten hauptsächlich keinen Aufmerksamkeits-Bias für negative Informationen zeigen konnten (z.B., Gilboa & Gotlib, 1997; Hill & Knowles, 1991; Klieger & Cordner, 1990), zeigen Studien mit klinisch depressiven Patienten, dass sich eine klinisch manifeste Depression tatsächlich durch einen Aufmerksamkeits-Bias für negative Informationen auszeichnet (z.B. Dozois & Dobson, 2001; McNeil et al., 1999; Mogg et al., 1993). Gallardo Perez et al. (1999) fanden den angenommenen Aufmerksamkeits-Bias nur bei Patienten in einer akuten depressiven Episode und nicht bei an Dysthymie erkrankten Patienten, nicht bei Patienten mit einem Score von >18 im BDI (Beck & Steer, 1987) und nicht bei Probanden nach einer Induktion von trauriger Stimmung.

MacLeod et al. (1986) kritisierten, dass bei Einzel-Stimulus-Aufgaben wie der emotionalen Stroop-Aufgabe (d.h. Stimulus und Antwort-Faktor sind in derselben Präsentation vereint) schlecht unterschieden werden kann, ob die Gruppen-Unterschiede

durch Input-(Aufmerksamkeit) oder durch Output-Prozesse (welche in späteren Stadien der Kognition auftreten) zustande kommen. Daher könnte der Stroop-Interferenz-Effekt kein Maß für Aufmerksamkeitsprozesse sein. Zusätzlich konnte bei Testung der Test-Retest-Reliabilität durch Eide et. al (2002) keine ausreichende Reliabilität für den Interferenz-Wert gefunden werden.

Daher wurden in anderen Studien Multi-Stimulus-Tasks wie die im Folgenden beschriebenen zur Untersuchung des Aufmerksamkeits-Bias durchgeführt.

Eine dieser Multi-Stimulus-Aufgaben war die Probe-Detection Task von MacLeod et al. (1986). In dieser Aufgabe konkurrieren zwei simultan präsentierte Worte, eines mit bedrohlichem und eines mit neutralem Inhalt, um die Aufmerksamkeitsressourcen des Probanden. In diesem ersten Experiment konnte bei den depressiven Patienten kein Aufmerksamkeits-Bias beobachtet werden, bei den gesunden Kontrollen zeigte sich aber ein statistischer Trend für einen protektiven Bias, d.h. dass die Kontrollen ihre Aufmerksamkeit von bedrohlichen Inhalten weglenkten. Diese dot-probe-task wurde in mindestens 20 Studien angewandt, von denen ich einige kurz zitieren möchte. Der oben genannte protektive Bias wurde in nachfolgenden Studien ebenfalls gefunden (z.B., Bradley et al., 1997a; Bradley et al., 1997b); zusätzlich zeigen andere Studien Evidenz für einen Aufmerksamkeits-Bias bei Depressiven (Bradley et al., 1997a; Mathews et al., 1996; Mogg et al., 1995). Allerdings wurden, wie schon bei der emotionalen Stroop-Task negative Resultate erzielt bei der Untersuchung an dysphorischen Studenten-Stichproben (z.B. Hill & Dutton, 1989; Luecken et al., 2004) und auch bei klinisch depressiven Probanden mit einem hohen Grad an einer komorbiden Angsterkrankung (MacLeod et al., 1986; Musa et al., 2003), was zu der Folgerung führte, dass eine Angsterkrankung Aufmerksamkeits-Effekte bei Depressiven maskieren könnte (Gotlib et al., 2004).

Bradley et al. (1997a) fanden eine Korrelation zwischen Depressivität und einem Aufmerksamkeits-Bias für negative Informationen; eine ähnliche Korrelation wurde von Luecken et al. (2004) in einer maskierten Version der Probe-Detection-Task gefunden. Bei Beevers und Carver (2003) wurde die dot-probe-task vor und nach einer Stimmungs-Induktion durchgeführt; die Verlagerung der Aufmerksamkeit hin zu negativen Informationen sagte den Grad der Depression sieben Wochen später voraus.

Ein der probe-detection-task ähnliches Paradigma ist die von Gotlib et al. (1988) entwickelte deployment-of-attention-task (DOAT). Hier wurden dem Probanden Wortpaare mit unterschiedlichem emotionalen Inhalt gezeigt, gefolgt von zwei gleichzeitig erscheinenden farbigen Riegeln; den Probanden jedoch wurde gesagt, dass ein Riegel ein wenig eher erschiene und dieses sollten sie jeweils benennen. Die Annahme dahinter ist, dass die Probanden einen Farbriegel schneller wahrnehmen, wenn ihre Aufmerksamkeit zuvor bereits auf diesen örtlichen Bereich fokussiert ist. Der Vorteil dieses Versuchsaufbaus liegt darin, dass die Entscheidung des Probanden nicht von der Reaktionszeit abhängt (Gotlib et al., 1988), was von Vorteil ist, da depressive Patienten häufig an verlangsamten Reaktions-Zeiten leiden (Sobin & Sackheim, 1997). Trotz Variation der Stimulus-Präsentations-Zeit konnte kein Bias für negatives Material in diesem ersten und den nachfolgenden Experimenten gefunden werden (Mogg et al., 1991; McCabe & Toman, 2000). Stattdessen zeigten sich einheitliche Ergebnisse eines protektiven Bias (Verlagerung der Aufmerksamkeit weg von den negativen Informationen) und eines positiven Bias (Aufmerksamkeits-Bias für positives Material) bei gesunden Kontrollprobanden, was mit den Ergebnissen der dot-probe-task übereinstimmt. Depressive zeigten keine Unterschiede im Bezug auf negative, positive und neutrale Stimuli, was als „Gleich-Händigkeits-Hypothese“ zusammengefasst wird (Gotlib et al., 1988; Mogg et al., 1991; McCabe & Gotlib, 1995; McCabe et al., 2000; McCabe & Toman, 2000). Weitere Ergebnisse aus Untersuchungen mit der DOAT beinhalten, dass die Aufmerksamkeit für negatives Material mit der Depression positiv korreliert (McCabe & Gotlib, 1995; Mogg et al., 1991) und dass die Aufmerksamkeit für positives Material einen negativen Zusammenhang mit dem Grad der Depression aufweist (Mogg et al., 1991, Exp. 3).

Ein Problem der genannten Paradigmen ist, dass sie keine verlässlichen Informationen über den zeitlichen Ablauf der Verlagerung der Aufmerksamkeit liefern. Williams et al. (1997) nahmen an, dass die Depression nicht mit einem Bias in frühen, vor-bewussten Stadien der Informationsverarbeitung assoziiert ist, sondern mit einem Bias in späteren, kontrollierten Stadien.

Posner und Petersen (1990) unterschieden drei separate Subsysteme der Aufmerksamkeit: 1. Das initiale Verlagern der Aufmerksamkeit, 2. die Beschäftigung mit- und 3. die Lösung wahrgenommenen Stimuli, was von verschiedenen neuronalen

Subsystemen geleistet werden könnte. Nach Öhman (1997) könnten vor-bewusste und kontrollierte Prozesse von verschiedenen neuronalen Bahnen vermittelt werden.

Dementsprechend könnte sich die Depression durch Verzerrungen in manchen aber nicht in allen neuronalen Subsystemen auszeichnen, was die oben beschriebenen widersprüchlichen Resultate erklären könnte.

Gemäß Bradley et al. (1997a) zeigten Untersuchungen mit eher langer Stimulusdauer (1000ms oder mehr) einen einheitlichen Aufmerksamkeits-Bias bei Depressiven, während dies bei eher kurzen oder maskierten Stimuli scheiterte (z.B. Mogg et al., 1993). Es scheint daher so, dass depressive Patienten eher in kontrollierten Stadien der Aufmerksamkeit beeinträchtigt sind.

Generell ist die Fähigkeit, effizient emotionale Signale von einem Individuum zum nächsten weiterleiten zu können, wichtig um soziale Aktivitäten führen zu können. Es bestehen starke Hinweise für die Existenz einer Reihe von basalen Emotionen, die schnelles Reagieren auf biologisch relevante Stimuli erlauben. Diese basalen Emotionen sind assoziiert mit sehr spezifischen Gesichtsausdrücken, die über kulturelle Grenzen hinaus erkannt werden (Ekman, 1972). Möglicherweise aufgrund dieser funktionellen Signifikanz sind Menschen sehr genau im Identifizieren von Gesichtsausdrücken. Wenn Menschen positiven oder negativen Gesichtern ausgesetzt werden, reagieren sie spontan mit bestimmten Gefühls- und Gesichtsmuskelreaktionen, die auch ohne bewusste Wahrnehmung der auslösenden Gesichter mit der emotionalen Qualität der Stimulus-Gesichter korrespondieren (Dimberg et al., 2000).

Eine abnormale Wahrnehmung von Gesichtsausdrücken scheint ein wichtiger Faktor in der Entwicklung und im Weiterbestehen von Depressionen zu sein. Neuere Ergebnisse von Studien basierend auf der Face-in-the-crowd-task deuten darauf hin, dass depressive Patienten, vor allem diejenigen mit einer Komorbidität mit einer Angsterkrankung, ein räumliches Defizit in der Verarbeitung von positiven Gesichtsausdrücken aufweisen. Dieses Defizit scheint auch während der Remission weiter zu bestehen und scheint die Folge von Defiziten bei erfolgreichen visuellen Such-Vorgängen zu sein. Eine verlangsamte Wahrnehmung positiver Gesichter in Kombination mit einer effizienten Verarbeitung negativer Gesichter könnte einen erhöhten Verwundbarkeitsfaktor bei remittierten Depressiven bedeuten.

In der von Bradley et al. (1997b) erstmals angewandten Version der probe-detection-task mit emotionalen Gesichtern als Stimuli fand sich kein Aufmerksamkeits-Bias bei der Gruppe dysphorischer Studenten, aber ein protektiver Bias bei der Kontroll-Gruppe (Exp. 2); dieses Ergebnis unterstützt die Gleich-Händigkeits-Hypothese bei depressiven Patienten.

Bradley et al. (1998) variierten die Stimulus-Dauer von 500ms bis zu 1250ms und fanden Belege für ein Vermeiden positiver Gesichter bei dysphorischen Patienten, was mit der von den Patienten berichteten Depressivität assoziiert war.

Bei klinisch depressiven Patienten fanden Mogg et al. (2000) keinen Hinweis auf einen Aufmerksamkeits-Bias in der Depression, wobei die meisten Patienten an einer komorbiden Erkrankung litten. Allerdings sahen Gotlib et al. (2004) bei einer klinischen Stichprobe ohne Komorbiditäten, dass depressive Patienten bei einer Stimulus-Dauer von 1000ms spezifisch die traurigen Gesichter beachteten.

Suslow et al. (2001, 2004) führten zwei Studien an klinisch depressiven Patienten unter Anwendung des face-in-the-crowd Paradigmas durch. In Übereinstimmung mit den Ergebnissen von Bradley et al. (1998) bei Anwendung der dot-probe-task wiesen Patienten eine langsamere räumliche Verarbeitung von positiven Gesichtern als normale Probanden auf. Zusätzlich zeigten sich keine Unterschiede in der Verarbeitung von negativen Gesichtern. Entgegen ihrer Annahmen (Suslow et al., 2001; Suslow et al., 2004) gab es keine Veränderung des Verarbeitungs-Defizits für fröhliche Gesichtsausdrücke in der Remission, was eine kognitiven Verwundbarkeitsfaktor für einen Rückfall darstellen könnte.

1.2.2 Verzerrungen der Beurteilung

Dannowski et al. (2006a) untersuchten die emotionale Informationsverarbeitung in vorbewussten Stadien bei Depressiven unter Verwendung eines sequentiellen affektiven Priming-Paradigmas von Fazio et al. (1986). Sie fanden einen negativen Bias bei Depressiven, der mit dem Grad der Depression assoziiert war und der nach Remission verschwand. Auch bei den Kontrollprobanden und den Patienten mit einer komorbiden Angsterkrankung fanden sich affektive Priming-Effekte aber in gegensätzlicher Richtung. Die Ergebnisse dieser Studie zeigen also, dass auch eine Beeinträchtigung in vorbewussten Stadien kognitiver Prozesse bei Depressiven vorliegt.

Die meisten Studien, die die Verarbeitung von emotionalen Gesichtsausdrücken mit Hilfe von Identifikations- und Unterscheidungsaufgaben untersuchen, deuten auf eine merkliche Beeinträchtigung bei depressiven Probanden hin. Diese Defizite wurden sowohl bei automatischen als auch bei primär kontrollierten Prozessen nachgewiesen, auf die ich zunächst eingehen werde.

Verschiedene Studien zeigen Beeinträchtigungen Depressiver beim Erkennen von fröhlichen Gesichtsausdrücken (Jaeger et al., 1987; Surguladze et al., 2004), ebenso von Traurigkeit und Interesse (Rubinow & Post, 1992) und von Furcht, Wut, Überraschung und Abscheu (Persad & Polivy, 1993). Laut Gur et al. (1992) ist die Ausprägung negativer Affekte bei Depressiven mit einem schlechteren Abschneiden bei Unterscheidungsaufgaben von emotionalen Gesichtern korreliert.

Verschiedene Studien (z.B., Bouhuys et al., 1999; Hale, 1998) wiesen emotionsspezifische Auffälligkeiten bei depressiven Patienten nach, bei denen ein negativer Bias gezeigt wurde. Diese Patienten registrierten signifikant mehr Traurigkeit in Gesichtsausdrücken als normale Kontrollprobanden. Bei Surguladze et al. (2004) fiel ein Wahrnehmungsbias auf, bei dem leicht fröhliche Gesichter als weniger fröhlich beschrieben wurden. Asthana et al. (1998) zeigten Defizite depressiver Patienten bei räumlich-visuellen und bei affektiven Aufgaben, was eher auf ein generelles visuelles Wahrnehmungsdefizit hindeuten könnte als auf ein Defizit, das spezifisch das Erkennen von Emotionen betrifft.

Weniger Aufmerksamkeit wurde bis jetzt auf die automatische, unbewusste Verarbeitung von Emotionen gelegt. Koschack et al. (2003) untersuchten ein affektives Priming, welches durch maskiert präsentierte Prime-Gesichter ausgelöst wurde. Bei akut depressiven Patienten fanden sie eine verminderte Empfindlichkeit für maskiert präsentierte positive und negative Gesichtsausdrücke im Vergleich zu der Baseline neutraler Gesichter.

Murphy und Zajonc (1993) entwickelten eine affektive Priming-Aufgabe (beschrieben unter 3.2.2) um die unbewusste Verarbeitung von emotionalen Stimuli indirekt über ihren Einfluss auf bewertende Antworten auf die nachfolgenden neutralen Stimuli zu beobachten. Das gemeinsame Ergebnis mehrerer Studien (z.B. Winkielman et al., 1997) ist, dass positive und negative Gesichtsausdrücke, auch wenn sie außerhalb der

subjektiven Wahrnehmung präsentiert werden, wert-kongruente Verschiebungen in der affektiven Bewertung der neutralen Gesichter auslösen.

Laut Dannlowski et al. (2006b) ist ein starker automatischer Bewertungs-Bias für Gesichtsausdrücke ein prädiktiver Faktor für ein schwaches Ansprechen auf eine Therapie in einer longitudinalen Studie. Dannlowski et al. (2006b) untersuchten dabei die vorbewusste Verarbeitung von Gesichtern mit Hilfe der oben genannten von Murphy und Zajonc (1993) entwickelten affective-priming-task an klinisch depressiven Patienten im Therapieverlauf. Bei akut depressiven Patienten ließ sich kein Priming bei emotionalen Gesichtern verglichen mit neutralen erkennen, es fand sich aber eine negative Verschiebung der Bewertung ausgelöst durch neutrale und traurige Gesichter im Vergleich zu der Kein-Gesicht-Bedingung, was mit der Schwere der Symptome korrelierte. Sie folgerten, dass klinisch depressive Patienten durch einen automatischen Verarbeitungs-Bias für emotionale Gesichtsausdrücke charakterisiert sind und dass eine erhöhte Empfindlichkeit für traurige Gesichtsausdrücke sowie eine negativ verzerrte automatische Verarbeitung von neutralen und fröhlichen Gesichtsausdrücken mit der Persistenz der Depression trotz erfolgter Psychotherapie assoziiert ist.

Zusammengefasst gibt es in den empirischen Befunden sowohl hinsichtlich Verzerrungen der Aufmerksamkeit, als auch der Beurteilung Hinweise für stimmungskongruente Verzerrungen (cognitive bias), insbesondere in klinischen Stichproben. Jedoch scheinen im Bereich der Aufmerksamkeit vorwiegend kontrollierte Stadien der Verarbeitung betroffen zu sein, wohingegen bei Beurteilungsprozessen auch automatische Verzerrungen beobachtet werden konnten (Dannlowski et al., 2006a, b).

1.3 Neurobiologische Grundlagen

1.3.1 Funktionelle Neuroanatomie der Wahrnehmung von Emotionen in Gesichtern

Funktionelle Bildgebungsstudien bei Menschen weisen auf eine Schlüsselrolle der Amygdala bei der Enkodierung von Gesichtsausdrücken und der Verteilung der Aufmerksamkeit zu negativen Stimuli hin (Davis & Whalen, 2001).

Verschiedene neuroanatomische Strukturen sollen zur Wahrnehmung von Emotionen beitragen (siehe Phillips et al., 2003a, für eine Zusammenfassung), wobei Phillips et al. (2003a) drei verschiedenen Stadien bei der Verarbeitung emotionaler Stimuli

unterschieden: Die Identifikation der emotionalen Bedeutung eines Stimulus; die Produktion eines affektiven Zustands als Antwort darauf und die Regulation des affektiven Zustands, was die Modulation oder die Hemmung der ersten beiden Prozesse beinhalten kann. Laut Phillips et al. (2003a) werden die ersten beiden Stadien hauptsächlich durch ein „ventrales System“ vermittelt, welches die Amygdala, ventrale Anteile des anterioren Cingulums und den ventralen präfrontalen Kortex umfasst; das dritte Stadium wird dagegen von einem „dorsalen System“ kontrolliert, das dorsale Anteile des anterioren Cingulums und den dorsalen präfrontalen Kortex beinhaltet. Konvergierende Ergebnisse von Daten aus Tierstudien, Studien an Patienten mit Gehirnläsionen und Experimente mit funktioneller Bildgebung deuten an, dass die Amygdala eine entscheidende Rolle spielt bei der automatischen Enkodierung emotionaler Valenz und der initialen Allokation der Aufmerksamkeit hin zu negativen Stimuli (Davis & Whalen, 2001) einschließlich des Entdeckens und der Wahrnehmung von Emotionen in Gesichtern (Gur et al., 2002). Zellen der Amygdala reagieren spezifisch auf Bilder von Gesichtsausdrücken, was im Tierversuch (z.B. Brothers & Ring, 1993) und beim Menschen (z.B. Heit et al., 1988) nachgewiesen wurde. Verfahren wie die funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT) und die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) erlauben die Untersuchung von Aktivierungsmustern des menschlichen Gehirns bei affektiven Aufgaben. Bei einer Stimmungs-Induktion mit Hilfe emotionaler Gesichter sah man Stimmungswechsel bei gesunden menschlichen Probanden, die mit einer erhöhten Aktivität der Amygdala assoziiert waren (Schneider et al., 2000). Blair et al. (1999) fanden eine erhöhte Amygdala-Aktivität spezifisch als Antwort auf traurige Gesichtsausdrücke. Morris et al. (1996) zeigten eine erhöhte Amygdala-Aktivität als Reaktion auf angstvolle Gesichtsausdrücke, aber nur eine abgeschwächte Aktivität bei der Verarbeitung von fröhlichen Gesichtsausdrücken, was ebenso von Whalen et al. (1998) bei der subliminalen Präsentation von Gesichtsausdrücken gezeigt wurde. Subliminale Stimulationsstudien zeigen starke Evidenz, dass die initiale Identifikation von Emotionen automatisch abläuft. Die Amygdala wurde als Antwort auf negative Affekte robust aktiviert, sogar wenn die Stimuli maskiert (unterschwellig, subliminal) waren und nicht bewusst wahrgenommen werden konnten (z.B. Morris et al., 1998; Whalen et al., 1998). Während die bewusste Wahrnehmung von Gesichtsausdrücken,

z.B. in einer affektiven Unterscheidungs-Aufgabe, die Aktivierung verschiedener Gehirnstrukturen zu involvieren scheint einschließlich limbischer (Hippocampus, Gyrus parahippocampalis, anteriores Cingulum) und nicht-limbischer Strukturen (Gyrus fusiformis, Thalamus, inferiorer frontaler und occipitaler Gyrus) (siehe Gur et al., 2002), scheint die unbewusste Verarbeitung von affektiven Gesichtern hauptsächlich auf der Amygdala zu beruhen (Whalen et al., 1998). Maskiertes Priming leicht ärgerlicher Ziel-Gesichter durch maskierte stark ärgerliche Gesichter war laut Nomura et al. (2004) mit einer erhöhten Aktivierung der Amygdala assoziiert verglichen mit der Aktivität bei Priming mit neutralen Gesichtern. Noch wichtiger ist, dass eine höhere Aktivität der Amygdala mit einer vermehrten negativen Bewertung von Ziel-Stimuli assoziiert war, was Hinweise auf den Zusammenhang zwischen der Amygdala und dem negativen Bias gibt. In dieser Studie (Nomura et al., 2004) war die Aktivität der Amygdala negativ korreliert mit einer Aktivierung im präfrontalen Kortex, was als Kontrollprozess dieses Hirnareals interpretiert wurde, der die Amygdala hemmt. Hariri et al. (2000) zeigten eine verminderte Amygdala-Aktivität bei der kognitiven, nicht aber emotionalen, Verarbeitung negativer Gesichtsausdrücke, was mit einer Aktivierung im rechten präfrontalen Kortex assoziiert war. Daher könnte der präfrontale Kortex eine vermittelnde Rolle bei der bewussten (Gur et al., 2002; Hariri et al., 2000) und unbewussten (Nomura et al., 2004) Regulation (rudimentärer) affektiver Zustände spielen, die von der Amygdala als Reaktion auf negative Gesichtsausdrücke produziert werden.

