



Emotionale Informationsverarbeitungsprozesse als
Prädiktoren und Korrelate des Therapieoutcomes bei
Patienten mit Depression

[Emotional information processing as a predictor and correlate of
therapy outcome in depression]

Dissertation zur Erlangung des naturwissenschaftlichen Doktorgrades
der Graduate School of Life Sciences,
Julius-Maximilians-Universität Würzburg,
Klasse Neurowissenschaften

Vorgelegt von

Saskia Stonawski

aus Ulm

Würzburg 2019



Eingereicht am:

Mitglieder des Promotionskomitees:

Vorsitzende/r: Prof. Dr. Michael Sendtner

1. Betreuerin: Prof. Dr. Dr. Katharina Domschke, M.A. (USA)

2. Betreuer: Prof. Dr. Paul Pauli

3. Betreuer: PD Dr. Andreas Menke

4. Betreuer: Dr. Dr. Leif Hommers

Tag des Promotionskolloquiums:

Doktorurkunde ausgehändigt am:

Danksagung

An erster Stelle möchte ich mich bei Prof. Dr. Jürgen Deckert für die Bereitstellung des Arbeitsplatzes, für die fachliche Unterstützung und das entgegengebrachte Vertrauen und für die Möglichkeit neben der Durchführung des Promotionsprojekts die Ausbildung zur Psychologischen Psychotherapeutin abzuschließen bedanken.

Ein großer Dank gilt den Mitgliedern meines Promotionskomitees. Besonders Frau Prof. Dr. Dr. Katharina Domschke möchte ich dafür danken, dass sie mich für die Forschung begeistert und mich von nah und fern hervorragend unterstützt und begleitet hat. Ebenso möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. Paul Pauli für die Betreuung, die konstruktiven Ideen und anregenden Diskussionen bedanken. Danke auch an PD Dr. Andreas Menke für die Unterstützung in der alltäglichen Studiendurchführung und an Dr. Dr. Leif Hommers für den hilfreichen Austausch bei unseren Treffen.

Ein besonderer Dank gilt Dr. Miriam Schiele für die fachlich exzellente und konstruktive Begleitung und die hilfreiche emotionale Unterstützung gerade im letzten Drittel des Promotionsprojekts. Vielen Dank auch an Dr. Julian Wiemer, der mir von Beginn an eine große Hilfe bei der Umsetzung des Covariation Bias Paradigmas war.

Ein großes Dankeschön geht an die Arbeitsgruppe von Prof. Dr. Catherine Harmer in Oxford. Durch die Kooperation war es mir möglich mein Interesse an den emotionalen Informationsverarbeitungsprozessen bei depressiven Patienten zu untersuchen. Die Zusammenarbeit war geprägt durch eine hohe Verlässlichkeit und zeitnahe Unterstützung von der Versuchsplanung bis hin zur Datenauswertung.

Weiterhin möchte ich mich bei allen Kollegen und Kolleginnen in der Klinik und den aktuellen und ehemaligen Mitgliedern der Arbeitsgruppen von Frau Prof. Dr. Dr. Domschke und von PD Dr. Menke bedanken. Der regelmäßige Austausch untereinander war eine große Hilfe für mich. Mein Dank für die Unterstützung bei der Studiendurchführung und für viele Gespräche geht an Dipl.-Psych. Catherina Wurst. Und nicht zuletzt möchte ich mich bei allen Patienten und Studienteilnehmern bedanken, ohne die meine Forschungsarbeit nicht möglich gewesen wäre.

Zuletzt geht ein ganz besonderer Dank an meine Familie und Freunde, die ich immer an meiner Seite wusste und die mir den Rücken gestärkt haben. Durch meine berufliche Tätigkeit weiß ich, dass dies nicht selbstverständlich ist. Ich danke Euch dafür, dass ihr mir in den richtigen Momenten Mut zugesprochen und mich motiviert, mich aber auch an Auszeiten und Pausen erinnert habt.

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung.....	1
Summary.....	3
1. Einleitung.....	4
1.1 Symptome, Epidemiologie und Ätiologie affektiver Störungen	4
1.1.1 Symptome und Klassifikation der Depression	4
1.1.2 Epidemiologie der Depression.....	5
1.1.3 Ätiologie der Depression.....	6
1.1.4 Behandlung depressiver Störungen	7
1.2 Forschung zur Prädiktion der Therapieresponse bzw. Remission	8
1.2.1 Wirksamkeit pharmakologischer und psychotherapeutischer Interventionen und Begriffsdefinition von Therapieresponse und Remission.....	8
1.2.2 Bisherige Befunde zum Therapieansprechen bei affektiven Störungen.....	9
1.3 Die Rolle kognitiver Verzerrungen bei affektiven Störungen	10
1.3.1 Kognitive Defizite bei Patienten mit Depressionen	10
1.3.2 Defizite in der emotionalen Informationsverarbeitung bei Patienten mit Depressionen und Angststörungen.....	11
1.3.3 Das Covariation Bias Paradigma	13
1.3.4 Emotionale Informationsverarbeitungsprozesse als medierende Faktoren der Symptomreduktion: Ein kognitiv-neuropsychologisches Erklärungsmodell	15
1.4 Fragestellung der vorliegenden Arbeit.....	17
1.4.1 Studie 1: Ziele und Hypothesen.....	17
1.4.2 Studie 2: Ziele und Hypothesen.....	18
2. Methoden.....	20
2.1 Psychometrische Skalen	21
2.2 Studie 1 – „Der Covariation Bias bei Depression“	22
2.2.1 Stichprobe	22
2.2.2 Stimuli	23
2.2.3 Versuchsablauf.....	24
2.2.4 Statistische Analysen	26

2.3 Studie 2 – „Intraindividuelle Veränderungen im Emotional Processing Paradigma bei Patienten mit schwerer depressiver Episode“	27
2.3.1 Stichprobe	27
2.3.2 Versuchsmaterial.....	28
2.3.3 Versuchsablauf	30
2.3.4 Statistische Analysen	31
3. Ergebnisse	33
3.1 Studie 1 – „Der Covariation Bias bei Depression“	33
3.1.1 Gruppenunterschiede im Covariation Bias.....	33
3.1.2 Covariation Bias als Prädiktor des Therapieerfolgs	35
3.1.3 Unterschiede im Covariation Bias in Abhängigkeit des Responder-bzw. Remitterstatus	36
3.2 Studie 2 – „Intraindividuelle Veränderungen im Emotional Processing Paradigma bei Patienten mit schwerer depressiver Episode“	38
3.2.1 FERT.....	40
3.2.2 FDOT	46
4. Diskussion	50
4.1 Studie 1 – „Der Covariation Bias bei Depression“	50
4.1.1 Gruppenunterschiede zwischen Patienten und Kontrollen	50
4.1.2 Prädiktion des Therapieoutcomes durch den Covariation Bias	53
4.1.3 Der Covariation Bias als Korrelat des Therapieoutcomes	54
4.1.4 Limitationen	55
4.1.5 Zusammenfassung und Ausblick	57
4.2 Studie 2 – „Intraindividuelle Veränderungen im Emotional Processing Paradigma bei Patienten mit schwerer depressiver Episode“	58
4.2.1 Erkennung von emotionalen Gesichtsausdrücken als Korrelate und Prädiktoren des Therapieoutcomes	58
4.2.2 Prozesse der Aufmerksamkeitslenkung als Korrelate des Therapieoutcomes	63
4.2.3 Unterschiede in der Aufmerksamkeitslenkung zwischen medizierten und nicht-medizierten Patienten	64

4.2.4 Limitationen	65
4.2.5 Zusammenfassung und Ausblick	66
4.3 Schlussfolgerungen und Ausblick	69
Literaturverzeichnis	72
Anhang.....	82
I Weitere Ergebnisse.....	83
II Tabellenverzeichnis	84
III Abbildungsverzeichnis.....	85
IV Abkürzungsverzeichnis.....	86
V IAPS Bildnummern Studie 1	87
VI Curriculum Vitae	88
VII Publikationen.....	90
Affidavit/Eidesstattliche Erklärung	91

Zusammenfassung

Depressionen gehören zu den häufigsten psychischen Erkrankungen. Neben Symptomen wie Niedergeschlagenheit, Interessenlosigkeit oder Schlafstörungen sind Depressionen auch durch Defizite in kognitiven Funktionen, wie z.B. Aufmerksamkeitsprozessen oder der Wahrnehmung, und eine negativ verzerrte Informationsverarbeitung gekennzeichnet.

Aufgrund der hohen Prävalenz, der starken psychosozialen Funktionseinschränkungen durch depressive Erkrankungen und deren rezidivierenden Charakter besteht die Notwendigkeit, die therapeutischen Interventionen zur Behandlung affektiver Störungen zu verbessern, dadurch die Krankheitsphase der Patienten zu verkürzen und letztendlich auch die Kosten für das Gesundheitssystem zu reduzieren. In diesem Zusammenhang werden in den letzten Jahren verstärkt mögliche Prädiktoren und Korrelate des Therapieerfolgs untersucht. Hierfür könnten negativ verzerrte Informationsverarbeitungsprozesse und Defizite in kognitiven Funktionen objektive Marker darstellen.

Im ersten Teil dieser Arbeit wurde der Covariation Bias, der als Überschätzung des Zusammenhangs zwischen einem krankheitsrelevanten Stimulus und einer aversiven Konsequenz definiert wird, in einem Querschnittsdesign bei schwer depressiven Patienten zu Behandlungsbeginn im Vergleich zu einer Gruppe von Patienten nach einer sechswöchigen Behandlung sowie einer gesunden Kontrollgruppe untersucht. Diese kognitive Verzerrung war bei Patienten mit schwererer Symptomatik unabhängig vom Behandlungszeitpunkt stärker ausgeprägt. Zudem prädizierte der Covariation Bias zu Behandlungsbeginn das Therapieoutcome nach sechs Behandlungswochen dahingehend, dass Patienten mit einer stärkeren kognitiven Verzerrung ein schlechteres Ansprechen auf die Therapie zeigten.

Im zweiten Teil dieser Arbeit wurde das Emotional Processing Paradigma, das aus Aufgaben zur Emotionserkennung und zur Aufmerksamkeitslenkung besteht, zum ersten Mal bei schwer depressiven Patienten im intraindividuellen Verlauf der Behandlung eingesetzt und in Zusammenhang mit dem Therapieerfolg gestellt. Neben Hinweisen darauf, dass Patienten, bei denen sich in den ersten Behandlungswochen unter anderem die Salienz negativer Emotionen verringerte, mit höherer Wahrscheinlichkeit remittierten, zeigten sich vor allem zeitlich stabile Unterschiede im Sinne einer Trait-Variablen zwischen Patienten, die auf die initiale Therapie ansprachen, und Patienten, die keine bedeutsame Verbesserung erfuhren, in den globalen kognitiven Funktionen: Patienten, bei denen es zu keiner klinisch relevanten Verbesserung durch die Therapie kam, wiesen stärkere Defizite auf.

Zusammengenommen weisen die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit auf ein stabiles Muster von Defiziten in globalen kognitiven Funktionen bei Patienten mit Depressionen hin. Diese

Abweichungen liegen jedoch nicht bei allen schwer depressiven Patienten gleichermaßen vor. Bei Patienten mit Defiziten scheint das Therapieoutcome schlechter zu sein. Somit könnten diese Prozesse der Informationsverarbeitung und kognitive Defizite auf neuropsychologischer Ebene Prädiktoren und Korrelate des Therapieoutcomes darstellen. Im Sinne der personalisierten Medizin könnte in Zukunft die Diagnostik um die Parameter der Informationsverarbeitungsprozesse ergänzt werden und so die Prognose des Therapieerfolgs verbessert und die Behandlung der Patienten individualisiert werden.

Summary

Depressive disorders are among the most frequent mental disorders. In addition to symptoms such as depressed mood, diminished interest or insomnia, depression is characterized by deficits in cognitive functions, e.g. attention or perception, and a negative biased information processing.

Due to the high prevalence, severe impairments in social and occupational functioning and the recurring character of the disorder, there is a growing necessity of improving therapeutic interventions of affective disorders, in order to shorten time of suffering and to reduce costs in the health care system. In this context, potential predictors and correlates of therapy outcome were studied in recent years. Negative biases in information processing and cognitive deficits might represent objective markers.

In the first part of this thesis, the covariation bias, defined as an overestimation of the relationship between disease-relevant stimulus and an aversive consequence, was investigated in patients with a severe depressive episode at admission, patients after a six-weeks antidepressant treatment and healthy controls in a between-group design. This type of cognitive bias was more pronounced in patients with a more severe symptomatic independent of course of treatment. Moreover, covariation bias at admission predicted therapy outcome after six weeks of treatment: Patients with a stronger bias showed an impaired treatment response.

In the second part of this thesis, the emotional processing paradigm, which consists of emotion recognition and attentional vigilance tasks, was studied in severe depressive patients, and their intraindividual course of treatment and parameters were linked to therapy outcome. In addition to evidence that patients with a reduced salience of negative emotions after the first weeks of treatment remit with a higher probability, there were temporally stable differences in global cognitive functions between patients who responded to initial treatment and patients who did not improve: Patients without a clinically relevant improvement showed more severe deficits.

In summary, the present findings suggest a stable pattern of global cognitive deficits in patients with depression. However, these deviations are not equally present in all patients with a severe depressive episode. In patients with deficits, therapy outcome seems to be impaired. Thus, information processing and cognitive deficits might constitute predictors and correlates of therapy outcome on neuropsychological level. In terms of personalized medicine, information processing parameters might thus complement the diagnostic process and individualize therapeutic interventions.

1. Einleitung

In der Einleitung soll ein Überblick über das Störungsbild der Depression gegeben werden. Neben Informationen zu den Symptomen, der Epidemiologie und den Behandlungsmöglichkeiten der Erkrankung sollen zudem Erklärungsmodelle und mit der Symptomatik einhergehende Defizite in kognitiven Funktionen und Veränderungen in emotionalen Informationsverarbeitungsprozessen vorgestellt werden.

1.1 Symptome, Epidemiologie und Ätiologie affektiver Störungen

1.1.1 Symptome und Klassifikation der Depression

Die Symptome einer Depression betreffen Veränderungen im Affekt, wie beispielsweise eine gedrückte Stimmungslage oder das Gefühl der Freud- und Interessenlosigkeit, Veränderungen in vegetativen Funktionen, wie z.B. Schlafstörungen oder Veränderungen des Appetits, und Veränderungen der Kognition. Hierzu zählen Konzentrationsprobleme oder Unentschlossenheit, aber auch negativ veränderte Denkinhalte wie unbegründete Selbstvorwürfe oder ein niedriges Selbstwertgefühl. Zudem zeigen sich mit einem verminderten Antrieb oder einer raschen Ermüdbarkeit auch Symptome auf der Verhaltensebene. Auf zwischenmenschlicher Ebene kommt es ebenfalls zu Beschwerden im Sinne von sozialen Rückzugstendenzen oder einer eingeschränkten Kommunikationsfähigkeit. Zusammengenommen führt ein depressives Syndrom somit zu starken Beeinträchtigungen im sozialen und beruflichen Alltag (Fava & Kendler, 2000). Bei einer schwer ausgeprägten Symptomatik können außerdem Suizidgedanken oder suizidales Verhalten auftreten. Nach den aktuellen Diagnosekriterien der WHO (Dilling & Freyberger, 2014) muss die Symptomatik über einen Zeitraum von mindestens zwei Wochen andauern, um eine depressive Episode diagnostizieren zu können.

Die Symptomatik kann noch differenzierter nach dem Schweregrad (leicht, mittelgradig, schwer) eingeteilt werden. Dabei ist die Anzahl der vorliegenden Symptome entscheidend: Mit dem Anstieg der Anzahl der Symptome wird eine entsprechend schwerere Erkrankung diagnostiziert. Liegen in der Anamnese bereits frühere depressive Phasen vor, wird von einer rezidivierenden depressiven Störung (unipolare Depression) gesprochen. Gibt es Hinweise auf manische oder hypomane Phasen in der Anamnese, ist eine bipolare Grunderkrankung zu diagnostizieren.

Die Diagnostik erfolgt zum Großteil im Gespräch durch die Exploration der Patienten anhand deskriptiver und wissenschaftlich untersuchten Diagnosekriterien. Ergänzend können standardisierte Instrumente wie beispielsweise strukturierte klinische Interviews oder Fragebögen eingesetzt werden. Ausgeschlossen werden müssen rein somatische Ursachen und

Veränderungen des Affekts aufgrund psychotroper Substanzen. Abzugrenzen von einer depressiven Symptomatik sind vor allem Anpassungsstörungen oder Trauerprozesse.

1.1.2 Epidemiologie der Depression

Mit einer 12-Monats-Prävalenz von 8%, davon 7% unipolare Depressionen und 1% bipolare Depressionen, im Jahr 2010 in Europa (Wittchen et al., 2011), und Lebenszeitprävalenzschätzungen von 12-25% (Hautzinger, 1998) stellt die Depression eine der häufigsten psychischen Erkrankungen dar. Frauen sind von der Erkrankung deutlich häufiger betroffen als Männer (z.B. WHO, 2017). Die Erkrankung tritt in allen Altersgruppen und häufig gemeinsam mit anderen Erkrankungen auf. Das mittlere Ersterkrankungsalter liegt bei 31 Jahren (Wittchen, Jacobi, Klose & Ryl, 2010). Komorbide Erkrankungen können sowohl somatische Erkrankungen, aber auch psychische Störungen sein. In einer Untersuchung von Jacobi et al. (2014) lag bei 60,7 % aller Patienten mit unipolarer Depression eine komorbide psychische Störung vor. Besonders häufig vorkommende Komorbiditäten aus dem Bereich der psychischen Erkrankungen sind Angststörungen und Abhängigkeitserkrankungen. Depressionen treten jedoch auch häufig gemeinsam mit Essstörungen, somatoformen Störungen und Persönlichkeitsstörungen auf (DGPPN, BÄK, KBV & AWMF, 2015). Dabei kann die depressive Symptomatik zuerst entstanden sein, die Krankheiten können zeitgleich auftreten oder aber die Depression kann die Folge einer Erkrankung sein.

Weiterhin geht die Depression u.a. aufgrund von vollzogenen Suiziden mit einer erhöhten Mortalität einher. Die Rate an Suizidversuchen und Suiziden im Vergleich zur Durchschnittsbevölkerung ist bei Menschen mit psychischen Erkrankungen, insbesondere affektiven Störungen, deutlich erhöht (z.B. Bertolote, Fleischmann, De Leo & Wasserman, 2004; Walker, McGee & Druss, 2015).

Das Vorliegen einer depressiven Erkrankung führt einerseits zu einer starken Beeinträchtigung im Alltag bzw. der Lebenszeit, was z.B. über den sogenannten DALY-Index („Disability Adjusted Life Years“) ausgedrückt werden kann. Die unipolaren depressiven Erkrankungen nahmen bereits 2004 im „Global Burden of Disease Report“ der WHO weltweit den dritten Rang ein verglichen mit allen anderen Erkrankungen bezüglich Lebensbeeinträchtigung und vorzeitigen Tod (WHO, 2004). Die Annahme ist, dass deren Bedeutung in den nächsten Jahren weiter steigen wird. Dies wurde im „Global Burden of Disease Report“ 2017 auch dementsprechend bestätigt, da die depressiven Erkrankungen Rang eins einnahmen (WHO, 2017). Psychische Krankheiten allgemein waren in Deutschland nach einer Studie der Bundespsychotherapeutenkammer aus dem Jahr 2015 nach Muskel-, Skelett- und Atemwegserkrankungen im Jahr 2013 der dritthäufigste Grund für Arbeitsunfähigkeit mit

überdurchschnittlich langen Krankschreibungen im Vergleich zu somatischen Krankheitsbildern (BundesPsychotherapeutenKammer, 2015). Dadurch wird auch die gesellschaftsökonomische Relevanz deutlich: Durch depressive Störungen entstehen hohe direkte, wie die Inanspruchnahme von Leistungen aus dem Gesundheitssystem, und indirekte Kosten, wie beispielsweise durch Frühberentungen aufgrund der Erkrankung (DGPPN et al., 2015).

1.1.3 Ätiologie der Depression

Risikofaktoren für die Entwicklung einer depressiven Störung sind weibliches Geschlecht, ein niedriger sozioökonomischer Status, alleinstehender Familienstand und eine genetische Vorbelastung durch erkrankte Familienmitglieder (Hautzinger, 1998). In einer Vielzahl von Studien konnte gezeigt werden, dass Angehörige von Patienten mit einer depressiven Erkrankung ein erhöhtes Risiko im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung haben, ebenfalls an einer Depression zu erkranken. Es ist jedoch davon auszugehen, dass das Erkrankungsrisiko dabei nicht durch den Beitrag einzelner Gene bestimmt wird, sondern vielmehr durch ein Zusammenspiel verschiedener Gene untereinander sowie in Wechselwirkung mit psychosozialen Auslösern bedingt wird, die schließlich zur Entwicklung der Symptomatik führen (DGPPN et al., 2015).

Aufgrund der Heterogenität des Störungsbildes der Depression erscheint es nicht überraschend, dass es eine Vielzahl an Erklärungsmodellen für die Erkrankung gibt. Einen integrativen Erklärungsansatz stellt das sogenannte Vulnerabilitäts-Stress-Modell dar, das versucht biologische und psychologische Modelle zu verbinden und von Wechselwirkungen untereinander ausgeht, indem prädisponierende, auslösende und aufrechterhaltende Faktoren bzw. Konsequenzen der Symptomatik identifiziert werden (Wittchen & Hoyer, 2011). Prädisponierende Faktoren für die Entwicklung einer Depression können neben den oben genannten Risikofaktoren somatische Vorerkrankungen, eine ängstliche oder dependente Persönlichkeitsstruktur, Defizite in sozialen und kommunikativen Fertigkeiten und negative kognitive Schemata sein. Zudem können traumatische Erfahrungen, aber auch fehlende emotionale Unterstützung in der Kindheit die Vulnerabilität erhöhen. Auslösende Stressfaktoren können einerseits einmalige Ereignisse (z.B. Trennung, Todesfall), andererseits aber auch chronische Belastungen (z.B. Konflikte am Arbeitsplatz) sein (Hautzinger, 2013). Aufrechterhaltend können der Wegfall positiver Erfahrungen und sozialer Kontakte z.B. bedingt durch einen verstärkten sozialen Rückzug oder das Vorliegen eines Antriebsdefizits im Zuge der depressiven Symptomatik (Lewinsohn, 1974) wie auch die Bestätigung dysfunktionaler Kognitionen durch eine negativ verzerrte Denkweise wirken (Beck, 1976).

1.1.4 Behandlung depressiver Störungen

Zur Behandlung depressiver Störungen stehen hauptsächlich psychopharmakologische Ansätze mit Antidepressiva und psychotherapeutische Interventionen zur Verfügung, welche je nach Schwere der depressiven Symptomatik, dem Krankheitsverlauf, somatischen und/oder psychischen Komorbiditäten und dem Wunsch der Patienten eingesetzt werden. Diese Entscheidungen erfolgen auf Basis wissenschaftlich begründeter Leitlinien wie beispielsweise der „S3-Leitlinie und Nationale VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression“ (DGPPN et al., 2015). Ziele der Behandlung sind neben der Symptomreduktion immer auch die Wiederherstellung des psychosozialen Funktionsniveaus und die Verhinderung des erneuten Auftretens einer Krankheitsphase.

Die Behandlung einer akuten depressiven Symptomatik kann ambulant oder – bei Vorliegen einer schweren Symptomatik – auch tagesklinisch oder stationär erfolgen. Bei der medikamentösen Therapie stehen verschiedene Wirkstoffklassen zur Verfügung (z.B. Selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren [SSRI], Trizyklische Antidepressiva [TZA] oder Selektive Serotonin-/Noradrenalin-Wiederaufnahme-Inhibitoren [SNRI]). Dabei besitzen die verschiedenen Wirkstoffe eine vergleichbare Wirksamkeit (Saveanu et al., 2015), unterscheiden sich jedoch im Nebenwirkungs- und Interaktionsprofil (DGPPN et al., 2015). Im Rahmen der Psychotherapie ist die kognitive Verhaltenstherapie ein sehr gut evaluiertes Behandlungsverfahren. Hier steht neben der Psychoedukation zur Erkrankung die Verhaltensaktivierung, die Veränderung dysfunktionaler Kognitionen und der Erwerb bzw. die Verbesserung sozialer Fertigkeiten im Fokus (Hautzinger, 2013). Bei einer akuten, schwer ausgeprägten Symptomatik soll entsprechend geltender Leitlinien eine Kombination aus Psychotherapie und Pharmakotherapie angewendet werden. Nach der akuten Krankheitsphase soll zur Stabilisierung des Therapieerfolgs eine Erhaltungstherapie (pharmakologisch und/oder psychotherapeutisch) erfolgen (DGPPN et al., 2015). Die Wirkmechanismen, die zu einer Verbesserung der Symptomatik durch Antidepressiva führen, sind im Moment noch weitgehend unklar und daher im Fokus der aktuellen Forschung.

Aufgrund der aktuellen Studienlage wird geschätzt, dass ca. 50-65% der Patienten eine vollständige Remission erreichen, oft aber erst nach mehreren Behandlungsversuchen. Weiterhin ist anzumerken, dass 10-20% der depressiven Erkrankungen trotz Behandlung chronisch verlaufen (Hautzinger, 1998).

1.2 Forschung zur Prädiktion der Therapieresponse bzw. Remission

1.2.1 Wirksamkeit pharmakologischer und psychotherapeutischer Interventionen und Begriffsdefinition von Therapieresponse und Remission

Es liegen inzwischen viele Studien und Übersichtsarbeiten zur Wirksamkeit von Antidepressiva, Psychotherapie und der Kombination der beiden Interventionen vor. Bei psychopharmakologischen Behandlungen mit Antidepressiva kommt es bei ca. 50-60% der Patienten zu einer signifikanten Symptomverbesserung (DGPPN et al., 2015). Cipriani et al. (2018) zeigten in ihrer Metaanalyse eine Überlegenheit verschiedener Wirkstoffklassen gegenüber einer Behandlung mit einem Placebo mit Effektstärken im mittleren Bereich. In einer Metaanalyse von Cuijpers, Andersson, Donker und van Straten (2011) berichten die Autoren von einer Symptomreduktion mit Effektstärken im mittleren bis hohen Bereich durch verschiedene Formen psychotherapeutischer Behandlung.

Demgegenüber stehen Studien wie beispielsweise von Fava (2003) oder Saveanu et al. (2015), die konstatieren, dass 50-60% der depressiven Patienten auf die erste psychopharmakologische Behandlung nicht in klinisch relevantem Ausmaß ansprechen. Weiterhin lassen die Ergebnisse aus den Übersichtsarbeiten zur Wirksamkeit der verschiedenen Behandlungen aufgrund der Mittelwertvergleiche keine Rückschlüsse zu, wie viele Patienten von der Behandlung profitiert bzw. nicht profitiert haben. Demnach sind Aussagen bezogen auf den Einzelfall nicht möglich. Somit fehlen im Moment noch signifikante und klinisch einsetzbare Prädiktoren (z.B. Biomarker), um vorherzusagen, wer von welcher Behandlung profitieren wird. Diesem Thema widmet sich unter anderem die Forschung zur personalisierten Medizin bzw. Therapie.

Symptomveränderungen auf intraindividuellem Ebene können auf verschiedene Arten operationalisiert werden: Das Ansprechen auf die Therapie (Therapieresponse) wird in der bisherigen Forschungspraxis zu affektiven Störungen über eine Symptomverbesserung um mehr als 50% definiert (z.B. Lecrubier, 2002). Dabei wird als Zielvariable die depressive Symptomatik vor und nach der Therapie über standardisierte psychometrische Verfahren erfasst. Eine weitere Variable ist die Remission bzw. die Symptombefreiung nach der Intervention. Diese wird über einen Cut-Off-Wert in einem standardisierten psychometrischen Verfahren definiert, der nach der erfolgten Therapie erfasst wird. Der Cut-Off-Wert zieht eine Grenze zwischen klinisch relevanter bzw. pathologischer und nicht mehr behandlungsbedürftiger Symptomatik (z.B. Hiller & Schindler, 2011). Diese Grenzwerte werden für die einzelnen Instrumente mit Hilfe statistischer Methoden berechnet.

1.2.2 Bisherige Befunde zum Therapieansprechen bei affektiven Störungen

Um die Behandlung depressiver Störungen zu verbessern und Vorhersagen bezüglich des Therapieansprechens zu machen, ist es notwendig, neben der verbalen Selbstbeschreibung durch den Patienten selbst und der Einschätzung des Klinikers weitere objektive Ebenen, wie z.B. (neuro)biologische, physiologische oder neuropsychologische Parameter, im Sinne eines personalisierten Therapieansatzes zu betrachten (Domschke, Muller & Serretti, 2015). Im Moment gibt es jedoch noch keinen prädiktiven Biomarker, der klinisch erfolgreich eingesetzt wird (Labermaier, Masana & Muller, 2013). Auf der Suche nach Prädiktoren bzw. Korrelaten des Therapieansprechens und der Remission gibt es jedoch vielfältige Forschungsansätze: Diskutiert werden beispielsweise genetische Marker, Entzündungsparameter oder die Reagibilität der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (Busch & Menke, 2018).

Ein weiterer Ansatz zur Prädiktion des Therapieansprechens ist die Untersuchung epigenetischer Prozesse, die auf molekularbiologischer Ebene die Genaktivität regulieren und durch Umwelteinflüsse veränderbar sind (Schuebel, Gitik, Domschke & Goldman, 2016). Diese Prozesse haben Einfluss auf die Entwicklung der Depression, und es zeigen sich Veränderungen epigenetischer Muster im Zusammenhang mit dem Therapieansprechen (zur Übersicht siehe z.B. Menke & Binder, 2014; Ziegler, Schiele & Domschke, 2018). Als mögliche epigenetische Marker für die Prädiktion des Therapieansprechens psychischer Erkrankungen sowohl auf psychopharmakologische als auch psychotherapeutische Interventionen werden z.B. Methylierungsmuster der Gene *SLC6A4*, *BDNF*, *APBA3* oder *MCF2* diskutiert (Ziegler et al., 2018).

Auch die neuronale Aktivität in Antwort auf negativ besetzte emotionale Wörter vor Therapiebeginn konnte die Verbesserung einer depressiven Symptomatik durch eine kognitive Verhaltenstherapie prädizieren (Siegle, Carter & Thase, 2006). Des Weiteren sagte die Herzratenvariabilität als physiologischer Biomarker bei Patienten mit einer ängstlichen Depression das Therapieansprechen auf eine antidepressive pharmakologische Behandlung vorher (Kircanski, Williams & Gotlib, 2019). Bei depressiven Patienten in der ambulanten Versorgung sagte die Kombination aus subjektiver Symptomverbesserung und Leistungsveränderungen in einem Test zur Erkennung von Gesichtsausdrücken nach einer Woche das Therapieansprechen auf eine Pharmakotherapie mit einem SSRI vorher (Browning et al., 2019). In einer Studie von Kautzky et al. (2019) wurden zudem Symptomschwere, Suizidalität, Anzahl depressiver Episoden in der Anamnese und komorbide Angsterkrankungen als klinische Prädiktoren therapieresistenter Depressionen identifiziert.

1.3 Die Rolle kognitiver Verzerrungen bei affektiven Störungen

1.3.1 Kognitive Defizite bei Patienten mit Depressionen

Veränderungen und Defizite kognitiver Funktionen sind bei allen psychischen Störungen zu finden und spielen eine zentrale Rolle bei der Entstehung und Aufrechterhaltung der Symptomatik (Harvey, Watkins, Mansell & Shafran, 2004). Kognitive Funktionen beinhalten dabei unter anderem Aufmerksamkeit und Wahrnehmung, Gedächtnis, Lern- und Entscheidungsprozesse, aber auch Inhalte von Gedanken und Interpretationstendenzen. Die bedeutende Rolle neuropsychologischer Beeinträchtigungen bei affektiven Störungen wird auch durch die Tatsache deutlich, dass der subjektive Eindruck über ein vermindertes Konzentrationsvermögen oder die erschwerte Entscheidungsfindung ein diagnostisches Kriterium darstellt (Dilling & Freyberger, 2014). Dieser zunächst subjektive Bericht wird in der klinischen Untersuchung im Rahmen der Erhebung des psychopathologischen Befunds durch die Testung der Konzentration und des Gedächtnisses und gegebenenfalls im Anschluss durch neuropsychologische Testungen objektivierbar gemacht.

Dem klinischen Eindruck stehen verhältnismäßig wenige Studien gegenüber, die Aussagen zur Prävalenz und Art neuropsychologischer Defizite bei Patienten mit affektiven Störungen machen. Ein Grund hierfür ist vor allem eine fehlende einheitliche Definition der kognitiven Beeinträchtigungen (Douglas et al., 2018). Eine Studie von Gualtieri und Morgan (2008), in der insofern konservative Kriterien für das Vorliegen kognitiver Defizite angelegt wurden, als in mehr als zwei Domänen der kognitiven Funktionen Abweichungen von mehr als zwei Standardabweichungen im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe vorliegen sollten, fanden sich Prävalenzen von 20-30% für Patienten mit unipolarer oder bipolarer Depression.

Eine Untersuchung von Bearden et al. (2006) ergab signifikante Unterschiede in verschiedenen Gedächtnisleistungen zwischen unipolar und bipolar depressiven Patienten im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe. Auch in verschiedenen Domänen der exekutiven Funktionen unterschieden sich depressive Patienten signifikant von gesunden Personen (z.B. Stordal et al., 2004; Wagner, Doering, Helmreich, Lieb & Tadic, 2012).

Es besteht jedoch eine andauernde Diskussion darüber, ob kognitive Defizite veränderbar sind und durch eine Behandlung der depressiven Symptomatik gebessert werden können bzw. sich parallel damit verbessern, oder ob sie stabile, zeitlich überdauernde Merkmale im Sinne eines Trait-Merkmals darstellen. Eine Integration beider Ansätze schlugen Douglas und Porter (2009) in ihrem Übersichtsartikel vor, indem sie einige Bereiche kognitiver Funktionen (z.B. verbales Lernen und Gedächtnis, psychomotorische Geschwindigkeit) als durch pharmakologische Therapie veränderbar, andere Domänen aber als unveränderbar identifizierten (z.B. Aufmerksamkeit, exekutive Funktionen). Prospektive Studien liefern Hinweise auf eine

Veränderung neuropsychologischer Funktionen wie beispielsweise der verbalen Gedächtnisleistung oder in Teilbereichen der exekutiven Funktionen im Zuge einer Verbesserung der depressiven Symptomatik im Behandlungsverlauf sowie in Phasen der Remission insofern, als diese sich nicht mehr von einer gesunden Kontrollgruppe unterscheiden (z.B. Biringer et al., 2005; Biringer et al., 2007; Weiland-Fiedler et al., 2004). Dem gegenüber stehen jedoch auch Negativbefunde, die keine Veränderung der kognitiven Defizite durch pharmakologische oder psychotherapeutische Interventionen trotz einer Verbesserung der depressiven Symptomatik belegen (z.B. Porter et al., 2016; Shilyansky et al., 2016).

1.3.2 Defizite in der emotionalen Informationsverarbeitung bei Patienten mit Depressionen und Angststörungen

Nicht nur Veränderungen der allgemeinen kognitiven Funktionen sind bei Patienten mit affektiven Störungen zu finden, sondern auch spezifische Veränderungen der emotionalen Informationsverarbeitung, sogenannte kognitive Verzerrungen. Die bedeutsame Rolle kognitiver Verzerrungen in der Ätiologie, Aufrechterhaltung und Behandlung der Depression betonte bereits Beck (1976). Sowohl Angststörungen als auch affektive Störungen sind durch eine verzerrte bzw. selektive Verarbeitung emotionaler Reize gekennzeichnet. So zeigen Patienten mit einer depressiven Symptomatik eine verstärkte Aufmerksamkeitslenkung auf negative Stimuli, haben ein besseres Gedächtnis für negative Reize und bewerten uneindeutige Informationen als eher negativ (Mathews & MacLeod, 2005). Gotlib und Joormann (2010) beschreiben in ihrem Review, dass die Depression durch eine verstärkte Beschäftigung mit negativen Informationen, durch Schwierigkeiten, sich von negativen Informationen zu lösen, und durch Defizite in der kognitiven Kontrolle bei der Verarbeitung negativer Informationen gekennzeichnet sei.

Verzerrte Aufmerksamkeitsprozesse („Attentional Bias“) bei Patienten mit depressiven Störungen können dabei einerseits eine verstärkte Aufmerksamkeitslenkung auf negative Reize (Peckham, McHugh & Otto, 2010), andererseits eine fehlende Aufmerksamkeitslenkung auf positive Reize bedeuten (Winer & Salem, 2016). Verzerrte Aufmerksamkeitsprozesse stehen in einem positiven Zusammenhang mit klinischen Symptomen der Depression wie z.B. Grübeln (Holas, Krejtz, Rusanowska, Rohnka & Nezelek, 2018).

Eine Metaanalyse von Everaert, Podina und Koster (2017) bestätigt zudem das Vorliegen einer verzerrten Interpretationstendenz („Interpretation Bias“) bei Patienten mit Depression: Depressive Patienten neigen verstärkt dazu, mehrdeutige Informationen negativ zu bewerten. Die negativ verzerrte Interpretationstendenz ist unabhängig von der Schwere der depressiven Symptomatik zu finden, also sowohl bei aktuell depressiven Patienten, die entweder behandelt

oder unbehandelt sind, als auch bei Patienten in Remission. Des Weiteren scheint die Interpretation von Reizen, die auf die eigene Person bezogen sind, noch negativer verzerrt zu sein.

In einem Bereich mit besonders hoher Alltagsrelevanz für zwischenmenschliche Interaktionen, dem Erkennen und Verarbeiten von Gesichtsausdrücken, finden sich bei Patienten mit Depressionen ebenfalls dahingehend negativ verzerrte Informationsverarbeitungsprozesse, dass die Patienten im Vergleich zu gesunden Personen positive, neutrale oder mehrdeutige Gesichtsausdrücke als eher traurig bzw. weniger fröhlich bewerten und eine erhöhte Vigilanz auf traurige Gesichtsausdrücke zeigen (Bourke, Douglas & Porter, 2010). Eine Metaanalyse von Dalili, Penton-Voak, Harmer und Munafo (2015) bestätigte ein generelles Defizit in der Emotionserkennung bei depressiven Patienten mit Ausnahme der Emotion Traurigkeit, bei der sich kein Unterschied zwischen Patienten und gesunden Kontrollpersonen fand.

Gerade Untersuchungen bei remittierten Patienten, die ebenfalls negative kognitive Verzerrungen in Phasen außerhalb der akuten Krankheitsepisode finden, weisen auf die Bedeutsamkeit verzerrter Informationsverarbeitungsmuster als Risikofaktor für das Wiederauftreten der Symptomatik hin. So zeigten Elgersma et al. (2018), dass gerade in der Gruppe remittierter Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen ohne psychiatrische Vorgeschichte die negativ verzerrte Aufmerksamkeitslenkung besonders ausgeprägt war. Die Rolle der negativen kognitiven Verzerrungen als mögliche kognitive Vulnerabilität wird in einer Studie von Dearing und Gotlib (2009) veranschaulicht: Die Autoren fanden eine negativ verzerrte Interpretationstendenz bei Töchtern depressiver Mütter, die ein erhöhtes Erkrankungsrisiko für Depressionen haben, im Vergleich zu Töchtern psychisch gesunder Mütter. Die Risikogruppe bewertete mehrdeutige Stimuli weniger positiv und häufiger negativ.

Auf Basis der aktuellen Forschungsergebnisse wird davon ausgegangen, dass sowohl eine psychopharmakologische Behandlung als auch psychotherapeutische Interventionen negative kognitive Verzerrungen modifizieren können. Aktuelle Modelle gehen davon aus, dass die Behandlung der depressiven Symptomatik auf implizite oder explizite Art und Weise die negativen Verzerrungen normalisiert und es dadurch zu einer Verbesserung der Symptomatik kommt (Roiser, Elliott & Sahakian, 2012). So zeigten Harmer, O'Sullivan, et al. (2009), dass sich im Zuge einer psychopharmakologischen Behandlung mit dem selektiven Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (NARI) Reboxetin die negativen Verzerrungen sehr früh im Behandlungsverlauf und zeitlich vor der subjektiven Angabe der Stimmungsverbesserung änderten. Auf neuraler Ebene scheint eine erhöhte Amygdalaaktivität während der Verarbeitung negativer Gesichter im Zuge einer kognitive Verhaltenstherapie auf das Niveau einer gesunden Kontrollgruppe reduzierbar zu sein (Fu et al., 2008). Diese Ergebnisse werden durch eine bildgebende Untersuchung von Godlewska, Browning, Norbury, Cowen und Harmer (2016) gestützt, die einerseits eine Veränderung kognitiver Verzerrungen durch eine antidepressive Medikation bestätigt, zudem aber auch einen Bezug zur Prädiktion des Therapieansprechens

durch diese frühen Veränderungen herstellen. Patienten, die erfolgreich auf die Therapie ansprachen, wiesen im Vergleich zur Gruppe der Non-Responder eine größere Reduktion der neuronalen Aktivierung in Bereichen der Amygdala und des anterioren Cingulums auf ängstliche im Vergleich zu fröhlichen Gesichtsausdrücken bereits nach einer Behandlungswoche auf.

Den bisherigen Darstellungen folgend kann die Hypothese aufgestellt werden, dass eine therapeutische Intervention, die direkt auf die Veränderung kognitiver Verzerrungen abzielt notwendig und effizient wäre. Ein Ansatz, der dieses Ziel verfolgt, bezieht sich auf Interventionen, die unter dem Begriff „Cognitive Bias Modification“ (CBM) zusammengefasst werden. Dabei handelt es sich um Computer-gestützte Trainings zur direkten Modifikation dysfunktionaler Informationsverarbeitungsprozesse, um darüber Veränderungen im Erleben und Verhalten zu erzielen (Koster, Fox & MacLeod, 2009). Die Datenlage zur Effektivität dieses Behandlungsansatzes ist im Moment aufgrund vieler kleiner Untersuchungen, die häufig mit subklinischen Stichproben durchgeführt wurden, nur eingeschränkt zu bewerten. Es ist jedoch davon auszugehen, dass CBM-Interventionen psychopathologische Symptome verringern können und einen Nutzen für eine Vielzahl von Störungen haben können (Macleod, 2012). In ihrem Review kamen Jones und Sharpe (2017) zu der Bewertung, dass vor allem ein Aufmerksamkeitslenktraining insbesondere bei Angsterkrankungen effektiv sei. Studien zum Einsatz von CBM-Interventionen bei depressiver Symptomatik liefern ein uneinheitliches Bild: Die Reduktion der Depressivitätswerte einer subklinisch depressiven Stichprobe durch ein Aufmerksamkeitslenktraining (Wells & Beevers, 2010) konnte in einer Replikationsstudie nicht bestätigt werden (Mastikhina & Dobson, 2017).

1.3.3 Das Covariation Bias Paradigma

Eine kognitive Verzerrung, die bisher vor allem bei Angststörungen untersucht wurde, ist der sogenannte Covariation Bias („illusory correlation“). Diese Verzerrung wird als Überschätzung des Zusammenhangs zwischen einem angstrelevanten Stimulus und einer aversiven Konsequenz definiert (zur Übersicht siehe Wiemer & Pauli, 2016a). Das klassische Covariation Bias Paradigma wurden von Tomarken, Mineka und Cook (1989) entwickelt. Hier wurden hoch- und niedrigängstlichen Frauen angstrelevante Bilder (z.B. Spinnen) und angstirrelevante Bilder (z.B. Pilze) gezeigt. Beide Bildkategorien waren gleich häufig mit einer negativen Konsequenz (schmerzhafter elektrischer Reiz) gepaart. Obwohl die Versuchsteilnehmerinnen explizit darauf hingewiesen worden waren, auf die Zusammenhänge zu achten, überschätzen nur die hochängstlichen Frauen die Beziehung zwischen angstrelevanten Bildern und negativer Konsequenz.

Es können drei verschiedene Formen des Covariation Bias unterschieden werden: Der *a priori* Covariation Bias stellt eine verzerrte Erwartung vor der realen Erfahrung des Zusammenhangs zwischen Stimulus und aversiver Konsequenz dar. Der *online* Covariation Bias liefert Informationen über die Einschätzungen des Zusammenhangs während der realen Erfahrung (z.B. der experimentellen Untersuchung) und bildet somit mögliche Enkodierungs-, Lern- oder Korrekturprozesse über den zeitlichen Verlauf ab. Der *a posteriori* Covariation Bias lässt dahingehend auf eine verzerrte Kovariationsschätzung schließen, dass ein Zusammenhang zwischen dem Reiz und der aversiven Konsequenz wahrgenommen wurde bzw. erinnert wird, obwohl objektiv kein Zusammenhang bestand und die Zuordnung zufällig und gleichverteilt war (Wiemer & Pauli, 2016a).

Sowohl der *a priori* als auch der *a posteriori* Covariation Bias ist konsistent bei Patienten mit isolierten Phobien, vor allem Tierphobien, vorbeschrieben (z.B. McNally & Heatherton, 1993; Mühlberger, Wiedemann, Herrmann & Pauli, 2006). Auch bei hochängstlichen Personen, welche ein erhöhtes Risiko aufwiesen, an einer Panikstörung zu erkranken, konnte der Covariation Bias bereits gefunden werden (z.B. Pauli, Montoya & Martz, 1996). Bei Patienten mit einer sozialen Phobie bzw. sozial hochängstlichen Personen ist die Datenlage weniger eindeutig: So gibt es einerseits Studien, die ebenfalls einen Covariation Bias bei Patienten mit einer sozialen Phobie im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe bestätigen (Hermann, Ofer & Flor, 2004), andere Studien finden wiederum keine Unterschiede im klassischen Covariation Bias zwischen sozial hoch- und niedrigängstlichen Personen (z.B. de Jong, de Graaf-Peters, van Hout & van Wees, 2009; Garner, Mogg & Bradley, 2006). Weiterhin ist eine Studie von de Jong, Merckelbach, Arntz und Nijman (1992) zu erwähnen, die nur bei unbehandelten Patienten mit einer Spinnenphobie den Covariation Bias fanden. Bei verhaltenstherapeutisch behandelten Patienten trat die Verzerrung jedoch nicht mehr auf. Die Modulation des Covariation Bias durch eine Verhaltenstherapie konnten in einer weiteren Studie mit Patienten mit einer Spinnenphobie bestätigt werden (de Jong & Merckelbach, 1993).

In ersten Untersuchungen konnte der Covariation Bias auch in den Zusammenhang mit Essstörungen gebracht werden. So fanden Mayer, Muris, Kramer Freher, Stout und Polak (2012) bei gesunden Jugendlichen einen positiven Zusammenhang zwischen der Ausprägung der Symptome einer Essstörung und der Stärke des *a posteriori* Covariation Bias. Zudem konnte ein *a priori*, *online* und *a posteriori* Covariation Bias für die Stimuluskombination aus einem Foto des eigenen Körpers und negativer Konsequenz (negatives soziales Feedback) bei Frauen mit einem negativen Körperbild gezeigt werden (Alleva, Martijn & Jansen, 2016). Somit scheint diese Art der kognitiven Verzerrungen auch außerhalb der Angststörungen eine Rolle bei der Entstehung von Psychopathologien zu spielen.

1.3.4 Emotionale Informationsverarbeitungsprozesse als mediierende Faktoren der Symptomreduktion: Ein kognitiv-neuropsychologisches Erklärungsmodell

Ein Modell, das ursprünglich entwickelt wurde, um die (verzögerte) Wirkungsweise antidepressiver Medikamente zu erklären, stellt das kognitiv-neuropsychologische Erklärungsmodell von Harmer, Goodwin und Cowen (2009) dar. Hierbei wird davon ausgegangen, dass Antidepressiva relativ schnell nach Beginn der Behandlung und unmittelbar die emotionale Informationsverarbeitung verändern. Diese Veränderungen werden jedoch nicht bewusst wahrgenommen und führen nicht direkt, sondern indirekt über Interaktionen mit Umweltfaktoren zu einer Verbesserung der Stimmung. Die normalisierten kognitiven Fehler beeinflussen die Verarbeitung von Stimuli dahingehend, dass positive Reize salienter werden und umgekehrt die Salienz negativer Reize sinkt. Dieser Prozess benötigt jedoch Zeit, was die verzögerte Wirkung von Antidepressiva bzw. die verzögerte subjektive Stimmungsverbesserung erklären soll. Dieser Erklärungsansatz soll möglicherweise die Entwicklung neuer therapeutischer Optionen und eine frühzeitige Prädiktion des Therapieansprechens durch die Erfassung früher Veränderungen in emotionalen Informationsverarbeitungsprozessen im Sinne eines Biomarkers unterstützen (Harmer, Cowen & Goodwin, 2011; Pringle, Browning, Cowen & Harmer, 2011).

Erste Studien zur empirischen Überprüfung des Modells wurden vor allem mit kleinen Stichproben gesunder Personen, denen akut ein antidepressiver Wirkstoff verabreicht wurde, durchgeführt. Mit Hilfe des Emotional Processing Paradigmas, einer experimentellen Untersuchungsbatterie emotionaler Informationsverarbeitungsprozesse, wurden anschließend die emotionalen Informationsverarbeitungsprozesse untersucht. Hierbei zeigte sich eine Verbesserung der Erkennungsleistung von fröhlichen Gesichtsausdrücken nach der einmaligen Gabe von einem SSRI (Harmer, Bhagwagar, et al., 2003), SNRI (Harmer, Heinzen, O'Sullivan, Ayres & Cowen, 2008) oder NARI im Vergleich zu einem Placebo (Harmer, Hill, Taylor, Cowen & Goodwin, 2003). Die einmalige Gabe eines Wirkstoffs aus der Substanzklasse der NaSSA (Noradrenerges und Spezifisches Serotonerges Antidepressivum) führte zu einer reduzierten Erkennungsleistung der Emotion Angst (Arnone, Horder, Cowen & Harmer, 2009). Die einmalige Gabe eines niedrig dosierten Benzodiazepins verglichen mit einem Placebo bewirkte eine Aufmerksamkeitszuwendung zu fröhlichen Gesichtern (Murphy, Downham, Cowen & Harmer, 2008). Weiterhin wurde in gesunden Stichproben die Veränderungen der emotionalen Informationsverarbeitung nach einer einwöchigen Einnahme einer antidepressiven Medikation mit einem SSRI, einem SNRI oder dem Wirkstoff Agomelatin analysiert. Es kam hier zu einer reduzierten Identifikation der negativen emotionalen Gesichtsausdrücke von Angst und Ärger (Harmer, Shelley, Cowen & Goodwin, 2004) bzw. Traurigkeit (Harmer, de Bodinat, et al., 2011)

sowie einer verminderten Aufmerksamkeitslenkung auf ängstliche Gesichtsausdrücke ohne eine signifikante oder klinisch bedeutsame Verbesserung der Stimmung (Murphy, Yiend, Lester, Cowen & Harmer, 2009).

Untersuchungen in klinischen Stichproben kommen zu ähnlichen Ergebnissen. So erkennen depressive Patienten vor Behandlungsbeginn fröhliche Gesichter schlechter als Gesunde, nach der Gabe eines NARI verbesserte sich die Erkennungsleistung der Depressiven jedoch signifikant im Vergleich zu einer nach Alter und Geschlecht gematchten Placebo-Kontrollgruppe (Harmer, O'Sullivan, et al., 2009). Auch die Behandlung mit einem Noradrenalin-Dopamin-Wiederaufnahmehemmer (NDRI) scheint zu einer Reduktion der verzerrten emotionalen Informationsverarbeitung zu führen (Walsh, Browning, Drevets, Furey und Harmer (2018).

Inzwischen liegen auch erste Untersuchungen der emotionalen Informationsverarbeitung mit selbigem Emotional Processing Paradigma in größeren Kohorten bipolarer Patienten (Bilderbeck et al., 2016) und bei gesunden Personen mit einem erhöhten Erkrankungsrisiko für Depressionen vor (Miskowiak et al., 2018). Dabei findet sich bei bipolaren Patienten ein Zusammenhang zwischen der Instabilität der Stimmung und der Stärke der verzerrten emotionalen Informationsverarbeitungsprozesse. In der Risikogruppe zeigte sich eine negativ verzerrte Erinnerungstendenz, die im Sinne eines Endophänotyps der Depression interpretiert werden kann.

Zwei Studien haben sich bisher mit der Prädiktion des Therapieansprechens durch die Erfassung verzerrter emotionaler Informationsverarbeitungsprozesse bzw. deren früher Veränderungen beschäftigt. Tranter et al. (2009) fanden zum einen eine signifikante Verbesserung der Identifikation von fröhlichen und überraschten Gesichtsausdrücken über einen Behandlungsverlauf von sechs Wochen bei Patienten mit einer Depression, die pharmakologisch mit einem SSRI oder einem NARI behandelt wurden. Zum anderen prädizierte eine verbesserte Erkennungsleistung fröhlicher Gesichter nach zwei Behandlungswochen die klinische Verbesserung nach sechs Behandlungswochen. Übereinstimmend mit diesem Befund konnten Browning et al. (2019) mit Hilfe des Ansatzes des maschinellen Lernens das Therapieansprechen durch die Kombination aus Parametern des Erkennens der emotionalen Gesichtsausdrücke (Veränderungen nach einer Behandlungswoche) und subjektiven Symptombeschreibungen vorhersagen.

1.4 Fragestellung der vorliegenden Arbeit

Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist die Untersuchung emotionaler Informationsverarbeitungsprozesse bei schwer depressiven Patienten sowohl im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe als auch im intraindividuellen Verlauf über einen Behandlungszeitraum von sechs Wochen in einem naturalistischen, stationären Therapiesetting. Zudem sollen Zusammenhänge zwischen diesen emotionalen Informationsverarbeitungsprozessen und dem Ansprechen auf eine antidepressive Therapie untersucht werden. In Anbetracht fehlender effektiver Prädiktoren des Therapieerfolgs sowohl auf biologischer Ebene als auch auf Grundlage anderer experimenteller Parameter stellt die emotionale Informationsverarbeitung eine möglicherweise relevante Informationsquelle hierfür dar. Durch die Identifikation signifikanter Prädiktoren und Korrelate des Therapieansprechens auf der Ebene der emotionalen Informationsverarbeitung wäre denkbar, die bisherige Diagnostik bestehend aus klinischer Anamnese, laborchemischen und apparativen Untersuchungen um eine objektivierbare, aber non-invasive Methode zu ergänzen. Weiterhin könnten pharmakologische und/oder psychotherapeutische Therapiemöglichkeiten bzw. Entscheidungen bezüglich der Depressionsbehandlung individualisiert und optimiert werden. Besonders die möglichst schnelle Identifikation und Charakterisierung von Patienten, die mit hoher Wahrscheinlichkeit nicht gut auf eine Therapie ansprechen, ist von hoher ethischer, sozioökonomischer und klinischer Relevanz. Dadurch könnten einerseits Kosten im Gesundheitssystem gesenkt werden, andererseits würde eine effizientere Behandlung zu einer schnelleren Symptomverbesserung und somit zu einer Verkürzung der individuellen Leidenszeit und Beeinträchtigungen für die Betroffenen beitragen.