1.3.2 Funktionelle Neuroanatomie der Depression

In funktionellen Bildgebungsstudien bei depressiven Patienten werden dysfunktionale Aktivierungsmuster weitgehend in denselben Arealen beschrieben, die im vorherigen Abschnitt als an der Verarbeitung emotionaler Gesichter beteiligt diskutiert wurden (siehe Drevets, 2000; Phillips et al., 2003b, für Zusammenfassungen), obwohl die Literatur bei weitem noch nicht schlüssig ist (Drevets, 2000). Nach Phillips et al. (2003b) liegt eine Hyperaktivität der Amygdala in Ruhe und während der Verarbeitung negativer Informationen vor, was mit einer verminderten Aktivierung dorsaler Anteile des präfrontalen Kortex bei Depressiven korrespondiert. Drevets et al. (1992) und Abercrombie et al. (1998) zeigten positive Korrelationen zwischen Schweregrad der Depression und Metabolismus der Amygdala, wohingegen der dorsolaterale präfrontale

Kortex bei Depressiven häufig eine Hypoaktivierung zeigt (Soares & Mann, 1997). Whalen et al. (2002) erstellten ein Review von fMRT-Studien der Amygdala bei Depressiven und schlossen, dass eine Überaktivierung der Amygdala mit einer Aberration bei vorbewusster Verarbeitung und mit negativ voreingenommenen Bewertungen korrespondiert. Siegle et al. (2002) beschrieben anhaltende Amygdala-Aktivität bei Depressiven bei der Verarbeitung negativer verbaler Informationen verglichen mit Kontrollprobanden bei einer Wertigkeits-Identifikations-Aufgabe. Dabei war die Dauer der Amygdala-Aktivität mit einer von den Patienten berichteten Ruminationsneigung assoziiert. Die Aktivität im dorsolateralen präfrontalen Kortex war negativ korreliert sowohl mit der Aktivität der Amygdala als auch mit dem emotionalen Verarbeitungs-Bias für negative Informationen. Diese Ergebnisse unterstützen die These, dass bei Depressiven eine Beeinträchtigung der bewussten Kontrolle initialer negativer Affekte durch hypoaktivierte Areale des dorsalen präfrontalen Kortex verursacht wird.

Weitere Strukturen, in denen eine abnormale Funktion bei der Depression angenommen wird, sind der ventrale präfrontale Kortex und das anteriore Cingulum, welche eine Rolle bei der Entstehung affektiver Zustände spielen sollen. Elliott et al. (2002) beschrieben eine vermehrte Aktivierung des rostralen anterioren Cingulums und des orbitofrontalen Kortex als Reaktion auf negative Stimuli während einer affektiven Go-/No-go-Aufgabe. Von Fahim et al. (2004) wurde eine gesteigerte Aktivierung des anterioren Cingulums und eine verminderte Aktivität des dorsolateralen präfrontalen Kortex während der Beobachtung trauriger Bilder bei Depressiven im Vergleich zu Normalprobanden beschrieben.

Sheline et al. (2001) präsentierten depressiven Patienten maskierte fröhliche, neutrale und ängstliche Gesichter als Stimuli vor und nach der Behandlung mit Sertralin. Sie fanden eine höhere Aktivität der Amygdala bei den maskierten Gesichtern bei den Depressiven verglichen mit den Kontrollprobanden, ein Effekt, der nach der medikamentösen Therapie verschwand. Im Gegensatz zu früheren Ergebnissen war die Aktivität der Amygdala aber bei allen Gesichtsausdrücken höher, obwohl ängstliche Gesichter eine höhere Aktivität verglichen mit fröhlichen und neutralen Gesichtern verursachten. Dannlowski et al. (2007 a) zeigten einer Gruppe depressiver Patienten in einem fMRT-Experiment ebenfalls durch nachfolgende neutrale Gesichter maskierte

wütende, traurige und fröhliche Gesichtsausdrücke. Anschließend führten diese Patienten eine affektive Priming-Aufgabe durch, die die Einflussnahme maskierter emotionaler Gesichter auf die Bewertung der nachfolgend präsentierten neutralen Gesichter untersuchte. Sie fanden eine signifikante Assoziation zwischen der Aktivität der (rechten) Amygdala und dem automatischen negativen Bewertungs-Bias; zusätzlich fanden sie, dass die negativ beeinflussten Bewertungsprozesse mit dem Schweregrad und einem längeren Verlauf der Depression korreliert waren. Sie schlossen, dass eine Hyperaktivität der Amygdala ein neurales Korrelat der negativ beeinflussten automatischen Emotions-Verarbeitung ist, was einen Bestimmungsfaktor für einen schwereren Krankheitsverlauf darstellen könnte.

In Einklang mit Ergebnissen bei der Verwendung von Stimuli ohne Gesichter fanden Lawrence et al. (2004) eine verminderte Aktivität im anterioren Cingulum und beidseits im dorsolateralen präfrontalen Kortex bei Depressiven während der Beobachtung trauriger Gesichtsausdrücke im Vergleich mit Kontrollen. Ebenso fand man bei den Depressiven eine signifikant verminderte Aktivität der Amygdala und des präfrontalen Kortex bei fröhlichen Gesichtsausdrücken verglichen mit den Kontrollprobanden oder mit Patienten mit einer bipolaren Erkrankung. Deldin et al. (2001) zeigten einen Antwort-Bias für positive Gesichtsausdrücke bei gesunden Kontrollprobanden während einer Studie, die Ereignis-bezogene Gehirn-Potentiale maß, während dieser bei den Depressiven nicht gezeigt werden konnte.

Zusammengefasst zeigen Patienten mit einer depressiven Erkrankung Veränderungen der Aktivität in Gehirnarealen, die in die initiale affektive Antwort und die Erschaffung affektiver Zustände einbezogen sind (z.B. die Amygdala und das ventrale anteriore Cingulum), während Bereiche, die bei der Kontrolle der Modulation von Affekten eine Rolle spielen (z.B. die dorsalen Anteile des präfrontalen Kortex und das dorsale anteriore Cingulum) eine Hypoaktivierung in der Depression aufweisen.

Eine Verarbeitung negativer Stimuli einschließlich negativer Gesichter scheint eine Überaktivierung der Amygdala und eine Verminderung der Aktivität des ventralen anterioren Cingulums auszulösen. Dies könnte mit einer erhöhten Vigilanz für negative Gesichtsausdrücke und auch mit einer Tendenz, Gesichtsausdrücke negativer zu bewerten, einhergehen (Nomura et al., 2004), was bei Depressiven oft gezeigt wurde (z.B. Bouhuys et al., 1999).

Die Daten der Gehirn-Aktivität bei der Beobachtung fröhlicher Gesichtsausdrücke sind nicht konsistent, wobei eine verminderte Aktivität der Amygdala und des dorsalen anterioren Cingulums als Reaktion auf fröhliche Gesichtsausdrücke eine verminderte Wachsamkeit für fröhliche Gesichtsausdrücke widerspiegeln könnte.

Eine verminderte funktionelle Aktivierung des dorsalen anterioren Cingulums und der präfrontalen Kortex-Areale könnte eine Einschränkung in der Kontrolle initial durch negative Wahrnehmungen generierte affektive Zustände andeuten, was zur depressiven Stimmung beitragen könnte.

2. Fragestellung und Hypothesen

Bisher wurden bis auf sehr wenige Ausnahmen (Sheline et al., 2001) in funktionellen Bildgebungsstudien die automatischen Aspekte der emotionalen Verarbeitung weitgehend vernachlässigt, obwohl ihnen eine zentrale Schlüsselrolle bei allen weiteren Prozessen (Emotionsgeneration und -regulation) zukommt. Die aktuelle Studie wurde daher primär durchgeführt, um den Effekt der Reaktivität der Amygdala auf *automatische* Wahrnehmungs- und Bewertungsprozesse bei Depressiven verglichen mit gesunden Kontrollprobanden zu untersuchen. Dazu wurden die Reaktionen der Amygdala auf maskierte fröhliche und traurige Gesichtsausdrücke in einem fMRT-Experiment aufgezeichnet.

Diese Studie stellt die Fortsetzung der Studien von Dannlowski et al. (2007a, 2007b) dar, in denen im Anschluss an das fMRT-Experiment ein affective priming Experiment außerhalb des Scanners durchgeführt wurde, um die Charakteristika der automatisches Verarbeitung von Emotionen zu untersuchen. Zur Charakterisierung dieser Verarbeitungsprozesse wurde der Einfluss maskierter emotionaler Gesichtsausdrücke auf die Bewertung nachfolgender neutraler Gesichter betrachtet. Diese zeitliche und räumliche Trennung der beiden Experimente stellte in den vorhergehenden Studien eine Einschränkung bei der Interpretation der Daten dar. Daher kamen in dieser Studie fiberoptische Antwort-Pads zum Einsatz, welche für die Benutzung in einem Kernspintomographen geeignet waren. Hierdurch konnte das affective priming Experiment während der fMRT-Sitzung durchgeführt werden.

Gemäß vorangegangener Studien (Dannlowski et al., 2006a) wird im Bezug auf das affective priming Experiment die Hypothese aufgestellt, dass Depressive einen

negativen automatischen Bias bei der Bewertung der Gesichter aufweisen. Zusätzlich wird angenommen, dass die gesunden Kontrollprobanden, im Gegensatz zu den Depressiven, einen positiven Bias für maskierte fröhliche Gesichter zeigen, was ein robustes Ergebnis in Studien über affective priming darstellt (z.B. Dannlowski et al. 2006a; Rotteveel et al., 2001; Suslow et al., 2003). Innerhalb der jeweiligen Gruppe sollen sich des Weiteren signifikante Unterschiede zwischen den Bias-Scores für traurige und für fröhliche Gesichter zeigen; hierbei sollen Depressive höhere Bias-Scores für maskierte negative Gesichter im Vergleich zu den maskierten positiven Gesichtern zeigen, während bei den Kontrollprobanden ein umgekehrtes Verhältnis erwartet wird.

Ein weiteres Ziel der Studie ist es, einen Zusammenhang zwischen Aktivität der Amygdala und dem Bias bei der Bewertung der Gesichter herzustellen. Analog zu den Ergebnissen von Dannlowski et al. (2007a) wird die Hypothese aufgestellt, dass eine Assoziation zwischen der Amygdala-Aktivität hervorgerufen durch maskierte negative Gesichter und dem negativen Bewertungs-Bias verursacht durch korrespondierende Gesichtsausdrücke besteht. Bei fröhlichen Gesichtsausdrücken wird dieser Zusammenhang dagegen nicht erwartet. Zusätzlich stellen wir die Hypothese auf, dass der oben beschriebenen Zusammenhang bei den Depressiven mit der Schwere und Dauer der Erkrankung korreliert.

Die folgenden möglichen Störvariablen werden berücksichtigt. Etkin et al. (2004) zeigten, dass dispositionelle Angst (trait anxiety) positiv mit der Reaktion der Amygdala auf maskierte negative (ängstliche) Gesichtsausdrücke assoziiert sein kann. Pessoa et al. (2006) beschrieben, dass die Reaktivität der Amygdala auf maskierte Gesichter von der Güte der Maskierung abhängen kann. Um diese Effekte zu kontrollieren führten wir einen Test zur Messung der dispositionellen Angst (trait anxiety, STAI) durch sowie eine Detektions-Aufgabe, um eine mögliche bewusste Wahrnehmung der maskierten Gesichter zu messen.

3. Methodik

3.1 Stichprobenbeschreibung

Die erhobene Gesamtstichprobe umfasst 42 Personen. Hiervon waren 26 Personen gesunde Kontrollprobanden und 16 Personen an einer unipolaren Depression erkrankte Patienten. Die Kontrollprobanden wurden mit Hilfe einer Zeitungsanzeige nach einem anschließenden Telefoninterview ausgewählt. Zu den Einschlusskriterien zählten ein Alter möglichst zwischen 18 und 50, maximal Ende 50, ausreichende Sprachkenntnisse sowie ein ausreichender Visus ohne Brille (im MRT auch durch den Einsatz von Kontaktlinsen erreichbar). Zu den Ausschlusskriterien gehörten jede aktuelle psychiatrische Erkrankung nach DSM-IV, frühere psychiatrische Behandlungen, depressive- oder (hypo-)manische Episode in der Vergangenheit, bekannte Erkrankung eines Verwandten 1. Grades an einer unipolaren oder bipolaren affektiven Störung, Medikation mit Psychopharmaka, neurologische Erkrankungen/ Erkrankungen des ZNS (insb. Epilepsie), schwere Allgemeinerkrankungen, Linkshändigkeit und Kontraindikationen für MR-Untersuchungen (z.B. Herzschrittmacher, Metallimplantate, etc.). Die in der vorliegenden Untersuchung befragten Patienten stammten aus der psychiatrischen Klinik der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster und aus der LWL-Klinik Münster.

Bei der Patientengruppe waren Ausschlusskriterien bekannte neurologische Erkrankungen, aktuelle medikamentöse Behandlung mit Benzodiazepinen, elektrokonvulsive Therapie in der Vorgeschichte, ein Alter von 60 Jahren und mehr sowie Kontraindikationen für MR-Untersuchungen, welche auch für die Kontrollgruppe galten.

Die Patienten litten im Durchschnitt seit 6 Jahren (58,69 Monate; SD: 55,2) an einer Depression mit durchschnittlich 2,75 Krankheitsepisoden (SD: 1,73). Eine erstmalige stationäre psychiatrische Behandlung fand bei den Patienten vor 31,5 Monaten (SD: 46,38) statt; die Patienten befanden sich seit Krankheitsbeginn im Durchschnitt 7,4 Wochen (SD: 6,28) in stationärer Behandlung.

Um den Einfluss des Geschlechts gering zu halten bzw. gegebenenfalls untersuchen zu können, wurde eine ausgeglichene Verteilung von 12 (46,2 %) Männern zu 14 (53,8 %) Frauen bei den Gesunden und 9 (56,3 %) Männern zu 7 (43,8 %) Frauen bei den Patienten verwirklicht. Es lag dementsprechend kein statistischer Hinweis vor, dass sich

die Untersuchungsgruppen im Merkmal Geschlecht voneinander unterscheiden, $\chi^2 = 0,404$, $p = 0,53$.

Das Durchschnittsalter der Depressiven lag bei 38,75 Jahren und das der Kontrollprobanden bei 36,23. Dabei lag kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen im Bezug auf dieses Merkmal vor, $t(40) = -0,663$, $p = 0,51$.

Es gab keinen signifikanten Unterschied in Hinblick auf das Merkmal Familienstand zwischen depressiven und gesunden Probanden, $\chi^2 = 7,40$, $p = 0,06$.

Bezüglich Intelligenz-, Bildungs- und Berufsmerkmalen fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen der Patienten- und der Kontrollgruppe. Der mittlere verbale IQ-Wert (gemessen mittels Mehrfachwahl-Wortschatz-Test Version B (MWT-B; Lehrl et al., 1995) lag für beide Gruppen über dem Durchschnitt (Kontrollprobanden: 119,2, SD: 13,41; Patienten: 113,5, SD: 12,39), wobei die beiden Gruppen sich statistisch nicht unterschieden, $t(35) = 1,322$, $p = 0,20$. Auch die durchschnittliche Anzahl an verbrachten Schuljahren war in beiden Gruppen ähnlich mit 12,3 (SD: 1,28) bei den Kontrollen und 11,9 (SD: 1,63) bei den Patienten, $t(36) = 0,844$, $p = 0,40$. Die Mehrzahl der Kontrollprobanden hatte das Abitur oder Fachabitur (72,7%), auf die Patienten traf dies ebenso, wenn auch in geringerem Maße zu (50% mit Abitur oder Fachabitur); hier lag ebenfalls kein statistischer Unterschied der Gruppen vor, $\chi^2 = 3,13$, $p = 0,37$.

Die Auswertung der Selbst- und der Fremdbeurteilungsinstrumente zeigte wie zu erwarten eindeutige Unterschiede zwischen den Gruppen (zur Beschreibung der eingesetzten Instrumente s.u.). Beim Beck Depressions-Inventar als Maß des Schweregrades depressiver Symptomatik ergab sich bei den Kontrollen ein Mittelwert von 2,23 (SD: 2,39), bei den Patienten ein Wert von 18 (SD: 8,77), welcher somit im klinisch relevanten Bereich lag. Statistisch lag ein hochsignifikanter Unterschied zwischen den Gruppen vor, $t(30) = -7,95$,

$p \leq 0,001$. Jedoch muss bei der Betrachtung der BDI-Werte der einzelnen Patienten angemerkt werden, dass zwei Fälle bereits im klinisch unauffälligen Bereich unter 11 Punkten (mit Werten von 6 und 8 Punkten) sowie vier Patienten im Bereich milder bis mäßiger Symptomausprägung zwischen 11 und 17 Punkten lagen (mit 14, 16 und zweimalig 17 Punkten). Die Einzelergebnisse der Kontrollen lagen alle im klinisch unauffälligen Bereich.

Im State-Trait-Angst-Inventar, mit welchem in dieser Studie speziell die dispositionelle Angst untersucht wurde, ergaben sich im Vergleich der beiden Gruppen bei Mittelwerten von 33,3 (Kontrollgruppen, SD: 6,95) und 58,4 (Patienten, SD: 11,39) ebenfalls hochsignifikante Unterschiede, $t(30) = -7,71$, $p \leq 0,001$.

Bei der Auswertung der Fremdbeurteilungsinstrumente MADRS und HAMD, welche beide der quantitativen Einschätzung depressiver Patienten dienen, ergaben sich analog zum BDI statistisch signifikante Gruppenunterschiede. Im MADRS erreichten die Kontrollen einen Durchschnittswert von 0,85 (SD: 1,57), die Patienten von 28,6 (SD: 4,53); $t(33) = -25,53$, $p \leq 0,001$. Im HAMD erhielten die Kontrollprobanden durchschnittlich 0,55 Punkte (SD: 0,83), die Patienten 23,31 (SD: 4,74); $t(34) = -21,14$, $p \leq 0,001$.

Ebenso fand sich beim Hamilton Anxiety Scale (HAMA), das der Quantifizierung der Zustandsangst dient, analog zum STAI ein statistisch signifikantes Ergebnis, $t(33) = -13,99$, $p \leq 0,001$. Hierbei erreichten die Kontrollprobanden im Mittel 33,32 Punkte (SD: 6,95) und die Patienten 58,40 Punkte (SD: 11,39).

Der GAF als Instrument zur Einschätzung des allgemeinen Funktionsniveaus zeigte ebenfalls hochsignifikante Gruppenunterschiede; auf der Skala von 0-100 erzielten die Kontrollen durchschnittlich einen Wert von 91,90 (SD: 6,49), die Patienten 47,79 (SD: 15,40); $t(32) = 11,49$, $p \leq 0,001$.

Im YMRS als Messinstrument einer Manie erreichten die Patienten einen Mittelwert von 3,40 (SD: 2,90), die Kontrollprobanden von 0,7 (SD: 1,22); im T-Test für unabhängige Stichproben war dieser Gruppenunterschied statistisch hochsignifikant ($t(33) = -3,76$, $p = 0,001$). Folglich wiesen die depressiven Patienten mehr Merkmale einer Manie als die gesunden Kontrollprobanden auf. Hierbei muss allerdings angemerkt werden, dass gemäß Ausschlusskriterium keiner der Patienten zum Untersuchungszeitpunkt oder jemals eine manische Episode hatte und dass der Durchschnittswert der Patienten von 3,4 im YMRS bei einem maximal erreichbaren Score von 60 im unauffälligen Bereich liegt und wahrscheinlich auf die Schlafstörungen zurückgeführt werden muss, die auch bei depressiven Patienten meist erhöht sind.

3.2 Präsentation emotionaler Gesichter in der fMRT-Sitzung

3.2.1 Stimuli

Die Stimuli in der fMRT-Sitzung bestanden aus grau-skala normalisierten traurigen, fröhlichen, wütenden und neutralen Gesichtsausdrücken von 10 Individuen, fünf davon männlich und fünf weiblich. Die Gesichtsausdrücke entstammen dem validierten Stimulusset von Ekman und Friesen (1976) und wurden von einer großen Eichstichprobe als prototypische Gesichtsausdrücke für die jeweilige Emotionsqualität bewertet. Emotionale (fröhliche und traurige) und neutrale Gesichter wurden als Primes verwendet. Neutrale Gesichter derselben Person dienten als maskierende Stimuli. Um bei der Verwendung von neutralen Gesichtern als Prime die Gleichheit von Prime und Maske zu vermeiden, wurden diese Prime-Gesichter gespiegelt (links-rechts-invertiert). Als weitere Kontrollbedingung wurde ein Kein-Gesicht-Stimulus erzeugt, indem die zentralen Gesichtsmarkmalen der Personen (Augen, Augenbrauen, Nase, Mund) durch eine konturlose Oberfläche ersetzt wurden.

3.2.2 Affective priming Experiment

Das Experiment basiert auf der affective-primacy Hypothese von Zajonc (1980), welche besagt, dass positive und negative affektive Reaktionen mit Hilfe minimaler Stimulusexposition nahezu ohne kognitive Verarbeitung hervorgerufen werden können. Der Ablauf orientiert sich dabei an den Experimenten von Murphy und Zajonc (1993). Insgesamt wurden 80 Trials gezeigt: 20 mit traurigen, 20 mit fröhlichen und 20 mit neutralen Prime-Gesichtern; bei 20 Trials wurde der oben beschriebene no face Stimulus verwendet.

Gezeigt wurden die Gesichter in zwei festgesetzten Pseudo-Zufallsreihenfolgen mit der Einschränkung, dass sich kein Individuum und nicht mehr als eine Prime-Bedingung auf das nachfolgende Trial wiederholte.

Jedes Trial dauerte insgesamt 9s und hatte den folgenden Ablauf: Nach einem Fixationskreuz für 800ms wurde ein Prime-Gesicht für 33ms gezeigt, dem direkt danach ein neutrales Ziel-Gesicht folgte. Dieses blieb für 467ms auf dem Bildschirm, woraufhin ein schwarzer Bildschirm für 7,7s erschien (siehe Abbildung 1).

In diesem Zeitraum mussten die Probanden die kurz gezeigten neutralen Gesichtsmaskenreize auf einer 4-Punkt-Skala durch Drücken eines von vier Knöpfen (-1.5, -0.5,

+0.5, +1.5) hinsichtlich der emotionalen Valenz des Ausdrucks bewerten. Ihnen wurde zuvor gesagt, dass die neutralen Gesichter leichte Unterschiede im Bezug auf Ihren Gesichtsausdruck aufwiesen, den die Probanden bewerten sollten.