1.4.1 Studie 1: Ziele und Hypothesen

Ausgehend von der hohen Komorbidität zwischen affektiven Störungen und Angststörungen (Kessler, Merikangas & Wang, 2007) und der Bedeutung kognitiver Verzerrungen in der Entstehung und Aufrechterhaltung beider Krankheitsbilder (siehe 1.3.2) soll das Covariation Bias Paradigma (siehe 1.3.3) erstmals bei Patienten mit einer schweren depressiven Episode angewendet werden, um zu untersuchen, ob diese Art der verzerrten emotionalen Informationsverarbeitung, wie sie bei Patienten mit Angststörungen zu finden ist, ebenfalls bei Patienten mit Depressionen vorliegt. Es soll zudem überprüft werden, ob sich Zusammenhänge zwischen der Ausprägung des Covariation Bias zu Therapiebeginn und dem Therapieansprechen finden lassen (Prädiktion des Therapieerfolgs) und ob der Covariation Bias darüber hinaus ein mögliches Korrelat des Therapieerfolgs darstellt.

Dazu werden folgende Hypothesen aufgestellt:

1. Zu Behandlungsbeginn zeigen Patienten mit einer schweren depressiven Symptomatik einen größeren Covariation Bias zwischen negativen Stimuli und negativer Konsequenz im Vergleich zu (i) Patienten nach einer sechswöchigen Behandlung mit einer verbesserten Symptomatik und (ii) zu gesunden Kontrollpersonen.
2. Es werden positive Korrelationen zwischen der Stärke des Covariation Bias und der Schwere der klinischen Symptomatik erwartet.
3. Sowohl zwischen Respondern und Non-Respondern als auch zwischen Remittern und Non-Remittern zeigen sich unterschiedliche Muster im Covariation Bias dahingehend, dass Non-Responder bzw. Non-Remitter einen stärkeren Covariation Bias aufweisen als Responder bzw. Remitter.

1.4.2 Studie 2: Ziele und Hypothesen

In der zweiten Studie sollen die Untersuchungen zur Rolle emotionaler Informationsverarbeitungsprozesse, insbesondere das Erkennen sozial relevanter Stimuli (emotionale Gesichtsausdrücke) und Prozesse der Aufmerksamkeitsverzerrung mit Hilfe des Emotional Processing Paradigmas, einer validierten, computergestützten Testbatterie, fortgeführt werden. Die bisherigen Untersuchungen mit diesem Paradigma (z.B. Harmer, Hill, et al., 2003; Harmer, O'Sullivan, et al., 2009; Tranter et al., 2009) haben sich vor allem auf Verarbeitungsprozesse bei gesunden Personen oder leicht depressiven Patienten im ambulanten Setting sowie im Querschnittsdesign konzentriert. Darüber hinaus lag der Fokus bisher auf der Analyse spezifischer Effekte durch die Behandlung mit spezifischen Antidepressiva. Daher soll in der aktuellen Untersuchung das Paradigma erstmals mit in stationärer Behandlung befindlichen, schwer depressiven Patienten durchgeführt werden, die im Behandlungsverlauf wiederholt mit dem experimentellen Paradigma untersucht wurden. Somit sollen intraindividuelle Veränderungen abgebildet und Rückschlüsse auf den Zusammenhang zwischen den veränderten Prozessen der emotionalen Informationsverarbeitung und dem Therapieansprechen möglich werden.

Anhand der bisherigen Befunde werden folgende Hypothesen formuliert:

1. Responder und Non-Responder unterscheiden sich in den Parametern der emotionalen Informationsverarbeitung im Sinne eines Korrelats des Therapieansprechens. Dabei zeigen Non-Responder stärkere negative Verzerrungen als Responder.

2. Remitter und Non-Remitter unterscheiden sich in den Parametern der emotionalen Informationsverarbeitung im Sinne eines Korrelats des Therapieansprechens. Dabei zeigen Non-Remitter stärkere Defizite als Remitter.
3. Personen, die in den ersten zwei Behandlungswochen als „early prediction“ Marker eine größere Veränderung in der emotionalen Informationsverarbeitung im Sinne einer Verringerung der Salienz negativer Reize bzw. der Steigerung der Salienz positiver Reize zeigen, gehören mit einer höheren Wahrscheinlichkeit zu der Gruppe der Responder bzw. Remitter.

2. Methoden

Die beiden Studien, die die Grundlage der vorliegenden Dissertation bilden, wurden im Rahmen der Studie „Neurobiologische Grundlagen der Depression“ (Ltg.: Univ.-Prof. Dr. Dr. K. Domschke) durchgeführt. In dieser Studie wurden Patienten mit einer aktuellen schweren depressiven Episode im Rahmen einer uni- oder bipolaren Erkrankung (F32.2, F32.3, F33.2, F33.3, F31.4) an der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie (Dir.: Univ.-Prof. Dr. J. Deckert), Universitätsklinikum Würzburg, rekrutiert. Zur Diagnosestellung wurde das Strukturierte Klinische Interview (SKID, Wittchen, Zaudig, & Fydrich, 1997) verwendet. Als Einschlusskriterien waren kaukasische Herkunft (eine vorausgegangene Generation) und fließende Deutschkenntnisse definiert. Ausschlusskriterien waren aktuelle oder in der Anamnese vorliegende Abhängigkeitserkrankungen, Erkrankungen aus dem schizophrenen Formenkreis, Essstörungen sowie neurologische und schwere körperliche Erkrankungen.

Die Studie wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Julius-Maximilians-Universität Würzburg genehmigt (Aktenzeichen 104/12) und entsprach der Deklaration von Helsinki. Alle Studienteilnehmer wurden ausführlich über die Hintergründe und den Ablauf der Studie, den Datenschutz und die Freiwilligkeit der Teilnahme informiert. Es lag von allen eine schriftliche Einwilligungserklärung vor.

In einem naturalistischen Studiendesign wurden auf klinischer Ebene Daten stationär behandelter Patienten über einen Zeitraum von sechs Behandlungswochen erfasst. Die Behandlung bestand sowohl aus psychopharmakologischen Interventionen mit Antidepressiva und verschiedenen Begleitmedikationen als auch aus kognitive-verhaltenstherapeutischen Elementen. Alle Patienten nahmen an einer Gruppentherapie zur Psychoedukation der Depression teil. Diese orientierte sich am Manual von Hautzinger (2013) zur Kognitiven Verhaltenstherapie bei Depressionen. Bei entsprechender individueller Problematik wurden im Einzelfall einzel- oder gruppenpsychotherapeutische Interventionen (z.B. Interpersonelle Psychotherapie von Schramm & Klecha, 2010) ergänzend eingesetzt.

Die Erhebung der Daten der vorliegenden Dissertation erfolgte pseudonymisiert und fand im Zeitraum von April 2016 bis November 2017 statt. Alle Untersuchungen und Interviews wurden von klinischen Psychologinnen durchgeführt. Bei der Erhebung der klinischen Daten führten Frau Dipl.-Psych. Catherina Wurst und Frau M. Sc. Jannika Reitz einzelne Interviews mit den Patienten durch. Die Untersuchungen mit den experimentellen Paradigmen aller Patienten und Kontrollpersonen wurden ausschließlich durch die Autorin dieser Arbeit durchgeführt.

2.1 Psychometrische Skalen

Im Rahmen der beiden Studien kamen die unten dargestellten psychometrischen Instrumente als Fremd- bzw. Selbstbeurteilungsverfahren zur Einschätzung der klinischen Symptomatik und zur Beurteilung des intraindividuellen Verlaufs über den Untersuchungszeitraum zum Einsatz. Fehlende Werte in Fragebögen wurden mit dem Mittelwert der ausgefüllten Items des Versuchsteilnehmers im jeweiligen Fragebogen ersetzt, sofern nicht mehr als 20% unausgefüllt waren (Raymond, 1986). Bei mehr als 20% fehlenden Items wurde der Fragebogen von den Analysen ausgeschlossen (Roth & Switzer, 1999).

Hamilton Depression Scale

Mit der deutschen Version des Fremdbeurteilungsinstruments Hamilton Depression Scale (HAM-D-17, Hamilton, 1960) wurde wöchentlich die depressive Symptomatik der Patienten erfasst. Im klinischen Interview werden 17 depressionstypische Symptome (z.B. depressive Stimmung, Schuldgefühle, Schlafstörungen, körperliche Symptome) beurteilt. Neben verbalen Äußerungen des Patienten gehen auch Beobachtungen während der Exploration in die Beurteilung ein (z.B. Psychomotorik). Es stehen jeweils mehrstufige Kategorienskalen (drei- oder vierstufig von 0 bis 3 bzw. 4) zur Beurteilung der Intensität der Symptome zur Verfügung. Summenwerte bis 8 Punkte gelten als klinisch unauffällig. Ab einem Summenwert von 17 spricht man von einer mittelschweren und ab einem Wert von 25 von einer schweren depressiven Symptomatik (DGPPN et al., 2015).

Beck-Depressions-Inventar

Die Patienten füllten zudem wöchentlich das Beck-Depressions-Inventar (BDI, Hautzinger, Bailer, Worall & Keller, 1994) aus. Das BDI ist ein Selbstbeurteilungsinstrument zur Erfassung des Schweregrads der depressiven Symptomatik. Der Fragebogen enthält 21 Gruppen von Aussagen mit aufsteigender Schwere und Beeinträchtigung der Symptome einer Depression, wie z.B. Traurigkeit, Schuldgefühle, Suizidalität, Interessenlosigkeit, Schlafstörungen oder Ermüdbarkeit. Die Patienten sollen in Bezug auf die vergangene Woche angeben, welche Aussage der jeweiligen Gruppe am ehesten auf sie zutrifft. Durch die vierstufige Skala (0=*nicht vorhanden*, 1=*leichte Ausprägung*, 2=*mäßige Ausprägung*, 3=*starke Ausprägung*) können Summenwerte von 0 bis 63 erreicht werden. Dabei gelten Summenwerte kleiner zehn als unauffällig, Summenwerte ab 30 weisen auf eine schwere depressive Symptomatik hin.

Clinical Global Impression Scale und Global Assessment of Functioning Scale

Zu Studienbeginn und am Ende des Untersuchungszeitraums wurden die Schwere der Erkrankung und das Funktionsniveau der Patienten mit Hilfe der deutschen Versionen der Clinical Global Impression Scale (CGI, Guy, 1976) bzw. der Global Assessment of Functioning Scale (GAF, Saß, Wittchen & Zaudig, 2003) in der Fremdbeurteilung eingeschätzt. Mit der CGI wird auf einer achtstufigen Skala (von 0=*nicht beurteilbar* über 1= *Patient ist überhaupt nicht krank* bis 7= *Patient gehört zu den extrem schwer Kranken*) in einem globalen Gesamturteil die Schwere der Beeinträchtigung des Patienten beurteilt. Die GAF entspricht der fünften Achse des Diagnostischen und Statistischen Manuals Psychischer Störungen (DSM-IV, Saß et al., 2003) und erfasst in Bezug auf den Zeitraum der letzten Woche das allgemeine Funktionsniveau des Patienten. Es werden dabei der psychische, der soziale und der berufliche Funktionsbereich beurteilt. Der GAF-Wert kann auf einem Kontinuum zwischen 0= *Unzureichende Information* bzw. 0-10=*Ständige Gefahr, sich oder andere schwer zu verletzen* und dem Bereich 90-100= *Hervorragende Leistungsfähigkeit in einem breiten Spektrum von Aktivitäten* liegen.

State-Trait Anxiety Inventory – Trait Skala

Als zusätzliches Selbstbeurteilungsinstrument wurde die deutsche Übersetzung der Trait Skala des State-Trait Anxiety Inventory (STAI, Spielberger, Gorsuch & Lushene, 1970) zu Studienbeginn und am Ende des Untersuchungszeitraums eingesetzt. Das STAI besteht aus 20 Items, die verschiedene Aspekte der Angst als Eigenschaft erfassen. Auf einer vierstufigen Likert-Skala (1=überhaupt nicht, 2=ein wenig, 3=ziemlich, 4=sehr) können die Patienten ihre Zustimmung bzw. Ablehnung zu den 20 Aussagen geben. Sieben Items sind zur Vermeidung von Akquieszenz negativ gepolt. Diese müssen vor der Aufsummierung umkodiert werden. Daraus resultiert schließlich ein möglicher Summenwert zwischen 20 und 80.

2.2 Studie 1 – „Der Covariation Bias bei Depression“

2.2.1 Stichprobe

Es wurden 62 Patienten im Rahmen der Studie „Neurobiologische Grundlagen der Depression“ rekrutierte Patienten (s.o.) und 31 gesunde Kontrollpersonen in die Studie eingeschlossen und einmalig mit einem experimentellen Paradigma untersucht (2.2.3). Entsprechend der Studie von de Jong et al. (1992) absolvierten von den insgesamt 62 Patienten 31 die experimentelle Untersuchung bei Aufnahme (Prä) und 31 nach der sechswöchigen Behandlung (Post). Sowohl die

beiden Patientengruppen als auch die gesunde Kontrollgruppe wurden nach Alter und Geschlecht, die Patientengruppen zusätzlich noch nach dem HAM-D-17-Score bei Aufnahme gematcht (Tabelle 1).

Die Kontrollgruppe wurde mit Hilfe von Anzeigen auf lokalen Internetseiten rekrutiert. Einschlusskriterien waren die Abwesenheit einer aktuellen oder vergangenen psychischen, neurologischen oder internistischen Erkrankung sowie fließende Deutschkenntnisse. Die deutsche Version des Mini International Psychiatric Interview (M.I.N.I., Sheehan et al., 1998) wurde als klinisches Interview eingesetzt, um das Vorliegen einer psychischen Erkrankung auszuschließen. Die Kontrollgruppe erhielt für die Versuchsteilnahme 15€. Die Einnahme illegaler Drogen sowie die Einnahme zentral wirksamer Medikamente waren als Ausschlusskriterien definiert.

Die Durchführung der Studie wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Julius-Maximilians-Universität Würzburg genehmigt („Covariation Bias – Regulation bei Affektiven Störungen (CoBRA)“, Aktenzeichen 264/15). Die Untersuchung wurde in Übereinstimmung mit der Deklaration von Helsinki in ihrer aktuellsten Version durchgeführt. Die informierte Einwilligung (informed consent) wurde von allen Versuchsteilnehmern eingeholt.

Tabelle 1 Demographische und klinische Variablen der Patienten- und Kontrollgruppe

	Prä (n=31)	Post (n=31)	Kontrolle (n=31)
Geschlecht (n, %)	16, 51.6%	16, 51.6%	16, 51.6%
Alter (M ±SD)	40.55 ±13.15	40.06 ±13.56	40.68 ±13.18
Unipolar/ bipolar (%)	87.9% / 12.1%	90.3% / 9.7%	
HAM-D-17 bei Aufnahme (M ±SD)	24.48 ±6.38	23.39 ±5.38	1.16 ±1.13
HAM-D-17 nach sechswöchiger Behandlung (M ±SD)	9.6 ±6.03	8.10 ±5.00	
BDI bei Aufnahme (M ± SD)	25.66 ±10.35	24.36 ±1.15	3.74 ±4.37

Prä = Patienten, die bei Aufnahme untersucht wurden, Post = Patienten, die nach sechswöchiger Behandlung untersucht wurden, Kontrolle = gesunde Kontrollgruppe, n =Anzahl, M = Mittelwert, SD = Standardabweichung, HAM-D-17 = Hamilton Depression scale, BDI = Beck-Depressions-Inventar

2.2.2 Stimuli

Aufgrund des depressiven Kernsymptoms der Niedergeschlagenheit bzw. der Traurigkeit wurden als krankheitsspezifische Stimuli Bilder mit negativen Inhalten, die entsprechend ein Gefühl der Traurigkeit auslösen sollten (Libkuman, Otani, Kern, Viger & Novak, 2007), verwendet.

Für die experimentelle Untersuchung wurden insgesamt 72 Farbfotos mit drei unterschiedlichen Valenzen aus dem International Affective Picture System (IAPS, Lang, Bradley & Cuthbert, 2005) ausgewählt, davon jeweils 24 unangenehme (Valenz: $M=2.36$; Arousal: $M=5.49$; z.B. Autounfälle, Verletzungen), angenehme (Valenz: $M=7.40$; Arousal: $M=5.80$; z.B. Familien, sportliche Aktivitäten) und neutrale Bilder (Valenz: $M=4.93$; Arousal: $M=2.81$; z.B. Haushaltsgeräte, Natur). Die unangenehmen Bilder sollten depressionsspezifische Inhalte abbilden, die bereits in Vorstudien bei depressiven Patienten verwendet wurden oder von denen bekannt war, dass sie besonders die Emotion Traurigkeit auslösen (Libkuman et al., 2007). Als aversive Konsequenz hörten die Versuchsteilnehmer für 50 ms weißes Rauschen (100 dB) über Kopfhörer.

2.2.3 Versuchsablauf

Die experimentelle Untersuchung dauerte ca. 35 bis 45 Minuten. Nach der Aufklärung und Einholen des schriftlichen Einverständnisses wurde mit der Kontrollgruppe das klinische Interview durchgeführt und die soziodemographischen Daten erfasst. Die Fragebögen füllte die Kontrollgruppe nach der experimentellen Untersuchung aus. Die Erfassung der psychometrischen und demographischen Parameter der beiden Patientengruppen wurde in einer zweiten Sitzung im Rahmen der übergeordneten Studie durchgeführt. Hierbei waren Frau Dipl.-Psych. Catherina Wurst und Frau M. Sc. Jannika Reitz unterstützend tätig.

Das Experiment wurde unter Verwendung der Presentation® software (Version 13.0; Neurobehavioral Systems, Inc., Berkeley, CA, www.neurobs.com) durchgeführt. Während der experimentellen Untersuchung saßen die Versuchsteilnehmer vor einem Computerbildschirm an einem Schreibtisch. Die Instruktionen erfolgten sowohl über einen standardisierten Text auf dem Bildschirm als auch durch die Erklärung der Versuchsleiterin. Die Instruktionen enthielten die Informationen, dass die Versuchsteilnehmer während des Experiments Bilder mit unangenehmen, angenehmen und neutralen Inhalten sehen werden und dass diesen Bildern manchmal ein unangenehmes Geräusch folgen wird.

Zunächst wurde der *a priori* Covariation Bias erfasst, indem den Versuchsteilnehmern ein Beispielbild jeder Kategorie gezeigt wurde und sie auf einer visuellen Analogskala (0-100%) ihre Erwartung angeben sollten, mit der ein unangenehmes Geräusch der jeweiligen Kategorie folgen wird. Anschließend folgten acht Übungsdurchgänge mit Buchstaben anstatt Bildern als Stimuli und ohne Präsentation des unangenehmen Geräuschs, um den Versuchsteilnehmern den Versuchsablauf und die Ratingskala (0-100%) näherzubringen.

Im eigentlichen Experiment wurde jedes der 72 Bilder einmalig für jeweils 8 s präsentiert. Während der achtsekündigen Stimuluspräsentation sollten die Versuchsteilnehmer die Wahrscheinlichkeit einschätzen, dass nach diesem spezifischen Stimulus das unangenehme

Geräusch folgt. Dazu sollten sie die Ratingskala (0-100%) nutzen (*online* Covariation Bias). Die 72 Durchgänge waren in zwölf Blöcke bestehend aus jeweils sechs Durchgängen aufgeteilt. Jeder Block bestand aus einem Durchgang aller sechs möglichen Kombinationen (3 Valenztypen x 2 Konsequenzen). Somit lag die objektive Wahrscheinlichkeit des Auftretens des Geräuschs über das ganze Experiment hinweg bei 50% in jedem Block.

Nach den experimentellen Durchgängen wurde der *a posteriori* Covariation Bias erfasst, indem die Versuchsteilnehmer die Darbietungshäufigkeiten und Valenz des Geräuschs für jede Bildkategorie auf einer visuellen Analogskala (0-100%) angeben sollten (globale Einschätzung). Um ein voraussichtlich reliableres Maß für den *a posteriori* Covariation Bias zu erhalten, wurden die *a posteriori* Kovariationsschätzungen zudem auf trial-by-trial Ebene für jedes Bild getrennt erfasst. Dazu wurden den Versuchsteilnehmern alle Stimuli erneut präsentiert mit der Instruktion zu entscheiden, ob dem Bild im Experiment das unangenehme Geräusch gefolgt war. Dazu stand ihnen eine Skala von -4 (sicher nicht) bis +4 (sicher ja) mit Auslassung der mittleren Kategorie 0 zur Verfügung. Es sollten negative Zahlen verwendet werden, um anzugeben, dass und mit welcher Sicherheit nach diesem spezifischen Stimulus kein Geräusch gefolgt war. Positive Zahlen sollten verwendet werden, wenn die Versuchsteilnehmer dachten, dass und mit welcher Sicherheit dem Stimulus das Geräusch gefolgt war. Abschließend wurden alle Stimuli hinsichtlich ihrer Valenz (1=sehr unangenehm bis 9=sehr angenehm) und ihres Arousal (1=ruhig bis 9=aufgeregt) auf einer 9-stufigen Likert-Skala bewertet. Zuletzt wurden alle Versuchsteilnehmer über das Ziel der Studie aufgeklärt. Der zeitliche Ablauf der Abfrage der Kovariationsschätzungen ist in Abbildung 1 dargestellt.

Abbildung 1 Zeitlicher Ablauf Erfassung Kovariationsschätzungen

Vor Experiment	Während Experiment	Nach Experiment
<i>A priori</i> Kovariationsschätzung	<i>Online</i> Kovariationsschätzung	<i>A posteriori</i> Covariation Bias
 	  50% 	 
Für wie wahrscheinlich halten Sie es, dass nach einem negativen/positiven/neutralen Bild das unangenehme Geräusch ertönt?	<hr style="width: 100%;"/> 0 100	Wie häufig kam das unangenehme Geräusch nach negativen/positiven/neutralen Bildern? Kam nach diesem Bild das unangenehme Geräusch?

Beispielbilder aus Lang et al. (2005)

2.2.4 Statistische Analysen

Die statistischen Analysen wurden mit SPSS Version 24 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA) in Anlehnung an vorgehende Analysen des Covariation Bias bei Patienten mit Angststörungen durchgeführt (z.B. Pauli et al., 1996). Gruppenunterschiede im Covariation Bias bzw. den Kovariationsschätzungen wurden mittels Varianzanalysen (ANOVAs) analysiert. Signifikante Haupt- oder Interaktionseffekte wurden weitergehend mit t-Tests untersucht.

Die *online* Kovariationsschätzungen wurden zur übersichtlicheren Darstellung für die Auswertung in vier Blöcke zusammengefasst. Weiterhin wurden für die globalen und die trial-by-trial *a posteriori* Kovariationsschätzungen Covariation Bias Scores gebildet. Dieser Score berechnete sich aus der Kovariationsschätzung für die Kombination aus negativem Bild und unangenehmen Geräusch minus den Mittelwert der Kovariationsschätzungen aus den Kombinationen positives bzw. neutrales Bild und unangenehmes Geräusch. Dabei bedeutete ein positiver Wert eine Überschätzung der Kovariation zwischen negativem Bild und aversivem Geräusch verglichen mit den beiden anderen Bedingungen. Für die Berechnung des trial-by-trial *a posteriori* Covariation Bias wurden die Ratings mit positivem Wert als 1, Ratings mit negativem Wert als 0 kodiert. Daraus wurde für jeden Valenztyp ein Score zwischen 0% und 100%

berechnet. Dieser Wert stellte die Antworttendenz der Versuchsteilnehmer unabhängig von der tatsächlichen Präsentation des Geräuschs während der experimentellen Untersuchung dar.

Des Weiteren wurden Unterschiede zwischen den Subgruppen innerhalb der Stichproben (Responder vs. Non-Responder und Remitter vs. Non-Remitter) mit Hilfe von ANOVAs und Zusammenhänge zwischen kontinuierlichen Variablen mittels Regressionsanalysen untersucht. Um für mögliche Einflüsse konfundierender Variablen zu kontrollieren, wurden falls notwendig partielle Korrelationen berechnet. Die berichteten Korrelationen stellen den Korrelationskoeffizienten nach Pearson r dar. Für Vergleiche von Korrelationskoeffizienten wurde die Fisher Z-Transformation $[z = \frac{z_1 - z_2}{\sigma} \text{ (} \sigma = \sqrt{\frac{1}{n_1 - 3} + \frac{1}{n_2 - 3}} \text{)}]$ angewendet (Bortz, 2005).

Die Therapieantwort wurde durch die intraindividuelle relative Veränderung des HAM-D-17-Scores nach der sechswöchigen Behandlung im Vergleich zum HAM-D-17-Score bei Aufnahme berechnet. Responder wurden über eine intraindividuelle relative Veränderung größer als 50% definiert (Fava et al., 2008). Das Verhältnis von Respondern und Non-Respondern unterschied sich nicht zwischen den beiden Patientengruppen (Prä: Responder $n=21$, Non-Responder $n=9$; Post: Responder $n=24$, Non-Responder $n=7$; Fisher-Yates Test $p=.57$).

Der Remitterstatus wurde ebenfalls über den HAM-D-17-Score festgesetzt. So wurden Patienten, die nach sechswöchiger Behandlung einen HAM-D-17-Score kleiner gleich 7 als Remitter, diejenigen, die einen größeren Score aufwiesen, als Non-Remitter klassifiziert (Frank et al., 1991). Das Verhältnis zwischen Remittern und Non-Remittern unterschied sich ebenfalls nicht zwischen den Gruppen (Prä: Remitter $n=13$, Non-Remitter $n=17$; Post: Remitter $n=17$, Non-Remitter $n=14$; Fisher-Yates Test $p=.45$). Es zeigten sich weder zwischen Respondern und Non-Respondern noch zwischen Remittern und Non-Remittern signifikante Unterschiede im HAM-D-17 Score bei Aufnahme. Bei allen Analysen wurde das α -Fehler-Niveau auf 5% festgesetzt.

2.3 Studie 2 – „Intraindividuelle Veränderungen im Emotional Processing Paradigma bei Patienten mit schwerer depressiver Episode“

2.3.1 Stichprobe

Es wurden 87 Patienten ($n=50$ weiblich, 57%; mittleres Alter \pm SD= 40.1 ± 11.9 Jahre) aus der Gesamtstichprobe (s.o.) mit dem Emotional Processing Paradigma für den zweiten Teil der Fragestellung der Dissertation untersucht. Die Versuchsteilnehmer absolvierten das experimentelle Paradigma zu drei Messzeitpunkten im Behandlungsverlauf: Bei Aufnahme (Woche 1), nach zwei (Woche 3) und nach sechs Behandlungswochen (Woche 7 = Studienende). Da nur von 65 Patienten vollständige Datensätze vorlagen, beschränken sich die folgenden

Analysen auf diese Gruppe. Gründe für Dropouts waren eine vorzeitige Entlassung der Patienten oder der Abbruch der Studie auf Wunsch der Patienten.

Der Großteil der Patienten war an einer unipolaren Depression (89.0%), 11% an einer bipolaren Erkrankung mit aktueller depressiver Episode erkrankt. Die Patienten gaben anamnestisch an, im Mittelwert bereits 5.6 (SD=7.1) depressive Episoden erlebt zu haben. Die Dauer der aktuellen Episode betrug im Mittel 15.6 (SD=21.5) Monate.

Die Studie wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Julius-Maximilians-Universität Würzburg genehmigt („Neurobiologische Grundlagen der Depression/ Focus Stress-Systeme“, Aktenzeichen 128/15). Die Untersuchung wurde in Übereinstimmung mit der Deklaration von Helsinki in ihrer aktuellsten Version durchgeführt. Die informierte Einwilligung (informed consent) wurde von allen Versuchsteilnehmern eingeholt.

2.3.2 Versuchsmaterial

Die experimentelle Untersuchung wurde mit Hilfe der Emotional Test Battery (ETB) der Firma P1vital® auf einem Computer mit Windows-Betriebssystem durchgeführt. Von den fünf in der validierten Testbatterie enthaltenen Aufgaben zur Erfassung negativer Fehler in der Informationsverarbeitung wurden in der aktuellen Untersuchung die Facial Expression Recognition Task (FERT) zur Erfassung der Wahrnehmung und des Erkennens emotionaler sozialer Stimuli sowie die Facial Dot Probe Task (FDOT) zur Messung von Aufmerksamkeitsverzerrungen in Richtung positiver oder negativer Stimuli durchgeführt.

In der FERT wurden den Versuchsteilnehmern Gesichter der sechs Basisemotionen (Ärger, Angst, Traurigkeit, Ekel, Freude, Überraschung) als Stimuli gezeigt. Die Stimuli beinhalteten Gesichter von zehn männlichen und weiblichen Schauspielern verschiedener Ethnizitäten. Die Gesichter wurden in ihrer Emotionsintensität in 10%-Schritten mit neutralen Gesichtsausdrücken gemorphet, sodass jede Emotion in zehn Intensitätsstufen (10% bis 100% der Emotion) präsentiert wurde (siehe Abbildung 2).

Insgesamt wurden 250 Stimuli präsentiert: Zehn neutrale Gesichter und jede Emotion viermal auf den zehn Intensitätsstufen. Die Stimuli wurden in vier Blöcken präsentiert. Jede Emotion kam in jeder Intensitätsstufe in jedem Block vor. Demnach wurden pro Block 60 emotionale Gesichtsausdrücke und in Block eins und drei jeweils zwei und in Block zwei und vier jeweils drei neutrale Gesichtsausdrücke gezeigt. Die Reihenfolge der Präsentation der Stimuli wurde innerhalb der einzelnen Blöcke randomisiert. In jedem Durchgang erschien das Gesicht für 500 ms gefolgt von einem schwarzen Bildschirm. Die Versuchsteilnehmer bekamen die Instruktion den Gesichtsausdruck so schnell und so korrekt wie möglich zu erkennen, indem sie die entsprechende Taste drücken sollten.

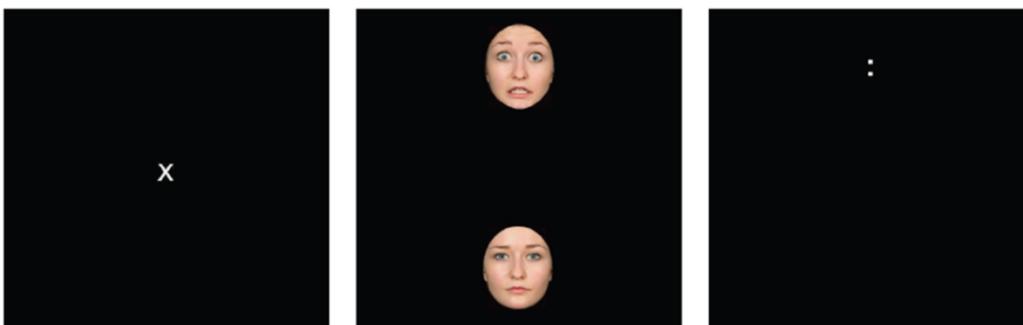
Abbildung 2 Beispielstimuli Facial Expression Recognition Task (FERT)



Aus der ETB-Broschüre (<http://www.p1vital.com/Oxford%20Emotional%20Test%20Battery/index.html>)

Die FDOT basiert auf dem klassischen Dot-Probe Paradigma (MacLeod, Mathews & Tata, 1986). Ein Durchgang begann in der hier adaptierten Version jeweils mit einem Fixationskreuz gefolgt von zwei Gesichtern, die vertikal angeordnet waren und neutrale, freudige oder ängstliche Gesichtsausdrücke zeigten. Die männlichen und weiblichen Gesichter waren ebenfalls Schauspieler verschiedener Ethnizitäten. Den Gesichtern folgten in gleicher Häufigkeit entweder über- oder unterhalb des Fixationskreuzes ein Doppelpunkt, der entweder horizontal oder vertikal angeordnet war. Die Versuchsteilnehmer sollten so schnell und so korrekt wie möglich die Anordnung (horizontal vs. vertikal) des Doppelpunkts über einen Tastendruck angeben. Die Stimuli wurden in 50% der 192 Durchgängen maskiert (32 ms) und zu 50% unmaskiert (500 ms) dargeboten. Die Maskierung erfolgte durch die Präsentation eines verpixelten und durcheinandergewürfelten Gesichts. Dabei gab es in den beiden Maskierungsbedingungen jeweils 32 Durchgänge mit den Paarungen Freude – neutral, Angst – neutral und neutral – neutral. Somit erschien der Doppelpunkt entweder in derselben Position wie das emotionale Gesicht (kongruente Bedingung) oder nach dem neutralen Gesicht (inkongruente Bedingung). Die 192 Durchgänge wurden in vier Blöcke aufgeteilt und über alle Bedingungen hinweg randomisiert präsentiert. Die beiden experimentellen Aufgaben wurden analog zu Vorstudien (z.B. Murphy et al., 2009; Tranter et al., 2009) konzipiert. Die Instruktionen wurden von der Versuchsleiterin ins Deutsche übersetzt.

Abbildung 3 Zeitlicher Ablauf eines Durchgangs der Facial Dot Probe Task (FDOT)



Aus der ETB-Broschüre (<http://www.p1vital.com/Oxford%20Emotional%20Test%20Battery/index.html>)

2.3.3 Versuchsablauf

Die experimentelle Untersuchung dauerte ca. 20 bis 30 min. Sie wurde in der ersten (T0), der dritten (T1) und siebten (T2) Behandlungswoche im Messwiederholungsdesign durchgeführt. Die Erfassung der demografischen und psychometrischen Daten erfolgte in unabhängigen Sitzungen im Rahmen der übergeordneten Studie. Während der Untersuchung saßen die Versuchsteilnehmer vor einem Bildschirm mit einer speziellen Tastatur („Button Box“) für ihre Reaktionen. Der Versuchsaufbau ist in Abbildung 4 dargestellt.

Abbildung 4 Versuchsaufbau Emotional Test Battery (ETB)



Abbildung aus P1vital® Oxford Emotional Test Battery, Administrator's Manual

Zunächst wurde den Versuchsteilnehmern der Versuchsablauf und -aufbau ausführlich erklärt (z.B. Hinweis auf spezielle Antworttastatur). Als erstes sollten sie im Anschluss die FERT absolvieren. Dazu erschienen Instruktionen auf dem Bildschirm und zusätzlich wurden diese von der Versuchsleiterin erläutert. Nach vier begleiteten Übungsdurchgängen konnten die Versuchsteilnehmer selbstständig die experimentelle Untersuchung starten. Die eigentliche Aufgabe bestand aus vier Blöcken mit drei Pausen, deren Länge die Versuchsteilnehmer selbst wählen konnten. Nachdem die FERT abgeschlossen war, erfolgte wiederum die Instruktion zur FDOT analog zur FERT auf dem Bildschirm und per verbaler Erläuterung. Nach vier Übungsdurchgängen folgten ebenfalls die vier experimentellen Blöcke mit drei Pausen. Während des gesamten Ablaufs war die Versuchsleiterin für Zwischenfragen in den Pausen ansprechbar in demselben Raum. Aufgrund des Messwiederholungsdesigns erfolgte die Aufklärung über das Ziel der Untersuchung erst am Ende der dritten Testung.

2.3.4 Statistische Analysen

Die statistischen Analysen wurden mit SPSS Version 25 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA) durchgeführt. Die Auswahl der betrachteten Parameter und die Berechnungen der Kennwerte orientierten sich an Voruntersuchungen aus der Arbeitsgruppe von Prof. Harmer, Oxford (z.B. Murphy et al., 2008; Tranter et al., 2009).

In der FERT wurden die Genauigkeit des Erkennens jeder Emotion (Accuracy) insgesamt und für die unterschiedlichen Intensitätsstufen, der Prozentsatz der Fehlklassifikationen und die durchschnittliche Reaktionszeit korrekter Reaktionen für jede Emotion analysiert. In der FDOT wurden die Genauigkeit, die Reaktionszeit und Vigilanzscores für beide Emotionen und die beiden Maskierungsbedingungen für die Analysen betrachtet. Der Vigilanzscore wurde aus dem Mittelwert der Reaktionszeit für inkongruente Durchgänge minus den Mittelwert der Reaktionszeit für kongruente Durchgänge berechnet. Somit sind positive Werte des Scores als Aufmerksamkeitszuwendung zur Emotion, negative Scores als Vermeidung der Emotion zu interpretieren. Zur Überprüfung, ob auch ein absoluter Fehler (Abweichung von 0) in der Aufmerksamkeitslenkung vorlag, wurde der Vigilanzscore in t-Tests gegen 0 getestet. Ein Versuchsteilnehmer wurde nach der Ausreißeranalyse für die Analysen der FDOT ausgeschlossen.

Gruppenunterschiede wurden mit Varianzanalysen mit Messwiederholung analysiert. Signifikante Haupt- und Interaktionseffekte wurden mit anschließenden t-Tests untersucht. Aufgrund des signifikanten Unterschieds im HAM-D-17 Score in der ersten Woche zwischen Remittern und Non-Remittern wurde der HAM-D-17 Score bei diesen Gruppenvergleichen als Kovariate aufgenommen und somit Kovarianzanalysen (ANCOVAs) durchgeführt. Um prädiktive Aussagen bezüglich des Responder- bzw. Remitterstatus machen zu können, wurde das Modell der logistischen Regression verwendet. Responder bzw. Remitter wurden in den Analysen mit 1, Non-Responder bzw. Non-Remitter mit 0 kodiert. Aus den Regressionskoeffizienten β wird bei der logistischen Regression direkt ein Odds Ratio (OR) berechnet. Die Qualität der Regressionsmodelle wurde mit Hilfe von χ^2 -Tests für den Omnibus-Test der Modellkoeffizienten und den Pseudo-R²-Maßen Cox and Snell R² und Nagelkerke R² überprüft. Die einzelnen Modellkoeffizienten wurden mittels Hosmer und Lemeshow Tests und des Wald-Tests auf ihre statistische Signifikanz geprüft. Für die Berechnung der veränderten Rekognitionsleistung vom ersten zum zweiten Messzeitpunkt wurde ein Differenzscore aus der Genauigkeit zum zweiten Zeitpunkt minus die Genauigkeit zum ersten Zeitpunkt gebildet (vgl. Tranter et al., 2009). Positive Werte bedeuten somit eine Verbesserung der Erkennungsleistung, negative Werte eine Verschlechterung.

In beiden Aufgaben wurde dem möglicherweise konfundierenden Einfluss diverser Faktoren begegnet, indem beispielsweise Patienten mit bipolarer Depression oder Patienten mit

Benzodiazepinen als Begleitmedikation von den Analysen ausgeschlossen und weiterhin auch mögliche Geschlechtsunterschiede betrachtet wurden. Es zeigten sich jedoch keine signifikanten Einflüsse auf die Ergebnisse.

Bei allen Analysen wurde das α -Fehler-Niveau auf 5% festgesetzt. Bei den Varianzanalysen wurden bei Verletzungen der Sphärizitätsannahme entsprechend die Freiheitsgrade angepasst und als Test die Greenhouse-Geisser Korrektur verwendet. Für eine erleichterte Lesbarkeit werden die unkorrigierten Freiheitsgrade im Ergebnisteil berichtet.

3. Ergebnisse

3.1 Studie 1 – „Der Covariation Bias bei Depression“

Die bei Aufnahme untersuchten Patienten zeigten eine mittlere bis schwere depressive Symptomatik auf der Hamilton-Depressionsskala ($M=24.48$, $SD=6.38$). Die nach sechswöchiger Behandlung am Ende des Untersuchungszeitraums untersuchten Patienten waren leicht depressiv ($M=8.1$, $SD=5.00$), $t(60)=11.26$, $p<.001$. Die gesunde Kontrollgruppe zeigte im Vergleich zu den depressiven Patienten keine klinisch auffällige depressive Symptomatik ($M=1.16$, $SD=\pm 1.13$, $p<.001$).

3.1.1 Gruppenunterschiede im Covariation Bias

A priori Kovariationsschätzungen

In der ANOVA mit Messwiederholung mit dem Innersubjektfaktor *Valenz* (negativ, neutral, positiv) und dem Zwischensubjektfaktor *Gruppe* (Prä, Post, Kontrolle) zeigte sich ein signifikanter Haupteffekt in der Valenz ($F(2, 89)=52.46$, $p<.001$), jedoch weder eine signifikante Interaktion ($p=.70$) noch ein signifikanter Haupteffekt der Gruppe ($p=.66$). Alle Versuchsteilnehmer erwarteten vor der experimentellen Untersuchung negative Konsequenzen häufiger nach negativen Stimuli ($M=61.18$, $SD=21.92$) im Vergleich zu positiven ($M=25.34$, $SD=21.16$, $t(92)=10.01$, $p<.001$) oder neutralen Bildern ($M=31.52$, $SD=52$, $t(92)=9.64$, $p<.001$). Zudem erwarteten sie negative Konsequenzen häufiger nach neutralen im Vergleich zu positiven Bildern ($t(92)=2.82$, $p=.006$).

Online Kovariationsschätzungen

In der ANOVA mit Messwiederholung mit den Innersubjektfaktoren *Valenz* (negativ, neutral, positiv) und *Block* (1, 2, 3, 4) sowie dem Zwischensubjektfaktor *Gruppe* (Prä, Post, Kontrolle) ergaben sich signifikante Haupteffekte für die Faktoren *Block* ($F(3, 88)=16.40$, $p<.001$) und *Valenz* ($F(2, 89)=43.96$, $p<.001$), aber keine signifikanten Interaktionen oder Gruppenunterschiede. Alle Versuchsteilnehmer gaben höhere Kovariationsschätzungen für negative Stimuli verglichen mit positiven ($t(92)=7.18$, $p<.001$) oder neutralen Stimuli ($t(92)=9.44$, $p<.001$) und höhere Schätzungen für positive im Vergleich zu neutralen Bildern an ($t(92)=2.98$, $p=.004$). Weiterhin zeigten sich über alle Gruppen hinweg signifikante Abweichungen der Kovariationsschätzungen von den objektiven 50%: Die Kovariationsschätzungen für negative Bilder waren signifikant höher als 50% ($M=63.56$, $SD=17.81$, $t(92)=7.34$, $p<.001$) und für positive ($M=43.17$, $SD=17.30$, $t(92)=3.81$, $p<.001$) bzw. neutrale Bilder signifikant niedriger als 50% ($M=37.97$, $SD=17.21$,

$t(92)=6.74, p<.001$) als 50%. In den Analysen mit den ursprünglichen zwölf Blöcken zeigten sich dieselben Ergebnisse.

A posteriori Kovariationsschätzungen und Covariation Bias

Im globalen ($F(2, 90)=2.02, p=.14$) und im trial-by-trial *a posteriori* Covariation Bias Score ($F(2, 90)=.067, p=.94$) zeigten sich in einer ANOVA mit dem Zwischensubjektfaktor *Gruppe* (Prä, Post, Kontrolle) ebenfalls keine Gruppenunterschiede. Die globalen und trial-by-trial *a posteriori* Kovariationsschätzungen wurden in einer ANOVA mit Messwiederholung mit dem Innersubjektfaktor *Valenz* (negativ, neutral, positiv) und dem Zwischensubjektfaktor *Gruppe* (Prä, Post, Kontrolle) analysiert.

Für die globalen *a posteriori* Kovariationsschätzungen zeigten sich Haupteffekte für die Faktoren *Valenz* ($F(2, 89)=9.63, p<.001$) und *Gruppe* ($F(2, 90)=4.17, p=.02$), aber keine signifikanten Interaktionen ($p=.27$). Nach dem experimentellen Paradigma zeigten sich signifikant höhere *a posteriori* Kovariationsschätzungen für negative Bilder ($M=50.42, SD=19.16$) als für positive ($M=42.30, SD=20.88, t(92)=2.45, p=.01$) oder neutrale Bilder ($M=38.37, SD=17.78, t(92)=4.32, p<.001$). Unabhängig der Valenz gab die Kontrollgruppe ($M=47.97, SD=8.75$) in den globalen *a posteriori* Kovariationsschätzungen höhere Werte als die beiden Patientengruppen an (Prä: $M=41.44, SD=11.22, t(60)=2.55, p=.01$; Post: $M=41.68, SD=10.16, t(60)=2.61, p=.01$).

In den trial-by-trial *a posteriori* Kovariationsschätzungen wurde einzig der Haupteffekt des Faktors *Valenz* signifikant ($F(2, 89)=3.95, p=.02$). Alle Versuchsteilnehmer zeigten höhere trial-by-trial *a posteriori* Kovariationsschätzungen für negative Bilder ($M=51.75, SD=18.68$) im Vergleich zu positiven ($M=44.18, SD=16.20, t(92)=2.75, p=.01$) oder neutralen Bildern ($M=44.67, SD=16.29, t(92)=2.52, p=.01$).

In den Valenz- und Arousalratings der verwendeten IAPS-Bilder zeigten sich keine signifikanten Gruppenunterschiede oder Interaktionseffekte.

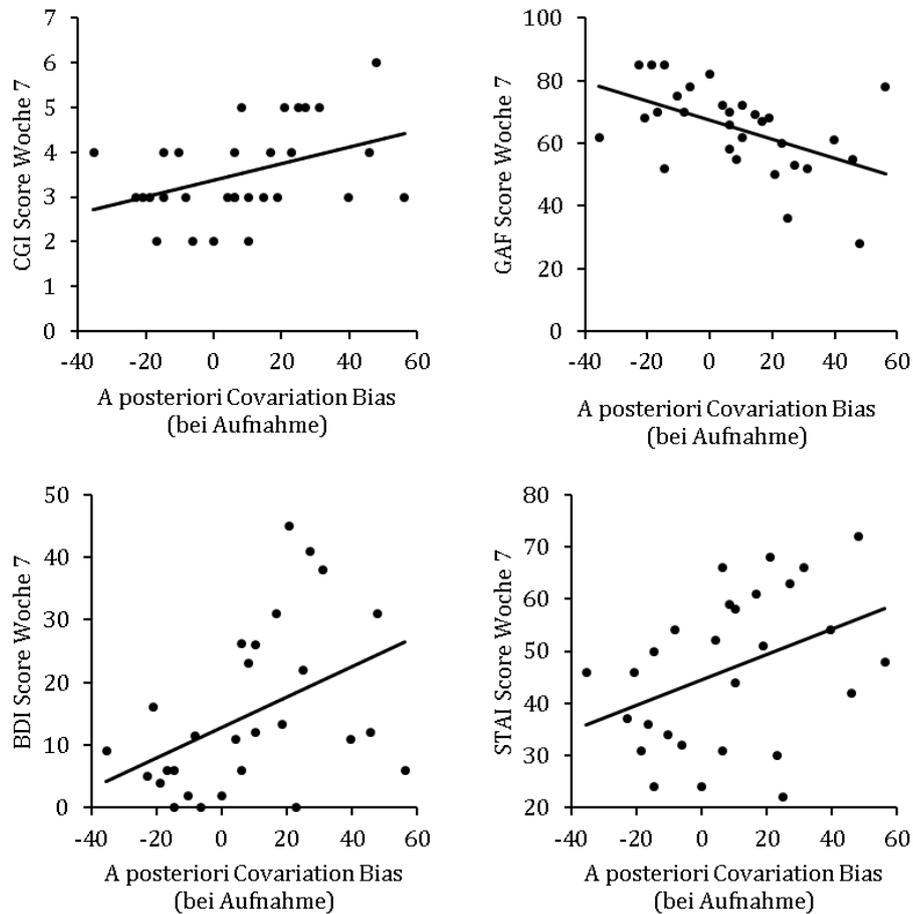
Zusammenhang zwischen Covariation Bias und Depressivität

In den beiden Patientengruppen, also sowohl bei zu Aufnahme untersuchten Patienten zu Behandlungsbeginn als auch bei Patienten nach sechswöchiger Behandlung zeigten sich positive Korrelationen zwischen dem HAM-D-17 Score zum Zeitpunkt der Testung und dem trial-by-trial *a posteriori* Covariation Bias Score (Gesamtstichprobe $n=62, r=.26, p=.05$). Bei den zu Aufnahme untersuchten Patienten ($n=31$) zeigte sich eine marginal signifikante positive Korrelation ($r=.34, p=.06$), bei Patienten nach sechswöchiger Therapie ($n=31$) eine signifikant positive Korrelation ($r=.45, p=.01$). Die beiden Korrelationskoeffizienten unterschieden sich jedoch nicht signifikant voneinander ($p=.31$).

3.1.2 Covariation Bias als Prädiktor des Therapieerfolgs

Des Weiteren wurde untersucht, inwiefern der trial-by-trial *a posteriori* Covariation Bias Score der Patienten, die bei Aufnahme mit dem experimentellen Paradigma untersucht wurden ($n=31$), das Ansprechen auf die Therapie nach der sechswöchigen Behandlung vorhersagt. Dazu wurden die partiellen Korrelationen zwischen dem Covariation Bias Score und verschiedenen psychometrischen Parametern berechnet unter Kontrolle des jeweiligen Baseline Werts (z.B. CGI-, GAF-, BDI-Wert bei Aufnahme). Hierbei zeigten sich, wie in Abbildung 5 dargestellt, signifikante positive Korrelationen zwischen dem trial-by-trial *a posteriori* Covariation Bias Score bei Aufnahme und dem CGI Score ($r=.42$, $p=.02$, $n=30$), dem BDI Score ($r=.47$, $p=.01$, $n=28$) und dem STAI Score ($r=.41$, $p=.03$, $n=28$) nach sechs Behandlungswochen. Zudem zeigte sich eine signifikante negative Korrelation zwischen Covariation Bias Score und GAF Score ($r=-.48$, $p=.007$, $n=30$). Die Korrelation zwischen *a posteriori* Covariation Bias und HAM-D-17 Score nach sechs Behandlungswochen war marginal signifikant ($r=.31$, $p=.10$, $n=30$). Der HAM-D-17 Score bei Aufnahme hingegen prädizierte keine Parameter des Therapieoutcomes. Der HAM-D-17 Score bei Aufnahme war auch nicht mit dem HAM-D-17 Score nach sechs Behandlungswochen korreliert ($p=.26$).

Abbildung 5 Prädiktion des Therapieoutcomes durch den Covariation Bias. Partielle Korrelationen zwischen *a posteriori* Covariation Bias bei Aufnahme und klinischen Parametern nach sechs Behandlungswochen



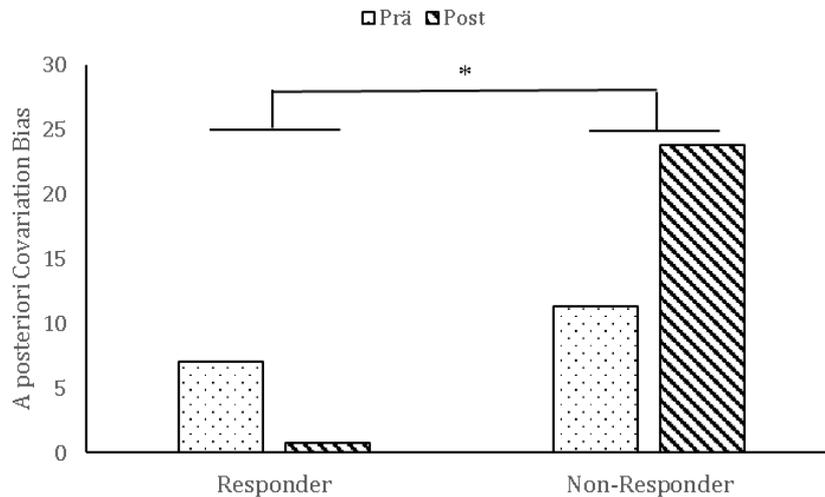
CGI = Clinical Global Impression Scale, GAF = Global Assessment of Functioning scale, BDI = Beck-Depressions-Inventar, STAI = State-Trait Anxiety Inventory

3.1.3 Unterschiede im Covariation Bias in Abhängigkeit des Responder- bzw. Remitterstatus

Zur Analyse der Hypothese, inwiefern der Covariation Bias ein Korrelat des Therapieansprechens darstellt, wurden ANOVAs mit den beiden Zwischensubjektfaktoren *Gruppe* (Prä, Post) und *Responder- bzw. Remitterstatus* (Responder, Non-Responder bzw. Remitter, Non-Remitter) durchgeführt. Wie in Abbildung 6 dargestellt, zeigte sich im trial-by-trial *a posteriori* Covariation Bias Score ein signifikanter Haupteffekt für den Faktor Responderstatus ($F(1, 57)=4.03, p=.05$). Non-Responder zeigten in beiden Patientengruppen einen verstärkten Covariation Bias (Prä: Responder $M=7.04, SD=22.16$, Non-Responder $M=11.34, SD=25.37$, Post: Responder $M=0.78, SD=21.21$, Non-Responder $M=23.81, SD=30.26$). Der Haupteffekt des Faktors Gruppe ($p=.65$) und

die Interaktion ($p=.18$) wurden nicht signifikant. Der trial-by-trial *a posteriori* Covariation Bias Score wich bei Non-Respondern signifikant von null ab ($t(15)=2.45, p=.03$), bei den Respondern jedoch nicht ($p=.26$).

Abbildung 6 *A posteriori* Covariation Bias Score in Abhängigkeit des Responderstatus

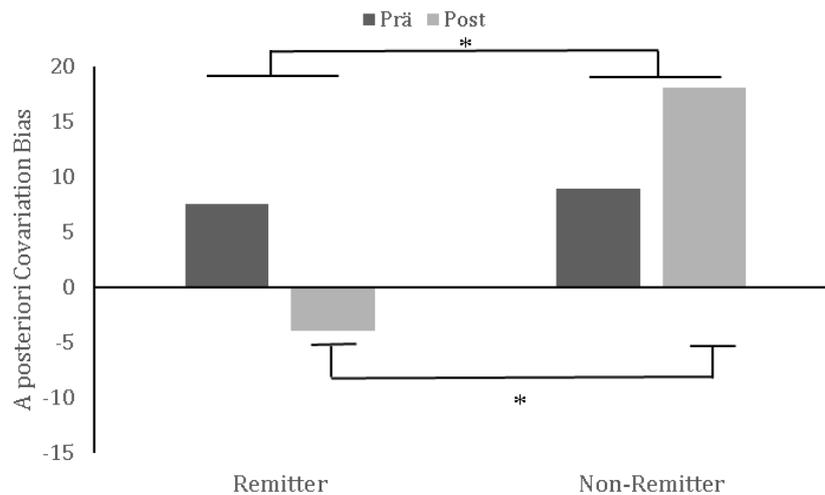


Responder = Reduktion des HAM-D-17 Scores von Woche 1 zu Woche 7 um mehr als 50%, * $p<.05$

Bei der Analyse des Einflusses des Remitterstatus zeigte sich ebenfalls ein signifikanter Haupteffekt für den Faktor Remitterstatus ($F(1, 57)=3.88, p=.05$; Abbildung 7). Der Faktor Gruppe wurde nicht signifikant ($p=.84$), die Interaktion ergab jedoch einen marginal signifikanten Effekt ($F(1,57)=3.00, p=.09$). Remitter zeigten in beiden Gruppen im Vergleich zu Non-Remittern einen geringeren Covariation Bias (Prä: Remitter $M=7.53, SD=25.02$, Non-Remitter $M=8.95, SD=21.74$, Post: Remitter $M=-3.92, SD=13.62$, Non-Remitter $M=18.00, SD=30.45$). Der trial-by-trial *a posteriori* Covariation Bias Score wich bei Non-Remittern signifikant von null ab ($t(30)=2.80, p=.01$), bei den Remittern jedoch nicht ($p=.78$).

Trotz des nur marginal signifikanten Interaktionseffekts wurden weitere Analysen im Sinn einer explorativen Untersuchung durchgeführt. Hierbei zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen Remittern und Non-Remittern in der Post-Gruppe ($t(29)=2.50, p=.02$), nicht aber in der Prä-Gruppe ($p=.87$). Die Vergleiche zwischen Remittern der Prä-Gruppe und der Post-Gruppe ($p=.12$) sowie den Non-Remittern der Prä-Gruppe und der Post-Gruppe ($p=.36$) verfehlten die Signifikanz. Weiterhin ergab sich in der Post-Gruppe nur für die Non-Remitter ein signifikanter Unterschied von null ($t(13)=2.21, p=.05$), die Remitter unterschieden sich nicht signifikant von null.