Während des Experiments lagen die Probanden in Rückenlage im MRT-Scanner, ihre Arme seitlich ausgestreckt. In jeder Hand hielten sie ein fiberoptisches Antwort-Pad mit jeweils 2 Knöpfen (die positiven oder negativen Antwort-Knöpfe). Eine Hälfte der Probanden gab die positiven Antworten mit der rechten Hand, die andere Hälfte mit der linken Hand. Die Bewertungen der Probanden und die Reaktionszeiten wurden gemessen.

Die Bilder wurden mittels Projektion am hinteren Ende des MRT-Scanners gezeigt (Sharp XG-PC10XE mit zusätzlicher HF-Abschirmung). Die Kopfposition der Probanden wurde mit einem Vakuum-Kissen stabilisiert.

Ein „Bias-Punktwert“ wurde im Anschluss für jede Emotion (traurig, fröhlich) berechnet, indem die durchschnittliche Bewertung der neutralen Gesichter, welche durch neutrale Prime-Stimuli geprimed waren, von der durchschnittlichen Bewertung derjenigen neutralen Gesichter subtrahiert wurde, welche durch emotionale Prime-Stimuli geprimed waren. Hierbei besagt ein negativer Bias-Wert z.B. für traurige Gesichter, dass die Probanden die neutralen Ziel-Gesichter negativer bewerteten, falls diese durch traurige Gesichter geprimed waren verglichen mit neutralen Prime-Gesichtern. Ein positiver Bias-Wert zeigt dagegen eine positive Verschiebung der Bewertung.

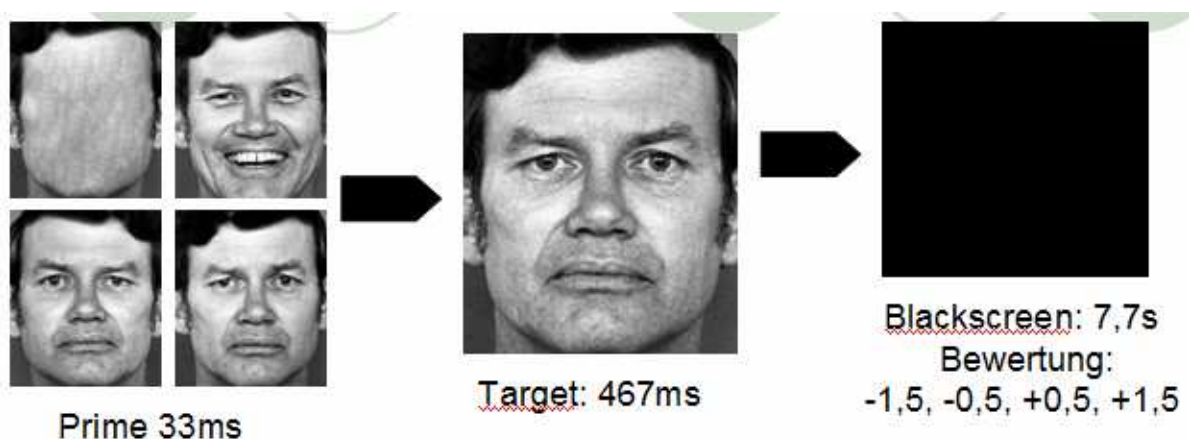


Abb. 1: Darstellung des zeitlichen Ablaufs des affective priming Paradigmas und der verwendeten Stimuli.

3.3 fMRT- Methoden

Die funktionellen T2*- Daten wurden in einem 3T-Gerät (Gyrosan Intera 3T, Philipps Medical Systems, Best, NL) in einer echoplanaren Sequenz mit Parametern zur optimierten Darstellung der Amygdala und der medialen Temporalregion aufgenommen, entsprechend Vorschlägen von Robinson et al. (2003); dabei wurden die Parameter so gewählt, um Verzerrungen in der Region des zentralen Interesses zu vermeiden und gleichzeitig eine adäquate signal-to-noise-ratio (S/N) und T2*-Sensitivität zu erhalten.

Bilder bestehend aus 40 axialen Schnitten wurden aufgenommen (Matrix 64 x 64, Auflösung 3,5mm x 3,5mm x 3,5mm; TR= 3s, TE= 30ms, FA= 90°).

Die funktionellen Bild-Daten wurden bewegungskorrigiert, räumlich normalisiert auf den Standard MNI Raum (Montreal Neurological Institute) und geglättet (Gauss-Kernel, 8mm volle Bandbreite bei halbem Maximum [FWHM]) mit Hilfe des Statistical Parametric Mapping-Softwarepakets (SPM5; Wellcome Department of Cognitive Neurology, London, UK).

Zusätzlich wurden eine hoch aufgelöste T1 gewichtete 3D-Sequenz (isotropische Voxel, 0,5mm³) aufgezeichnet.

Ein event-related (Ereignis-korreliertes) Design wurde verwendet. Die Events wurden bei jedem Probanden für jede Prime-Bedingung (fröhlich, traurig, neutral, kein Gesicht) separat gemittelt; dementsprechend reduzierten sich die Daten auf vier gemittelte Trials für jeden Probanden.

Die Gehirnantworten auf die verschiedenen Kategorien an Prime-Stimuli wurden isoliert, indem ein Vektor an Anfangs-Zeitpunkten für die zwei emotionalen und die neutralen Prime-Bedingungen und für die Kein-Gesicht-Bedingung mit einer hämodynamischen Antwort-Funktion im Kontext des allgemeinen linearen Modells modelliert wurde.

Es kamen zwei verschiedene Analysestrategien zum Tragen:

- 1) Zum einen ein ROI(region of interest) basierter Ansatz und
- 2) ein voxel basierter Ansatz.

Die ROI Analyse dient einer gröberen, explorativen Datenbetrachtung. Der Vorteil ist, dass für jeden Probanden ein einziger, gemittelter Aktivierungswert für die gesamte

Amygdala (je rechts und links und je Emotionsbedingung) entsteht, der dann mittels gängiger Statistikprogramme (z.B. SPSS) für die Korrelationsuntersuchungen weiterverwendet werden kann, ohne dass jedes mal eine computational aufwendige und ressourcenintensive fMRI-Statistik mit SPM berechnet werden muss. Der Nachteil ist hierbei jedoch, dass ein gemittelter Wert für alle Amygdala-Voxel entsteht und eventuelle subregionale Unterschiede dabei verloren gehen. Hierbei wurde die Amygdala als ROI ausgewählt nach den anatomischen Definitionen von Tzourio-Mazoyer et al. (2002), eine Amygdala-Maske wurde mit Hilfe des Wake Forest University (School of Medicine, Winston-Salem, North Carolina; Maldjian et al., 2003) Pickatlas erstellt und alle Voxel-Werte dieser ROI wurden extrahiert, arithmetisch gemittelt und statistisch hinsichtlich Aktivierungsunterschieden zwischen den unterschiedlichen Prime-Bedingungen mit Hilfe der MarsBaR toolbox (Brett et al., 2002) getestet. Dabei wurden für jede Amygdala (R/L) arithmetisch gemittelte Kontrast-Werte berechnet, um die Amygdala-Aktivität als Antwort auf die maskierten Gesichts-Stimuli zu untersuchen. Um die Effekte des emotionalen Inhalts der Stimuli gegenüber anderen Aspekten der Stimuli zu isolieren, wurden die fMRT-Daten nach Stimulierung durch die neutralen Gesichts-Stimuli mit denen nach Stimulierung durch die emotionalen Gesichter (traurig und fröhlich) verglichen. Da beide Kontroll-Bedingungen („neutrale Gesichter“ und „keine Gesichter“) sich im Bezug auf die erzeugten Amygdala-Aktivitäten bei beiden Gruppen nicht unterschieden ($p > 0,05$, unkorrigiert), wurden nur die entscheidenden Kontraste fröhliche versus neutrale Gesichter und traurige versus neutrale Gesichter betrachtet.

In der zweiten Analysestrategie wurden die Kontrastbilder fröhlich-neutral und traurig-neutral direkt voxel-weise weiterverarbeitet. Diese beiden erst-level Kontraste jeder Versuchsperson wurden in einer Varianz-Analyse (ANOVA) untersucht mit Hilfe des flexible factorial models, welches in SPM5 implementiert ist. Hierbei wurde die Emotionsqualität (traurig, fröhlich) als Innersubjektfaktor und die Gruppe (Patienten, Gesunde) als Zwischensubjektfaktor verwendet. Mit Hilfe des Berechnungsmodells wurden die Haupteffekte Gruppe (Patienten versus Kontrollprobanden), Emotion (traurig versus fröhlich) und die entscheidende Interaktion Gruppe x Emotion bei $p \leq 0,01$, unkorrigiert für die Amygdala, berechnet. Am Ort der maximalen Interaktion Emotion x Gruppe aus dieser Analyse wurden die Kontrast-Werte der fröhlichen versus

neutralen und traurigen versus neutralen Gesichter extrahiert und auf den möglichen Einfluss des Geschlechts, der Leistung in der detection task, der Medikation, der Anzahl der Krankheitsepisoden, der Komorbidität und der Krankheitsdauer untersucht. Diese Variablen wurden entweder als Faktor (Geschlecht) oder als Kovariate (Leistung in der detection task) in die ANOVA von Gruppe x Emotion eingeschlossen oder (innerhalb der Patienten-Gruppe) korreliert mit den extrahierten Kontrast-Werten.

3.4 detection-task

Die detection-task wurde erstellt, um eine mögliche objektive Wahrnehmung der maskierten Gesichter bei den Patienten und Kontrollprobanden zu erfassen.

Nach dem Experiment im MRT wurden die Probanden darüber informiert, dass ihnen in der vorhergehenden Untersuchung maskierte emotionale Gesichter gezeigt worden waren. Daraufhin wurden sie gefragt, ob sie die emotionalen Gesichter subjektiv wahrgenommen hatten.

Jedes Trial hatte denselben Ablauf: Zunächst erschien ein Fixationskreuz für 500ms, darauf folgte ein emotionales prime Gesicht für 33ms direkt gefolgt von einem neutralen Gesicht für 467ms. Jede prime Emotion (fröhlich, traurig, kein-Gesicht und neutral) wurde 10-mal präsentiert, die Reihenfolge der Trials wurde für jeden Probanden randomisiert. Die Präsentation glich also vom zeitlichen Ablauf der Prime-Target Präsentation der affective priming Aufgabe, hatte jedoch eine andere Instruktion. Die Aufgabe der Probanden lautete anzugeben, welche Gefühlsqualität als prime für vor dem neutralen Gesicht gezeigt wurde. Die Ratewahrscheinlichkeit für korrekte Antworten (Auswahlmöglichkeit: fröhlich, traurig, kein-Gesicht und neutral) lag bei 25%. Als nicht-parametrischer Wert der Sensitivität wurde im Anschluss A' berechnet unter Beachtung der Treffer-Quote für richtige Antworten und der Rate falscher Teffer. Ein A' von 0,5 steht dabei für die Ratewahrscheinlichkeit (Grier, 1971).

Die detection-task wurde immer nach dem fMRT-Experiment in einem ruhigen Raum frei von visuellen oder auditorischen Distraktoren durchgeführt. Die Raumbeleuchtung wurde konstant bei 50 lux gehalten. Der Computer-Monitor befand sich direkt vor dem Probanden mit einem Abstand von ca. 90cm von den Augen zum Bildschirm.

Zur Präsentation der Stimuli wurde ein Pentium II PC mit einem Super-VGA-Monitor (Belinea 17“) mit einer Bildwiederholfrequenz von 60Hz benutzt.

3.5 Beschreibung der eingesetzten Selbstbeurteilungsinstrumente

3.5.1 Beck Depressionsinventar

Das Beck Depressions-Inventar (BDI; Beck & Steer, 1987) ist ein Fragebogen zur Erfassung des Schweregrades depressiver Symptomatik. Er entstand auf Grund klinischer Beobachtungen der Beschwerden und Klagen depressiver Patienten und wird als Selbstbeurteilungsinstrument eingesetzt. Er umfasst in vorgegebener Reihenfolge folgende 21 Items: Traurige Stimmung, Pessimismus, Versagen, Unzufriedenheit, Schuldgefühle, Strafbedürfnis, Selbsthass, Selbstanklagen, Selbstmordimpulse, Weinen, Reizbarkeit, sozialer Rückzug und Isolierung, Entschlussunfähigkeit, negatives Körperbild, Arbeitsunfähigkeit, Schlafstörungen, Ermüdbarkeit, Appetitverlust, Gewichtsverlust, Hypochondrie, Libidoverlust. Diese Items werden hinsichtlich Auftretens in der letzten Woche und deren Intensität auf einer vierstufigen Skala von 0 bis 3 beurteilt, sodass sich Summenwerte für das BDI zwischen 0 und 63 ergeben. Für psychiatrische Patienten fallen die beobachteten Inneren Konsistenzwerte mit Cronbachs α zwischen 0.76 und 0.95 und für nichtpsychiatrische Probanden zwischen 0.73 und 0.92 jeweils hoch aus. Die Retest-Reliabilität für eine Woche liegt zwischen $r=0.60$ und $r=0.86$.

Bei der Auswertung dürfen Werte unter 11 Punkten als unauffällig betrachtet werden, Werte zwischen 11 und 17 Punkten deuten eine milde bis mäßige Ausprägung der Symptome an. Als klinisch relevant gilt der Punktwert von 18 und darüber. Dieser Grenzwert liegt zwei Standardabweichungen über dem Mittelwert der gesunden Probandengruppe (Mittelwert 6.45, Standardabweichung 5.2).

3.5.2 Snaith-Hamilton-Pleasure-Scale (SHAPS-D)

Die Snaith-Hamilton-Pleasure-Scale (SHAPS; Snaith, 1995) dient der Erfassung subjektiv erlebter, selbstberichteter Anhedonie bei psychiatrischen Patienten. Anhedonie wird generell beschrieben als „Verlust, Freude zu empfinden“ (Snaith, 1993) und speziell bei depressiven Patienten als „Verlust, Freude zu empfinden, Freudlosigkeit, Lustlosigkeit, Genussunfähigkeit“ (Pflug, 1990).

Die SHAPS zeichnet sich im Vergleich zu anderen Anhedonieinstrumenten durch gute psychometrische Eigenschaften und gute Anwendbarkeit aus und wurde in der deutschen Version eingesetzt (SHAPS-D; Franz et al., 1998).

Die SHAPS wird als Selbstbeurteilungsinventar eingesetzt, ist leicht verständlich und hat mit 14 Items einen geringen Umfang. Sie deckt basale und allgemeingültige Erlebens- und Befindensbereiche ab (soziale Interaktion, Essen und trinken, sensorische Empfindungen, Interessen/ Freizeit). Geprüft wird bei den Probanden, ob sie bei bestimmten Tätigkeiten bzw. Erlebnissen Freude oder Genuss empfinden können (antizipatorische Anhedonie), wobei sich die Aussagen auf die letzten Tage beziehen. Der jeweilige Zustimmungsggrad wird auf einer bipolaren vierstufigen Antwortskala angegeben; dabei wird jeder nicht zustimmenden Antwort („trifft nicht zu“ bzw. „trifft überhaupt nicht zu“) 1 Punkt und jeder zustimmenden Antwort 0 Punkte gegeben. Durch Aufsummieren der Punkte kann eine Person einen Wert zwischen 0 und 14 erhalten, wobei ein höherer Wert ein größeres Ausmaß an Anhedonie anzeigt.

3.5.3 State-Trait-Angst-Inventar (STAI)

Beim hier angewendeten State-Trait-Angst-Inventar (STAI) handelt es sich um die deutsche Version (Laux et al., 1981) des von Spielberger et al. (1970) entwickelten „State-Trait Anxiety Inventory“. Das STAI besteht aus zwei Skalenversionen mit jeweils 20 Items, wobei entweder Angst als Zustand (State-Angst) oder Angst als Eigenschaft (Trait-Angst) differenziert untersucht werden. In vorliegender Arbeit wurde lediglich die Skala Eigenschaftsangst (Trait-Angst) verwendet. Die Beantwortung der Eigenschaftsangst-Items erfolgt dabei auf einer Skala von 1=“fast nie“ bis 4=“fast immer“. Die Items 22, 23, 24, 25, 28, 29, 31, 32, 34, 35, 37, 38, 40 sind positiv in Richtung Angst formuliert, während die Items 21, 26, 27, 30, 33, 36 und 39 in Richtung Angstfreiheit gestaltet sind und invertiert summiert werden.

In der Auswertung weisen hohe Werte im Trait-Angstinventar auf eine Persönlichkeit hin, die Situationen schneller als bedrohlich wertet und mit einem Anstieg der empfundenen Angst reagiert. Es zeigen sich zwischen hoch- und niedrigängstlichen Personen Differenzen in der Angstreaktion vor allem in so genannten Ich-involvierenden Situationen, also in Situationen, in denen der Selbstwert bedroht wird.

Im Gegensatz dazu werden Situationen mit einer physischen Gefahr von Hoch- und Niedrigängstlichen ähnlich bewertet.

3.5.4 handedness questionnaire (HQ)

Mit dem handedness questionnaire sollte die Rechtshändigkeit der Kontrollprobanden und Patienten, die als Einschlusskriterium für die fMRT-Untersuchung gefordert ist, belegt werden.

Wir verwendeten den Fragebogen nach einem Vorschlag von Raczkowski et al. (1974). Dieser umfasst 13 Items, welche nach der Händigkeit bei der Durchführung alltäglicher Aktivitäten fragen (z.B. „mit welcher Hand schreiben Sie; mit welcher Hand benutzen Sie eine Zahnbürste). Die Beantwortung erfolgt mit L= linke Hand, R= rechte Hand, B= beidhändig. Eine Punktzahl von 12 oder mehr R-Antworten belegt hierbei Rechtshändigkeit.

3.5.5 Mehrfach-Wortschatz- Intelligenztest (MWT-B)

Der Mehrfach-Wortschatz-Intelligenztest soll das allgemeine (prämorbid, kristalline) Intelligenzniveau im Sinne einer groben IQ-Abschätzung erfassen (Lehrl et al., 1995). Der MWT-B besteht aus 37 nach Schwierigkeitsgrad aufsteigend geordneten Items; jedes Item fordert vom Probanden das Anstreichen eines Zielwortes neben 4 Distraktoren nach dem Mehrfachwahlprinzip (z. B. „Nale- Sahe- Nase- Nesa- Sehna“). Die Auswertung erfolgt an Hand des Vergleiches einer repräsentativen Stichprobe von 1952 (1124 Frauen, 828 Männer) deutschsprachigen erwachsenen Bürgern der BRD im Alter von 20-65 Jahren.

Einschränkend wird darauf hingewiesen, dass der Test die deutsche Muttersprache voraussetzt, bei Legasthenikern, bei unter 20jährigen und über 65jährigen und bei Probanden mit Sehschwäche oder schwerer seelisch-geistiger Störung nicht eingesetzt werden soll und nur im IQ-Bereich zwischen 70 und 125 differenziert (Satzger et al., 2002).

3.6 Beschreibung der eingesetzten Fremdbeurteilungsinstrumente

3.6.1 *Global Assessment of Functioning Scale (GAF)*

Der Global Assessment of Functioning Scale (GAF) ist ein integraler Bestandteil des standardisierten multiaxialen psychiatrischen Diagnose-Systems (Moos et al., 2002). Er dient der Erfassung des allgemeinen Funktionsniveaus des Patienten auf der Achse V in der DSM-IV (2000) und repräsentiert ein Gesamturteil des Klinikers über den aktuellen psychologischen, sozialen und beruflichen Zustand des Patienten. Nicht einbezogen werden sollen laut Instruktionen „Funktionsbeeinträchtigungen aufgrund von körperlichen (oder umgebungsbedingten) Einschränkungen“.

Die Bewertung der GAF-Skala soll sich auf den aktuellen Zeitraum beziehen (aktuell oder vergangene Woche) und umfasst einen Wertebereich von 1-100, der ein hypothetisches Kontinuum von psychischer Gesundheit bis Krankheit repräsentiert (Beispiel:

Wertebereich 1-10= Ständige Gefahr, sich oder andere schwer zu verletzen (z. B. wiederholte Gewaltanwendung) ODER anhaltende Unfähigkeit, die minimale persönliche Hygiene aufrechtzuerhalten ODER ernsthafter Selbstmordversuch mit eindeutiger Todesabsicht; Wertebereich 91-100= Hervorragende Leistungsfähigkeit in einem breiten Spektrum von Aktivitäten; Schwierigkeiten im Leben scheinen nie außer Kontrolle zu geraten; keine Symptome).

3.6.2 *Montgomery Asberg Depression Rating Scale (MADRS)*

Die Montgomery Asberg Depression Rating Scale (MADRS) ist eine Fremdbeurteilungsskala zur quantitativen Einschätzung depressiver Patienten (Montgomery & Asberg, 1979) und wird häufig eingesetzt, um die Effizienz von antidepressiver Behandlung zu beurteilen (Zimmerman et al., 2003).

Sie umfasst zehn Items, die jeweils einem Symptom entsprechen; deren Beurteilung erfolgt auf der Grundlage eines Interviews und von Beobachtungen. Die Items umfassen im Einzelnen die folgenden Bereiche: sichtbare Traurigkeit, berichtete Traurigkeit, innere Spannung, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Konzentrationsschwierigkeiten, Untätigkeit, Gefühllosigkeit, pessimistische Gedanken, Selbstmordgedanken.

Die Einschätzung der einzelnen Items erfolgt siebenstufig, wobei jede zweite Stufe verbal bezeichnet wurde. Die Werte der zehn Items werden zu einem Gesamtwert, der maximal 60 betragen kann, addiert.

Für deutsche Stichproben geben Maier & Philipp (1985) eine innere Konsistenz von 0,86 (Cronbachs Alpha) für eine Patientengruppe mit depressiver Symptomatik an (N= 151).

3.6.3 Hamilton Anxiety Scale (HAMA)

Der Hamilton Anxiety Scale ist eine Fremdbeurteilungsskala zur Bewertung von Symptomen, die im Zusammenhang mit Angstzuständen zu beobachten sind (Hamilton, 1976a). Die Skala eignet sich dabei zur Bewertung eines Angstzustandes, nicht aber zur Bewertung einer ängstlichen Persönlichkeit.

Er umfasst 13 Items oder Symptomkomplexe, die gemäß den klinischen Erfahrungen gruppiert wurden, zu denen als 14. Item das beobachtbare Verhalten des Patienten während des Interviews hinzukommt; diese werden vom Untersucher auf einer 5-stufigen Skala eingeschätzt.

Die Symptomgruppierungen beziehen sich auf psychische sowie auf somatische Auswirkungen der Angst. Dabei wird jeder dieser Symptomkomplexe durch einen umfassenden Begriff bezeichnet und durch eine Reihe von Symptomen, die dem Untersucher als Anhaltspunkt dienen sollen, präzisiert.

In der Auswertung werden je ein Score für somatische und psychische Angst (Score 1 bzw. 2) ermittelt und daraus ein Gesamtrahwert (Score 3) als Gradmesser der Angst des Patienten gebildet.

3.6.4 Hamilton Depression Scale (HAMD)

Der Hamilton Depression Scale (HAMD) ist eine Fremdbeurteilungs-Skala zur quantifizierten Beurteilung depressiver Patienten (Hamilton, 1976b). Im Interview schätzt der Untersucher bei 21 Symptomen deren Schweregrad in den vergangenen Tagen oder Woche ein; bei Zweifel an der Exaktheit der Mitteilungen des Patienten können zusätzliche Informationen von Verwandten, Freunden, Pflegepersonen etc. eingeholt werden.

Bei 17 der 21 (bei Item 18 sind 2 Aspekte zu beurteilen) Items sind die Symptomschweregrade operational definiert, wodurch der Untersucher angewiesen wird, die Schweregradeinschätzung aufgrund beschriebener inhaltlicher, stimmlicher, mimischer, gestischer oder sonstiger Auffälligkeiten vorzunehmen; bei den restlichen 5 Items wird subjektiv zwischen den Extremmöglichkeiten „nicht vorhanden“ bis „schwer“ oder „extrem schwer“ eingeordnet.

Bei der Auswertung durch 2 Kliniker werden die Urteilswerte pro Item addiert, bei nur einem Untersucher sind diese 2 mit 2 zu multiplizieren. Es besteht die Möglichkeit einer globalen Betrachtung der Ergebnisse, einer reinen Auswertung auf Itemebene oder die Möglichkeit, Faktorenwerte (factor scores) zu bilden (Hamilton, 1967) oder die Punktwerte der Items, die in einem benennbaren Faktor hoch laden, additiv zu Subskalen zusammenzufassen.

3.6.5 Young Mania Rating Scale (YMRS)

Die Young Mania Rating Scale ist ein Fremdbeurteilungsinstrument zur Einschätzung des Schweregrades einer Manie (Young et al., 1978) und wurde bei dieser Untersuchung dazu verwendet, bei den monopolar depressiv erkrankten Patienten eine mögliche bipolare Krankheitskomponente zu kontrollieren und auszuschließen.

Sie umfasst elf Items, welche jeweils mit fünf definierten Schweregraden beschrieben werden und die auf der Basis von veröffentlichten Beschreibungen der Kernsymptome der manischen Phase von bipolar affektiven Erkrankungen ausgewählt wurden (Carlson & Goodwin, 1973).

Die Schweregradeinschätzung wird während des Interviews vorgenommen und basiert auf dem subjektiven Bericht des Patienten über seinen Zustand während der letzten 48 Stunden und auf den Beobachtungen des Klinikers während des Interviews.

Die Items umfassen im Einzelnen: Stimmung, Energie, sexuelles Interesse, Schlaf, Ablenkbarkeit, Sprache, Sprach-Gedankliche Störung, Inhalt, disruptiv-aggressives Benehmen, Erscheinung, Krankheitseinsicht.

Bei der Auswertung wird ein Summenscore gebildet, wobei vier Items (5, 6, 8 und 9) doppelt gewertet werden. Somit ergibt sich ein Maximalpunktwert von 60; eine Score von 0-13 macht dabei eine Manie unwahrscheinlich, bei einem Wert von 13-20 ist eine

Manie möglich, die Werte 21-25 zeigen den hypomanischen, die Werte 26-60 den manischen Bereich an.

4. Ergebnisse

4.1 Detection task

Im Anschluss an das fMRT-Experiment wurden die Probanden mit Hilfe eines Fragebogens gefragt, ob sie die maskiert präsentierten Gesichter während des Experiments wahrgenommen hätten. Hierbei gab keiner der Patienten oder der Kontrollprobanden an, diese gesehen zu haben, selbst nachdem der Untersucher mitgeteilt hatte, dass diese vorhanden waren. Diese Angaben der Probanden konnten durch die daraufhin durchgeführte detection-task bestätigt werden. Die Sensitivitäts-Indizes der Kontrollprobanden unterschieden sich nicht von der Ratewahrscheinlichkeit; dies gilt für fröhliche ($A' = 0,49$; $t(24) = -0,07$; $p = 0,95$), traurige ($A' = 0,54$; $t(24) = 1,29$; $p = 0,21$) und für neutrale ($A' = 0,48$; $t(24) = -0,36$; $p = 0,72$) Gesichter. Ebenso wenig trifft dies für die Sensitivitäts-Indizes der Patienten bei fröhlichen ($A' = 0,40$; $t(14) = -1,50$; $p = 0,16$), traurigen ($A' = 0,50$; $t(14) = -0,01$; $p = 0,99$) und neutralen ($A' = 0,43$; $t(14) = -1,42$; $p = 0,18$) Gesichtern zu. Hierbei ist wichtig, dass auch im Vergleich beider Gruppen keine unterschiedlichen Bewertungsindizes für die unterschiedlichen Prime-Gesichter auftraten (fröhliche Gesichter: $p = 0,61$; traurige Gesichter: $p = 0,58$; neutrale Gesichter: $p = 0,65$).

4.2. Affektives Priming

Im Folgenden werde ich zunächst auf die Ergebnisse der Kontrollprobanden und der Patienten separat eingehen und anschließend auf den Vergleich der beiden Gruppen. Während des Experiments wurden die Reaktionszeiten und die Bewertungen der Gesichter auf einer 4-Punkt-Skala (-1,5; -0,5; +0,5; +1,5) erfasst. Im Anschluss wurden, wie unter 3.2.2 beschrieben, Bias Punktwerte für fröhliche und traurige Gesichter errechnet. Mittelwerte und Standardabweichungen beider Gruppen können der Tabelle 1 entnommen werden.

	Kontrollen		Patienten	
	Mittelwert	Standardabweichung	Mittelwert	Standardabweichung
Bewertung traurige Gesichter	-,01	,33	-,15	,25
Bewertung fröhliche Gesichter	-,04	,27	-,12	,31
Bewertung neutrale Gesichter	-,03	,24	-,12	,30
Bewertung kein Gesicht	-,03	,28	-,16	,20
Bias-Score traurige Gesichter	,02	,15	-,03	,18
Bias-Score fröhliche Gesichter	-,01	,14	,00	,14
Reaktionszeit traurige Gesichter	1319,62	317,61	1347,98	466,94
Reaktionszeit fröhliche Gesichter	1315,63	345,17	1324,54	484,27
Reaktionszeit neutrale Gesichter	1286,09	338,16	1377,32	465,38
Reaktionszeit kein Gesicht	1303,26	322,07	1351,63	446,90

Tabelle 1: Mittelwerte und Standardabweichungen der Bewertung der Gesichter, der Bias-Scores und der Reaktionszeiten.

Da sich gemäß unserer Hypothesen die Bewertung der emotionalen Gesichter (traurig, fröhlich) sowohl von der Kontroll-Bedingung „neutrale Gesichter“ als auch von der Kontroll-Bedingung „kein Gesicht“ unterscheiden sollte, wurde zunächst mittels T-Test für gepaarte Stichproben bei Patienten und Kontrollen separat untersucht, ob sich ein

signifikanter Unterschied zwischen diesen beiden Kontrollbedingungen zeigte. Hierbei zeigten weder Kontrollen noch Patienten signifikante Unterschiede zwischen der Bedingung „neutrale Gesichter“ und „kein Gesicht“ (Kontrollen: $t(23) = -0,03$, $p = 0,974$; Patienten: $t(15) = 0,65$, $p = 0,524$). Auf Grund dieses fehlenden Unterschiedes bei der Kontroll-Bedingung beziehen sich im Folgenden die Vergleiche der emotionalen Gesichter nur noch auf die Kontroll-Bedingung „neutrale Gesichter“.

Innerhalb der Gruppen wurden die Bewertungen der beiden emotionalen Prime-Bedingungen „fröhliche“ und „traurige“ Gesichter getrennt mittels T-Test mit der Kontroll-Bedingung „neutrale Gesichter“ verglichen. Dabei zeigten sich bei den Kontrollprobanden für beide emotionalen Prime-Gesichter keine signifikanten Unterschiede zur Kontroll-Bedingung (fröhliche Gesichter: $t(23) = -0,38$, $p = 0,71$; traurige Gesichter: $t(23) = 0,64$, $p = 0,53$); ebenso wenig ließen sich bei den Depressiven hierbei Unterschiede feststellen (fröhliche Gesichter: $t(15) = -0,04$, $p = 0,97$; traurige Gesichter: $t(15) = -0,76$, $p = 0,46$). Auch der direkte Vergleich zwischen der Bewertung der traurigen und der fröhlichen Gesichter durch einen T-Test für beide Gruppen getrennt ergab weder bei den Kontrollprobanden ($t(23) = 0,80$, $p = 0,43$) noch bei den Patienten ($t(15) = -0,65$, $p = 0,53$) einen signifikanten Unterschied. Abschließend wurden gruppengetrennt noch die errechneten Bias-Scores für traurige und fröhliche Gesichter mittels T-Test für gepaarte Stichproben miteinander verglichen: Analog zu den vorher beschriebenen Befunden zeigten sich auch hier für beide Gruppen keine signifikanten Unterschiede (Kontrollen: $t(23) = 0,80$, $p = 0,43$; Patienten: $t(15) = -0,65$, $p = 0,53$). Zusammenfassend wurde die Bewertung der gezeigten neutralen Ziel-Gesichter in beiden Gruppen also durch die vorher gezeigten emotionalen Prime-Gesichter nicht beeinflusst unabhängig davon, ob fröhliche oder traurige Gesichter als Prime verwendet wurden. Ein Bias, welcher durch maskiert präsentierte emotionale Gesichter hervorgerufen wird, ließ sich also im aktuellen Experiment, entgegen den Erwartungen, nicht nachweisen: Weder zeigten die depressiven Patienten einen negativen Bias für traurige Gesichter, noch zeigten die gesunden Kontrollprobanden einen positiven Bias für fröhliche Gesichter.

Nach der Untersuchung der Ergebnisse des affektiven Priming-Paradigmas nach Gruppen getrennt folgt nun der Vergleich zwischen Kontrollprobanden und Depressiven. Im Vergleich der Bewertungen der traurigen, fröhlichen und neutralen

Gesichter mittels T-Test für unabhängige Stichproben fand sich für keinen der Prime-Stimuli ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (traurige Gesichter: $t(38)=1,47$, $p=0,15$; fröhliche Gesichter: $t(38)=0,88$, $p=0,38$; neutrale Gesichter: $t(38)=1,06$, $p=0,30$). Zwar zeigt sich bei Betrachtung der Tabelle 1 der Trend, dass die depressiven Patienten im Mittel alle Stimuli negativer als die Kontrollprobanden bewerteten, jedoch wird dieser Trend, wie erläutert, statistisch nicht signifikant. Ebenso ergaben sich im Vergleich der Bias-Scores für fröhliche und traurige Gesichter zwischen den Gruppen jeweils non-signifikante Ergebnisse (Bias traurige Gesichter: $t(38)=1,03$, $p=0,31$; Bias fröhliche Gesichter: $t(38)=-0,20$, $p=0,84$). Des Weiteren wurden die Reaktionszeiten bei der Bewertung der unterschiedlichen Gesichter gemessen, welche ein Maß für die Aufmerksamkeit sein können, die ein Proband dem jeweiligen Stimulus zumisst. Dieser Vergleich mittels T-Test zeigte bei keiner Prime-Bedingung (traurig, fröhlich, neutral) signifikante Unterschiede zwischen den Reaktionszeiten von Depressiven und Kontrollprobanden (traurig: $t(38)=-0,23$, $p=0,82$; fröhlich: $t(38)=-0,07$, $p=0,95$; neutral: $t(38)=-0,72$, $p=0,48$).

Abschließend wurde unter Verwendung der Bias-Scores eine Varianz-Analyse (ANOVA) durchgeführt mit den Bias-Scores für fröhliche und traurige Gesichter als Inner-Subjektfaktoren und Gruppe als Zwischensubjektfaktoren. Hierbei zeigte sich kein Haupteffekt der Bias-Scores ($F(1, 38)=0,002$, $p=0,967$) und der Gruppe ($F(1, 38)=0,36$, $p=0,55$); ebenso wenig zeigte sich eine Interaktion Emotion x Gruppe ($F(1, 38)=1,04$, $p=0,32$).

Folglich ließ sich in der aktuellen Studie die Hypothese nicht halten, dass depressive Patienten einen stärkeren negativen Bias für traurige Gesichter zeigen und gesunde Kontrollprobanden einen positiven Bias für fröhliche Gesichter.

4.3 fMRT Ergebnisse

Allen im Folgenden präsentierten Ergebnissen liegen die durch die ROI-Analyse (Analysestrategie 1) gewonnenen Daten zu Grunde (siehe Tabelle 2). Zunächst wurde mittels T-Test (T-Test bei einer Stichprobe) für beide Gruppen und für jeden Amygdala-Kontrast ausgelöst durch die emotionalen Gesichter (verglichen mit der Kontrollbedingung) untersucht, ob das verwendete Paradigma signifikante Aktivierungen erzeugen konnte (verglichen mit dem Kontrollwert= 0). Bei den

Kontrollprobanden zeigten sich interessanterweise bei fröhlichen versus neutralen Gesichtern beidseits signifikante Aktivierungen (links: $t(25)= 2,08$, $p= 0,048$; rechts: $t(25)= 2,81$, $p= 0,01$), während die Kontraste der traurigen versus neutralen Gesichter im Vergleich zum Kontrollwert keinen signifikanten Unterschied erzeugten (links: $t(25)= 1,63$, $p= 0,12$; rechts: $t(25)= 1,15$, $p= 0,26$). Bei den Patienten fand sich nur in der linken Amygdala bei traurigen versus neutralen Gesichtern eine signifikante Aktivierung ($t(15)= 2,43$, $p= 0,03$); jegliche andere Aktivierungen wurden nur marginal signifikant (traurig vs. neutral rechts: $t(15)= 1,90$, $p= 0,08$; fröhlich vs. neutral links: $t(15)= 2,05$, $p= 0,06$; fröhlich vs. neutral rechts: $t(15)= 1,76$, $p= 0,10$). Es ist hierbei daher zu vermuten, dass die Aktivierungen vor allem der Patienten bei wachsender Stichprobengröße durchaus signifikante Unterschiede verglichen mit dem Kontrollwert annehmen könnten.

Mit Hilfe der ANOVA basierend auf den Kontrasten von fröhlichen versus neutralen Gesichtern und traurigen versus neutralen Gesichter wurde seitengetreunt für beide Amygdalae das Vorliegen eines Haupteffektes der Gruppe oder der Emotion und das Vorliegen einer Interaktion Gruppe x Emotion untersucht. In der linken Amygdala ließen sich dabei keine Haupteffekte Gruppe ($F(1, 40)= 0,52$, $p= 0,48$) oder Emotion ($F(1, 40)= 0,71$, $p= 0,41$) finden; auch die Interaktion Gruppe x Emotion ließ sich nicht signifikant darstellen ($F(1, 40)= 1,98$, $p= 0,17$). Auch in der rechten Amygdala fehlten die Haupteffekte Gruppe ($F(1, 40)=0,34$, $p= 0,56$) und Emotion ($F(1, 40)= 0,41$, $p=0,53$); jedoch zeigte sich rechts eine hypothesenkonforme marginal signifikante Interaktion Emotion x Gruppe ($F(1, 40)= 3,56$, $p= 0,07$).

Da die Statistik der *gemittelten, gesamten* Amygdala bereits eine marginal signifikante Gruppe x Emotion Interaktion aufwies, welches der Ausgangshypothese entspricht, führten wir zur genaueren Subdifferenzierung verschiedener Amygdala-Substrukturen die voxel-weise Analyse der Gruppe x Emotion Interaktion durch, entsprechend Analysestrategie 2. Wie vermutet zeigte sich in der rechten Amygdala eine hochsignifikante Interaktion ($x=30$, $y=6$, $z=-20$, $Z=3.00$, $p=0.001$, $k=41$) (siehe Abbildung 2).

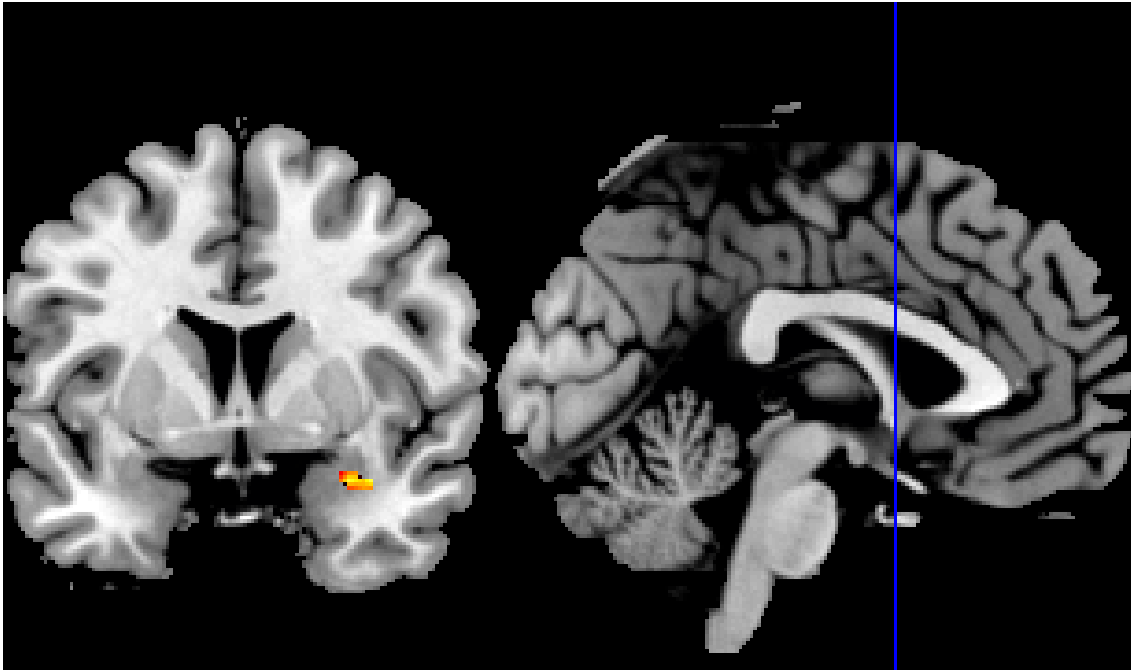


Abb. 2.: Koronare Schicht ($y=6$) durch die Amygdalae zeigt eine signifikante Gruppe x Emotion Interaktion in der rechten Amygdala ($x=30, y=6, z=-20, k=41, p=0.001$).

Daraufhin extrahierten wir diesen Cluster der rechten Amygdala mit den maximalen Aktivierungswerten ($x=30, y=6, z=-20$) hervorgerufen durch die subliminal präsentierte emotionalen Gesichter; bei weiterhin non-signifikanten Haupteffekten der Gruppe ($F(1, 40)=0,02, p=0,88$) und der Emotion ($F(1, 40)=0,004, p=0,85$) zeigte sich hier die angenommene signifikante Interaktion Emotion x Gruppe ($F(1, 40)=9,36, p=0,004$, siehe Abbildung 3).

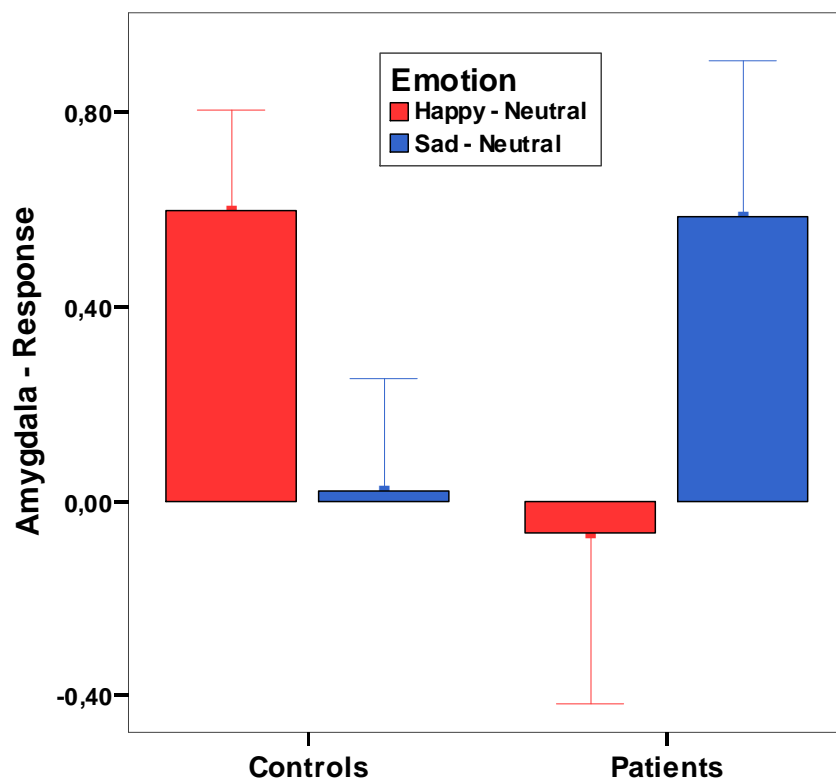


Abb. 3: Amygdala-Aktivierung durch fröhliche vs. neutrale und traurige vs. neutrale Gesichter extrahiert von $x=30, y=4, z=-20$, abhängig von Emotion und Gruppenzuordnung.

	Gruppe			
	Kontrollen		Patienten	
	Mittelwert	Standardabweichung	Mittelwert	Standardabweichung
Max. Aktivierung traurig vs. neutral rechte Amygdala	,0207	1,1781	,5853	1,2783
Max. Aktivierung fröhlich vs. neutral rechte Amygdala	,5976	1,0456	-,0663	1,4071
Kontrast traurig vs. neutral gemittelt linke Amygdala	,37	1,16	,82	1,35
Kontrast traurig vs. neutral gemittelt rechte Amygdala	,16	,72	,51	1,07
Kontrast fröhlich vs. neutral gemittelt linke Amygdala	,45	1,11	,49	,95
Kontrast fröhlich vs. neutral gemittelt rechte Amygdala	,43	,78	,37	,84

Tab. 2: Mittelwerte und Standardabweichungen der Kontraste der Amygdalae erzeugt durch emotionale Gesichter (verglichen mit der neutralen Kontroll-Bedingung).