Abbildung 7 A posteriori Covariation Bias Score in Abhängigkeit des Remitterstatus



Remitter = HAM-D-17 Score in Woche 7 ≤ 7 , * $p < .05$

3.2 Studie 2 – „Intraindividuelle Veränderungen im Emotional Processing Paradigma bei Patienten mit schwerer depressiver Episode“

Über den Verlauf des sechswöchigen Beobachtungszeitraums reduzierte sich die Depressivität der Patienten gemessen über den HAM-D-17-Score kontinuierlich von anfangs einer mittleren bis schweren depressive Symptomatik ($M=24.98$, $SD=5.81$), nach zwei Wochen auf ein mittleres Niveau ($M=14.45$, $SD=6.91$) und nach sechs Wochen auf ein leichtes Niveau ($M=9.41$, $SD=5.63$) der Symptomatik (alle $p < .01$). Nach den oben beschriebenen Kriterien bestand die Stichprobe aus 17 Non-Respondern (26.2%) und 48 Respondern (73.8%) bzw. setzte sich aus 38 Non-Remittern (58.5%) und 27 Remittern (41.5%) zusammen. In der Tabelle 2 sind die Responder und Non-Responder in ihren klinischen und demografischen Parametern gegenübergestellt. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Respondern und Non-Respondern bis auf eine erhöhte Anzahl an Respondern im Vergleich zu Non-Respondern, die bereits einen Suizidversuch unternommen hatten.

Tabelle 2 Klinische und demografische Parameter von Respondern und Non-Respondern

	Responder	Non-Responder
Geschlecht (w/m)	58.3%/41.7%	50%/50%
Alter (M ±SD)	40.46 ±12.17	41.87 ±11.58
Unipolar/ bipolar (%)	91.7%/8.3%	81.2%/18.8%
Alter Ersterkrankung (M ±SD)	28.35 ±12.85	27.63 ±12.38
Anzahl bisherige Episoden (M ±SD)	5.00 ± 5.84	7.31 ±10.32
Dauer aktuelle Episode in Monaten (M ±SD)	15.62 ±23.03	14.25 ±16.77
Suizidversuch in Anamnese (ja/nein)	39.6%/60.4%*	12.5%/87.5%*
HAM-D-17 Score Woche 1 (M ±SD)	24.90 ±5.79	24.88 ±6.04
BDI Score Woche 1 (M ±SD)	26.43 ±9.26	27.73 ±9.57

M = Mittelwert, SD = Standardabweichung, HAM-D-17 = Hamilton Depression scale, BDI = Beck-Depressions-Inventar, * $p < .05$

Analog zur Übersicht bezüglich des Responderstatus sind in der Tabelle 3 die beiden Subgruppen der Remitter vs. Non-Remitter in ihren klinischen und demografischen Parametern gegenübergestellt. Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied im HAM-D-17 Score in Woche 1 ($t(62)=2.01, p=.05$). Non-Remitter wiesen eine schwerere depressive Symptomatik zu Behandlungsbeginn auf.

Tabelle 3 Klinische und demografische Parameter von Remittern und Non-Remittern

	Remitter	Non-Remitter
Geschlecht (w/m)	55.6%/44.4%	56.8%/43.2%
Alter (M ±SD)	38.0 ±10.59	42.86 ±12.59
Unipolar/ bipolar (%)	88.9%/11.1%	89.2%/10.8%
Alter Ersterkrankung (M ±SD)	27.26 ±10.93	28.84 ±13.87
Anzahl bisherige Episoden (M ±SD)	4.29 ±3.48	6.57 ±9.00
Dauer aktuelle Episode in Monaten (M ±SD)	11.59 ±19.98	17.96 ±22.46
Suizidversuch in Anamnese (ja/nein)	37.0%/63.0%	29.7%/70.3%
HAM-D-17 Score Woche 1 (M ±SD)	23.22 ±5.20*	26.24 ±6.25*
BDI Score Woche 1 (M ±SD)	28.62 ±9.90	24.21 ±7.83

M = Mittelwert, SD = Standardabweichung, HAM-D-17 = Hamilton Depression scale, BDI = Beck-Depressions-Inventar, * $p < .05$

Gemittelt über den sechswöchigen Studienzeitraum erhielten 22% der Patienten eine antidepressive pharmakologische Therapie mit SSRIs, 45% mit SNRIs, 30% mit TCAs und 21% NaSSA. Als psychopharmakologische Begleitmedikationen wurden bei 52% der Patienten Antipsychotika, bei 18% Antikonvulsiva, bei 23% Benzodiazepine (vor allem in den ersten drei Behandlungswochen) und bei 13% Lithium eingesetzt. Wie an den Prozentzahlen ersichtlich wird, waren Mehrfachmedikationen und die Kombination verschiedener Wirkstoffklassen sehr häufig. Eine Übersicht über die prozentuale Verteilung der psychopharmakologischen Behandlung über den zeitlichen Verlauf findet sich im Anhang.

3.2.1 FERT

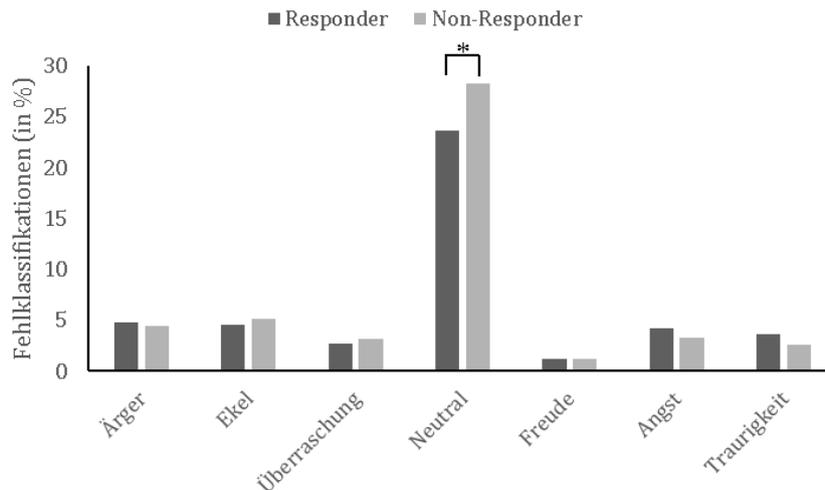
Analysen in Abhängigkeit des Responderstatus

Die Genauigkeit der Erkennensleistung für die einzelnen Emotionen über die drei Messzeitpunkte wurde mit einer ANOVA mit Messwiederholung mit den Innersubjektfaktoren *Zeitpunkt* (Woche 1, Woche 3, Woche 7) und *Emotion* (Ärger, Ekel, Überraschung, Freude, Angst, Traurigkeit, neutral) und dem Zwischensubjektfaktor *Gruppe* (Responder, Non-Responder) untersucht. Es ergaben sich signifikante Haupteffekte für die Faktoren *Zeitpunkt* ($F(2, 126)=10.99, p<.001$) und *Emotion* ($F(6, 378)=55.55, p<.001$) und die Interaktion aus *Zeitpunkt* x *Emotion* ($F(12, 756)=5.25, p<.001$). Im Zusammenhang mit dem Responderstatus zeigten sich keine signifikanten Effekte (alle $p>.50$). Auch bei der Betrachtung der Gruppenunterschiede hinsichtlich der unterschiedlichen Intensitätsstufen der Emotionen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in der Genauigkeit zwischen Respondern und Non-Respondern.

Der Prozentsatz der Fehlklassifikationen wurde ebenfalls mit Hilfe einer ANOVA mit Messwiederholung mit den Innersubjektfaktoren *Zeitpunkt* (Woche 1, Woche 3, Woche 7) und *Emotion* (Ärger, Ekel, Überraschung, Freude, Angst, Traurigkeit, neutral) und dem Zwischensubjektfaktor *Gruppe* (Responder, Non-Responder) untersucht. Es ergaben sich signifikante Haupteffekte für die Faktoren *Zeitpunkt* ($F(2, 126)=6.18, p=.004$) und *Emotion* ($F(6, 378)=255.24, p<.001$) sowie signifikante Interaktionseffekte aus *Zeitpunkt* x *Emotion* ($F(12, 756)=3.21, p<.001$) und *Emotion* x *Responderstatus* ($F(6, 378)=3.22, p=.03$). Zu den drei Messzeitpunkten kam es in der Gesamtstichprobe zu signifikant mehr Fehlklassifikationen als neutral im Vergleich zu allen anderen Emotionen (alle $p<.001$). Von Woche 1 zu 3 und von Woche 1 zu 7 reduzierte sich der Prozentsatz an Fehlklassifikationen in der Gesamtstichprobe bezüglich der Emotionen Überraschung (Vergleich Woche 1-3: $t(63)=4.75, p<.001$, Vergleich Woche 1-7: $t(63)=4.35, p<.001$) und Angst (Vergleich Woche 1-3: $t(63)=2.10, p=.04$, Vergleich Woche 1-7: $t(63)=2.46, p=.02$). Der Prozentsatz an Fehlklassifikationen der Gesichter als neutral stieg von

Woche 3 zu Woche 7 an ($t(63)=2.00, p=.05$), zwischen Woche 1 und Woche 3 ergaben sich keine Unterschiede ($p>.05$). Die Tendenz der Fehlklassifikationen der Gesichter als neutral war vor allem bei der Gruppe der Non-Responder verstärkter ausgeprägt. Dieser Effekt war über die Messzeitpunkte stabil (siehe Abbildung 8).

Abbildung 8 Vergleich der Responder und Non-Responder bezüglich der Fehlklassifikationen in der FERT



FERT= Facial Expression Recognition Task, Responder = Reduktion des HAM-D-17 Scores von Woche 1 zu Woche 7 > 50%, * $p<.05$

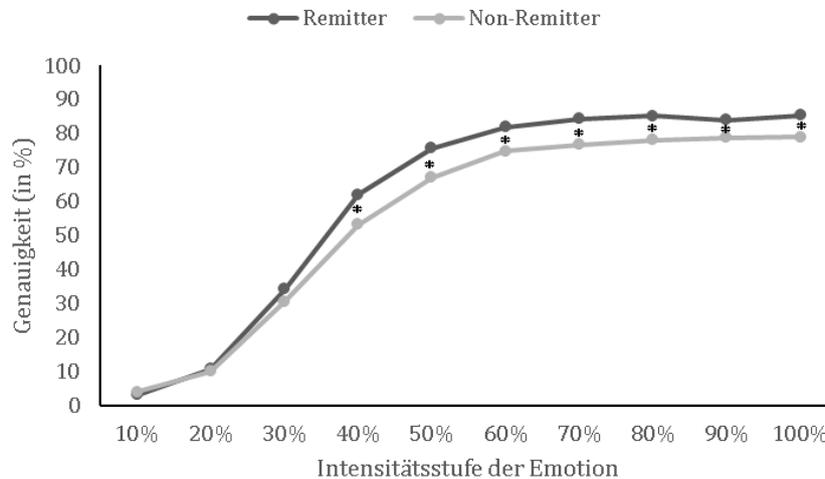
Die durchschnittlichen Reaktionszeiten für die einzelnen Emotionen wurden mit einer ANOVA mit Messwiederholung mit den Innersubjektfaktoren *Zeitpunkt* (Woche 1, Woche 3, Woche 7) und *Emotion* (Ärger, Ekel, Überraschung, Freude, Angst, Traurigkeit, neutral) und dem Zwischensubjektfaktor *Gruppe* (Responder, Non-Responder) untersucht. Es zeigten sich signifikante Haupteffekte für die Faktoren *Zeitpunkt* ($F(2, 114)=33.15, p<.001$) und *Emotion* ($F(6, 342)=42.58, p<.001$) sowie ein signifikanter Interaktionseffekt *Zeitpunkt x Responderstatus* ($F(2, 114)=5.47, p=.01$). In der Gesamtstichprobe waren die Reaktionszeiten über die Zeitpunkte hinweg für die Emotion Freude wie auch für neutrale Gesichter ($p=.13$) am niedrigsten im Vergleich zu allen anderen Emotionen (alle $p<.001$). Die Reaktionszeiten für die Emotionen Angst und Ekel waren am längsten (Vergleiche mit den anderen Emotionen alle $p<.001$). Während es bei allen Versuchsteilnehmern zu einer signifikanten Reduktion der Reaktionszeiten unabhängig der dargebotenen Emotionen über die drei Messzeitpunkte kam (Vergleich Woche 1-3: $t(63)=7.69, p<.001$, Vergleich Woche 1-7: $t(63)=7.94, p<.001$, Vergleich Woche 3-7: $t(63)=2.38, p=.02$), zeigte sich in Woche 7 ein signifikanter Unterschied zwischen Respondern und Non-Respondern insofern, als Responder eine niedrigere Reaktionszeit als Non-Responder zeigten ($t(63)=2.09, p=.04$).

Analysen in Abhängigkeit des Remitterstatus

Die Genauigkeit der Emotionserkennung wurde mit einer ANCOVA mit Messwiederholung mit den Innersubjektfaktoren *Zeitpunkt* (Woche 1, Woche 3, Woche 7) und *Emotion* (Ärger, Ekel, Überraschung, Freude, Angst, Traurigkeit, neutral), dem Zwischensubjektfaktor *Gruppe* (Remitter, Non-Remitter) und der Kovariaten *HAM-D-17 Score Woche 1*. Es ergaben sich signifikante Haupteffekte für die Faktoren *Emotion* ($F(6, 372)=2.58, p=.04$) und *Gruppe* ($F(1,62)=5.41, p=.02$). Zu allen drei Messzeitpunkten war die Genauigkeit der Emotionserkennung in der Gesamtstichprobe für neutrale und freudige Gesichter am höchsten (alle $p<.001$). Angst und Ekel wurden am schlechtesten erkannt (alle $p<.001$). Remitter zeigten konstant über die drei Messzeitpunkte hinweg und unabhängig der einzelnen Emotionen eine bessere Leistung in der Genauigkeit im Vergleich zu den Non-Remittern.

Gruppenunterschiede hinsichtlich der Genauigkeit bezüglich der unterschiedlichen Intensitätsstufen der Emotionen wurden in einer ANCOVA mit Messwiederholung mit den Innersubjektfaktoren *Zeitpunkt* (Woche 1, Woche 3, Woche 7), *Emotion* (Ärger, Ekel, Überraschung, Freude, Angst, Traurigkeit) und *Intensität* (10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100%), dem Zwischensubjektfaktor *Gruppe* (Remitter, Non-Remitter) und der Kovariaten *HAM-D-17 Score Woche 1* untersucht. Es zeigten sich sowohl signifikante Haupteffekte für die Faktoren *Intensität* ($F(9, 558)=92.70, p<.001$) und *Gruppe* ($F(1, 62)=6.63, p=.01$) als auch eine signifikante Interaktion aus *Intensität x Gruppe* ($F(9, 558)=3.00, p=.03$). Bis zur Intensitätsstufe von 80% kam es im Vergleich zur vorherigen Intensitätsstufe in der Gesamtstichprobe über die Messzeitpunkte hinweg schrittweise zu einer verbesserten Leistung in der Genauigkeit (alle $p<.05$). Zwischen den Intensitätsstufen 80% und 90% ($p=.80$) bzw. 90% und 100% kam es zu keiner weiteren Verbesserung ($p=.22$). Über die Messzeitpunkte und Emotionen hinweg zeigten Remitter ab einer Emotionsintensität von 40% aufwärts eine signifikant bessere Genauigkeit, emotionale Gesichtsausdrücke zu erkennen, als Non-Remitter (10%-Intensität: $t(63)=1.01, p=.32$, 20%-Intensität: $t(63)=0.53, p=.60$, 30%-Intensität: $t(63)=1.45, p=.15$, 40%-Intensität: $t(63)=2.82, p=.01$, 50%-Intensität: $t(63)=2.98, p=.004$, 60%-Intensität: $t(63)=2.54, p=.01$, 70%-Intensität: $t(63)=3.04, p=.003$, 80%-Intensität: $t(63)=2.8, p=.007$, 90%-Intensität: $t(63)=2.15, p=.04$, 100%-Intensität: $t(63)=2.58, p=.01$). Die Ergebnisse sind in Abbildung 9 dargestellt.

Abbildung 9 Vergleich der Genauigkeit der Emotionserkennung in Abhängigkeit der Intensitätsstufen der Emotion von Remittern und Non-Remittern in der FERT



FERT = Facial Expression Recognition Task, Remitter = HAM-D-17 Score in Woche 7 ≤ 7 , * $p < .05$

In der Analyse des Prozentsatzes der Fehlklassifikationen, die mit einer ANCOVA mit Messwiederholung mit den Innersubjektfaktoren *Zeitpunkt* (Woche 1, Woche 3, Woche 7) und *Emotion* (Ärger, Ekel, Überraschung, Freude, Angst, Traurigkeit, neutral), dem Zwischensubjektfaktor *Gruppe* (Remitter, Non-Remitter) und der Kovariaten *HAM-D-17 Score Woche 1* durchgeführt wurde, zeigten sich wie bei der Genauigkeit der Emotionserkennung signifikante Haupteffekte für die Faktoren *Emotion* ($F(6,372)=21.06$, $p < .001$) und *Gruppe* ($F(1,62)=5.70$, $p = .02$). Dabei machten Non-Remitter signifikant mehr Fehlklassifikationen als Remitter unabhängig der Emotion und des Testzeitpunkts im Behandlungsverlauf.

Beim Vergleich der Reaktionszeiten ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Remittern und Non-Remittern. Weiterhin zeigten sich in der FERT keine Unterschiede zwischen Patienten mit psychiatrischer Medikation verglichen mit Patienten ohne Medikation bei Aufnahme.

Prädiktion des Therapieoutcomes

In das logistische Regressionsmodell zur Vorhersage des Remitterstatus wurden folgende Variablen aufgenommen: Alter, Geschlecht, HAM-D-17 Score Woche 1, GAF Score Woche 1, Anzahl bisheriger depressiver Episoden, Dauer der aktuellen Episode, Veränderung der Genauigkeit der Emotionserkennung von Woche 1 zu 3 jeweils für die Emotionen Ärger, Ekel, Überraschung,

Freude, Angst, Traurigkeit und neutral (Veränderung Genauigkeit Ärger/ Ekel/ Überraschung/ Freude/ Angst/ Traurigkeit/ neutral).

Die Qualität des Gesamtmodells kann als gut bewertet werden, da alle Maße zur Überprüfung der Güte des Modells übereinstimmend zu dieser Beurteilung kommen: Der χ^2 -Test der Modellkoeffizienten wird für das Modell signifikant im Vergleich einer Vorhersage ohne die Prädiktoren ($\chi^2(13)=31.64, p=.003$). Die beiden Pseudo-R²-Maße erreichen ebenfalls Werte, die als gut zu bewerten sind (Cox and Snell R² =.41 und Nagelkerke R² =.55). Auch der Hosmer und Lemeshow Test bestätigt eine hohe Übereinstimmung der tatsächlichen und vorhergesagten Werte ($\chi^2(8)=3.48, p=.90$).

Eine Übersicht über die Regressionskoeffizienten ist in Tabelle 4 dargestellt. Die Prädiktoren Alter, Geschlecht, GAF Score Woche 1, Anzahl bisheriger depressiver Episoden, Dauer der aktuellen Episode, Veränderung Genauigkeit Ärger, Überraschung, Freude und neutral hatten keinen signifikanten Einfluss auf die Wahrscheinlichkeit nach der sechswöchigen Behandlung zur Gruppe der Remitter zu gehören, wohingegen der HAM-D-17 Score Woche 1 einen signifikanten Prädiktor darstellte (OR=0.84, $p=.02$), genauso wie die Veränderung in der Genauigkeit bezüglich Ekel (OR=1.07, $p=.03$), Angst (OR=0.92, $p=.02$) und Traurigkeit (OR=0.94, $p=.05$). Demnach erhöht sich mit jedem höheren Punktwert auf der HAM-D-17 Skala in Woche 1 die relative Wahrscheinlichkeit um 16% zur Gruppe der Non-Remitter zu gehören. Zudem gehören Patienten, deren Genauigkeit der Emotionserkennung sich für Angst und Traurigkeit von Woche 1 zu 3 verbessert, pro Prozentpunkt der Verbesserung ebenfalls mit einer um 8% für Angst und 6% für Traurigkeit höheren relativen Wahrscheinlichkeit zur Gruppe der Non-Remitter. Patienten, deren Genauigkeit der Emotionserkennung sich für Ekel verbessert, gehören hingegen mit einer erhöhten relativen Wahrscheinlichkeit von 7% pro Prozentpunkt zur Gruppe der Remitter.

Tabelle 4 Ergebnisübersicht des logistischen Regressionsmodells zur Vorhersage des Remitterstatus

Prädiktor	Regressions- koeffizient	Wald	p- Wert	Odds Ratio	95% Konfidenzintervall
Achsenabschnitt	5.17	1.94	.16		
Alter	-.17	.23	.63	.98	.92 – 1.06
Geschlecht	.26	.96	.76	1.30	.25 – 6.72
HAM-D-17 Score	-.18	5.12	.02	.84	.72 – .98
Woche 1					
GAF Score Woche 1	.02	.11	.75	1.02	.90 – 1.16
Anzahl bisheriger depressiver Episoden	-.16	1.95	.16	.85	.68 – 1.07
Dauer der aktuellen Episode	-.04	2.80	.10	.96	.91 – 1.01
Veränderung Genauigkeit Ärger	.02	.18	.67	1.02	.94 – 1.10
Veränderung Genauigkeit Ekel	.07	5.02	.03	1.07	1.01 – 1.13
Veränderung Genauigkeit Überraschung	.01	.06	.81	1.01	.94 – 1.08
Veränderung Genauigkeit Freude	.03	.19	.66	1.03	.91 – 1.16
Veränderung Genauigkeit Angst	-.08	5.48	.02	.92	.86 – 0.99
Veränderung Genauigkeit Traurigkeit	-.07	3.98	.05	.94	.87 – 0.99
Veränderung Genauigkeit neutral	-.02	.47	.49	.98	.94 – 1.03

HAM-D-17 = Hamilton Depression scale, GAF Global Assessment of Functioning scale

Logistische Regressionsmodelle zur Vorhersage des Responderstatus wurden nicht signifikant.

3.2.2 FDOT

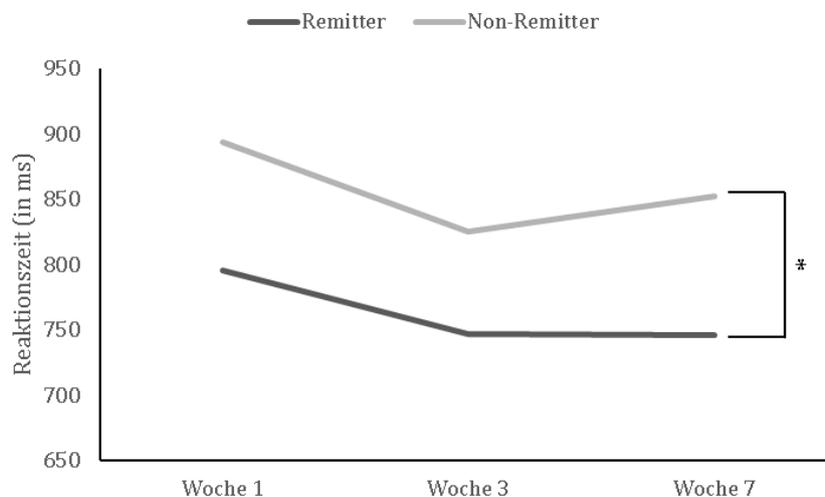
Analysen in Abhängigkeit des Responder- bzw. Remitterstatus

Die Genauigkeit über alle Bedingungen hinweg war insgesamt sehr hoch ($M=97.5\%$, $SD=2.4$). Über die Messzeitpunkte hinweg zeigte sich in einer ANOVA mit Messwiederholung mit dem Innersubjektfaktor *Zeitpunkt* (Woche 1, Woche 3, Woche 7) für die Genauigkeit ein signifikanter Effekt ($F(2, 128)=3.97$, $p=.03$). Die Genauigkeit verbesserte sich von Woche 1 zu Woche 3 ($t(63)=2.99$, $p=.004$) und sank von Woche 3 zu Woche 7 wieder auf das Niveau von Woche 1 ab ($t(63)=2.23$, $p=.03$). Es fanden sich jedoch keine signifikanten Gruppenunterschiede zwischen Respondern und Non-Respondern bzw. zwischen Remittern oder Non-Remittern.

Die Reaktionszeiten wurden ebenfalls über alle Bedingungen hinweg mit einer ANOVA mit Messwiederholung mit dem Innersubjektfaktor *Zeitpunkt* (Woche 1, Woche 3, Woche 7) analysiert. Es ergab sich ein signifikanter Effekt ($F(2, 128)=20.99$, $p>.001$). Die Reaktionszeiten sanken von Woche 1 auf Woche 3 ab ($t(63)=5.82$, $p>.001$) und auch in Woche 7 waren die Reaktionszeiten signifikant geringer als in Woche 1 ($t(63)=4.20$, $p>.001$). Zwischen Woche 3 und 7 zeigte sich ein marginal signifikanter Effekt ($t(63)=1.94$, $p=.06$). Im Vergleich zu Woche 3 stiegen die Reaktionszeiten in Woche 7 wieder leicht an.

Bei der Betrachtung der Unterschiede zwischen Respondern und Non-Respondern zeigten sich keine signifikanten Gruppenunterschiede der Reaktionszeiten über die Bedingungen hinweg. Der Unterschied zwischen Remittern und Non-Remittern wurde in einer ANCOVA mit Messwiederholung mit dem Innersubjektfaktor *Zeitpunkt* (Woche 1, Woche 3, Woche 7), dem Zwischensubjektfaktor *Gruppe* (Remitter, Non-Remitter) und der Kovariaten HAM-D-17 Score Woche 1 untersucht. Hierbei ergab sich ein signifikanter Effekt für den Faktor Gruppe ($F(1, 62)=4.51$, $p=.04$; Abbildung 10). Remitter reagierten über alle Zeitpunkte und Bedingungen hinweg schneller als Non-Remitter.

Abbildung 10 Unterschied zwischen Remittern und Non-Remittern in den Reaktionszeiten der FDOT über die Messzeitpunkte



FDOT = Facial Dot Probe Task, Remitter = HAM-D-17 Score in Woche 7, $\leq 7^* p < .05$

In zwei ANOVAs mit Messwiederholung mit den Innersubjektfaktoren *Zeitpunkt* (Woche 1, Woche 3, Woche 7), *Emotion* (Freude, Angst) und *Maskierung* (maskiert, unmaskiert) und dem Zwischensubjektfaktor *Gruppe* (Responder, Non-Responder bzw. Remitter, Non-Remitter) wurden die Vigilanzscores zwischen den Gruppen über den Zeitverlauf verglichen. Es ergaben sich jedoch keinerlei signifikante Effekte für den Faktor Gruppe (alle $p > .75$).

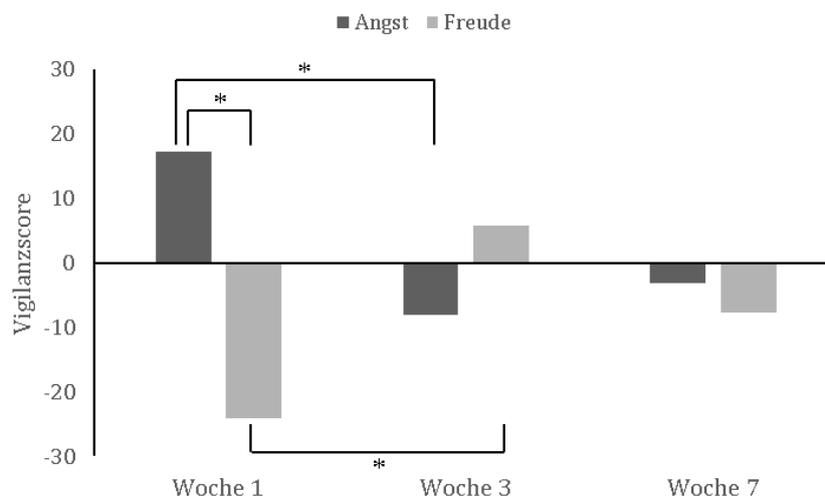
Explorative Analysen: Einfluss der antidepressiven Medikation

Um Bezug auf die Vorstudien zu nehmen, die vor allem mit medikamentennaiven Personen bzw. Patienten durchgeführt wurden, wurde in explorativen Analysen der Einfluss einer antidepressiven Medikation bei Aufnahme auf die Vigilanzscores näher beleuchtet. So wurden einerseits der intraindividuelle Verlauf der Vigilanzscores über die Zeit mit bei Aufnahme unmedizierten Patienten ($n=14$) und ein Vergleich der Vigilanzscores zwischen bei Aufnahme vormedizierten ($n=50$) und unmedizierten ($n=14$) Patienten zum ersten Testzeitpunkt durchgeführt.