Um die Subregion der Amygdala bestimmen zu können, in der diese unterschiedliche Verarbeitung der emotionalen Gesichter stattfand, wurde die SPM Anatomy Toolbox Version 1.5 (Institut für Neurowissenschaften und Medizin, Forschungszentrum Jülich, Germany; Eickhoff et al., 2005) verwendet. Die festgestellte Interaktion Emotion x Gruppe war hierbei in der laterobasalen Amygdala lokalisiert.

Mittels t-Tests wurden nun zur weiteren Untersuchung dieser Interaktion innerhalb der Gruppen die Aktivierungen durch die beiden Emotionsqualitäten (fröhlich, traurig) miteinander verglichen. Bei den Patienten zeigte der Vergleich der Kontraste traurig vs. neutral mit fröhlich vs. neutral auf beiden Seiten keine signifikanten Unterschiede (links: $t(15) = 1,35$, $p = 0,20$; rechts: $t(15) = 0,80$, $p = 0,44$). Bei Verwendung der Maximalwerte aus den oben beschrieben lateralen und basalen Nuclei der rechten Amygdala wurde dieser Vergleich jedoch signifikant ($t(15) = 2,15$; $p = 0,048$); die Amygdalae der depressiven Probanden reagierten wesentlich stärker auf traurige Gesichter mit einer mittleren Aktivierung von 0,59 als auf fröhliche Gesichter (Mittelwert: -0,07).

Bei den Kontrollprobanden ergab dieser Vergleich für die linke Amygdala non-signifikante Unterschiede ($t(25) = -0,48$, $p = 0,64$), für die rechte Amygdala dagegen

bereits marginal signifikante Unterschiede ($t(25) = -2,03$, $p = 0,053$). Der Vergleich der Maximalwerte der Aktivierungen lieferte analog zu der Patientengruppe signifikante Unterschiede ($t(25) = -2,27$, $p = 0,03$), allerdings aktivierten die Amygdalae der Kontrollen konträr zu den Amygdalae der Patienten stärker bei fröhlichen Gesichtern (Mittelwert: 0,60) als bei traurigen Gesichter (Mittelwert: 0,02).

Der Vergleich der Amygdala-Aktivierungen zwischen den beiden Gruppen zeigte dagegen keine signifikanten Unterschiede; ein Ergebnis, welches auch beim Vergleich der maximalen Aktivierungswerte aus den lateralen und basalen Nuclei der rechten Amygdala konstant blieb (Ergebnisse der t-Tests siehe Tabelle 3).

	T	df	Sig. (2-seitig)
Max. Aktivierung traurig vs. neutral	-1,461	40	,152
Max. Aktivierung fröhlich vs. neutral	1,750	40	,088
Kontrast traurig vs. neutral links	-1,140	40	,261
Kontrast traurig vs. neutral rechts	-1,251	40	,218
Kontrast fröhlich vs. neutral links	-,100	40	,921
Kontrast fröhlich vs. neutral rechts	,233	40	,817

Tab. 3: t-Test für unabhängige Stichproben. Vergleich der Amygdala-Aktivierungen durch maskierte emotionale Gesichter zwischen den depressiven Patienten und der Kontroll-Gruppe.

Abschließend kontrollierten wir die in der ANOVA erhaltene Interaktion Emotion x Gruppe, welche sich in der rechten laterobasalen Amygdala fand, auf einen möglichen Einfluss durch das Geschlecht der Probanden und die Leistung in der Detektions-Aufgabe. Diese beiden Variablen wurden entweder als Faktor (Geschlecht) oder als Kovariable (Leistung in der Detektions-Aufgabe) in die Varianz-Analyse von Gruppe x Emotion eingeschlossen. Im Bereich der maximalen Aktivierungswerte der Amygdala blieb die Interaktion Emotion x Gruppe weiterhin statistisch signifikant bestehen ($F(1, 30) = 7,52, p = 0,01$); es zeigt sich also hierbei kein Einfluss durch das Geschlecht der Probanden und ihre Leistung in der Detektionsaufgabe. Die Interaktion Emotion x Gruppe der Aktivierungswerte der gesamten rechten und linken Amygdalae blieb unter Berücksichtigung der genannten Kovariablen weiterhin non-signifikant (rechts: $F(1, 30) = 1,80, p = 0,19$; links: $F(1, 30) = 1,63, p = 0,21$).

4.4 Korrelationsanalyse

Im Folgenden werden statistische Zusammenhänge der Amygdala-Kontraste aus dem fMRT-Experiment mit behaviouralen Daten des affective priming Experiments, den eingesetzten Selbst- und Fremdbeurteilungsinstrumenten, soziodemographischen Variablen und Erkrankungsmerkmalen der depressiven Patienten verglichen. Den Korrelationsergebnissen von Amygdala-Responsivität und klinischen bzw. behaviouralen Daten liegen dabei die gemittelten Werte aus der ROI-Analyse (Analysestrategie 1) zu Grunde.

4.4.1 Korrelationen der Amygdala-Kontraste aus dem fMRT-Experiment und der behaviouralen Daten des affective priming Experiments mit soziodemographischen Charakteristika

Um den Einfluss soziodemographischer Variablen auf die Ergebnisse des affective priming Paradigmas und des fMRT-Experiments zu untersuchen, führten wir eine Korrelationsanalyse dieser Daten mit den soziodemographischen Charakteristika Alter, Ausbildungsjahre und verbaler Intelligenzquotient ermittelt durch den MWT-B durch. Hierbei zeigte sich für keines der angeführten soziodemographischen Charakteristika eine signifikante Korrelation zu den Ergebnissen der durchgeführten Experimente. Hieraus lässt sich ableiten, dass die im folgenden festgestellten Zusammenhänge zwischen den Ergebnissen des fMRT-Experiments, des affective priming Experiments und den krankheitsspezifischen Befunden unabhängig von den Gruppenunterschieden im Bezug auf soziodemographische Charakteristika sind.

4.4.2 Korrelationen der Amygdala-Kontraste aus dem fMRT-Experiment mit den behaviouralen Daten des affective priming Experiments

Das Ziel dieser Analyse ist, einen Zusammenhang zwischen der Reaktivität der Amygdala auf die emotionalen Gesichter und dem Bias bei der Bewertung dieser Gesichter herzustellen. Hierbei erwarten wir, analog zu den Ergebnissen von Dannlowski et al. (2007a), dass eine Assoziation zwischen der Amygdala-Aktivität hervorgerufen durch maskierte negative Gesichter und dem negativen Bewertungs-Bias verursacht durch korrespondierende Gesichtsausdrücke besteht; bei maskierten fröhlichen Gesichtern wurde keine Beziehung zu den Bias-Scores vermutet.

Hierzu wurden die Kontraste der Amygdalae, inklusive der maximalen Aktivierungswerte, hervorgerufen durch die maskierten fröhlichen und traurigen Gesichter mit den Bias-Scores dieser Gesichter, inklusive der neutralen Gesichter, verglichen.

Bei den depressiven Patienten ließ sich hierbei für keinen der verwendeten Werte ein statistischer Zusammenhang finden. Auch bei den Kontrollprobanden war keine Korrelation zwischen den Amygdala-Aktivierungen und den Bias-Scores für fröhliche vs. neutrale und traurige vs. neutrale Gesichter zu finden. Entgegen den Erwartungen ließ sich folglich keinerlei Beziehung zwischen den Reaktionen der Amygdala auf die

maskiert präsentierten emotionalen Gesichter und einer Verschiebung der Bewertung genau dieser Gesichter nachweisen.

4.4.3 Korrelationen der Amygdala-Kontraste aus dem fMRT-Experiment und der behaviouralen Daten des affective priming Experiments mit den eingesetzten Selbstbeurteilungsinstrumenten

4.4.3.1 Beck Depressionsinventar (BDI)

Bei den depressiven Patienten fand sich eine negative Korrelation zwischen den maximalen Aktivierungswerten der Amygdala auf traurige Gesichter (vs. neutrale) und dem Gesamtscore im BDI ($r(10) = -0,64$, $p = 0,046$). Infolgedessen geht eine starke Reaktivität der Amygdala auf traurige Gesichter mit einer niedrigen Depressivität einher; was entgegen der von uns aufgestellten Hypothese steht, dass depressive Patienten mit steigender Schwere der Krankheit gesteigerte Kontraste der Amygdalae auf negative Gesichter zeigen. Im Gegensatz dazu zeigte sich eine hochsignifikante negative Korrelation zwischen dem BDI-Gesamtscore und dem Kontrast der linken Amygdala auf fröhliche (vs. neutrale) Gesichter ($r(10) = -0,78$, $p < 0,01$); somit sind Patienten mit einem geringen Ansprechen der Amygdala auf fröhliche Gesichter insgesamt depressiver.

Bei den Kontrollprobanden ließ sich keiner der oben genannten statistischen Zusammenhänge darstellen.

Der Vergleich der behaviouralen Daten, d.h. der Bias-Scores bei der Bewertung der Prime-Gesichter (traurig, fröhlich, neutral), mit den Ergebnissen des BDI ließ für beide Gruppen keinen signifikanten Zusammenhang erkennen.

4.4.3.2 Snaith-Hamilton-Pleasure-Scale (SHAPS-D)

Die Untersuchung der Korrelation der Snaith-Hamilton-Pleasure-Scale als Instrument zur Bestimmung der Anhedonie, des Verlustes Freude zu empfinden, mit den Ergebnissen des fMRT-Experimentes erbrachte für keine der beiden Gruppen eine signifikante Beziehung. Des Weiteren zeigte der Vergleich des Gesamtscores des SHAPS-D mit Ergebnissen des affective priming Experiments bei den Kontrollen

keinen Zusammenhang. Auch bei den Patienten ließ sich kein Zusammenhang zwischen den Bias-Scores und der Ausprägung an Anhedonie darstellen.

4.4.3.3 State-Trait-Angst-Inventar (STAI)

Wir verwendeten in unserer Untersuchung nur denjenigen Teil des STAI, der die konstitutionelle Angst, nicht jedoch die Angst als aktuellen Zustand untersucht. Der Vergleich mit den Aktivierungen der Amygdalae durch die emotionalen maskierten Gesichter erbrachte für die Patientengruppe einen negativen Zusammenhang zwischen dem Amygdala-Kontrast links bei fröhlichen Gesichtern und dem STAI-Score ($r(10) = -0,73$, $p = 0,02$). Dem lässt sich entnehmen, dass die Amygdalae von Patienten, die über ein hohes Maß an Ängstlichkeit verfügen, gering auf fröhliche Gesichter reagieren. Bei den Kontrollprobanden ließ sich ein solcher Zusammenhang nicht nachweisen. Auch gab es bei beiden Gruppen keine Beziehung zwischen den Bewertungen und Bias-Scores des affective priming Experiments und dem Score des STAI.

4.4.4 Korrelationen der Amygdala-Kontraste aus dem fMRT-Experiment und der behaviouralen Daten des affective priming Experiments mit den eingesetzten Fremdbeurteilungsinstrumenten

4.4.4.1 Global Assessment of Functioning Scale (GAF)

Der Global Assessment of Functioning Scale (GAF) erfasst das allgemeine Funktionsniveau eines Patienten unter Berücksichtigung seines psychologischen, sozialen und beruflichen Zustandes. Der Vergleich des GAF mit den Amygdala-Aktivierungen durch die emotionalen Gesichter zeigte weder bei den Patienten noch bei den Kontrollprobanden signifikante Zusammenhänge auf. Allerdings ergab sich bei den Patienten eine signifikant positive Korrelation zwischen dem Bias-Score bei fröhlichen (versus neutralen) Gesichtern und dem GAF ($r(14) = 0,57$, $p = 0,04$); somit hatten Patienten, deren Bewertung der neutralen Zielgesichter auf Grund des Einflusses der fröhlichen Prime-Gesichter positiv beeinflusst wurde, eine insgesamt hohe Leistungsfähigkeit. Bei den Kontrollprobanden dagegen ließ sich dieser Zusammenhang nicht nachweisen; es bestand auch keine weitere Beziehung zwischen dem Ergebnis des GAF und den Bias-Scores aus dem affective priming Paradigma.

4.4.4.2 *Montgomery Asberg Depression Rating Scale (MADRS)*

Der Vergleich des Montgomery Asberg Depression Rating Scale als Instrument zur quantitativen Einschätzung der Depressivität mit den Kontrasten der Amygdalae zeigte für die Kontrollprobanden eine signifikante negative Korrelation der Aktivierung der linken Amygdala bei fröhlichen (vs. neutralen) Gesichtern mit dem Gesamt-Score des MADRS ($r(20) = -0,56$, $p = 0,01$). Eine schwache Reaktion der Amygdala, welche durch die Betrachtung fröhlicher Gesichtsausdrücke erzeugt wird, geht also einher mit einem hohen Maß an Depressivität. Dieser sowie andere Zusammenhänge der fMRT-Kontrastwerte mit dem MADRS ließen sich für die Patientengruppe nicht herausarbeiten. Auch zeigte sich bei beiden Gruppen keine Beziehung zwischen den Bias-Scores aus dem affective priming Paradigma mit dem MADRS.

4.4.3.3 *Hamilton Anxiety Scale (HAMA)*

Die Korrelationsanalyse der Aktivierungen der Amygdala durch emotionale Gesichter mit dem Hamilton Anxiety Scale (HAMA) als Fremdbeurteilungsinstrument zur Bewertung von Angstzuständen zeigte eine signifikante negative Beziehung zwischen der maximalen Amygdala-Reaktivität auf traurige Gesichter und dem Gesamtwert des HAMA auf ($r(15) = -0,57$, $p = 0,03$). So zeigen Patienten mit einem aktuell niedrigen Maß an Angst starke Reaktionen der Amygdala auf traurige Gesichter. Auch der Kontrast der rechten Amygdala hervorgerufen durch fröhliche versus neutrale Gesichter korrelierte negativ mit dem Hamilton Anxiety Scale ($r(15) = -0,56$, $p = 0,03$). Gemäß unserer Erwartungen sind also Patienten, deren Amygdalae nur gering auf fröhliche Gesichter ansprechen, aktuell vermehrt ängstlich. Bei den Kontrollprobanden dagegen ließ sich keiner der genannten Zusammenhänge nachweisen, jedoch wiesen diese beim Vergleich der Bewertungen und der Bias-Scores aus dem affective priming Paradigma eine signifikante negative Korrelation zwischen dem Bias-Score gegenüber fröhlichen (versus neutralen) Gesichtern und dem Gesamtwert des HAMA auf ($r(18) = -0,53$, $p = 0,03$). Eine negative Bewertung maskierter fröhlicher Gesichter geht also bei den Kontrollprobanden mit einer erhöhten Ausprägung an aktuell gefühlter Angst einher. Die Patienten zeigte keine Assoziation der Ergebnisse des affective priming Paradigmas mit dem Hamilton Anxiety Scale.

4.4.3.4 Hamilton Depression Scale (HAMD)

Während sich in der Korrelationsanalyse der Kontrastwerte der Amygdala hervorgerufen durch emotionale Gesichter mit dem Hamilton Depression Scale (HAMD) als Fremdbeurteilungs-Skala zur quantifizierten Beurteilung von Depressivität bei den gesunden Kontrollprobanden keine signifikanten Zusammenhänge darstellten, zeigte sich bei den depressiven Patienten folgender Zusammenhang: Der Wert der maximalen Amygdala-Aktivität bei traurigen Gesichtern korrelierte negativ mit der Höhe des HAMD ($r(16) = -0,56$, $p = 0,02$); hieraus lässt sich ableiten, dass Patienten, deren Amygdalae stark auf negative (traurige) Gesichtsausdrücke reagieren, ein geringes Maß an Depressivität aufweisen. Ein weiterer negativer Zusammenhang bestand zwischen dem Score des HAMD und dem Kontrast der rechten Amygdala bei fröhlichen Gesichtern ($r(16) = -0,51$, $p = 0,04$). Dies entspricht unserer Erwartung, dass die Amygdalae von Patienten hoher Depressivität nur gering auf positive Gesichtsausdrücke ansprechen.

Der Vergleich der Bias-Scores des affective priming Experiments erbrachte dagegen keine signifikanten Zusammenhänge mit dem Hamilton Depression Scale (HAMD).

4.4.3.5 Young Mania Rating Scale (YMRS)

Ein Vergleich zwischen dem Young Mania Rating Scale (YMRS) als Instrument zur Messung einer Manie und den Amygdala-Kontrasten des fMRT-Experimentes erbrachte keine signifikanten Korrelation und auch der Vergleich der Bewertungen und der Bias-Scores des affective priming Paradigmas mit dem YMRS zeigte keinen signifikanten Zusammenhang. Da für die vorliegende Untersuchung nur monopolar depressiv Erkrankte ausgewählt wurden und daher der YMRS nur zur Kontrolle einer möglicherweise vorliegenden Komorbidität angewendet worden war, wurde von uns hierbei auch kein signifikanter Zusammenhang erwartet.

4.4.5 Korrelationen der Amygdala-Kontraste aus dem fMRT-Experiment und der behaviouralen Daten des affective priming Experiments mit krankheitsspezifischen Daten der depressiven Patienten

Im Rahmen der durchgeführten Interviews mit den Patienten wurden auch einige krankheitsspezifische Daten ermittelt, die im Folgenden auf eine mögliche Korrelation

mit den Befunden des affective priming Paradigmas und den Amygdala-Kontrasten aus dem fMRT-Experiment untersucht werden. Erfasst wurden die Zeit seit dem Beginn der ersten depressiven bzw. der psychischen Beschwerden sowie die Zeit seit Beginn der stationären psychiatrischen Behandlung und deren Gesamtdauer. Des Weiteren wurde die Anzahl der depressiven Episoden erfragt. Um die Rolle der antidepressiven Medikation zu bestimmen, wurden alle verabreichten Medikamente gemäß der Vorschläge von Sackheim (2001) nach Dauer der Behandlung und Dosis in Medikationslevel von 1-4 eingeteilt. Hierbei wurden Patienten ohne antidepressive Medikation unter dem Medikationslevel 0 geführt. Zum Vergleich mit den Daten des affective priming Paradigmas und den Daten des fMRT-Experiments wurden Spearman Rang Korrelationen berechnet.

	Max. Aktivierung traurig vs. Neutral	Max. Aktivierung Fröhlich vs. Neutral	Li. Amygdala Traurig vs. Neutral	Re. Amygdala traurig vs. Neutral	Li. Amygdala Fröhlich vs. Neutral	Re. Amygdala Fröhlich vs. Neutral
erstmalig depressive Symptome vor... Monaten (UNIPOLAR)	-0,241	-0,157	-0,143	0,057	-0,452	0,056
erstmalig psychische Beschwerden vor ... Monaten (UNIPOLAR)	-0,037	0,079	-0,248	0,083	-,518(*)	0,144
gesamter (teil-)stationärer Aufenthalt in Wochen (UNIPOLAR)	-0,071	0,080	-,512(*)	-0,136	-0,482	0,017
erstmaliger Aufenthalt in (teil-)stationärer psychiatr. Behandlung vor... Monaten (UNIPOLAR)	-0,187	-0,058	-0,443	-0,083	-0,407	0,125
erstmaliger psychiatr. Behandlung vor... Monaten (UNIPOLAR)	0,038	0,111	-0,232	0,180	-0,363	0,307
Anzahl der depressiven Episoden insgesamt (UNIPOLAR)	-0,156	-0,052	-0,251	0,026	-,511(*)	0,025

*. Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,05 (2-seitig) signifikant.

Tab. 4: Korrelation der Kontrastwerte in der Amygdala, hervorgerufen durch emotionale Gesichter (vs. neutrale), mit krankheitsspezifischen Daten über Dauer und Verlauf der Depression.

Es zeigte sich eine signifikante negative Korrelation des Kontrastes der linken Amygdala bei fröhlichen versus neutralen Prime Gesichtern sowohl mit der Zeitspanne seit Beginn der psychischen Beschwerden ($r(16) = -0,52, p = 0,04$) als auch mit der

Anzahl der Krankheitsepisoden ($r(16) = -0,51, p = 0,04$). Eine starke Reaktion der Amygdala auf fröhliche Gesichter geht also einher mit einer kürzeren Krankheitsdauer und weniger Krankheitsepisoden und könnte somit einen protektiven Faktor bei der Depression darstellen. Des Weiteren korrelierte die Gesamtzeit in stationärer Behandlung negativ mit der Aktivierung der linken Amygdala durch traurige (versus neutrale) Gesichter ($r(16) = -0,51, p = 0,04$); somit weisen Patienten mit einer starken Reaktion der Amygdala auf traurige Gesichter eine kurze stationäre Behandlungszeit auf. An dieser Stelle hatten wir eher einen positiven korrelativen Zusammenhang erwartet. Beim Vergleich der Daten aus dem affective priming Paradigma mit den krankheitsspezifischen Daten stellte sich keinerlei signifikante Korrelation dar. Die Spearman Rang Korrelation der Medikationslevel nach Sackheim ergab keine signifikante Beziehung zu den Ergebnissen des fMRT-Experimentes und des affective priming Paradigmas.

5. Diskussion

Die Hauptfragestellung der vorliegenden Untersuchung bezieht sich auf den Nachweis einer stimmungskongruenten negativen emotionalen Voreingenommenheit (Bias) bei depressiven Patienten, wie sie durch verschiedene kognitive Theorien der Depression vorhergesagt wird (Bower, 1981; Beck, 1967). Die Depression soll dabei die emotionalen Reaktionen der Patienten auf negative emotionale Stimuli potenzieren, während sich zusätzlich das Ansprechen auf positive Reize verringern soll. Während viele Studien diesen Bias vor allem in späten und kontrollierten Stadien der Informations- oder Stimulusverarbeitung nachweisen, lassen sich aktuell nur wenige Studienergebnisse über den Nachweis eines Bias bereits in automatischen oder unbewussten Stadien der Informationsverarbeitung finden (z.B. Dannlowski, 2006a, b). Um ein Urteil zu ermöglichen, ob dieser Bias erkrankungsspezifisch für die Depression ist, wurden die Daten von 16 akut depressiven Patienten in stationärer psychiatrischer Behandlung mit denen von 26 gesunden Kontrollprobanden verglichen. Mit Hilfe funktioneller Magnetresonanztomographie (fMRT) wurden Unterschiede zwischen diesen depressiven Patienten und gesunden Kontrollprobanden im Bezug auf ihre automatische zerebrale Reaktivität auf emotionale Gesichter untersucht. Da die Amygdala eine zentrale Rolle bei der Verarbeitung emotionaler Informationen im

limbischen System spielt (Davis & Whalen, 2001) und eine Hyperaktivität wichtig in der Entstehung der Depression durch eine negative Beeinflussung der Informationsverarbeitung zu sein scheint (Phillips et al., 2003b, Whalen et al. 2002), wurde diese in der vorliegenden Studie als Region of interest (ROI) ausgewählt. In diesem fMRT-Experiment wurden emotionale Gesichtsausdrücke für einen sehr kurzen Zeitraum (33 ms) gezeigt und durch anschließend präsentierte neutrale Gesichter maskiert, um eine bewusste Wahrnehmung der emotionalen Stimuli zu verhindern. Zur Überwachung einer möglichen bewussten Wahrnehmung der emotionalen Gesichter wurde im Anschluss eine Detektions-Aufgabe durchgeführt. Um eine Beeinflussung der Bewertung der gezeigten neutralen Gesichter durch die emotionalen Gesichter, d.h. einen Bias bei der Bewertung, nachzuweisen, bewerteten die Probanden jeden der gezeigten Gesichtsausdrücke während der fMRT-Sitzung mit Hilfe fiberoptischer Antwort-Pads. Im Anschluss an diese Experimente wurden in einem Interview mit Hilfe verschiedener Fremd- und Selbstbeurteilungsinstrumente krankheitsrelevante Daten wie Depressivität, Ängstlichkeit, Manie, Dauer der Erkrankung etc. erfasst, um deren Einfluss auf die gemessenen Veränderungen der Verarbeitung von Emotionen beurteilen zu können.

Die in der Studie untersuchten 16 Patienten litten an einer unipolaren Depression, waren im Durchschnitt 39 Jahre alt und vor 6 Jahren erkrankt. Alle Patienten befanden sich zum Zeitpunkt der Untersuchung in stationärer psychiatrischer Behandlung und waren dementsprechend schwer erkrankt; des Weiteren standen alle Patienten unter antidepressiver psychopharmakologischer Medikation. Auf die Einschränkungen der Interpretation der Ergebnisse durch die Schwere der Erkrankung der Patienten und durch die Medikation werde ich im Abschnitt „Einschränkungen“ ausführlich eingehen. Bei der Auswahl der gesunden Kontrollprobanden wurde Wert auf eine große Übereinstimmung der soziodemographischen und biographischen Parameter mit den Patienten gelegt. So gab es keinen signifikanten Unterschied der Gruppen bei Alter, familiärem Hintergrund, Geschlechterverteilung innerhalb der Gruppen, Schul- und Ausbildung und verbaler Intelligenz. Somit unterschieden sich die Gruppen nur im Bezug auf krankheitsspezifische Merkmale der Depressivität, der Ängstlichkeit als Charaktereigenschaft und als aktuellem Zustand sowie im Bezug auf Manie, wobei

hierbei die höheren Werte der Depressiven in der Young Mania Rating Scale noch im Normalbereich lagen.

Die vorliegenden Daten neurologischer Bildgebung zeigen unterschiedliche Reaktionsmuster der Amygdala auf subliminal präsentierte emotionale Stimuli bei depressiven Patienten und gesunden Probanden. Unsere Ergebnisse decken sich mit der Theorie einer automatischen stimmungskongruenten kognitiven Voreingenommenheit (Bias) bei depressiven Patienten als auch bei gesunden Kontrollen.

Anhand der Daten der voxel-weisen Analyse lässt sich darstellen, dass die Betrachtung emotionaler Stimuli bei den Probanden erfolgreich zu einer spezifischen Aktivierung der Amygdala führte, auch wenn die Patienten diese Stimuli nicht bewusst wahrgenommen hatten, was eine essentielle Voraussetzung die weiteren Untersuchungen darstellte. Dies deckt sich mit den Befunden von Whalen et al. (1998), die ebenfalls eine Aktivierung der Amygdala durch subliminale faziale Stimuli ohne bewusste Wahrnehmung nachweisen konnten.

Der Vergleich der Kontrastwerte emotionaler Gesichter gegen neutrale Gesichter innerhalb der Gruppen zeigte bereits ein unterschiedliches Aktivierungsmuster, da sich bei den Patienten nur für traurige versus neutrale Gesichter und bei den Kontrollprobanden nur für fröhliche versus neutrale Gesichter signifikante Aktivierungen ergaben. Wie zuvor erwartet stieg bei den Patienten die Aktivität der Amygdala bei der Betrachtung negativer maskierter emotionaler Stimuli und sank bei positiven emotionalen Stimuli. Diese Beobachtung stimmt überein mit vorhergehenden Neurobildgebungsstudien, in denen die Patienten ebenfalls stärkere Antworten der Amygdala auf negative Stimuli zeigten (Siegle et al., 2002; Sheline et al., 2001; Abler et al., 2007; Surguladze et al., 2005). Demzufolge scheint die Depression charakterisiert durch eine Dysregulation der automatischen neurobiologischen Reaktivität der Amygdala mit einer negativen Potenzierung und einer positiven Abschwächung. Gesunde Kontrollprobanden zeigten eine stärkere Antwort der Amygdala auf fröhliche Gesichtsausdrücke als auf traurige. Diese Asymmetrie der Aktivierungen zwischen depressiven Patienten und gesunden Kontrollprobanden deckt sich mit fMRT-Daten von Killgore und Yurgelun-Todd (2004) und mit vorhergehenden Untersuchungen aus unserem Institut (Dannowski, 2007b). In einem breiteren methodologischen Kontext gesehen, stimmen die vorliegenden Daten überein mit verschiedenen

pathophysiologischen Studien, welche einen positiven oder protektiven Verarbeitungs-Bias bei gesunden Probanden zeigten (Rottenberg et al. 2005; Deldin et al., 2001).

Im Vergleich der Aktivierungen der Patienten und der Kontrollprobanden miteinander mit Hilfe einer Varianzanalyse (ANOVA) konnten wir die von uns erwartete Interaktion von Emotion x Gruppe nachweisen. Diese Interaktion ist hierbei dadurch charakterisiert, dass, wie oben beschrieben, die Amygdalae der Patienten stärker auf traurige Gesichter als auf fröhliche reagieren und sich dieser Zusammenhang bei den Patienten konträr darstellt. Allerdings zeigte sich für den Vergleich der Amygdala-Reaktivität auf traurige Gesichter zwischen den Patienten und den Kontrollprobanden ein nonsignifikanter Gruppenunterschied ($t(40) = -1,46$, $p = 0,15$); für die Reaktivität auf fröhliche Gesichter wurde dieser Gruppenunterschied nur marginal signifikant ($t(40) = 1,75$, $p = 0,09$).

Dieser nicht signifikante beziehungsweise marginal signifikante Gruppenunterschied lässt sich aber möglicherweise auf die Stichprobengröße zurückführen, da eine aktuelle Studie unseres Institutes (Suslow et al., 2010) bei Verwendung desselben Paradigmas und einer Stichprobengröße von nun 30 Patienten und 26 gesunden Kontrollprobanden signifikante Gruppenunterschiede der Amygdala-Aktivierungen durch fröhliche und durch traurige Gesichter nachweisen konnte.

Wie beschrieben fand sich in der aktuellen Studie eine dysfunktionale Reaktivität der Amygdala auf emotionale Stimuli bei der Depression in einem automatischen Stadium der Informationsverarbeitung. Dies erweitert die Ergebnisse behaviouraler Studien, welche besagen, dass die Depression durch einen Verarbeitungs-Bias in späten und kontrollierten Stadien der Informationsverarbeitung charakterisiert ist (Mathews & MacLeod, 2005; Williams et al., 1997).

Übereinstimmend mit vorhergehenden Studien über die Reaktivität der Amygdala verursachten die maskierten emotionalen Gesichter erfolgreich robuste Antworten der Amygdala. Wie auch andere Studien zeigen, wurden die Unterschiede in der Aktivität der Amygdala vor allem in der rechten Amygdala gefunden, welche von besonderer Wichtigkeit für die Verarbeitung unbewusster Stimuli zu sein scheint (Costafreda et al., 2008).

In unserer Studie war die Interaktion Emotion x Gruppe der Amygdala-Kontraste bei emotionalen Gesichtern in den basolateralen Nuclei der Amygdala lokalisiert.

Ergebnisse vorangegangener Studien (Etkin et al., 2004) zeigen eine positive

Assoziation der Reaktivität auf maskierte ängstliche Gesichter mit Ängstlichkeit als Charaktereigenschaft. Dieser basolaterale Komplex der Amygdala könnte einen integralen Bestandteil eines Netzwerkes zwischen Amygdala und Kortex darstellen, der für die unbewusste emotionale Vigilanz verantwortlich ist. Eine Rekrutierung visueller und präfrontaler Areale durch die basolaterale Amygdala könnte die Verarbeitung negativer Stimuli verstärken und gleichzeitig die Verarbeitung positiver oder fröhlicher Stimuli abschwächen. Des Weiteren ist bekannt, dass die basolaterale Amygdala die Bildung neuer Erinnerungen mit Hilfe ihrer Projektionen zu vielen anderen Gehirn-Regionen reguliert, die an der Verarbeitung neuer Informationen beteiligt sind (McGaugh, 2004; Chavez et al., 2009). Daher könnte die veränderte Reaktivität der basolateralen Amygdala auf emotionale Stimuli zu einer bevorzugten Kodierung stimmungskongruenter Stimuli beitragen.

Aus den Ergebnissen der Detektions-Aufgabe und der Befragung der Probanden über deren Wahrnehmung nach dem Experiment lässt sich entnehmen, dass die erfassten neurobiologischen Reaktionen ohne bewusste Wahrnehmung der emotionalen Stimuli stattfanden. Für keines der emotionalen Gesichter (fröhlich, traurig, neutral) lag die Trefferquote beim Versuch der Probanden, die für 33ms gezeigten Stimuli zu identifizieren, über der Ratewahrscheinlichkeit und auch zwischen den Gruppen gab es keine Unterschiede in der Detektionsleistung. Durch die Detektions-Aufgabe ist somit die Voraussetzung dieser Untersuchung erfüllt, dass die verwendeten Stimuli zerebral vor der bewussten Wahrnehmung und somit in einem automatischen oder unbewussten Stadium der Informationsverarbeitung bearbeitet wurden.

Im Gegensatz zu vorhergehenden Untersuchungen, welche ebenfalls das affective priming Paradigma verwendeten (Murphy & Zajonc 1993, Murphy et al., 1995), war keine Verschiebung der Bewertung durch maskierte emotionale prime-Gesichter (verglichen mit der neutralen Kontrollbedingung) wahrnehmbar. Innerhalb der Gruppen zeigten sich weder für die Patienten noch für die Kontrollprobanden Unterschiede zwischen den Bewertungen der emotionalen Gesichter verglichen mit der Kontrollbedingung neutrale Gesichter; auch der gruppeninterne Vergleich der Bias-Scores für positive und negative Gesichter erbrachte keine Unterschiede. Im Gruppenvergleich blieben ebenfalls signifikante Unterschiede für die Bewertungen der emotionalen und neutralen Gesichter und die Bias-Scores aus, wobei auch eine

Varianzanalyse (ANOVA) keine signifikanten Interaktionen nachweisen konnte. Die Tatsache, dass in dieser Studie keine signifikanten Bias-Scores bei den Patienten und bei den Kontrollprobanden gefunden werden konnten, stellt eine Einschränkung für den Vergleich dieser Daten zu den Befunden des fMRT-Experimentes dar. Im Bezug auf einen fehlenden Bias bei den Patienten stimmen die aktuellen Befunde allerdings überein mit einer vorangehenden Studie (Koschack et al., 2003) und Daten aus unserem Institut (Dannowski et al., 2006a). Dort war bei den Patienten ebenfalls kein Priming Effekt für die emotionalen Gesichter verglichen mit den neutralen Gesichtern nachzuweisen. Allerdings stellt der Nachweis eines positiven Bias erzeugt durch fröhliche Gesichter bei gesunden Probanden einen wiederholt gezeigten Befund in der Literatur über affektives Priming dar (z.B. Dannowski et al., 2006a; Rotteveel et al., 2001; Suslow et al., 2003; Wong & Root, 2003). Weder ließ sich in unserer Studie bei den von uns untersuchten gesunden Probanden dieser positive Bias bei positiven Gesichtern nachweisen, noch zeigte sich im Vergleich mit den Patienten ein Unterschied der Bias-Scores für positive Gesichter. Dannowski et al. (2007a) hatten in dieser Beziehung einen Verlust dieses positiven Bias bei Patienten verglichen mit den Kontrollprobanden nachweisen können, da die Patienten in dieser Studie einen signifikant niedrigeren Bias-Score für positive Gesichter im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe hatten.

Die fehlende Erzeugung eines Bias-Effektes könnte, zumindest teilweise, dadurch erklärbar sein, dass wir traurige statt wütende Gesichtsausdrücke bei der negativen Prime-Bedingung verwendeten. Als weitere Möglichkeit lässt sich anführen, dass die Durchführung des affective priming Experimentes während der Untersuchung im MRT durch mehrere ablenkende Faktoren wie erhöhten Lärmpegel und ungewohnte, liegende Körperposition für die Probanden erschwert gewesen sein könnte.

Die Ergebnisse des fMRT-Experimentes und affective priming Paradigmas lassen den Schluss zu, dass neurobiologische Untersuchungstechniken mit Hilfe der fMRT eine sensitivere Methode zur Erfassung einer automatischen emotionalen Informationsverarbeitung darstellen könnten als die rein behaviouralen Maße. Zukünftige Studien zur Verarbeitung von Emotionen bei Depressiven sollten verschiedene Methoden der Reaktivitäts-Erfassung verwenden um direkt die Beziehung

zwischen verschiedenen, automatischen und kontrollierten, Stadien der Informationsverarbeitung beurteilen zu können.

Die Korrelationsanalyse der Bias-Scores des affective priming Paradigmas für fröhliche versus neutrale Gesichter und für traurige versus neutrale Gesichter mit den Aktivierungen der Amygdala durch die korrespondierenden fazialen Emotionen ergab keinerlei signifikanten Zusammenhänge. Die von uns aufgestellte Hypothese, dass das Ansprechen der Amygdala auf maskierte negative Gesichtsausdrücke einen negativen Bewertungs-Bias hervorgerufen durch korrespondierende Gesichtsausdrücke in der affective priming Aufgabe voraussagen kann, lässt sich somit nicht halten. Dieser Zusammenhang war zuvor mehrmals in Studien aus unserem Institut sowohl bei gesunden Probanden (Dannowski et al., 2007b) als auch bei Patienten (Dannowski et al., 2007a) nachgewiesen worden. Diese Studien zeigten zusätzlich, dass bei der Präsentation fröhlicher Gesichter keine Beziehung zwischen der Aktivierung der Amygdala und den korrespondierenden Bias-Scores besteht. Dieser Zusammenhang zeigte sich in der aktuellen Studie ebenfalls nicht. Mögliche Ursachen könnten das in den Vorgängerstudien eingesetzte, statistisch robustere Block-Design sein oder auch die geringere Stichprobengröße in der aktuellen Untersuchung.

Bezüglich der Krankheitsgeschichte der depressiven Patienten erfassten wir folgende Variablen: Dauer der Krankheit und der psychischen Beschwerden, Anzahl an Krankheitsepisoden, Dauer der psychiatrischen stationären Behandlung, Dauer seit Beginn der ersten stationären und ambulanten psychiatrischen Behandlung. In dieser Untersuchung wiesen Patienten mit einem geringen Ansprechen der linken Amygdala auf fröhliche Gesichter eine längere und schwerere Krankengeschichte mit einem frühen Beginn der psychischen Beschwerden und vielen Krankheitsepisoden auf. Man könnte somit argumentieren, dass ein Verlust der Reaktivität der Amygdala auf fröhliche Gesichter bei Patienten im Vergleich zu gesunden Probanden zu einer längeren und schwereren Erkrankung führt. Die oben genannte Beziehung konnte in den vorhergehenden Untersuchungen (Dannowski et al., 2007a, 2008) nicht gezeigt werden. Vielmehr war dort eine Überaktivität der Amygdala auf alle gezeigten subliminalen Gesichter assoziiert mit einer erhöhten Gesamthospitalisationsdauer. Im Gegensatz zu diesem zuvor beschriebenen Zusammenhang ließ sich in dieser Studie des Weiteren eine inverse Beziehung zwischen der starken Reaktion der linken Amygdala

der Patienten auf traurige Gesichter und der Gesamthospitalisationsdauer erkennen, was sich somit auch konträr zu den vorangegangenen Untersuchungen darstellt. Wir konnten keinerlei Zusammenhang zwischen den Befunden der affective priming Aufgabe und den krankheitsspezifischen Daten finden; somit ließ sich auch das Ergebnis von Dannlowski et al. (2007a) nicht unterstützen, die eine Assoziation zwischen dem negativen Bias durch negative Gesichter und der Schwere und Dauer der Erkrankung fanden.

In dieser Studie verwendeten wir insgesamt drei Fragebögen zur Bestimmung der Depressivität bei Patienten und Kontrollprobanden, wobei der Beck Depressions Inventar (BDI) ein Selbstbeurteilungsinstrument darstellt und der MADRS und der HAMD als Fremdbeurteilungsinstrumente zur quantitativen Einschätzung depressiver Patienten dienen. Entsprechend der klinischen Einschätzung der depressiven Patienten wiesen diese jeweils signifikant höhere Scores in den genannten Fragebögen auf und waren somit erwartungsgemäß deutlich depressiver als die gesunden Kontrollprobanden. Bei den Patienten zeigte die Korrelationsanalyse des BDI und des HAMD mit den Ergebnissen des fMRT-Experiments und des affective priming Paradigmas dabei zueinander analoge, jedoch in sich zunächst widersprüchliche Ergebnisse: Eine starke Reaktivität der rechten Amygdala auf traurige Gesichter ging mit einer niedrigen Depressivität einher. Dies widerspricht der von uns aufgestellten Hypothese, dass depressive Patienten mit steigender Schwere der Krankheit gesteigerte Kontraste der Amygdalae auf negative Gesichter zeigen. Andere Studien (Suslow et al., 2010; Dannlowski et al., 2007a, 2008) konnten jeweils keinen signifikanten Zusammenhang zwischen der Amygdala-Reaktivität auf negative Gesichter und der aktuellen Depressivität zeigen.

Zusätzlich wiesen Patienten, die im BDI und im HAMD hohe Gesamtwerte erreichten, nur eine geringe Aktivierbarkeit der rechten Amygdala auf fröhliche Gesichter auf. Dementsprechend lässt sich spekulieren, dass der Verlust der Fähigkeit, positive Gesichter in der Amygdala adäquat wahrzunehmen und zu verarbeiten, einen Verwundbarkeitsfaktor für depressive Patienten darstellt. Dieser interessante Befund wird von einer Untersuchung von Suslow et al. (2010) gestützt, die den gleich negativen Zusammenhang zwischen Ausmaß an Depressivität und der Reaktivität der Amygdala auf fröhliche Gesichter nachweisen konnten. Der gefundene Zusammenhang wird von

einem ähnlichen Befund bei den gesunden Kontrollprobanden noch weiter unterstützt: Bei diesen ging eine starke Reaktion der Amygdala, welche durch die Betrachtung fröhlicher Gesichtsausdrücke erzeugt wird, also einher mit einem niedrigen Maß an Depressivität.

Der Befund hinsichtlich Amygdala-Reaktivität auf traurige Gesichter, die negativ mit Depressivität korreliert, könnte jedoch darauf hindeuten, dass eine allgemeine automatische Reaktivität auf emotionale (also negative wie positive) Stimuli mit geringerer Depressivität einhergeht. Die Unterschiede zwischen den Studien könnten auf unterschiedliche Designs, Wahl der baseline (neutrale Gesichter oder no-face), sowie Unterschiede in den Stichproben zurück zu führen sein.

Mit Hilfe des Snaith-Hamilton-Pleasure-Scale (SHAPS-D) wurde bei den Probanden die Anhedonie erfasst, d.h. der Verlust Freude empfinden zu können, welche ein zentrales Symptom bei der Depression darstellt. Aktuelle fMRT-Studien (Dowd & Barch, 2010; Becerril & Barch, 2010), die emotionale Gesichtsausdrücke als Stimuli verwendeten, konnten bei Patienten mit einer Schizophrenie und gesunden Probanden jeweils zeigen, dass ein gesteigertes Maß an Anhedonie mit einer Hypoaktivierung der Amygdala und des Striatums einhergeht. Dieser Zusammenhang ließ sich in der aktuellen Studie weder bei den depressiven Patienten noch bei den gesunden Kontrollprobanden nachweisen.

In unserer Untersuchung verwendeten wir das State-Trait-Angst-Inventar (STAI), um die Ängstlichkeit als Charaktereigenschaft zu messen, und den Hamilton Anxiety Scale (HAMA), um aktuelle Angstzustände feststellen zu können. Bei Angsterkrankungen findet sich häufig eine Überaktivität der Amygdala, insbesondere als Antwort auf negative Stimuli (Rauch et al., 2003). Etkin et al. (2004) stellten eine Assoziation zwischen der Reaktivität der Amygdala auf verdeckt präsentierte ängstliche Gesichter und individuellen Unterschieden in der Ängstlichkeit als Charaktereigenschaft fest. Dieser Befund konnte durch eine Untersuchung aus unserem Institut reproduziert werden (Dannlowski et al., 2007b); in zwei weiteren Studien ließ sich allerdings weder eine Korrelation Ergebnisse des HAMA mit den Aktivierungen der Amygdala herstellen (Suslow et al., 2010), noch zeigte sich ein Zusammenhang zwischen STAI und den Kontrasten der Amygdala und den Bias-Scores aus dem affective priming Experiment (Dannlowski et al., 2007a). In der aktuellen Studie zeigten sich insgesamt

widersprüchliche Ergebnisse: Bei den Patienten wiesen Patienten mit einem niedrigen Ansprechen der Amygdala auf fröhliche Gesichter hohe Werte im HAMA und im STAI auf, d.h. sie waren aktuell ängstlicher und hatten auch einen insgesamt ängstlicheren Charakter. Zusätzlich zeigte sich dieser negative Zusammenhang auch zwischen der Reaktivität der Amygdala der Patienten auf traurige Gesichter und den Werten des HAMA und des STAI, was den Ergebnissen der zuvor angeführten Studien (Etkin et al., 2004; Dannlowski et al., 2007b) widerspricht.