In einer ANOVA mit Messwiederholung und den Innersubjektfaktoren *Zeitpunkt* (Woche 1, Woche 3, Woche 7), *Emotion* (Freude, Angst) und *Maskierung* (maskiert, unmaskiert) ergab sich ein signifikanter Effekt für die Interaktion aus Zeitpunkt x Emotion ($F(2, 26)=6.75, p=.004$) und ein signifikanter Haupteffekt für den Faktor Emotion ($F(1, 13)=6.02, p=.03$; siehe Abbildung 11). In Woche 1 unterschied sich der Vigilanzscore der beiden Emotionen signifikant ($t(13)=3.52, p=.004$) im Gegensatz zu den beiden anderen Testzeitpunkten (Woche 3 $p=.12$, Woche 7 $p=.62$). Die unmedizierten Patienten zeigten bei Aufnahme eine Aufmerksamkeitszuwendung zur

Emotion Angst und Vermeidungstendenzen der Emotion Freude. Von Woche 1 zu 3 zeigte sich eine signifikante Veränderung des Vigilanzscores beider Emotionen: Der Vigilanzscore der Emotion Angst reduzierte sich ($t(13)=3.31, p=.006$) und der Score für die Emotion Freude nahm zu ($t(13)=2.21, p=.05$). Nur in Woche 1 unterschied sich der Vigilanzscore für die Emotion Freude signifikant von 0 ($t(13)=2.57, p=.02$), der Effekt des Vigilanzscores für die Emotion Angst wurde marginal signifikant ($t(13)=1.81, p=.09$).

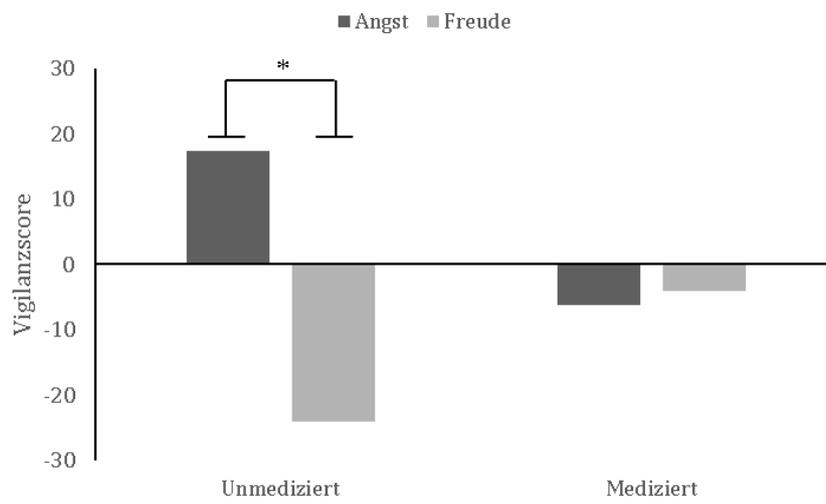
Abbildung 11 Analyse des Vigilanzscores in der FDOT der bei Aufnahme unmedizierten Patienten



FDOT = Facial Dot Probe Task, * $p < .05$

In einer ANOVA mit den Innersubjektfaktoren *Emotion* (Freude, Angst) und *Maskierung* (maskiert, unmaskiert) und dem Zwischensubjektfaktor *Gruppe* (mediziert, unmediziert) fanden sich ein signifikanter Haupteffekt für den Faktor Emotion ($F(1, 62)=4.7, p=.03$) und ein signifikanter Interaktionseffekt für Emotion x Gruppe ($F(1, 62)=5.73, p=.02$). Wie in Abbildung 12 dargestellt, zeigten sich die signifikanten Effekte (siehe Analysen der unmedizierten Patienten in Woche 1 oben) nur bei den unmedizierten, nicht aber bei den medizierten Patienten. Bei den medizierten Patienten unterschieden sich weder die Vigilanzscores der beiden Emotionen ($p=.82$), noch zeigten sich signifikante Abweichungen von 0 (Freude $p=.48$, Angst $p=.49$).

Abbildung 12 Vergleich der Vigilanzscores in der FDOT in Woche 1 zwischen antidepressiv vormedizierten und unmedizierten Patienten bei Aufnahme



FDOT = Facial Dot Probe Task, * $p < .05$

4. Diskussion

In der abschließenden Diskussion sollen die in den beiden Studien gewonnen Erkenntnisse vor dem Hintergrund der bereits existierenden Literatur reflektiert sowie Schlussfolgerungen und Limitationen vorgestellt werden.

4.1 Studie 1 – „Der Covariation Bias bei Depression“

4.1.1 Gruppenunterschiede zwischen Patienten und Kontrollen

Die in den Hypothesen formulierten Gruppenunterschiede im Covariation Bias zwischen Patienten mit einer schweren depressiven Symptomatik, einer Gruppe von Patienten mit einer verbesserten depressiven Symptomatik nach sechs Behandlungswochen und einer gesunden Kontrollgruppe konnten nicht bestätigt werden. Alle Versuchsteilnehmer zeigten vor, während und nach der experimentellen Aufgabe negativ verzerrte Kovariationsschätzungen.

Die negativ verzerrte *a priori* Erwartung bei allen Versuchsteilnehmern, dass auf negative Stimuli eher negative Konsequenzen folgen würden, wurde auch in einigen vorhergehenden Studien gefunden (z.B. Wiemer, Schulz, et al., 2014). Dennoch berichten die meisten Studien bei Patienten mit Angststörungen von einer verzerrten *a priori* Erwartung nur bei hoch- im Vergleich zu niedrigängstlichen Personen (Wiemer & Pauli, 2016a). In Untersuchungen zur Pathologie der Essstörung hingegen gibt es ebenfalls Befunde, die einen *a priori* Covariation Bias für störungsspezifische Reize (z.B. Bild eines übergewichtigen Körpers kombiniert mit einer negativen Konsequenz) bei allen Versuchsteilnehmern und keine Korrelation zur Symptomatik der Essstörung finden (Mayer et al., 2012; Mayer, Muris & Wilschut, 2011). Die fehlenden Gruppenunterschiede bzw. Zusammenhänge zwischen der Stärke der klinischen Symptomatik und der *a priori* Kovariationsschätzungen deutet darauf hin, dass die kognitiven Prozesse vor der realen Erfahrung bei Patienten und gesunden Personen ähnlich ablaufen. Eine Ursache hierfür könnte darin liegen, dass die Emotion bei der Kombination aus negativem Bild und negativer Konsequenz im Gegensatz zu den beiden anderen Kategorien aus positivem bzw. neutralem Bild und negativer Konsequenz übereinstimmend ist (Wiemer, Mühlberger & Pauli, 2014). Diese Hypothese wird durch die fehlenden Gruppenunterschiede in den Valenzratings der Bilder deutlich: Alle Versuchsteilnehmer bewerteten die negativen, depressionsspezifischen Bilder gleichermaßen negativ.

Auch die Kovariationsschätzungen während der experimentellen Aufgabe waren bei allen Versuchsteilnehmern für die Kombination aus negativem Bild und aversiver Konsequenz am höchsten. So waren die Kovariationsschätzungen für den Zusammenhang zwischen negativem Bild und aversiver Konsequenz höher als die objektiven 50% und für die

Kovariationsschätzungen der beiden anderen Kategorien niedriger als 50%. Demnach scheint es so, dass die negativ verzerrten *a priori* Kovariationsschätzungen während der realen Erfahrung weder bei gesunden Personen noch bei depressiven Patienten korrigiert werden. Es kommt weiterhin trotz der realen Erfahrung von zufälligen Kontingenzen zu einer Überschätzung der Beziehung zwischen negativem Stimulus und aversiver Konsequenz. Schon Tomarken, Sutton und Mineka (1995) haben die Hypothese über einen generellen Covariation Bias für die Kombination aus negativem Stimulus und aversiver Konsequenz durch die affektive Kompatibilität der beiden Reize aufgestellt („affective matching“). Einen alternativen Erklärungsansatz liefern Wiemer, Mühlberger, et al. (2014), die emotionales Priming und eine dadurch erhöhte Aversivität der negativen Konsequenz nach negativen Bildern, die wiederum zu einer priorisierten Enkodierung dieses Zusammenhangs führt, als Ursache für die kognitive Verzerrung sehen. Übereinstimmend beschrieben de Jong, Merckelbach, Bogels und Kindt (1998) bei sozial hoch- und niedrigängstlichen Frauen einen *a priori* Covariation Bias, der nicht korrigiert wurde, da die *online* Kovariationsschätzungen gleichermaßen verzerrt waren, was schließlich in einem *a posteriori* Covariation Bias mündete.

Sowohl in den *a posteriori* Kovariationsschätzungen als auch im *a posteriori* Covariation Bias unterschieden sich die drei Versuchsgruppen nicht voneinander. Jedoch waren wiederum die Kovariationsschätzungen für die Kombination aus negativem Bild und aversiver Konsequenz auch nach der realen Erfahrung von zufälligen Kontingenzen im Vergleich zu den beiden anderen Kombinationen in der globalen Schätzung und auf trial-by-trial Ebene erhöht. In der globalen Kovariationsschätzung gab die Kontrollgruppe über die Valenzen hinweg für uns zunächst überraschend die höchsten Schätzungen an. Diese waren aber gleichzeitig die realistischsten, da sie am nächsten an den objektiven 50% lagen. Dieses Ergebnis könnte auf die Schwierigkeit des globalen Ratings für depressive Patienten und eine geringe Validität hindeuten und bestätigt die Forderung von Wiemer und Pauli (2016b), die *a posteriori* Kovariationsschätzungen zur Erhöhung der Validität über Mehrfachmessungen auf trial-by-trial Ebene zu erfassen. Im Gegensatz zur globalen Einschätzung, wofür eine komplexe Entscheidung und Erinnerungsleistung benötigt wird und der verschiedenste Bewertungsprozesse zugrunde liegen können, ist das Rating für einen einzelnen Stimulus einfacher zu verstehen. Da gerade bei depressiven Patienten von kognitiven Defiziten (z.B. Bearden et al., 2006; Stordal et al., 2004) ausgegangen werden kann, ist die Analyse der *a posteriori* Kovariationsschätzungen auf trial-by-trial Ebene als deutlich reliabler anzusehen.

Im Gegensatz zu den nicht vorhandenen Gruppenunterschieden im Covariation Bias konnte die Hypothese einer positiven Korrelation zwischen der Ausprägung des Covariation Bias und der Stärke der depressiven Symptomatik in den beiden Patientengruppen bestätigt werden. Der positive Zusammenhang zeigte sich für den trial-by-trial *a posteriori* Covariation Bias. Patienten mit einer schwereren depressiven Symptomatik wiesen eine stärkere negative

kognitive Verzerrung auf. Anders gesagt scheint der Covariation Bias nicht bei allen Patienten ausgeprägter zu sein als bei Gesunden, sondern vor allem bei Patienten vorzuliegen, die sehr schwer erkrankt und beeinträchtigt sind, sowohl bei Patienten zu Behandlungsbeginn als auch bei behandelten Patienten nach sechs Behandlungswochen. Demnach ist der positive Zusammenhang zwischen Symptomschwere und Stärke des Covariation Bias nicht mit Symptomveränderungen (z.B. Reduktion des HAM-D-17 Scores) im Behandlungsverlauf assoziiert. Möglicherweise ist die große Varianz dieser kognitiven Verzerrung innerhalb der beiden Patientengruppen ein Erklärungsansatz für die fehlenden Unterschiede in den Gruppenvergleichen. Der Heterogenität in den beiden Patientengruppen könnte ein Hinweis auf mögliche Subgruppen sein. Dieser Hypothese wird mit den Analysen der Unterschiede zwischen Respondern vs. Non-Respondern oder Remittern vs. Non-Remittern Rechnung getragen (siehe 4.1.3).

Zudem könnte eine Ursache in den nicht vorhandenen Gruppenunterschieden im Covariation Bias der unerwartete *a posteriori* Covariation Bias der gesunden Kontrollgruppe liegen. Ein ähnlicher Befund zeigte sich aber auch in einer Studie zur sozialen Ängstlichkeit von Garner et al. (2006). Einen möglichen Erklärungsansatz bieten wiederum Tomarken et al. (1995), die definierten, dass das Ausmaß der Assoziation zwischen einem Stimulus und einer aversiven Konsequenz davon abhängt, inwiefern der Stimulus und die Konsequenz als aversiv bewertet werden. So können Gruppenunterschiede im Covariation Bias nur gefunden werden, wenn die Stimuli der drei Kategorien von den drei Gruppen unterschiedlich aversiv bewertet werden. Depressive Patienten sollten krankheitsrelevante Stimuli somit als aversiver erleben bzw. bewerten. Es gibt jedoch aus der Literatur Belege, dass sich Patienten mit einer Depression und Gesunde in der Valenzbewertung negativer IAPS-Bilder nicht unterscheiden (z.B. Stratta, Tempesta, Bonanni, de Cataldo & Rossi, 2014). Wie bereits oben (siehe 3.1.1) erwähnt, fanden sich auch in der hier durchgeführten Untersuchung keine Unterschiede in den *a posteriori* Valenzratings der Stimuli zwischen den Gruppen.

Des Weiteren wurden lediglich subjektive Maße (verbale Einschätzungen der Versuchsteilnehmer) erhoben. Diese sind unter Umständen jedoch anfällig für Erwartungseffekte durch die experimentelle Situation. Eine Dissoziation zwischen verbalen Kovariationsschätzungen und einem neurophysiologischen Maß konnten Amrhein, Pauli, Dengler und Wiedemann (2005) in einer Untersuchung mit Patienten mit einer Panikstörung feststellen: So zeigten nur Patienten, nicht aber gesunde Kontrollpersonen, im Covariaion Bias Paradigma eine verstärkt negative Contingent Negative Variation (CNV) auf panikassozierte Stimuli, wobei sich keine Unterschiede in den verbalen Einschätzungen fanden. Demnach sollten zukünftige Untersuchungen (neuro)physiologische Maße ergänzend zu verbalen Einschätzungen eingesetzt werden, um die subtileren Unterschiede zwischen Patienten und Gesunden zu identifizieren.

Aufgrund der vorliegenden Ergebnisse könnte man daher schlussfolgern, dass sowohl die beiden Patientengruppen als auch die gesunde Kontrollgruppe die negativen Stimuli ähnlich

bewerteten, was zu einem vergleichbaren *a posteriori* Covariation Bias führte. In den beiden Patientengruppen jedoch wurde dieser kognitive Bewertungsprozess durch die Stärke der Depressivität dahingehend moduliert, dass die kognitive Verzerrung bei schwererer Symptomatik stärker ausgeprägt war.

4.1.2 Prädiktion des Therapieoutcomes durch den Covariation Bias

Die Ergebnisse zur Untersuchung des prädiktiven Werts des Covariation Bias zu Behandlungsbeginn auf das Therapieoutcome liefern ein sehr konsistentes Bild. Wiederum fokussierten sich die Analysen auf den trial-by-trial *a posteriori* Covariation Bias als reliableres Maß im Gegensatz zur globalen Kovariationsschätzung (vgl. Wiemer, Schulz, et al., 2014). Bei Patienten mit stärker ausgeprägtem *a posteriori* Covariation Bias zu Behandlungsbeginn war das Therapieoutcome nach sechswöchiger Behandlung schlechter: Sie hatten ein niedrigeres Funktionsniveau, der klinische Gesamteindruck war schlechter und die depressive und ängstliche Symptomatik war noch stärker vorhanden. Die hohe prognostische Validität des prädiktiven Werts wird in den übereinstimmenden Ergebnissen der verschiedenen psychometrischen Instrumente, die sowohl Fremd- als auch Selbstbeurteilungsskalen beinhalteten, deutlich. Diese Befunde passen zu vorhergehenden Studien zur Prädiktion des Therapieansprechens durch kognitive Informationsverarbeitungsprozesse: So wurden eine niedrige kognitive Kontrolle als eher übergreifendes kognitives Defizit als Prädiktor für ein schlechteres Therapieoutcome (Gotlib & Joormann, 2010) und ein besseres Gedächtnis für positive Wörter als spezifischer Prozess der emotionalen Informationsverarbeitung als ein Prädiktor für ein besseres Therapieoutcome identifiziert (Johnson, Joormann & Gotlib, 2007). Besonders zu betonen ist hier, dass der *a posteriori* Covariation Bias, nicht aber die klinische Symptomatik zu Behandlungsbeginn ein signifikanter Prädiktor des Therapieerfolgs war. Somit könnte geschlossen werden, dass die Erfassung des Covariation Bias zu Behandlungsbeginn einen zusätzlichen Erklärungswert im diagnostischen Prozess haben und diesen verbessern könnte. In zukünftigen Studien sollte das klinische Potential geprüft werden, inwiefern die Kenntnis der Ausprägung des Covariation Bias zu Behandlungsbeginn bei der frühen Identifikation von Patienten mit einem erhöhten Risiko nicht auf die initiale Therapie anzusprechen helfen kann. Im Sinne der personalisierten Therapie könnte die Behandlung der identifizierten Patienten von Beginn an beispielsweise durch eine Kombinationstherapie aus psychopharmakologischen und verhaltenstherapeutischen oder sozialpädagogischen Interventionen intensiviert werden.

4.1.3 Der Covariation Bias als Korrelat des Therapieoutcomes

Übereinstimmend mit den Ergebnissen zum *a posteriori* Covariation Bias zu Behandlungsbeginn als möglicher Prädiktor des Therapieoutcomes konnten auch in den Gruppenvergleichen zwischen Respondern und Non-Respondern bzw. Remittern und Non-Remittern Unterschiede gefunden werden, die als Korrelat des Therapieoutcomes bewertet werden können. Responder zeigten weder zu Behandlungsbeginn noch nach sechs Behandlungswochen einen *a posteriori* Covariation Bias, Non-Responder hingegen zeigten zu beiden Messzeitpunkten die kognitive Verzerrung. Dies deutet auf zeitlich stabile und behandlungsunabhängige Unterschiede zwischen Patienten, die auf die initiale Behandlung ansprechen, und Patienten, die nicht respondieren, in dieser kognitiven Verzerrung hin. Eine mögliche Erklärung dieses Befunds wäre, dass depressive Patienten mit zusätzlichem Covariation Bias eine noch stärker verzerrte Informationsverarbeitung haben und daher weniger (schnell) von der Behandlung profitieren und schwerer erkrankt sind. Demnach wäre der Covariation Bias als Defizit der exekutiven Funktionen oder mangelnder kognitiven Flexibilität zu interpretieren, was zum Störungsbild der Depression passt (vgl. Roiser et al., 2012).

Analog dazu weisen auch nur die Patienten, die nach sechs Behandlungswochen zur Gruppe der Non-Remitter gehören, sowohl zu Behandlungsbeginn als auch nach sechs Wochen einen Covariation Bias auf. Im Gegensatz zum zeitlich stabilen Muster bei der Analyse in Abhängigkeit des Responderstatus zeigte sich in der Analyse des Remitterstatus neben dem generellen Gruppenunterschied auch eine Tendenz für eine zeitliche Dynamik: Zu Behandlungsbeginn unterschieden sich Remitter und Non-Remitter nicht im Covariation Bias, wohingegen sich nach der sechswöchigen Behandlung ein Unterschied dahingehend zeigte, dass lediglich die Non-Remitter den Covariation Bias zeigten. Demnach scheint es möglicherweise bei der Unterscheidung von depressiven Patienten, die noch klinisch relevante Symptome aufweisen, und Patienten mit einer nicht mehr behandlungsbedürftigen Symptomatik Unterschiede in der emotionalen Informationsverarbeitung zu geben, die im Zusammenhang mit der Symptomschwere stehen.

Gleichzeitig haben die Befunde des nach sechs Behandlungswochen noch vorhandenen Covariation Bias bei Non-Respondern und Non-Remittern durchaus klinische Implikationen und weisen möglicherweise auf einen chronischen Krankheitsverlauf bzw. auf eine stabile negative kognitive Verzerrung hin. Diese Spekulation wird durch eine Studie bei Spinnenphobikern gestützt, in der gezeigt werden konnte, dass Patienten, die nach der Therapie weiterhin einen Covariation Bias zeigten, im Gegensatz zu Patienten ohne Covariation Bias nach der Therapie mit höherer Wahrscheinlichkeit einen Rückfall erleiden (de Jong, van den Hout & Merckelbach, 1995).

Wie bereits in der Einleitung beschrieben, besteht eine Diskussion darüber, ob die kognitiven Defizite und Verzerrungen stabil oder variabel und durch Therapie modifizierbar sind. Auch wenn es Belege für beide Hypothesen gibt (z.B. Everaert et al., 2017; Tranter et al., 2009), berichtet ein Großteil der Studien von nicht veränderbaren Defiziten und Abweichungen, was auch durch Studien mit remittierten Patienten gestützt wird. Dies spricht für einen Trait-Charakter der kognitiven Verzerrungen. Die Ergebnisse der aktuellen Untersuchung legen auch ein eher stabiles und durch Therapie nicht veränderbares Muster des Covariation Bias nahe, wobei diese kognitive Verzerrung eben nicht bei allen Patienten zu finden war. Wenn sie jedoch da ist, scheinen die depressiven Patienten noch stärker beeinträchtigt zu sein, profitieren weniger von der Therapie und gehören daher eher zur Gruppe der Non-Responder bzw. Non-Remitter.

Da negative kognitive Verzerrungen einen Risikofaktor für das erneute Auftreten einer depressiven Episode darstellen (z.B. Elgersma et al., 2018), und sich die verzerrten Kognitionen nicht automatisch durch die etablierten psychopharmakologischen und verhaltenstherapeutischen Interventionen normalisieren (z.B. Porter et al., 2016), entwickelten sich in den letzten Jahren die CBM-Behandlungsansätze, die direkt an den verzerrten kognitiven Prozessen ansetzen, mit dem Ziel diese zu verändern bzw. zu korrigieren. CBM-Interventionen können negativ verzerrte Aufmerksamkeitsprozesse und negative Interpretationstendenzen reduzieren und zu Symptomverbesserungen führen (Hallion & Ruscio, 2011). Ähnliche Interventionen, die darauf abzielen die Aufmerksamkeit auf Angst-irrelevante Konsequenzen zu lenken, schlagen Wiemer und Pauli (2016b) vor, um die Ausprägung des Covariation Bias zu reduzieren und somit möglicherweise eine Expositionstherapie damit zu ergänzen und noch effektiver gestalten zu können.

4.1.4 Limitationen

In Bezug auf die Interpretation der Ergebnisse müssen Einschränkungen erwähnt werden, die im Folgenden diskutiert werden sollen. Die größte Limitation stellt das naturalistische Studiendesign der hier durchgeführten Untersuchung dar. So wurde die Art und die Dosis der pharmakologischen Behandlung und begleitende psychotherapeutische Interventionen zwar erfasst, jedoch war die Behandlung nicht standardisiert oder kontrolliert, so dass die Studienteilnehmer verschiedene antidepressive Behandlungen bekamen. Aufgrund der Stichprobengröße von 31 Patienten pro Gruppe konnten keine Subgruppenanalysen durchgeführt werden. Andererseits ist die klinische Stichprobe eine Stärke der Studie: Die Anwendung des experimentellen Paradigmas an einer klinischen Stichprobe mit schwer depressiven, stationär behandelten Patienten, die in demografischen und psychometrischen Charakteristika dem Kollektiv der Patienten mit affektiven Störungen entsprechen (DGPPN et al.,

2015) steht im Gegensatz zu einer Vielzahl von bisherigen Studien zur Untersuchung des Covariation Bias in anderen Psychopathologien, die an gesunden Stichproben mit subklinischer Symptomatik durchgeführt wurden. In zukünftigen Untersuchungen wäre es dennoch interessant, verschiedene pharmakologische Wirkstoffklassen oder psychotherapeutische Interventionen und deren Auswirkungen auf den Covariation Bias bei Patienten mit affektiven Störungen miteinander zu vergleichen.

Aufgrund der Tatsache, dass die Versuchsteilnehmer die objektiven Kontingenzen im Experiment lernen sollen, ist ein Messwiederholungsdesign mit diesem Paradigma nicht möglich. Somit konnten keine intraindividuellen Veränderungen über den Behandlungsverlauf erfasst werden. Durch das Matchen der drei Versuchsgruppen nach Geschlecht und Alter und bei den beiden Patientengruppen zusätzlich noch nach dem HAM-D-17 Score bei Aufnahme wurde versucht, möglichst homogene Triplets zu generieren, um Veränderungen im Covariation Bias über den zeitlichen Verlauf der Behandlung abbilden und andere Einflussfaktoren darüber kontrollieren zu können.

Des Weiteren ist kritisch anzumerken, dass in der durchgeführten Untersuchung nur die verbalen Kovariationsschätzungen der Versuchsteilnehmer erfasst wurden. Ergänzend hierzu wäre es interessant, physiologische Parameter (z.B. die Hautleitfähigkeit) oder neurobiologische Prozesse (z.B. ereigniskorrelierte Potentiale, Hirnaktivität) zu erfassen, um die dem Covariation Bias zugrundeliegenden Mechanismen besser zu verstehen. Zudem kann mit dem hier durchgeführten Versuchsaufbau nicht geklärt werden, ob die abweichenden kognitiven Prozesse spezifische negative Verzerrung in der emotionalen Informationsverarbeitung darstellen oder ob es einem übergreifenden Defizit in kognitiven Funktionen entspricht. Daher wäre es in zukünftigen Studien sinnvoll, neben dem Covariation Bias Paradigma auch eine standardisierte neuropsychologische Testung (z.B. exekutive Funktionen, Konzentration, Gedächtnis) durchzuführen.

Zuletzt soll noch die Auswahl der störungsspezifischen Stimuli diskutiert werden. Die verwendeten negativen Fotos waren im Gegensatz zu Fotos von einem phobischen Objekt, wie sie bei isolierten Phobien eingesetzt werden, sehr viel weniger krankheits- bzw. depressionsspezifisch. Somit könnte eine Ursache der fehlenden Gruppenunterschiede in der Auswahl der Stimuli liegen, da die Stimuli von allen Versuchsgruppen ähnlich bewertet wurden. Eine weitere Möglichkeit, Unterschiede zwischen Patienten mit affektiven Erkrankungen und einer gesunden Kontrollgruppe im Covariation Bias Paradigma zu untersuchen, wäre die Verwendung von Stimuli mit Bezug auf die eigene Person und das Selbstkonzept (z.B. Persönlichkeitseigenschaften, Foto der eigenen Person), da in der Krankheitsphase die Bewertung der eigenen Person in der Regel schlechter ist, Patienten selbstunsicherer sind und ein niedriges Selbstwertgefühl angeben (z.B. Miskowiak et al., 2018). Somit würden depressive Patienten diese auf ihre Person bezogenen Stimuli im Gegensatz zu gesunden Kontrollpersonen

vermutlich negativer bewerten, wodurch sich ein Gruppenunterschied in der Valenz der Stimuli ergeben würde, was mit den negativen Stimuli nicht gelungen ist.