Ein weiterer interessanter Befund zeigte sich bei den gesunden Kontrollprobanden, nicht allerdings bei den Patienten: Kontrollprobanden mit einem negativen Bias für fröhliche Gesichter im affective priming Experiment, die also diese subliminal präsentierten fröhlichen Gesichter negativer bewerteten, wiesen eine höhere aktuelle Ängstlichkeit auf.

Es müssen einige Einschränkungen angeführt werden. Alle Patienten waren mediziert, was einen Einflussfaktor darstellen könnte. Allerdings indizieren viele vorangegangene Studien, dass antidepressiv wirksame Pharmaka die Reaktivität der Amygdala auf negative Stimuli reduzieren (Sheline et al., 2001; Harmer et al., 2006; Norbury et al., 2007; Fu, 2004) und die Reaktivität auf positive Stimuli verstärken (Fu et al., 2007; Schaefer et al., 2006). In Anbetracht dieser konstanten Interaktion würde die Medikation in unserer Stichprobe den gemessenen Effekten eher entgegenwirken; folglich könnten die erfassten Ergebnisse bei unmedizierten Patienten noch stärker ausfallen.

Des Weiteren handelte es sich bei unserer Stichprobe um schwer erkrankte Patienten in stationärer psychiatrischer Behandlung, weshalb sich die Ergebnisse möglicherweise nicht auf nur moderat erkrankte nicht hospitalisierte Patienten ausdehnen lassen, die normalerweise das Untersuchungskollektiv für behaviourale Studien zur Messung eines kognitiven Bias bei Depressiven darstellen. Daher müsste man anhand einer größeren Stichprobe mit einem breiter gestreuten Spektrum an Schwere der Erkrankung untersuchen, ob sich die erfassten Effekte nur auf schwer Erkrankte Patienten beschränken oder nicht.

Zur Kontrolle des Einflusses des Effektes der Hospitalisation, müsste man in Zukunft hospitalisierte, aber nicht an einer Depression leidende Probanden als zweite Kontrollgruppe einschließen.

Die Stichprobengröße war relativ klein, so dass viele der nicht-signifikanten Ergebnisse (z.B. in den Korrelationsstudien) auf eine zu geringe statistische Power zurückgeführt werden könnten.

Aktuell ist bekannt, dass die Amygdala durch Veränderung der Vigilanz Einfluss auf die weitere Informationsverarbeitung im gesamten Gehirn ausübt (Davis & Whalen, 2001). Dabei könnte eine niedrige automatische Reaktivität auf fröhliche Gesichter bei depressiven Patienten verantwortlich dafür sein, dass im Gehirn reduziert positive Stimuli kodiert werden oder dass weniger Aufmerksamkeit aufgebracht wird, um periphere emotionale Stimuli bewusst werden zu lassen (Adolphs et al., 1999; Amaral 2002). Im Kontrast dazu wurde gezeigt, dass bei Depressiven eine hohe Aktivität der Amygdala bei negativen Stimuli einhergeht mit einem automatischen Bewertungs-Bias (Dannowski et al., 2007a) und mit einer negativen Beeinflussung der Aufmerksamkeit und höhere kognitiver Prozesse.

Die aktuellen Ergebnisse könnten auch zur Aufklärung der problematischen interpersonellen Beziehungen depressiver Patienten beitragen (Gotlib & Hammen, 2002). In unserer Studie ist erkennbar, dass Depressive starke subkortikale Reaktionen auf negative sozioemotionale Stimuli und nur schwach ausgeprägt auf positive Stimuli zeigen. Der dadurch entstehende Bias, durch den hauptsächlich negative Gesichtsausdrücke verarbeitet werden, könnte bei Patienten zu interpersonellem Scheitern führen. Des Weiteren kann ein reduziertes Ansprechen auf positive Gesichtsausdrücke, welches in unserem Institut bei Depressiven bereits durch behaviourale Untersuchungen nachgewiesen werden konnte (Suslow et al., 2004), Auslöser von gestörten sozialen Beziehungen im Sinne von verminderter interpersoneller Verständigung sein.

Zusammenfassend unterstützt unsere Studie die These, dass die Depression durch eine mit der Stimmung übereinstimmende Verarbeitung von Emotionen auch in frühen und unbewussten Stadien der Informationsverarbeitung charakterisiert ist. In zukünftigen Studien sollten mögliche Effekte der psychopharmakologischen und der psychotherapeutischen Behandlung auf diese automatischen Amygdala-Aktivierungen untersucht werden und deren Beziehung zum Ansprechen auf die Behandlung. Des Weiteren sollte durch Einbeziehung eines weiteren Patientenkollektiv, die an einer

bipolaren affektiven Psychose leiden, mögliche Unterschiede in der Verarbeitung emotionaler Gesichtsausdrücke bei monopolar depressiv Erkrankten und bei manisch-depressiven Patienten herausgearbeitet werden.

6. Literaturverzeichnis

- [1] Abercrombie HC, Schaefer SM, Larson CL, Oakes TRL, Lindgren KA, Holden JE (1998) Metabolic rate in the right amygdala predicts negative affect in depressed patients. *Neuroreport* 9: 3301-3307
- [2] Abler B, Erk S, Herwig U, Walter H (2007) Anticipation of aversive stimuli activates extended amygdala in unipolar depression. *Journal of Psychiatric Research* 41: 511-522
- [3] Adolphs R, Tranel D, Hamann S, Young AW, Calder AJ, Phelps EA (1999) Recognition of facial emotion in nine individuals with bilateral amygdala damage. *Neuropsychologia* 37: 1111-1117
- [4] Alonso J, Angermeyer MC, Bernert S, Bruffaerts R, Brugha TS, Bryson H, de Girolamo G, de Graaf R, Demyttenaere K, Gasquet I, Haro JM, Katz, SJ, Kessler RC, Kovess V, Lepine JP, Ormel J, Polidori G, Russo LJ, Vilagut G, Almansa J, Arbabzadeh-Bouchez S, Autonell J, Bernal M, Buist-Bouwman MA, Codony M, Domingo-Salvani A, Ferrer M, Joo SS, Matinez-Alonso M, Matschinger H, Mazzi F, Morgan Z, Morosini P, Palacin C, Romera B, Taub N, Vollebergh WAM (2004) Prevalence of mental disorders in Europe: results from the European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMeD) project. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 109 (Suppl 420): 21-27
- [5] Amaral DG (2002) The primate amygdale and the neurobiology of social behaviour: Implications for understanding social anxiety. *Biological Psychiatry* 51: 11-17
- [6] Anderson JR, Bower GH (1973) *Human associative memory*. Halstead Press, New York
- [7] Andrade L, Caraveo-Anduaga JJ, Berglund P, Bijl R, de Graaf R, Vollebergh WAM, Dragomirecká E, Kohn R, Keller MB, Kessler RC, Kawakami N, Kilic C, Offord D, Üstün TB, Wittchen HU (2003) The epidemiology of major depressive disorders: results from the International Consortium of Psychiatric Epidemiology (ICPE) Surveys. *International Journal of Methods in Psychiatric Research* 12(1): 3-21
- [8] Asthana HS, Mandal MK, Khurana, H, Haque-Nizamie S (1998) Visuospatial and affect recognition deficit in depression. *Journal of Affective Disorders* 48: 57-62

- [9] Baumgartner A (1993) Schilddrüsenhormone und depressive Erkrankungen – kritische Übersicht und Perspektiven, Teil I: Klinik. *Nervenarzt* 64: 1-10
- [10] Becerril K, Barch D (2010) Influence of Emotional Processing on Working Memory in Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* [Epub ahead of print]
- [11] Beck AT (1967) *Depression: Clinical, Experimental, and Theoretical Aspects*. Harper and Row Hober Medical, New York
- [12] Beck AT, Steer RA (1987) *Beck Depression Inventory: manual*. Psychological Corp. Harcourt Brace Jovanovich, San Antonio
- [13] Beevers CG, Carver CS (2003) Attentional bias and mood persistence as prospective predictors of dysphoria. *Cognitive Therapy and Research* 27: 619-637
- [14] Blair RJR, Morris JS, Frith CD, Perrett DI, Dolan RJ (1999) Dissociable neural responses to facial expressions of sadness and anger. *Brain* 122: 883-893
- [15] Bouhuys AL, Geerts E, Gordijn MCM (1999) Depressed patients' perceptions of facial emotions in depressed and remitted states are associated with relapse: a longitudinal study. *Journal of Nervous and Mental Disease* 187: 595-602
- [16] Bower GH (1981) Mood and Memory. *American Psychologist* 36: 129-148
- [17] Bradley BP, Mogg K, Lee SC (1997a) Attentional biases for negative information in induced and naturally occurring dysphoria. *Behaviour Research and Therapy* 35(10): 911-927
- [18] Bradley BP, Mogg K, Millar N, Bonham-Carter C, Fergusson E, Jenkins J (1997b) Attentional biases for emotional faces. *Cognition & Emotion* 11: 25-42
- [19] Bradley BP, Mogg, K, Falla SJ, Hamilton LR (1998) Attentional bias for threatening facial expressions in anxiety: Manipulation of stimulus duration. *Cognition & Emotion* 12: 737-753
- [20] Brett M, Anton JL, Valabregue R, Poline JB (2002) Region of interest analysis using an SPM toolbox. *Neuroimage* 16: 497
- [21] Brothers L, Ring B (1993) Mesial temporal neurons in the macaque monkey with responses selective for aspects of social stimuli. *Behavioural Brain Research* 57: 53-61
- [22] Carlson GA, Goodwin FK (1973) The stages of mania: a longitudinal analysis of the manic episode. *Archives of General Psychiatry* 28: 221-228

- [23] Charles G (1991) DST non-normalization, clinical recovery and symptomatic relapse. In: Ansseau M, von Franckell R, Frank G (Hrsg) *Biological Markers of Depression: State of the Art*. Excerpta Medica, Amsterdam S 33-36
- [24] Chavez, CM, McGaugh JL, Weinberger NM (2009) The basolateral amygdala modulates specific sensory memory representation in the cerebral cortex. *Neurobiology of Learning and Memory* 91: 382-392
- [25] Copen AJ (1967) The biochemistry of affective disorders. *The British Journal of Psychiatry* 113: 1237-1267
- [26] Costafreda SG, Brammer MJ, David AS, Fu CH (2008) Predictors of amygdala activation during the processing of emotional stimuli: A metaanalysis of 385 PET and fMRI studies. *Brain Research Reviews* 58: 57-70
- [27] Dannlowski U, Kersting A, Donges US, Lalee-Mentzel J, Arolt V, Suslow T (2006a) Masked facial affect priming is associated with therapy response in clinical depression. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience* 256(4): 215-221
- [28] Dannlowski U, Ohrmann P, Bauer J, Kugel H, Arolt V, Heindel W, Kersting A, Baune BT, Suslow T (2007a) Amygdala reactivity to masked negative faces is associated with automatic judgmental bias in major depression: a 3 T fMRI study. *Journal of Psychiatry & Neuroscience* 32(6): 423-429
- [29] Dannlowski U, Ohrmann P, Bauer J, Kugel H, Arolt V, Heindel W, Suslow T (2007b) Amygdala reactivity predicts automatic negative evaluations for facial emotions. *Psychiatry Research* 154(1): 13-20
- [30] Dannlowski, U, Kersting A, Lalee-Mentzel J, Donges US, Arolt V, Suslow T (2006b) Subliminal affective priming in clinical depression and comorbid anxiety: a longitudinal investigation. *Psychiatry Research* 143(1): 63-75
- [31] Dannlowski, U, Ohrmann P, Bauer J, Deckert J, Hohoff C, Kugel H, Arolt V, Heindel W, Kersting A, Baune BT, Suslow T (2008) 5-HTTLPR biases amygdala activity in response to masked facial expressions in major depression. *Neuropsychopharmacology* 33(2): 418-24
- [32] Davis M, Whalen PJ (2001) The amygdala: vigilance and emotion. *Molecular Psychiatry* 6: 13-34

- [33] de Graaf R, Bijl R, Spijker J, Beekman ATF, Vollebergh WAM (2003) Temporal sequencing of lifetime mood disorders in relation to comorbid anxiety and substance use disorders. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology* 38: 1-11
- [34] Deldin PJ, Keller J, Gergen JA, Miller GA (2001) Cognitive Bias and emotion in neuropsychological models of depression. *Cognition & Emotion* 15: 787-802
- [35] Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (2000) 4th ed. text revision, American Psychiatric Association, Washington DC
- [36] Dimberg U, Thunberg M, Elmehed K (2000) Unconscious facial reactions to emotional facial expressions. *Psychological Science* 11: 86-89
- [37] Dowd EC, Barch DM (2010) Anhedonia and emotional experience in schizophrenia: neural and behavioral indicators. *Biological Psychiatry* 15: 902-911
- [38] Dozois DJA, Dobson KS (2001) Information processing and cognitive organisation in unipolar depression: Specificity and comorbidity issues. *Journal of Abnormal Psychology* 110: 236-246
- [39] Drevets WC (2000) Neuroimaging studies of mood disorders. *Biological Psychiatry* 48: 813-829
- [40] Drevets WC, Videen TO, Price JL, Preskorn SH, Carmichael ST, Raichle ME (1992) A functional anatomical study of unipolar depression. *Journal of Neuroscience* 12: 3628-3641
- [41] Eickhoff SB, Stephan KE, Mohlberg H, Grefkes C, Fink GR, Amunts K (2005) A new SPM toolbox for combining probabilistic cytoarchitectonic maps and functional imaging data. *Neuroimage* 25: 1325-1335
- [42] Eide P, Kemp A, Silberstein RB, Nathan PJ, Stough C (2002) Test-Retest Reliability of the Emotional Stroop Task: Examining the Paradox of Measurement Change. *Journal of Psychology* 136: 514-520
- [43] Ekman P (1972) Universal and cultural differences in facial expressions of emotion. In: Cole J, Nebraska Symposium on Motivation (pp. 207-283). University of Nebraska Press, Lincoln
- [44] Ekman P, Friesen WV (1976) *Pictures of Facial Affect*. Consulting Psychologists Press, Palo Alto

- [45] Elliott R, Rubinsztein JS, Sahakian BJ, Dolan RJ (2002) The neural basis of mood-congruent processing biases in depression. *Archives of General Psychiatry* 59: 597-604
- [46] Etkin A, Klemenhagen KC, Dudman JT, Rogan MT, Hen R, Kandel ER (2004) Individual differences in trait anxiety predict the response of the basolateral amygdala to unconsciously processed fearful faces. *Neuron* 44: 1043-1055
- [47] Fahim C, Stip E, Mancini-Marie A, Mensour B, Leroux JM, Beaudoin G (2004) Abnormal prefrontal and anterior cingulate activation in major depressive disorder during episodic memory encoding of sad stimuli. *Brain and Cognition* 54: 161-163
- [48] Fazio RH, Sanbonmatsu DM, Powell MC, Kardes FR, (1986) On the automatic activation of attitudes. *Journal of Personality and Social Psychology* 50: 229–238
- [49] Franz M, Lemke MR, Meyer T, Ulferts J, Puhl P, Snaith RP (1998) German version of the Snaith-Hamilton-Pleasure Scale (SHAPS-D). Anhedonia in schizophrenic and depressive patients. *Fortschritte der Neurologie - Psychiatrie* 66(9): 407-413
- [50] Fu CH, Williams SC, Cleare AJ, Brammer MJ, Walsh ND, Kim J, Andrew CM, Pich EM, Williams PM, Reed LJ, Mitterschiffthaler MT, Suckling J, Bullmore ET (2004) Attenuation of the neural response to sad faces in major depression by antidepressant treatment: A prospective event-related functional magnetic resonance imaging study. *Archives of General Psychiatry* 61: 877-889
- [51] Gallardo Perez M, Banos Rivera RM, Belloch Fuster A, Ruiperez Rodriguez MA (1999) Attentional biases and vulnerability to depression. *Spanish Journal of Psychology* 2: 11-19
- [52] Gilboa E, Gotlib IH (1997) Cognitive biases and affect persistence in previously dysphoric and never-dysphoric individuals. *Cognition & Emotion* 11: 517-538
- [53] Goodyer I, Asby L, Altham P, Vize C, Cooper P (1993) Temperament and major depression in 11-16 years olds. *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 34: 1409-1423
- [54] Gotlib IH, Cane DB (1987) Construct accessibility and clinical depression: a longitudinal investigation. *Journal of Abnormal Psychology* 96(3): 199-204
- [55] Gotlib IH, Hammen CL (2002) *Handbook of Depression*. New York: Guilford Publications

- [56] Gotlib IH, Krasnoperova E, Yue DN, Joormann J (2004) Attentional biases for negative interpersonal stimuli in clinical depression. *Journal of Abnormal Psychology* 113:121-135
- [57] Gotlib IH, McCann CD (1984) Construct accessibility and depression: an examination of cognitive and affective factors. *Journal of Personality and Social Psychology* 47(2): 427-439
- [58] Gotlib IH, McLachlan AL, Katz AN (1988) Biases in visual attention in depressed and nondepressed individuals. *Cognition & Emotion* 2: 185-200
- [59] Grier JB (1971) Nonparametric indexes for sensitivity and bias: computing formulas. *Psychological Bulletin* 75: 424-429
- [60] Gur RC, Erwin RJ, Gur RE, Zvil AS, Heimberg C, Kraemer HC (1992) Facial emotion discrimination: II. Behavioral findings in depression. *Psychiatry Research* 42: 241-251
- [61] Gur RC, Schroeder L, Turner T, McGrath C, Chan RM, Turetsky BI (2002) Brain activation during facial emotion processing. *Neuroimage* 16: 651-662
- [62] Hale WW (1998) Judgement of facial expressions and depression persistence. *Psychiatry Research* 80: 265-274
- [63] Hamilton M (1967) Development of a rating scale for primary depressive illness. *British Journal of Social and Clinical Psychology* 6(4):278-296
- [64] Hamilton M (1976a) HAMA. Hamilton Anxiety Scale. In: Guy W (Ed.): *ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology*. Rev. Ed. Rockville, Maryland, 193-198
- [65] Hamilton M (1976b) HAMD. Hamilton Depression Scale. In: Guy, W (Ed.): *ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology*. Rev. Ed. Rockville, Maryland, 179-192
- [66] Hariri AR, Bookheimer SY, Mazziotta JC (2000) Modulating emotional responses: effects of a neocortical network on the limbic system. *Neuroreport* 11: 43-48
- [67] Harmer CJ, Mackay CE, Reid CB, Cowen PJ, Goodwin GM (2006) Antidepressant drug treatment modifies the neural processing of nonconscious threat cues. *Biological Psychiatry* 59: 816-820

- [68] Heit G, Smith ME, Halgren E (1988) Neural encoding of individual words and faces by the human hippocampus and amygdala. *Nature* 333: 773-775
- [69] Hill AB, Dutton F (1989) Depression and selective attention to self-esteem threatening words. *Personality and Individual Differences* 10: 915-917
- [70] Hill AB, Knowles TH (1991) Depression and the “emotional” Stroop effect. *Personality and Individual Differences* 12: 481-485
- [71] Ingram R (1984) Toward an information processing analysis of depression. *Cognitive Therapy and Research* 8: 443-478
- [72] Jacobi F, Wittchen HU, Höltling C, Höfler M, Müller N, Pfister H, Lieb R (2004) Prevalence, comorbidity and correlates of mental disorders in the general population: Results from the German Health Interview and Examination Survey (GHS). *Psychological Medicine* 34: 597-611
- [73] Jaeger J, Borod J, Peselow E (1987) Depressed patients have atypical hemispace biases in the perception of emotional chimeric faces. *Journal of Abnormal Psychology* 96: 321-324
- [74] Kendler KS, Hettema JM, Butera F, Gardner CO, Prescott CA (2003) Life event dimensions of loss, humiliation, entrapment and danger in the prediction of onsets of major depression and generalized anxiety. *Archives of General Psychiatry* 60: 789-796
- [75] Kendler KS, Walters EE, Neale MC, Kessler RC, Heath AC, Eaves LJ (1995) The structure of genetic and environmental risk factors for six major psychiatric disorders in women. *Archives of General Psychiatry* 52(5): 374-383
- [76] Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Koretz D, Merikangas KR, Rush AJ, Walters EE, Wang PS (2003) The epidemiology of major depressive disorder. Results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *Journal of the American Medical Association* 289(23): 3095-3105
- [77] Killgore WD, Yurgelun-Todd DA (2004) Activation of the amygdale and anterior cingulated during nonconscious processing of sad versus happy faces. *Neuroimage* 21: 1215-1223
- [78] Klieger DM, Corder MD (1990) The Stroop task as measure of construct accessibility in depression. *Personality and Individual Differences* 11: 19-27

- [79] Koschack J, Hoschel K, Irle E (2003) Differential impairments of facial affect priming in subjects with acute or partially remitted major depressive episodes. *The Journal of Nervous and Mental Disease* 191(3):175-181
- [80] Kraepelin E (1913) *Psychiatrie*. Barth, Leipzig, 8. Auflage
- [81] Laux L, Glanzmann P, Schaffner P, Spielberger CD (1981) *Das State-Trait-Angstinventar*. Beltz, Weinheim
- [82] Lawrence NS, Williams AM, Surguladze S, Giampietro V, Brammer MJ, Andrew C, Frangou S, Ecker C, Phillips ML (2004) Subcortical and ventral prefrontal cortical neural responses to facial expressions distinguish patients with bipolar disorder and major depression. *Biological Psychiatry* 55: 578-587
- [83] Lehrl S, Triebig G, Fischer B (1995) Multiple choice vocabulary test MWT as a valid and short test to estimate premorbid intelligence. *Acta Neurologica Scandinavica* 91(5): 335-345
- [84] Lieb R, Isensee B, Höfler M, Pfister H, Wittchen HU (2002) Parental major depression and the risk of depression and other mental disorders in offspring. A prospective-longitudinal community study. *Archives of General Psychiatry* 59(4): 365-374
- [85] Luecken LJ, Tartaro J, Appelhans B (2004) Strategic coping responses and attentional biases. *Cognitive Therapy and Research* 28: 23-37
- [86] MacLeod C (1991) Half a century of research on the Stroop effect: an integrative review. *Psychological Bulletin* 109(2): 163-203
- [87] MacLeod C, Mathews A, Tata P (1986) Attentional bias in emotional disorders. *Journal of Abnormal Psychology* 95(1): 15-20
- [88] MacMillan HL, Fleming JE, Streiner DL, Lin E, Boyle MH, Jamieson E, Duku EK, Walsh CA, Wong MYY, Beardslee WR (2001) Childhood abuse and lifetime psychopathology in a community sample. *American Journal of Psychiatry* 158(11): 1878-1883
- [89] Maier W, Philipp M (1985) Comparative analysis of observer scales. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 72: 239-245
- [90] Maldjian JA, Laurienti PJ, Kraft RA, Burdette JH (2003) An automated method for neuroanatomic and cytoarchitectonic atlas-based interrogation of fMRI datasets. *Neuroimage* 19: 1233-1239