4.1.5 Zusammenfassung und Ausblick

In der durchgeführten Untersuchung wurde zum ersten Mal das Covariation Bias Paradigma bei Patienten mit Depression durchgeführt, und somit die existierenden Erkenntnisse vor allem aus dem Bereich der Angsterkrankungen erweitert. Es wurden Patienten mit einer schweren depressiven Symptomatik entweder zu Behandlungsbeginn oder nach sechswöchiger Behandlung mit einer gesunden Kontrollgruppe verglichen. Im experimentellen Paradigma wurden den Versuchsteilnehmern negative, positive und neutrale Bilder präsentiert, auf die randomisiert auf Zufallsniveau eine aversive Konsequenz folgte.

Sowohl vor als auch während und nach dem experimentellen Paradigma zeigten alle Versuchsteilnehmer einen Covariation Bias für die Kombination aus negativem Stimulus und aversiver Konsequenz. Demnach lag bei allen eine negative kognitive Verzerrung in der Erwartung, der Enkodierung und Erinnerung der Kovariationsschätzung vor. Trotz der fehlenden Gruppenunterschiede fand sich ein positiver Zusammenhang zwischen der Stärke des Covariation Bias und der Schwere der depressiven Symptomatik. Besonders hervorzuheben ist die Rolle des Covariation Bias als Prädiktor und Korrelat des Therapieoutcomes, da zum einen Patienten mit einem stärkeren Covariation Bias zu Behandlungsbeginn ein schlechteres Therapieoutcome erreichten und zum anderen diese spezifische kognitive Verzerrung verstärkt in der Gruppe der Patienten auftrat, die auf die Behandlung nicht in einem klinisch bedeutsamen Ausmaß ansprachen oder remittierten. Der Covariation Bias ist demzufolge nicht bei allen depressiven Patienten zu finden, wenn diese kognitive Verzerrung jedoch vorliegt, scheint sie stabil zu sein und die Patienten sind stärker beeinträchtigt.

Die vorliegende Untersuchung kann keine detaillierten Aussagen darüber machen, ob es sich bei den veränderten Prozessen um Defizite in kognitiven Funktionen (z.B. exekutive Funktionen) oder veränderte emotionale Informationsverarbeitungsprozesse handelt. Dem Modell von Wiemer und Pauli (2016b) folgend liegt die Ursache für den Covariation Bias aber in Defiziten in den allgemeinen kognitiven Funktionen. Um weiterhin Aussagen bezüglich der Rolle des Covariation Bias in der Ätiologie der Depression machen zu können, wäre es in zukünftigen Studien sinnvoll, das Paradigma auch in Risikogruppen, wie z.B. bei erstgradigen Angehörigen von depressiven Patienten, die selbst nicht erkrankt sind, zu untersuchen. Des Weiteren erscheint es vielversprechend, die Auswahl der krankheitsrelevanten Stimuli möglichst so zu verändern, dass die Bilder unterschiedlich von Patienten mit Depression und Gesunden bewertet werden.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass der Covariation Bias möglicherweise einen neuropsychologischen Prädiktor und ein Korrelat des Therapieoutcomes bei Depressionen darstellt. Dieser Befund hat aufgrund mangelhafter effektiver und klinisch einsetzbarer Prädiktoren des Therapieansprechens auf eine antidepressive Behandlung durchaus Relevanz für den klinischen Alltag und die Patientenversorgung, indem einerseits die Diagnostik verbessert wird, da neben dem klinischen Eindruck auch kognitive Verzerrungen objektiv erfasst werden könnten, dadurch die individuelle Psychopathologie differenzierter erfasst wird und eine Prognose bezüglich des Therapieerfolgs anhand objektiver Daten im Sinne eines Biomarkers möglich wäre. Der Vorteil des Covariation Bias als möglicher prädiktiver Marker für den Therapieerfolg liegt in der einfachen und ökonomischen Erfassung im Rahmen einer neuropsychologischen Testung z.B. im Rahmen der Aufnahmediagnostik. Zudem ist es ein nicht-invasives Verfahren, das flexibel eingesetzt werden kann und bis auf einen Computer beispielsweise im Gegensatz zu bildgebenden Untersuchungen keine spezielle Ausstattung und Anforderungen nötig sind.

4.2 Studie 2 – „Intraindividuelle Veränderungen im Emotional Processing Paradigma bei Patienten mit schwerer depressiver Episode“

4.2.1 Erkennung von emotionalen Gesichtsausdrücken als Korrelate und Prädiktoren des Therapieoutcomes

Entgegen der formulierten Hypothesen konnten weder im Vergleich zwischen Respondern und Non-Respondern noch zwischen Remittern und Non-Remittern Unterschiede in den emotionalen Informationsverarbeitungsprozessen im engeren Sinn gefunden werden, da sich keine emotionsspezifischen Unterschiede zeigten. Es ergaben sich jedoch in globaleren kognitiven Prozessen relevante Unterschiede zwischen den Gruppen.

Beim Erkennen der Gesichtsausdrücke fiel in der Gesamtstichprobe zunächst eine sehr hohe Rate an Fehlklassifikationen von emotionalen Gesichtern als neutral auf, die im zeitlichen Verlauf sogar zunahm. Trotz der wiederholten Reizpräsentation, die durch eine höhere Familiarität mit den Stimuli intuitiv eine Verringerung der Fehlklassifikationen vermuten ließe, kam es bei depressiven Patienten zu einer „unemotionaleren“ Bewertung. Harmer, de Bodinat, et al. (2011) fanden bei Gesunden nach der Gabe des Antidepressivums Agomelatin ebenfalls eine höhere Anzahl an Fehlklassifikationen emotionaler Gesichter als neutral. Die Aufgabe in den anschließenden verbalen Rückmeldungen wurde von einem Großteil der Versuchsteilnehmer als relativ schwierig beschrieben. Daher wäre ein weiterer Erklärungsansatz eine „Tendenz zur Mitte“, wie sie bei Selbstbeurteilungsinstrumenten häufig zu finden ist. Ursachen könnten in der

Unsicherheit bei der Entscheidung oder mangelnder Aufmerksamkeit liegen (Wirtz, 2017). Da das Störungsbild der Depression auch durch eine Entscheidungsunfähigkeit und eine ausgeprägte Angst vor Fehlern geprägt ist, könnte dies ein zugrundeliegender kognitiver Mechanismus sein. Zudem liegen Befunde vor, die ein generelles Defizit in der Emotionserkennung bei Patienten mit unipolarer und bipolarer Depression beschreiben (Dalili et al., 2015; Kohler, Hoffman, Eastman, Healey & Moberg, 2011). Jedoch wird in der Metaanalyse von Dalili et al. (2015) eine mit gesunden Personen vergleichbare Erkennungsleistung der Emotion Traurigkeit beschrieben, aber Defizite in der Emotionserkennung aller anderen Basisemotionen depressiver Patienten im Vergleich zu Gesunden berichtet. Es liegen keine Aussagen zur Bewertung neutraler Reize bzw. zur Frage der Fehlklassifikationen vor (Dalili et al., 2015). Um die kognitiven Prozesse genauer verstehen zu können, ist der Ansatz von Fieker, Moritz, Kother und Jelinek (2016) interessant, auch die Sicherheit im Urteil der Emotionseinschätzung bei den Versuchsteilnehmern zu erfassen, da davon wiederum folgende kognitive Bewertungen oder emotionale Prozesse abhängen. Der zeitlich stabile hohe Anteil an Fehlklassifikation auch in der Gruppe der Responder spricht für ein überdauerndes Defizit in kognitiven Funktionen trotz einer bedeutsamen Verbesserung im klinischen Bild. Somit scheint eine Diskrepanz aus neuropsychologischen Prozessen und klinischer Symptomatik vorzuliegen.

In der Gruppe der Non-Responder war die Rate an Fehlklassifikationen, emotionale Gesichter als neutral zu bewerten, nochmals erhöht. Es scheint hier einen zeitlich stabilen Unterschied zwischen Patienten, die von der Therapie profitieren, und denen, die weniger profitieren, im Sinne eines Korrelats der Therapieresponse zu geben. Von Beginn an haben Non-Responder scheinbar größere kognitive Defizite und klassifizieren emotionale Gesichtsausdrücke noch häufiger als neutral als Responder. Möglicherweise sind Patienten schwerer beeinträchtigt, erleben die Aufgabe als schwieriger oder haben eine noch stärker verzerrte Wahrnehmung, was schließlich zur Fehlklassifikation führt. Interessanterweise ist die schwerere Beeinträchtigung nicht im klinischen Bild sichtbar, da sich die beiden Gruppen in der Schwere der Depressivität bei Aufnahme nicht unterscheiden. Im Gegensatz zu Befunden, die negative Verzerrungen bei depressiven Patienten berichten (z.B. Bourke et al., 2010), bilden sich die Defizite in der hier durchgeführten Studie eher auf globaler Ebene ab, indem emotionale Gesichter als „unemotional“ wahrgenommen werden. Dieser Befund hat übertragen auf den Alltag depressiver Patienten weitreichende Implikationen, wenn man bedenkt, wie bedeutsam die Wahrnehmung von Emotionen im Alltag als Instrument der Handlungssteuerung und der Kommunikation im sozialen Kontext ist (Rothermund & Eder, 2011). Defizite in der Emotionserkennung können zu interpersonellen Konflikten führen (z.B. Carton, Kessler & Pape, 1999), die wiederum eine Rolle in der Ätiologie und Aufrechterhaltung der Depression spielen (z.B. Platt, Cohen Kadosh & Lau, 2013).

Bei der Betrachtung der Reaktionszeiten in der Gesamtstichprobe fielen die schnellsten Reaktionszeiten auf neutrale und fröhliche Gesichter auf. Diese Ergebnisse finden sich auch in Untersuchungen bei gesunden Personen (z.B. Harmer et al., 2008). So scheinen hier die kognitiven Prozesse von depressiven Patienten ähnlich abzulaufen wie bei Gesunden, nicht verzerrt zu sein und in keinem Zusammenhang zur Erkrankung zu stehen. Alle Versuchsteilnehmer wurden über die drei Messzeitpunkt hinweg schneller, jedoch war die Reduktion in den Reaktionszeiten nach sechs Behandlungswochen bei Patienten mit einem besseren Therapieansprechen nochmals stärker reduziert als bei Patienten, die nicht so gut auf die Therapie ansprachen. So kommt es anscheinend bei allen Patienten im Behandlungsverlauf zu einer Verbesserung der allgemeinen kognitiven Funktionen, abgebildet über die niedrigeren Reaktionszeiten. Die Verbesserung ist bei den Respondern jedoch nochmals stärker ausgeprägt. Hier sind Übungseffekte als mögliche Ursache sicherlich zu diskutieren, da die Reaktionszeit ein Maß für verschiedenste kognitive (z.B. Wahrnehmung, kognitive Verarbeitungsgeschwindigkeit), aber auch motorische Teilleistungen darstellt (Wirtz, 2017). Dieser Übungseffekt scheint bei Respondern größer zu sein, was möglicherweise wiederum für die weniger beeinträchtigten kognitiven Funktionen spricht und damit ein Korrelat des Therapieansprechens darstellt. Dieser Effekt ist emotionsunabhängig und ein Unterschied in den allgemeinen kognitiven Funktionen und nicht in den emotionsspezifischen Informationsverarbeitungsprozessen.

Beim Vergleich der Remitter und Non-Remitter, also zwischen Patienten, die nach sechs Behandlungswochen über den Cut-Off einer relevanten und behandlungsbedürftigen depressiven Symptomatik fallen, und Patienten, die keine Symptome mit Krankheitswert haben, zeigen sich ebenfalls keine Gruppenunterschiede auf emotionspezifischer Basis, sondern auf höherer Ebene. So wiesen Remitter emotionsunspezifisch sowohl eine insgesamt höhere Genauigkeit in der Emotionserkennung als auch eine geringere Rate an Fehlklassifikationen auf. Diese Ergebnisse bei schwer depressiven Patienten stehen im Gegensatz zu bisherigen Befunden bei leicht depressiven Patienten, bei denen sich emotionspezifische Veränderungen zeigten. So verringerte sich die Rate an Fehlklassifikationen anderer Emotionen als negativ durch eine pharmakologische Behandlung mit einem NDRI (Walsh et al., 2018). Bilderbeck, Atkinson, Geddes, Goodwin und Harmer (2017) fanden in einer Stichprobe bipolarer Patienten einen negativen Zusammenhang zwischen der Stärke der Depressivität und der Genauigkeit im Erkennen fröhlicher Gesichter.

Ein weiterer zeitlich stabiler und emotionsunspezifischer Unterschied zwischen den beiden Gruppen fand sich bei der differenzierteren Betrachtung der Genauigkeit der Emotionserkennung auf den verschiedenen Intensitätsstufen. Ab den mittleren Intensitätsstufen (40%) erkannten Remitter alle Emotionen besser als Non-Remitter. Diese globalen Unterschiede in den kognitiven Prozessen waren über den Behandlungsverlauf stabil und bestanden demnach unabhängig von Veränderungen in der klinischen Symptomatik. Analog zur bereits oben beschriebenen Diskussion der Relevanz des Erkennens von Emotionen wären remittierte

Patienten im Alltag möglicherweise aufgrund der sensitiveren Wahrnehmung von emotionalen Gesichtsausdrücken weniger beeinträchtigt, da sie Interaktionen funktionaler gestalten können. Die Interaktion aus antidepressiver pharmakologischer bzw. psychotherapeutischer Therapie und der subtileren Wahrnehmung von Emotionen könnte ein Mechanismus sein, der bereits nach sechs Behandlungswochen zu einer schnelleren und stärkeren Verbesserung der klinischen Symptomatik im Gegensatz zu den Non-Remittern führt (Pringle et al., 2011). Vergleichbar mit den oben dargestellten Befunden zum Therapieansprechen finden sich bei Non-Remittern stärkere und zeitlich stabile Einschränkungen auf neuropsychologischer Ebene. Somit könnten die Genauigkeit der Emotionserkennung und die Rate an Fehlklassifikationen ein Korrelat der Remission darstellen.

In Übereinstimmung mit der Hypothese konnte ein prädiktives Modell bestehend aus der Symptomschwere der Depression bei Aufnahme und Parametern der Veränderungen der emotionalen Informationsverarbeitungsprozesse identifiziert werden, das die Remission vorhersagte. Im Gegensatz zu den bisher dargestellten Ergebnissen, die vor allem emotionsunspezifische Gruppenunterschiede auf einer globaleren kognitiven Ebene fanden, zeigten sich im Regressionsmodell emotionsspezifische Unterschiede. Ein ähnliches Modell zur Vorhersage des Therapieerfolgs aus der Kombination von klinischen Variablen und Parametern der emotionalen Informationsverarbeitung fanden auch Browning et al. (2019) in einer Stichprobe ambulanter depressiver Patienten.

Im Unterschied zu Tranter et al. (2009) war nicht eine Verbesserung im Erkennen fröhlicher Gesichter ein Prädiktor für die klinische Verbesserung, sondern eine Kombination aus der Symptomschwere zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme als klinischer Parameter und Veränderungen in der Verarbeitung der unangenehmen Emotionen Ekel, Angst und Traurigkeit. Patienten, die nach zwei Behandlungswochen ängstliche und traurige Gesichtsausdrücke besser (im Sinne einer höheren Genauigkeit) erkannten, gehörten mit einer höheren Wahrscheinlichkeit zu den Non-Remittern. Depressive Patienten, deren Erkennungsleistung sich für die beiden negativen Emotionen hingegen verschlechterten, remittierten mit einer höheren Wahrscheinlichkeit. Somit könnte die Verbesserung der Erkennungsleistung von Angst und Traurigkeit als weitere Sensitivierung für negative Stimuli gewertet werden und zeigt die weiterhin bestehende negativ verzerrte Informationsverarbeitung an, was einen schwereren Krankheitsverlauf zur Folge haben könnte. Diese Patienten profitieren möglicherweise durch die stärkere negative Verzerrung weniger von den therapeutischen Angeboten, sind weniger zuversichtlich und interagieren weniger funktional mit der Umwelt und es kommt so zu keiner Korrektur der negativen Verzerrungen. Werden Angst und Traurigkeit schlechter erkannt, spricht es nach der Annahme des kognitiv neuropsychologischen Modells dafür, dass die negativen Verzerrungen korrigiert wurden und dadurch negative Stimuli weniger salient sind. Die im Behandlungsverlauf frühe Korrektur der negativen Verzerrungen wird als durch die

antidepressive pharmakologische Behandlung verursachte Veränderung betrachtet, die schließlich durch die Interaktion mit Umwelt, in der Erfahrungen weniger verzerrt wahrgenommen und bewertet werden, zeitlich verzögert zur Verbesserung der depressiven Symptomatik führt (Harmer, Goodwin, et al., 2009). In Untersuchungen mit gesunden Personen konnte passend dazu bereits gezeigt werden, dass die Gabe einer antidepressiven Medikation die Wahrnehmung der negativen Emotionen Traurigkeit, Angst und Ärger reduziert, also die Reaktivität auf negative Reize senkt (Harmer, de Bodinat, et al., 2011; Harmer et al., 2004).

Warum Verbesserungen im Erkennen der Emotion Ekel im Zusammenhang mit dem Therapieoutcome stehen, bleibt schwierig zu erklären. Jedoch wurden bereits in diversen Vorstudien ebenfalls Veränderungen in der Verarbeitung der Emotion Ekel gefunden und auch mit der pharmakologischen antidepressiven Therapie in Verbindung gebracht. Hayward, Goodwin, Cowen und Harmer (2005) berichteten in ihrer Studie von einer erhöhten Sensitivität für Ekel bei Personen mit einer Depression in der Anamnese, und Harmer et al. (2008) fanden in einer gesunden Stichprobe eine Verbesserung im Erkennen der Emotion Ekel nach der Gabe eines SNRI. Diese Verbesserung ging einher mit somatischen Symptomen wie Übelkeit und Schwindel. Daher wurde hier die Hypothese formuliert, dass die erhöhte Sensitivität für Ekel über die Wahrnehmung von möglichen Nebenwirkungen der Medikation mediiert werden könnte. Auch in der Untersuchung von Tranter et al. (2009) kam es im Verlauf der pharmakologischen Therapie mit einem SSRI oder NARI zu einer starken Verbesserung im Erkennen der Emotion Ekel. Die Autoren stellen hier die Hypothese auf, dass die pharmakologische Behandlung bzw. die Phase der Genesung die Sensitivität verstärkt.

Auf der Suche nach frühen Prädiktoren für das Therapieoutcome könnte man somit eine Kombination der oben beschriebenen Parameter verwenden, um bereits nach ein bis zwei Wochen (vgl. Browning et al., 2019) eine pharmakologische Therapie auf Basis von Veränderungen der emotionalen Informationsverarbeitung anpassen oder ändern zu können; und nicht erst nach vier (bis sechs) Wochen, wie es in den aktuellen Versorgungsleitlinien vorgeschrieben wird (DGPPN et al., 2015), da man erst dann Verbesserungen im klinischen Bild bzw. dem subjektiven Eindruck der Stimmungsverbesserung erwarten würde. Die besondere Relevanz und Vorhersagegüte dieser frühen Veränderungen („early response“) auf das Therapieoutcome wurde bereits in vielen Untersuchungen belegt. Dabei können sowohl Parameter auf klinischer Ebene (z.B. Gilboa-Schechtman & Shahar, 2006), emotionale Informationsverarbeitungsprozesse (z.B. Browning et al., 2019) oder aber auch neuronale Aktivitätsmuster (z.B. Vai et al., 2016) und deren Kombination als Prädiktoren herangezogen werden.

Einschränkend bei der Interpretation der Ergebnisse zur Prädiktion im Rahmen der Regressionsanalysen muss jedoch angeführt werden, dass die methodischen Voraussetzungen zur Durchführung einer logistischen Regressionsanalyse zum Teil verletzt wurden: Zum einen

war die Stichprobengröße an der Untergrenze und zum anderen war die Unabhängigkeit der Prädiktoren untereinander nicht gegeben. Aufgrund des explorativen Charakters der Untersuchung wurden die Analysen dennoch durchgeführt.

4.2.2 Prozesse der Aufmerksamkeitslenkung als Korrelate des Therapieoutcomes

In den emotionsspezifischen Prozessen der Aufmerksamkeitslenkung zeigten sich entgegen unserer Hypothese keine Gruppenunterschiede. Eine Ursache hierfür mag in der insgesamt sehr guten Leistung in der Genauigkeit und der geringen Varianz im Sinne eines Deckeneffekts in der Stichprobe liegen. Dies wurde auch durch verbale Rückmeldungen der Versuchsteilnehmer bestätigt, die die Aufgabe (im Gegensatz zum Erkennen der emotionalen Gesichtsausdrücke) als einfach beschrieben. Die hohe Genauigkeit von über 90% ist bereits in Vorstudien bei Gesunden beschrieben worden (Murphy et al., 2008). Im zeitlichen Verlauf verbesserte sich die Genauigkeit in der Gesamtstichprobe bei der ersten Messwiederholung und sank bei der zweiten wieder ab. Damit einher gingen niedrigere Reaktionszeiten bei den beiden Messwiederholungen. Somit scheint eine Tendenz für einen „Speed-Accuracy-Tradeoff“ erkennbar, der sich möglicherweise durch motivationale Prozesse (z.B. Langeweile) erklären lässt. Die Verbesserung in den Reaktionszeiten könnte eine Verbesserung der verlangsamten Psychomotorik depressiver Patienten darstellen. Dieser Befund wird durch Ergebnisse von Walsh et al. (2018) gestützt, die langsamere Reaktionszeiten bei depressiven Patienten im Vergleich zu einer Kontrollgruppe fanden, wobei sich die Reaktionszeiten durch die pharmakologische Behandlung verringerten. Der leichte Anstieg der Reaktionszeiten bei der dritten Testung nach sechs Behandlungswochen im Vergleich zum zweiten Testzeitpunkt mit zeitlich größerem Abstand im Vergleich zu den beiden ersten Testzeitpunkten, die nur zwei Wochen auseinanderlagen, könnte auf die Rolle von Übungseffekten bei relativ kurz hintereinander durchgeführten Wiederholungsmessungen in diesem experimentellen Paradigma hindeuten (vgl. Diskussion in Thomas, Higgs & Dourish, 2016).

Die Reaktionszeiten unterschieden sich weiterhin zwischen Remittern und Non-Remittern. Die zeitlich stabilen niedrigeren Reaktionszeiten der Remitter im Vergleich zu den Non-Remittern sprechen wiederum für ein stärker ausgeprägtes globales kognitives Defizit im Bereich der Psychomotorik bei Non-Remittern. Somit könnte darin ein Korrelat der Therapieremission liegen. Unterschiede zwischen den maskierten und nicht-maskierten Bedingungen, wie sie in Vorstudien diskutiert wurden (z.B. Murphy et al., 2009), ließen sich in der aktuellen Studie nicht replizieren.

4.2.3 Unterschiede in der Aufmerksamkeitslenkung zwischen medizierten und nicht-medizierten Patienten

Aufgrund der zum Teil abweichenden Ergebnisse im Vergleich zu Vorstudien wurden explorative Analysen zu Unterschieden zwischen Patienten, die zu Beginn der stationären Behandlung keine psychopharmakologische Behandlung erhielten, und bereits vorbehandelten Patienten durchgeführt. Diese Ergebnisse sind aufgrund der kleinen Stichprobengröße aber nur eingeschränkt interpretierbar.

In den Analysen wurden in der Gruppe der bei Aufnahme nicht-medizierten Patienten, bei denen jedoch zum Zeitpunkt der Durchführung des experimentellen Paradigmas bereits mit einer antidepressiven psychopharmakologischen Therapie begonnen worden war, vergleichbare Effekte wie in Vorstudien gefunden. So zeigte sich in der ersten Behandlungswoche eine Aufmerksamkeitszuwendung zur negativen Emotion Angst und eine vermeidende Tendenz der positiven Emotion Freude. Passend dazu berichteten z.B. Harmer, O'Sullivan, et al. (2009) ein schlechteres Erkennen der Emotion Freude bei depressiven Patienten, was durch die einmalige Gabe einer antidepressiven Medikation deutlich verbessert wurde. Eine ähnliche Veränderung wurde auch in der aktuellen Untersuchung sichtbar, da sich nach zwei Behandlungswochen die Vermeidungstendenz der positiven Emotion und die Zuwendung zur negativen Emotion verringerten und es somit zu einer Korrektur der emotionalen Informationsverarbeitungsprozesse kam. In Übereinstimmung mit früheren Untersuchungen liegt bei depressiven Patienten demnach nicht nur eine negativ verzerrte Wahrnehmung negativer oder neutraler Reize vor, sondern auch positive Emotionen werden dysfunktional verarbeitet, da eine kognitive Verzerrung in positive Richtung, wie sie bei gesunden Personen zu finden ist, fehlt (z.B. Übersicht in Roiser et al., 2012). Bisher wurden diese emotionspezifischen Effekte der Aufmerksamkeitslenkung nur in Stichproben mit Gesunden gefunden (Murphy et al., 2009).

In der Gruppe der vorbehandelten Patienten zeigten sich diese Effekte jedoch nicht. Demnach hat anscheinend auch eine insuffiziente psychopharmakologische Vormedikation bereits Einfluss auf die emotionalen Informationsverarbeitungsprozesse. Dies könnte die fehlenden emotionspezifischen Gruppenunterschiede in den Analysen in Bezug auf das Therapieoutcome erklären.

4.2.4 Limitationen

Im Folgenden sollen Einschränkungen der Studie diskutiert werden. Wie bereits oben erwähnt, stellt hier ebenfalls das naturalistische Studiendesign einen zentralen Kritikpunkt der Studie dar. Durch die kleine Stichprobe waren keine Subgruppenanalysen und somit keine Rückschlüsse auf die Wirksamkeit einzelner Wirkstoffklassen möglich, wie es in vorherigen Studien vielfach gemacht wurde. Dadurch wurden möglicherweise spezifische Veränderungen der emotionalen Informationsverarbeitung einzelner Wirkstoffklassen, wie sie vielfach vorbeschrieben sind (z.B. Arnone et al., 2009; Browning, Reid, Cowen, Goodwin & Harmer, 2007; Harmer et al., 2004), vermischt oder überdeckt. Bezüglich der Begleitmedikation durch Antipsychotika liefern Bilderbeck et al. (2016) den Hinweis, dass diese keinen Einfluss auf die emotionalen Informationsverarbeitungsprozesse hat. Zudem kann in diesem Studiendesign keine Aussage dazu gemacht werden, inwiefern die Veränderungen durch die Symptomverbesserung oder direkt durch die pharmakologische oder psychotherapeutische Intervention entstanden sind. Andererseits war es in dieser Studie überhaupt erstmals möglich, das Paradigma an einer stationär behandelten, schwer depressiven Patientenstichprobe zu untersuchen und die Umsetzung im klinischen Alltag zu prüfen. Hier wäre in zukünftigen Studien eine systematische und standardisierte Befragung bezüglich der Praktikabilität, Akzeptanz und Schwierigkeiten der Patienten sinnvoll.

Einen weiteren Kritikpunkt stellt die fehlende Kontrollgruppe dar, wodurch nur Vergleiche zwischen den Patientengruppen möglich waren, die nicht an gesunden Personen relativiert werden konnten. Somit waren keine Aussagen möglich, ob beispielsweise das Niveau der Patienten mit einem guten Ansprechen auf die Therapie auf dem Niveau der gesunden Population lag oder ob nur weniger starke Beeinträchtigungen im Vergleich zu Patienten, die weniger gut von der Behandlung profitieren, vorlagen. Dennoch liefert die Studie mit der Identifikation von größtenteils über den Behandlungsverlauf stabilen Unterschieden in der Ausprägung kognitiver Defizite innerhalb der Gruppe der Patienten mit Depression wichtige Hinweise für eine differenziertere Betrachtung des heterogenen Störungsbilds der Depression.