- [91] Mathews A, MacLeod C (2005) Cognitive vulnerability to emotional disorders. *Annual Review of Clinical Psychology* 1: 167-195
- [92] Mathews A, Ridgeway V, Williamson DA (1996) Evidence for attention to threatening stimuli in depression. *Behaviour Research and Therapy* 34: 695-705
- [93] McCabe SB, Gotlib IH (1995) Selective attention and clinical depression: Performance on a deployment-of-attention task. *Journal of Abnormal Psychology* 104: 241-245
- [94] McCabe SB, Toman PE (2000) Stimulus exposure duration in a deployment-of-attention task: effects on dysphoric, recently dysphoric, and nondysphoric individuals. *Cognition & Emotion* 14: 125-142
- [95] McCabe SB, Gotlib IH, Martin RA (2000) Cognitive vulnerability for depression: deployment of attention as a function of history of depression and current mood state. *Cognitive Therapy and Research* 24: 427-444
- [96] McCullough JP (2003) Treatment for chronic depression using Cognitive Behavioural Analysis System of Psychotherapy (CBASP). *Journal of Clinical Psychiatry* 59(8): 833-846
- [97] McGaugh JL (2004) The amygdala modulates the consolidation of memories of emotionally arousing experiences. *Annual Review of Neuroscience* 27: 1-28
- [98] McGruffin P, Rijdsdijk F, Andrew M, Sham P, Katz R, Cardno A (2003) The heritability of bipolar affective disorders and the genetic relationship to unipolar depression. *Archives of General Psychiatry* 60: 497-502
- [99] McKelvie SJ (1973) The meaningfulness and meaning of schematic faces. *Perception & Psychophysics* 14: 343-348
- [100] McNeil DW, Tucker P, Miranda R, Lewin MR, Nordgren JC (1999) Response to depression and anxiety Stroop stimuli in posttraumatic stress disorder, obsessive-compulsive disorder, and major depressive disorder. *Journal of Nervous and Mental Disease* 187: 512-516
- [101] Mogg K, Bradley BP, Williams R (1995) Attentional bias in anxiety and depression: The role of awareness. *British Journal of Clinical Psychology* 34: 17-36
- [102] Mogg K, Bradley BP, Williams R, Mathews A (1993) Subliminal processing of emotional information in anxiety and depression. *Journal of Abnormal Psychology* 102: 304-311

- [103] Mogg K, Mathews A, May J, Grove M, Eysenck M, Weinman J (1991) Assessment of cognitive bias in anxiety and depression using a colour perception task. *Cognition & Emotion* 5: 221-238
- [104] Mogg K, Millar N, Bradley BP (2000) Biases in eye movements to threatening facial expressions in generalized anxiety disorder and depressive disorder. *Journal of Abnormal Psychology* 109: 695-704
- [105] Montgomery SA, Asberg M (1979) A new depression scale designed to be sensitive to change. *British Journal of Psychiatry* 134: 382-389
- [106] Moos RH, Nichol AC, Moos BS (2002) Global Assessment of Functioning ratings and the allocation and outcomes of mental health services. *Psychiatric Services* 53(6): 730-737
- [107] Morris JS, Frith CD, Perrett DI, Rowland D, Young AW, Calder AJ (1996) A differential neural response in the human amygdala to fearful and happy facial expressions. *Nature* 383: 812-815
- [108] Morris JS, Öhman A, Dolan RJ (1998) Conscious and unconscious emotional learning in the human amygdala. *Nature* 396: 467-470
- [109] Murphy ST, Monahan JL, Zajonc RB (1995) Additivity of nonconscious affect: Combined effects of priming and exposure. *Journal of Personality and Social Psychology* 69: 589-602
- [110] Murphy ST, Zajonc RB (1993) Affect, cognition, and awareness: affective priming with optimal and suboptimal stimulus exposures. *Journal of Personality and Social Psychology* 64(5): 723-739
- [111] Musa C, Lépine JP, Clark DM, Mansell W, Ehlers A (2003) Selective attention in social phobia and the moderating effect of a concurrent depressive disorder. *Behaviour Research and Therapy* 41: 1043-1054
- [112] Nomura M, Ohira H, Haneda K, Iidaka T, Sadato N, Okada T, Yonekura Y (2004) Functional association of the amygdala and ventral prefrontal cortex during cognitive evaluation of facial expressions primed by masked angry faces: an event-related fMRI study. *Neuroimage* 21: 352-363
- [113] Norbury R, Mackay CE, Cowen PJ, Goodwin GM, Harmer CJ (2007) Short-term antidepressant drug treatment and facial processing. Functional magnetic resonance imaging study. *British Journal of Psychiatry* 190: 531-532

- [114] Öhman A (1997) As fast as the blink of an eye: Evolutionary preparedness for preattentive processing of threat. In: Lang PJ, Simons RF, Balaban M (Eds.), *Attention and orienting: Sensory and motivational processes* (165-184). Mahwah, NJ, Erlbaum
- [115] Ohrmann P, Rauch AV, Bauer J, Kugel H, Arolt V, Heindel W, Suslow T (2007) Threat sensitivity as assessed by automatic amygdala response to fearful faces predicts speed of visual search for facial expression. *Experimental Brain Research* 183(1): 51-9
- [116] Partonen T, Lönqvist J (1998) Seasonal affective disorder. *Lancet* 352: 1369-1374
- [117] Paykel ES, Brugha T, Fryers T (2005) Size and burden of depressive disorders in Europe. *European Neuropsychopharmacology* 15: 411-423
- [118] Perenyi A, Norman T, Hopwood M, Burrows G (1998) Negative symptoms, depression, and parkinsonian symptoms in chronic, hospitalised schizophrenic patients. *Journal of Affective Disorders* 48(2-3): 163-169
- [119] Persad SM, Polivy J (1993) Differences between depressed and nondepressed individuals in the recognition of and response to facial emotional cues. *Journal of Abnormal Psychology* 102: 358-368
- [120] Pessoa L, Japee S, Sturman D, Ungerleider LD (2006) Target visibility and visual awareness modulate amygdala responses to fearful faces. *Cerebral Cortex* 16: 366-375
- [121] Pflug B (1990) Depression und Anhedonie. In: Heimann, H., (Hrsg.): *Anhedonie, Verlust der Lebensfreude. Ein zentrales Phänomen psychischer Störungen*. Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, S 71-81
- [122] Phillips ML, Drevets WC, Rauch SL, Lane R (2003a) Neurobiology of emotion perception I: The neural basis of normal emotion perception. *Biological Psychiatry* 54: 504-514
- [123] Phillips ML, Drevets WC, Rauch SL, Lane R (2003b) Neurobiology of emotion perception II: Implications for major psychiatric disorders. *Biological Psychiatry* 54: 515-528
- [124] Posner MI, Petersen SE (1990) The attention system of the human brain. *Annual Review of Neuroscience* 13: 25-42

- [125] Raczkowski D, Kalat JW, Nebes R (1974) Reliability and validity of some handedness questionnaire items. *Neuropsychologia* 12: 43-47
- [126] Rauch SL, Shin LM, Wright CI (2003) Neuroimaging studies of amygdala function in anxiety disorders. *Annals of the N.Y. Academy of Sciences* 985: 389-410
- [127] Ridout N, Astell AJ, Reid IC, Glen T, O'Carroll RE (2003) Memory bias for emotional facial expressions in major depression. *Cognition & Emotion* 17: 101-122
- [128] Robinson S, Windischberger C, Rauscher A, Moser E (2004) Optimized 3 T EPI of the amygdalae. *Neuroimage* 22(1):203-210.
- [129] Rottenberg J, Gross JJ, Gotlib IH (2005) Emotion context sensitivity in major depressive disorder. *Journal of Abnormal Psychology* 114: 627-639
- [130] Rotteveel M, de Groot P, Geutskens A, Phaf RH (2001) Stronger suboptimal than optimal affective priming? *Emotion* 1: 348-364
- [131] Rubinow DR, Post RM (1992) Impaired recognition of affect in facial expression in depressed patients. *Biological Psychiatry* 31: 947-953
- [132] Rush AJ, Erman MK, Giles DE, Schlessler MA, Carpenter G, Vasavada N, Roffwarg HP (1986) Polysomnographic findings in recently drug free and clinically remitted depressed patients. *Archives of General Psychiatry* 43: 878-884
- [133] Sackheim HA (2001) The definition and meaning of treatment-resistant depression. *Journal of Clinical Psychiatry* 62 (16): 1-17
- [134] Satzger W, Fessmann H, Engel RR (2002) Liefern HAWIE_R, WST und MWT-B vergleichbare IQ-Werte? *Zeitschrift für Differentielle und Diagnostische Psychologie* 23(2): 159-170
- [135] Schaefer HS, Putnam KM, Benca RM, Davidson RJ (2006) Event-related functional magnetic resonance imaging measures of neural activity to positive social stimuli in pre- and post-treatment depression. *Biological Psychiatry* 60: 974-986
- [136] Schildkraut JJ (1965) The catecholamine hypothesis of affective disorders: A review of supporting evidence. *American Journal of Psychiatry* 122: 509-522
- [137] Schneider F, Habel U, Kessler C, Salloum JB, Posse S (2000) Gender differences in regional cerebral activity during sadness. *Human Brain Mapping* 9: 226-238
- [138] Sheline YI, Barch DM, Donnelly JM, Ollinger JM, Snyder AZ, Mintun MA (2001) Increased amygdala response to masked emotional faces in depressed subjects

- resolves with antidepressant treatment: An fMRI study. *Biological Psychiatry* 50: 651-658
- [139] Siegle GJ, Steinhauer SR, Thase ME, Stenger VA, Carter CS (2002) Can't shake that feeling: event-related fMRI assessment of sustained amygdala activity in response to emotional information in depressed individuals. *Biological Psychiatry* 51: 693-707
- [140] Siever LJ, Davis KL (1985) Overview: Toward a dysregulation hypothesis of depression. *American Journal of Psychiatry* 142: 1017-1031
- [141] Silberg J, Pickles A, Rutter M, Hewitt J, Simonoff E, Maes H, Carnonneau R, Murrelle L, Foley D, Eaves L (1999) The influence of genetic factors and life stress on depression among adolescent girls. *Archives of General Psychiatry* 56: 225-232
- [142] Snaith P (1993) Anhedonia: a neglected symptom of psychopathology. *Psychological Medicine* 23(4): 957-966
- [143] Snaith RP, Hamilton M, Morley S, Humayan A, Hargreaves D, Trigwell P (1995) A scale for the assessment of hedonic tone the Snaith-Hamilton Pleasure Scale. *British Journal of Psychiatry* 167(1): 99-103
- [144] Soares JC, Mann JJ (1997) The functional neuroanatomy of mood disorders. *Journal of Psychiatric Research* 31: 393-432
- [145] Sobin C, Sackheim HA (1997) Psychomotor symptoms of depression. *American Journal of Psychiatry* 154: 4-17
- [146] Spielberger CD, Gorsuch RL, Lushene RE (1970) *Manual for the State-Trait-Anxiety-Inventory*. Consulting Psychologists Press, Palo Alto
- [147] Stroop JN (1935) Studies of interference in serial verbal reactions. *Journal of Experimental Psychology* 255: 643-662
- [148] Surguladze S, Brammer MJ, Keedwell P, Giampietro V, Young AW, Travis MJ, Williams SC, Phillips ML (2005) A differential pattern of neural response toward sad versus happy facial expressions in major depressive disorder. *Biological Psychiatry* 57: 201-209
- [149] Surguladze SA, Young AW, Senior C, Brebion G, Travis MJ, Phillips ML (2004) Recognition accuracy and response bias to happy and sad facial expressions in patients with major depression. *Neuropsychology* 18: 212-218

- [150] Suslow T, Dannlowski U, Lalee-Mentzel J, Donges US, Arolt V, Kersting A (2004) Spatial processing of facial emotion in patients with unipolar depression: A longitudinal study. *Journal of Affective Disorders* 83(1): 59-63
- [151] Suslow T, Junghanns K, Arolt V (2001) Detection of facial expressions of emotions in depression. *Perceptual and Motor Skills* 92: 857-868
- [152] Suslow T, Konrad C, Kugel H, Rumstadt D, Zwitterlood P, Schöning S, Ohrmann P, Bauer J, Pyka M, Kersting A, Arolt V, Heindel W, Dannlowski U (2010) Automatic mood-congruent amygdala responses to masked facial expressions in major depression. *Biological Psychiatry* 67(2): 155-160
- [153] Suslow T, Roestel C, Arolt V (2003) Affective priming in schizophrenia with and without affective negative symptoms. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience* 253: 292-300
- [154] Trott GE, Friese HJ, Badura F, Warnke A (1994) Depressive Syndrome bei Kindern und Jugendlichen. *Deutsch Ärztebl* 91: 2939-2945
- [155] Tzourio-Mazoyer N, Landeau B, Papathanassiou D, Crivello F, Etard O, Delcroix N, Mazoyer B, Joliot M (2002) Automated anatomical labeling of activations in SPM using a macroscopic anatomical parcellation of the MNI MRI single-subject brain. *Neuroimage* 15(1): 273-289
- [156] Whalen PJ, Rauch SL, Etcoff NL, McInerney SC, Lee MB, Jenike MA (1998) Masked presentations of emotional facial expressions modulate amygdala activity without explicit knowledge. *Journal of Neuroscience* 18: 411-418
- [157] Whalen PJ, Shin LM, Somerville LH, McLean AA, Kim H (2002) Functional neuroimaging studies of the amygdala in depression. *Seminars in Clinical Neuropsychiatry* 7: 234-242
- [158] Williams JM, Mathews A, MacLeod C (1996) The emotional Stroop task and psychopathology. *Psychological Bulletin* 120(1): 3-24
- [159] Williams JM, Watts FN, MacLeod C, Mathews A (1997) *Cognitive psychology and emotional disorders*, 2nd edition. Chichester, England: John Wiley
- [160] Williams JMG, Nulty DD (1986) Construct accessibility, depression and the emotional stroop task: Transient mood or stable structure? *Personality and Individual Differences* 7: 485-491

- [161] Winkielman P, Zajonc RB, Schwarz N (1997) Subliminal affective priming resists attributional interventions. *Cognition and Emotion* 11: 433-465
- [162] Wittchen HU, Beesdo K, Bittner A (2003) Depression – An underdiagnosed disease. *Medicographia* 25(74): 9-18
- [163] Wittchen HU, Jacobi F (2005) Size and burden of mental disorders in Europe: A critical review and appraisal of 27 studies. *European Neuropsychopharmacology* 15: 357-376
- [164] Wittchen HU, Jacobi F (2006) Epidemiologie. In: Stoppe G, Bramesfeld A, Schwartz FW (Hrsg) *Volkskrankheit Depression? Bestandsaufnahme und Perspektiven*. Springer, Berlin S 15-37
- [165] Wittchen HU, Kessler RC, Beesdo K, Krause P, Höfler M, Hoyer J (2002) Generalized anxiety and depression in primary care: prevalence, recognition and management. *Journal of Clinical Psychiatry* 63(8): 24-34
- [166] Wittchen HU, Pittrow D (2002) Prevalence, recognition and management of depression in primary care in Germany: the Depression 2000 study. *Human Psychopharmacology-Clinical and Experimental* 17(1): 1-11
- [167] Wong PS, Root JC (2003) Dynamic variations in affective priming. *Consciousness and Cognition* 12: 147-168
- [168] Young RC, Biggs JT, Ziegler VE, Meyer DA (1978) A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. *The British Journal of Psychiatry* 133: 429-435
- [169] Zajonc RB (1980) Feeling and thinking: Preferences need no inferences. *American Psychologist* 35: 151-175
- [170] Zimmerman M, Chelminski I, Posternak M (2003) A review of studies of the Montgomery-Asberg Depression Rating Scale in controls: implications for the definition of remission in treatment studies of depression. *The International Journal of Neuropsychopharmacology* 6(3): 285-91 Review

7. Lebenslauf

8. Danksagung

Zuerst möchte ich mich bei Herrn Priv.-Doz. Dr. Udo Dannlowski bedanken. Für die Unterstützung, die geduldige Begleitung und alle Hilfe bei dieser Dissertation. Ich weiß, dass ich da besonderes Glück gehabt habe.

Des Weiteren danke ich meinem Ko-Referenten Prof. Dr. Thomas Suslow für die Ideengebung, die interessanten Diskussionen und sein Engagement bei meiner Doktorarbeit. Mein weiterer Dank gilt Dr. Harald Kugel und dem gesamten Institut für Klinische Radiologie (Direktor: Prof. Dr. med. Walter Heindel) des Universitätsklinikums Münster für die Betreuung der fMRT Messung im radiologischen Untersuchungsteil meiner Doktorarbeit. Außerdem danke ich Dr. Carsten Konrad als Kooperationspartner der Studie und meinen Mit-Doktoranden Gero Lueg und Christian Röttger für die angenehme und erfolgreiche Zusammenarbeit.

Weiterhin danke ich allen Patienten, die an meiner Studie teilgenommen haben. Sie sind Patienten der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Westfälischen Wilhelms-Universität (Leiter: Prof. Dr. med. V. Arolt) und der psychiatrischen Klinik des Landschaftsverbandes Westfalen-Lippe (Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. med. T. Reker). Ich weiß, dass es vielen von ihnen große Mühe gemacht hat, an meiner Untersuchung teilzunehmen, sie mir aber trotzdem diesen Wunsch erfüllt haben. Vielen Dank den Patienten und den ärztlichen Betreuern.

Außerdem danke ich den Normalprobanden meiner Studie, die zum Teil aus meinem Freundeskreis kommen und immer an den Ergebnissen meiner Studie interessiert waren. Ohne sie wäre eine Umsetzung auch nicht möglich gewesen.

Ein besonderer Dank gilt meiner Freundin Laura und meiner ganzen Familie für ihre Unterstützung.

9. Anhang

1. Genehmigung der Ethikkommission der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster



Ethik-Kommission Münster • Von-Esmarch-Straße 62 • 48149 Münster

Herrn PD Dr. Thomas Suslow
Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und
Psychotherapie
Universitätsklinikum Münster
Albert-Schweitzer-Straße 11
48149 Münster

ETHIK-KOMMISSION
der Ärztekammer Westfalen-Lippe
und der Medizinischen Fakultät der
Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

Von-Esmarch-Str. 62
D-48149 Münster

Unser Zeichen: bo/pa

Telefon: +49 (0)251 83 - 5 52 90
Telefax: +49 (0)251 83 - 5 70 97
E-Mail: ethikkom@uni-muenster.de
Website: <http://www.ukmuenster.de/ethikkommission>

gedruckt: 25. Oktober 2007

Unser Aktenzeichen: 2007-307-f-S (bitte immer angeben!)

Titel des Forschungsvorhabens:

„Die Rolle neuronaler Netzwerkaktivierung und genetischer Polymorphismen monoaminerger Neurotransmittersysteme bei der automatischen Emotionsverarbeitung hinsichtlich Pathophysiologie und Verlauf der Major Depression“

Sehr geehrter Herr Dr. Suslow,

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

Die Ethik-Kommission hat in ihrer Sitzung am 10.08.2007 über Ihren Antrag beraten, nachdem er zuvor mündlich mit Ihnen und Herrn Dr. Dannowski erörtert worden war, ergänzend vorgelegte 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.

Ergänzender Hinweis zu Ihrem Schreiben vom 21.09.2007:

Die Kommission dankt für die ausführliche Antwort. Die Bedenken der Kommission werden dadurch ausgeräumt. Allerdings rät sie an einigen Stellen unter wissenschaftlichen Aspekten zu sorgfältigerer Formulierung. Um ein Beispiel herauszugreifen: Auf S. 3 im zweiten Absatz ist berufen Sie sich auf „die eine solche Einschätzung tragende Evidenz“. Die angeführten Einzelfallberichte bzw. Fallserien (Härtegrad III bis IV) sind jedoch als Evidenzgrundlage gerade nur wenig tragfähig.

Mitglieder: O. Schober (Vorsitzender), H.-W. Bothe (Stellv. Vorsitzender)
A. Autiero, B. Brinkmann, M. Föcking, P. Hücklenbroich, J. Ritter, G. Rudolf, W. Schmitz, H.-D. Steinmeyer, D. Voß, I. Wolf
Leiterin der Geschäftsstelle: B. Uebing

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. Für Ihren Antrag gewährt die Ethik-Kommission eine Ermäßigung der Verwaltungsgebühr auf 50 Prozent des regulären Gebührensatzes. Über die Gebühren erhalten Sie von der Ärztekammer einen gesonderten Bescheid.

Allgemeine Hinweise:

Mit der vorliegenden Stellungnahme berät Sie die Ethik-Kommission zu den mit Ihrem Forschungsvorhaben verbundenen berufsethischen und berufsrechtlichen Fragen gemäß § 15 Abs. 1 Satz 1 Berufsordnung Ärztekammer Westfalen-Lippe.

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 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 Kommissionsmitglieder teilgenommen, die selbst an dem Forschungsvorhaben mitwirken oder deren Interessen davon berührt werden.

Die Ethik-Kommission empfiehlt nachdrücklich die Registrierung klinischer Studien in einem öffentlich zugänglichen Register, das die von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) geforderten Voraussetzungen erfüllt, insbesondere deren Mindestangaben enthält. In Betracht kommende Register sowie ausführliche weiterführende Informationen stehen im Internetangebot der WHO zur Verfügung:

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

Zu den von zahlreichen Fachzeitschriften aufgestellten Anforderungen wird hingewiesen auf:

http://www.icmje.org/clin_trialup.htm

Die Ethik-Kommission der Ärztekammer Westfalen-Lippe und der Medizinischen Fakultät 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.
Stellv. Vorsitzender der Ethik-Kommission