Des Weiteren können durch das Messwiederholungsdesign Übungseffekte, die zu den beobachteten Veränderungen führten, nicht gänzlich ausgeschlossen werden. Bei Gesunden konnten Thomas et al. (2016) eine gute Retest-Reliabilität für das Paradigma zeigen, jedoch erst nach zwei Sitzungen, und empfehlen daher vor der eigentlichen Untersuchung Übungssitzungen durchzuführen, was bei einer Untersuchung im klinischen Alltag nicht möglich erscheint. Aufgrund der vorliegenden Ergebnisse erscheinen Übungseffekte im Bereich der Reaktionszeiten am ehesten möglich. In den Parametern Genauigkeit der Emotionserkennung (FERT) kam es in der Gesamtstichprobe bei einzelnen Emotionen zu Verbesserungen, bei anderen zu

Verschlechterungen (siehe Anhang), was gegen einen Übungseffekt spricht. Ähnliches gilt für die Genauigkeit in der FDOT: Hier kam es in der Gesamtstichprobe im zeitlichen Verlauf zuerst zu einer Zunahme und dann zu einer Verringerung der Genauigkeit.

Gerade weil sich eher auf globaler Ebene kognitive Defizite gezeigt haben, wären Daten der Patienten aus einer standardisierten neuropsychologischen Testung (z.B. Aufmerksamkeit, Gedächtnis) eine zusätzliche interessante Informationsquelle zur Überprüfung der Validität der Ergebnisse. Zudem wurden in der Untersuchung nur Verhaltensdaten erhoben. Als ergänzende Betrachtungsebenen wäre die parallele Untersuchung begleitender physiologischer Prozesse, wie z.B. des Startle Reflexes (z.B. Murphy et al., 2008), oder der neuronalen Aktivität möglich (z.B. Miskowiak et al., 2017), um neuronale bzw. biologische Grundlagen oder Korrelate der emotionalen Informationsverarbeitung zu identifizieren.

4.2.5 Zusammenfassung und Ausblick

In der zweiten Studie wurde das Paradigma zur Erfassung der Veränderungen emotionaler Informationsverarbeitungsprozesse zum ersten Mal an einer Stichprobe schwer depressiver Patienten in einem naturalistischen Studiendesign während einer sechswöchigen stationären psychiatrischen Behandlung angewendet und in den Zusammenhang mit dem Therapieoutcome gestellt. Inwiefern sich Responder und Non-Responder bzw. Remitter und Non-Remitter in Mustern der emotionalen Informationsverarbeitungsprozesse unterscheiden und ob sich damit das Therapieoutcome prädictieren lässt, wurde bisher noch nicht mit diesem Paradigma untersucht. Im Unterschied zu bisherigen Ergebnissen bei gesunden Personen oder leicht bis mittelgradig depressiven Patienten und im Gegensatz zu den formulierten Hypothesen zeigten sich in der aktuellen Untersuchung bei schwer depressiven Patienten keine emotionspezifischen Gruppenunterschiede in den Prozessen der emotionalen Informationsverarbeitung, sondern vor allem Unterschiede in globalere kognitiven Prozessen unabhängig der emotionalen Valenz.

Zwischen Respondern und Non-Respondern zeigten sich bis auf zeitlich stabile emotionsunspezifische Unterschiede in der Tendenz emotionale Gesichter als neutral zu beurteilen, was bei Non-Respondern nochmals stärker ausgeprägt war als bei Respondern, und einer stärkeren Verbesserung der Reaktionszeiten bei Respondern, was für eine größere Verbesserung der psychomotorischen Funktionen und Aufmerksamkeitsprozesse stehen könnte, keine Unterschiede. Es zeigten sich hingegen zeitlich stabile und emotionsunspezifische Unterschiede zwischen Remittern und Non-Remittern, was für stärkere Defizite in kognitiven Funktionen wie der Psychomotorik, Wahrnehmung und Beurteilung oder Aufmerksamkeit bei den Non-Remittern spricht. Demnach scheinen eher Beeinträchtigungen in diesen globalen kognitiven Funktionen Korrelate des Therapieoutcomes darzustellen. Die fehlenden

emotionspezifischen Gruppenunterschiede weisen möglicherweise auf ähnliche Prozesse zwischen den Subgruppen hin oder auf eine Überlagerung der subtilen Veränderungen der emotionspezifischen Prozesse durch Defizite in den globaleren kognitiven Funktionen. Aufgrund der fehlenden Kontrollgruppe können jedoch keine Aussagen darüber gemacht werden, ob die Prozesse der emotionalen Informationsverarbeitung generell von Prozessen bei Gesunden abweichen und negative Verzerrungen aufweisen. Dennoch konnten konsistent über beide Aufgaben deutlichere Unterschiede zwischen Remittern und Non-Remittern festgestellt werden. Daraus könnte man schließen, dass die Unterschiede in den kognitiven Funktionen und der emotionalen Informationsverarbeitung zwischen diesen Subgruppen größer sind als zwischen Respondern und Non-Respondern. Zudem zeigten sich die Gruppenunterschiede vor allem im Erkennen der Gesichtsausdrücke, also der Verarbeitung sozialer Stimuli, und nicht in der Aufgabe zur Erfassung der Aufmerksamkeitslenkung, die von den Versuchsteilnehmern als deutlich einfacher erlebt wurde. Daraus könnte man für zukünftige Untersuchungen ableiten, dass ein gewisser Grad an Schwierigkeit der Aufgabe notwendig ist, um zwischen den Gruppen zu differenzieren, und dass sich Unterschiede möglicherweise nur bei der expliziten Verarbeitung emotionaler Stimuli zeigen.

Den Ergebnissen zu emotionsunspezifischen Defiziten in den kognitiven Funktionen stehen die Ergebnisse der emotionspezifischen Prädiktoren des Therapieoutcomes gegenüber. Das Modell aus der Schwere der Depressivität zum Zeitpunkt der Aufnahme, einer verringerten Reaktivität auf ängstliche oder traurige Stimuli und einer verstärkten Reaktivität auf Ekel nach zwei Behandlungswochen stellte ein gutes Modell zur Vorhersage der Remission dar. Jedoch sind die Ergebnisse aufgrund methodischer Probleme nur eingeschränkt interpretierbar. Dieser augenscheinliche Widerspruch ist aber auch in der bisherigen Literatur beschrieben: Einerseits scheint es stabile Defizite in kognitiven Funktionen zu geben, die auch außerhalb der akuten Krankheitsphasen im Sinne eines Endophänotyps der Depression bestehen, andererseits scheint es kognitive Prozesse zu geben, die sich durch pharmakologische oder psychotherapeutische Interventionen in eine funktionale Richtung verändern und möglicherweise der Verbesserung im klinischen Bild vorausgehen (z.B. Godlewska et al., 2016; Porter et al., 2016).

Gerade die explorativen Analysen zur Subgruppe der Patienten, die zu Beginn der stationären Behandlung keine psychopharmakologische Behandlung erhielten, liefern Hinweise auf Ursachen der zum Teil inkonsistenten Befunde im Vergleich zu Vorstudien im hier verwendeten Paradigma zur Erfassung der emotionalen Informationsverarbeitung. In der Stichprobe der medikamentennaiven Patienten konnten die Befunde zum Effekt der Depression auf die Aufmerksamkeitslenkung im Sinn einer Zuwendung auf negative Stimuli und die Vermeidung positiver Stimuli repliziert werden (z.B. Harmer, O'Sullivan, et al., 2009). Diese Effekte waren jedoch bei den bereits psychopharmakologisch vorbehandelten Patienten nicht zu

finden. Demnach liefert das Paradigma möglicherweise vor allem in psychopharmakologisch unbehandelten Stichproben valide Ergebnisse.

Möglicherweise ist folglich der Einsatz des Paradigmas bei Patienten ohne psychopharmakologische Vorbehandlung und bzw. oder mit einer Depressivität vom leichten bis mittelgradigen Schweregrad sensitiver und besser geeignet. Bei Patienten mit einer schweren depressiven Symptomatik, wie sie in dieser Stichprobe untersucht wurde, kommen hingegen viele Einflussfaktoren (z.B. somatische oder psychische Komorbiditäten) und Wechselwirkungen (z.B. durch Mehrfachmedikation) zum Tragen, die möglicherweise die Leistung im Paradigma und somit die Prozesse der emotionalen Informationsverarbeitung auf im Moment noch unklare Weise beeinflussen. Dennoch liegt gerade in der Zusammensetzung der Stichprobe eine Stärke, da sie in den demografischen Daten und klinischen Charakteristika repräsentativ für die Population der Personen mit einer schwer depressiven Episode im Rahmen einer rezidivierenden depressiven oder bipolaren Störung ist. Gerade bei rezidivierenden Störungen ist eine psychopharmakologische Vorbehandlung aus Gründen der Stimmungsstabilisierung zur Erhaltungs- und Rezidivprophylaxe eher die Regel als Ausnahme.

Eine weitere Stärke der aktuellen Untersuchung liegt des Weiteren im longitudinalen Versuchsdesign, da durch das Messwiederholungsdesign Aussagen zu intraindividuellen Veränderungen möglich werden und bisher bis auf wenige Ausnahmen (Tranter et al., 2009; Walsh et al., 2018) vor allem Untersuchungen im Querschnittsdesign vorliegen, in denen zu einem Zeitpunkt ein Gruppenvergleich zwischen Placebo und antidepressivem Wirkstoff nach einer pharmakologischen Intervention gemacht wurde.

Gerade im naturalistischen Studiendesign und der klinisch schwer kranken Stichprobe liegen wesentliche Unterschiede zu den bisher publizierten stark kontrollierten Studien mit sehr selektiven Stichproben. Jedoch haben beide Forschungsansätze ihre Berechtigung: Es ist zum einen wichtig, wie es bereits auch geschieht, das Paradigma in größeren Kohorten in der klinischen Versorgung einzusetzen (z.B. Bilderbeck et al., 2016) und auf diesem Weg die externe Validität des Paradigmas zu überprüfen. Gleichzeitig sollten selbstverständlich auch weiterhin die Untersuchungen zur Überprüfungen der internen Validität im Rahmen kontrollierter Studien durchgeführt werden. Durch die beiden Forschungsansätze werden einerseits Aussagen zur ökologischen Validität und einem möglichen Einsatz des Verfahrens als Prädiktor des Therapieoutcomes auf neuropsychologischer Ebene möglich. Andererseits können neue Therapieverfahren überprüft und entwickelt werden und die Entstehungsprozesse der Depression und die Wirkmechanismen psychopharmakologischer und psychotherapeutischer Interventionen damit genauer untersucht werden (Harmer, Cowen, et al., 2011).

4.3 Schlussfolgerungen und Ausblick

Die zwei hier vorgestellten Studien lassen sich sehr gut in die andauernde wissenschaftliche Diskussion integrieren, inwiefern bei Patienten mit Depressionen kognitive Defizite und negative Verzerrungen in der Informationsverarbeitung vorliegen und ob diese stabil oder veränderbar sind. In der bisherigen Literatur geht die Tendenz dahin, dass die kognitiven Defizite nicht nur ein Epiphänomen einer akuten depressiven Episode darstellen, sondern dass es sich um eine Trait-Variable handelt, die sowohl in der akuten Krankheitsphase als auch im remittierten Zustand unabhängig von der Symptomschwere vorliegt (Hasselbalch, Knorr & Kessing, 2011). Demnach würden dauerhaft bestehende neuropsychologische Defizite auch im remittierten Zustand Einschränkungen in der Alltagsfunktion depressiver Patienten bedeuten (Bortolato, Carvalho & McIntyre, 2014). Die kognitiven Defizite remittieren nicht durch etablierte pharmakologische und psychotherapeutische Interventionen en passant ebenfalls (Porter et al., 2016). Daraus könnte somit die Forderung formuliert werden, kognitive Prozesse explizit in der Diagnostik und Behandlung zu berücksichtigen und im Therapieverlauf zu erfassen.

Die vorliegenden Ergebnisse der aktuellen Arbeit weisen eher auf ein stabiles Muster der Defizite und Verzerrungen hin, jedoch liegen die Abweichungen in den hier untersuchten kognitiven Prozessen nicht bei allen Patienten mit Depressionen gleichermaßen vor. Wenn die Defizite vorliegen, scheinen die Patienten jedoch stärker eingeschränkt zu sein und profitieren weniger von therapeutischen Interventionen, was in einem schlechteren Therapieoutcome resultiert. In der Gesamtschau suggerieren die Ergebnisse der aktuellen Untersuchungen eher Unterschiede in globalen kognitiven Funktionen, wie z.B. Aufmerksamkeit, Psychomotorik und exekutiven Funktionen, und nicht in Prozessen der emotionalen Informationsverarbeitung. Es konnten in den Prozessen der Informationsverarbeitung somit auf neuropsychologischer Ebene Korrelate und Prädiktoren des Therapieoutcomes gefunden werden. Zu ähnlichen Schlussfolgerungen kamen auch andere Autoren, wie beispielsweise Miskowiak et al. (2018), die in ihrer Untersuchung bei Risikopersonen für die Erkrankung an einer Depression valenzunabhängige kognitive Defizite fanden.

In vielen Studien wird vor allem das Therapieansprechen (Response) untersucht. Besonders für die Patienten in der klinischen Versorgung ist aber nicht nur eine statistisch signifikante Symptomverbesserung bedeutsam, sondern die Remission, also die Symptombefreiung. Daher wurden in den hier durchgeführten Studien beide Therapieoutcome-Parameter analysiert. Hierbei zeigten sich größere Unterschiede zwischen Patienten, die remittierten bzw. nicht remittierten, als zwischen Patienten, die auf die Therapie ansprachen oder nicht. Demnach scheinen sich die erstgenannten Gruppen in den kognitiven Funktionen stärker zu unterscheiden. Es scheint somit sinnvoll und notwendig zu sein, auch die Remission als Marker für den

Therapieerfolg und nicht nur das Therapieansprechen zu betrachten. Ein weiterer Ansatz für zukünftige Studien wäre auch die Adaptierung der Kriterien für die Remission: Zimmerman et al. (2012) schlagen aufgrund der großen Heterogenität in der Gruppe der remittierten Patienten vor, diese Gruppe nochmals genauer in Personen, die sehr wahrscheinlich remittiert sind, und Personen, die möglicherweise remittiert sind, zu differenzieren.

Die zum Teil inkonsistenten Befunde der beiden Studien können vor allem durch das naturalistische Studiendesign erklärt werden. Aufgrund des explorativen Charakters der Untersuchungen mit der erstmaligen Anwendung der beiden Paradigmen an einer Stichprobe schwer depressiver Patienten stellt dies jedoch gleichzeitig eine Stärke der vorliegenden Arbeit dar. Die Versuchsteilnehmer waren psychometrisch sehr gut charakterisiert und repräsentativ für die Gesamtpopulation der Patienten mit einer schweren (rezidivierenden) depressiven Symptomatik. Für zukünftige Untersuchungen wäre es dennoch wünschenswert, größere Stichproben zu untersuchen, um Subgruppenanalysen bezüglich einzelner Wirkstoffklassen und Unterschieden zwischen psychopharmakologisch unbehandelten und vorbehandelten Patienten durchführen zu können und weiterhin dadurch andere Auswertungsmöglichkeiten der Prädiktionsfragestellung, wie z.B. der Ansatz des maschinellen Lernens (wie z.B. in Browning et al., 2019), anzuwenden. Zudem könnten Zusammenhänge zwischen den kognitiven Defiziten und Veränderungen in der emotionalen Informationsverarbeitung mit (neuro)biologischen Parametern, wie beispielsweise der Reaktivität des Stresssystems oder epigenetischen Markern hergestellt werden, da die biologische Grundlage der kognitiven Verzerrungen und deren Veränderungen bisher weitgehend unklar ist, wenngleich erste bildgebend Untersuchungen vorliegen, die Hinweise auf die Relevanz der Konnektivität zwischen frontalen und limbischen Strukturen geben (z.B. Vai et al., 2016).

Aufgrund des heterogenen Störungsbild der Depression scheint es demnach neben dem Vergleich zwischen depressiven Patienten und gesunden Kontrollpersonen vielversprechend zu sein, wie in der aktuellen Untersuchung geschehen, die Gruppe der Patienten mit einer depressiven Episode nicht als eine homogene Stichprobe zu betrachten, sondern Subtypen bzw. Subgruppen zu identifizieren und zu charakterisieren, um das Verständnis für die Störung zu verbessern und die Behandlungsmöglichkeiten zu optimieren bzw. individualisieren. Eine weitere Differenzierungsmöglichkeit wäre z.B. die Unterscheidung zwischen einer ängstlichen und einer nicht-ängstlichen Depression (Domschke, Deckert, Arolt & Baune, 2010; Fava et al., 2008). Diese differenziertere Betrachtungsweise könnte möglicherweise helfen, bisher inkonsistente Befunde zu erklären (z.B. Kircanski et al., 2019). Weiterhin könnten Unterschiede zwischen den Gruppen in den kognitiven Funktionen oder emotionalen Verzerrungen auf einer objektivierbaren Ebene die Diagnostik ergänzen, die Prognose des Therapieoutcomes verbessern und die Behandlung personalisieren. Die Vorteile der Prädiktion des Therapieoutcomes durch Parameter auf der Ebene der neuropsychologischen Prozesse liegen in deren objektiver Erfassung und

standardisierten Auswertung, der leichten Zugänglichkeit auf der Verhaltensebene (mit der Möglichkeit physiologische Variablen parallel zu erfassen), verhältnismäßig günstigen Kosten für die Durchführung und der flexiblen Anwendung ohne spezielle Anforderungen an den Ort der Testdurchführung, wie es beispielsweise bei bildgebenden Untersuchungen der Fall ist. Dadurch könnte letztendlich die Leidenszeit der Patienten verkürzt und die Kosten für das Gesundheitssystem gesenkt werden.

Literaturverzeichnis

- Alleva, J. M., Martijn, C. & Jansen, A. (2016). Covariation bias in women with a negative body evaluation: How is it expressed and can it be diminished? *J Behav Ther Exp Psychiatry*, 50, 33-39.
- Amrhein, C., Pauli, P., Dengler, W. & Wiedemann, G. (2005). Covariation bias and its physiological correlates in panic disorder patients. *Journal of Anxiety Disorders*, 19(2), 177-191.
- Arnone, D., Horder, J., Cowen, P. J. & Harmer, C. J. (2009). Early effects of mirtazapine on emotional processing. *Psychopharmacology*, 203(4), 685-691.
- Bearden, C. E., Glahn, D. C., Monkul, E. S., Barrett, J., Najt, P., Villarreal, V. et al. (2006). Patterns of memory impairment in bipolar disorder and unipolar major depression. *Psychiatry Res*, 142(2-3), 139-150.
- Beck, A. T. (1976). *Cognitive therapy and the emotional disorders*. New York: International Universities Press.
- Bertolote, J. M., Fleischmann, A., De Leo, D. & Wasserman, D. (2004). Psychiatric diagnoses and suicide: revisiting the evidence. *Crisis*, 25(4), 147-155.
- Bilderbeck, A. C., Atkinson, L. Z., Geddes, J. R., Goodwin, G. M. & Harmer, C. J. (2017). The effects of medication and current mood upon facial emotion recognition: findings from a large bipolar disorder cohort study. *Journal of Psychopharmacology*, 31(3), 320-326.
- Bilderbeck, A. C., Reed, Z. E., McMahon, H. C., Atkinson, L. Z., Price, J., Geddes, J. R. et al. (2016). Associations between mood instability and emotional processing in a large cohort of bipolar patients. *Psychol Med*, 46(15), 3151-3160.
- Biringer, E., Lundervold, A., Stordal, K., Mykletun, A., Egeland, J., Bottlender, R. et al. (2005). Executive function improvement upon remission of recurrent unipolar depression. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 255(6), 373-380.
- Biringer, E., Mykletun, A., Sundet, K., Kroken, R., Stordal, K. I. & Lund, A. (2007). A longitudinal analysis of neurocognitive function in unipolar depression. *J Clin Exp Neuropsychol*, 29(8), 879-891.
- Bortolato, B., Carvalho, A. F. & McIntyre, R. S. (2014). Cognitive dysfunction in major depressive disorder: a state-of-the-art clinical review. *CNS Neurol Disord Drug Targets*, 13(10), 1804-1818.
- Bortz, J. (2005). *Statistik: Für Human- und Sozialwissenschaftler* (Bd. 6). Heidelberg: Springer Verlag.
- Bourke, C., Douglas, K. & Porter, R. (2010). Processing of facial emotion expression in major depression: a review. *Aust N Z J Psychiatry*, 44(8), 681-696.

- Browning, M., Kingslake, J., Dourish, C. T., Goodwin, G. M., Harmer, C. J. & Dawson, G. R. (2019). Predicting treatment response to antidepressant medication using early changes in emotional processing. *European Neuropsychopharmacology*, 29, 66-75.
- Browning, M., Reid, C., Cowen, P. J., Goodwin, G. M. & Harmer, C. J. (2007). A single dose of citalopram increases fear recognition in healthy subjects. *Journal of Psychopharmacology*, 21(7), 684-690.
- BundesPsychotherapeutenKammer. (2015). *BPtK-Studie zur Arbeitsunfähigkeit Psychische Erkrankungen und Krankengeldmanagement* Verfügbar unter: [https://www.bptk.de/fileadmin/user_upload/Publikationen/BPtK-Studien/psychische Erkrankungen Krankengeldmanagement/20150305_bptk_ausstudie_psychische-erkrankungen_und_krankengeldmanagement.pdf](https://www.bptk.de/fileadmin/user_upload/Publikationen/BPtK-Studien/psychische_Erkrankungen_Krankengeldmanagement/20150305_bptk_ausstudie_psychische-erkrankungen_und_krankengeldmanagement.pdf) [23.11.2018]
- Busch, Y. & Menke, A. (2018). Blood-based biomarkers predicting response to antidepressants. *Journal of Neural Transmission*, 126(1), 47-63.
- Carton, J., Kessler, E. & Pape, C. (1999). Nonverbal decoding skills and relationship well-being in adults. *Journal of Nonverbal Behavior*, 23, 91-100.
- Cipriani, A., Furukawa, T. A., Salanti, G., Chaimani, A., Atkinson, L. Z., Ogawa, Y. et al. (2018). Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet*, 391(10128), 1357-1366.
- Cuijpers, P., Andersson, G., Donker, T. & van Straten, A. (2011). Psychological treatment of depression: results of a series of meta-analyses. *Nordic Journal of Psychiatry*, 65(6), 354-364.
- Dalili, M. N., Penton-Voak, I. S., Harmer, C. J. & Munafo, M. R. (2015). Meta-analysis of emotion recognition deficits in major depressive disorder. *Psychol Med*, 45(6), 1135-1144.
- de Jong, P. J., de Graaf-Peters, V., van Hout, W. J. & van Wees, R. (2009). Covariation bias for social events and signs of (dis)approval in high and low socially anxious individuals. *J Behav Ther Exp Psychiatry*, 40(2), 359-373.
- de Jong, P. J., van den Hout, M. A. & Merckelbach, H. (1995). Covariation bias and the return of fear. *Behav Res Ther*, 33(2), 211-213.
- de Jong, P. J. & Merckelbach, H. (1993). Covariation bias, classical conditioning, and phobic fear. *Integr Physiol Behav Sci*, 28(2), 167-170.
- de Jong, P. J., Merckelbach, H., Arntz, A. & Nijman, H. (1992). Covariation detection in treated and untreated spider phobics. *J Abnorm Psychol*, 101(4), 724-727.
- de Jong, P. J., Merckelbach, H., Bogels, S. & Kindt, M. (1998). Illusory correlation and social anxiety. *Behav Res Ther*, 36(11), 1063-1073.
- Dearing, K. F. & Gotlib, I. H. (2009). Interpretation of ambiguous information in girls at risk for depression. *J Abnorm Child Psychol*, 37(1), 79-91.

- DGPPN, BÄK, KBV & AWMF. (2015). S3-Leitlinie/Nationale VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression – Langfassung (2 ed.).
- Dilling, H. & Freyberger, H. J. (2014). *Taschenführer zur ICD-10-Klassifikation psychischer Störungen* (7). Bern: Verlag Hans Huber.
- Domschke, K., Deckert, J., Arolt, V. & Baune, B. T. (2010). Anxious versus non-anxious depression: difference in treatment outcome. *Journal of Psychopharmacology* 24(4), 621-622.
- Domschke, K., Muller, D. J. & Serretti, A. (2015). Personalized therapies in psychiatry: promises, pitfalls and perspectives. *Journal of Neural Transmission (Vienna)*, 122(1), 1-3.
- Douglas, K. M., Gallagher, P., Robinson, L. J., Carter, J. D., McIntosh, V. V., Frampton, C. M. et al. (2018). Prevalence of cognitive impairment in major depression and bipolar disorder. *Bipolar Disord*, 20(3), 260-274.
- Douglas, K. M. & Porter, R. J. (2009). Longitudinal assessment of neuropsychological function in major depression. *Aust N Z J Psychiatry*, 43(12), 1105-1117.
- Elgersma, H. J., Koster, E. H. W., van Tuijl, L. A., Hoekzema, A., Penninx, B., Bockting, C. L. H. et al. (2018). Attentional bias for negative, positive, and threat words in current and remitted depression. *PLoS One*, 13(10), e0205154.
- Everaert, J., Podina, I. R. & Koster, E. H. W. (2017). A comprehensive meta-analysis of interpretation biases in depression. *Clin Psychol Rev*, 58, 33-48.
- Fava, M. (2003). Diagnosis and definition of treatment-resistant depression. *Biol Psychiatry*, 53(8), 649-659.
- Fava, M. & Kendler, K. S. (2000). Major depressive disorder. *Neuron*, 28(2), 335-341.
- Fava, M., Rush, A. J., Alpert, J. E., Balasubramani, G. K., Wisniewski, S. R., Carmin, C. N. et al. (2008). Difference in treatment outcome in outpatients with anxious versus nonanxious depression: a STAR*D report. *Am J Psychiatry*, 165(3), 342-351.
- Fieker, M., Moritz, S., Kother, U. & Jelinek, L. (2016). Emotion recognition in depression: An investigation of performance and response confidence in adult female patients with depression. *Psychiatry Res*, 242, 226-232.
- Frank, E., Prien, R. F., Jarrett, R. B., Keller, M. B., Kupfer, D. J., Lavori, P. W. et al. (1991). Conceptualization and rationale for consensus definitions of terms in major depressive disorder. Remission, recovery, relapse, and recurrence. *Arch Gen Psychiatry*, 48(9), 851-855.
- Fu, C. H., Williams, S. C., Cleare, A. J., Scott, J., Mitterschiffthaler, M. T., Walsh, N. D. et al. (2008). Neural responses to sad facial expressions in major depression following cognitive behavioral therapy. *Biol Psychiatry*, 64(6), 505-512.
- Garner, M., Mogg, K. & Bradley, B. P. (2006). Fear-relevant selective associations and social anxiety: absence of a positive bias. *Behav Res Ther*, 44(2), 201-217.

- Gilboa-Schechtman, E. & Shahar, G. (2006). The sooner, the better: Temporal patterns in brief treatment of depression and their role in long-term outcome. *Psychotherapy Research*, 16(3), 374-384.
- Godlewska, B. R., Browning, M., Norbury, R., Cowen, P. J. & Harmer, C. J. (2016). Early changes in emotional processing as a marker of clinical response to SSRI treatment in depression. *Translational Psychiatry*, 6(11), e957.
- Gotlib, I. H. & Joormann, J. (2010). Cognition and depression: current status and future directions. *Annu Rev Clin Psychol*, 6, 285-312.
- Gualtieri, C. T. & Morgan, D. W. (2008). The frequency of cognitive impairment in patients with anxiety, depression, and bipolar disorder: an unaccounted source of variance in clinical trials. *J Clin Psychiatry*, 69(7), 1122-1130.
- Guy, W. (1976). Clinical global impressions. In W. Guy (Hrsg.), *ECDEU assessment manual for psychopharmacology (Revised)* (S. 217-221). Rockville (Md): National Institut of Mental Health.
- Hallion, L. S. & Ruscio, A. M. (2011). A meta-analysis of the effect of cognitive bias modification on anxiety and depression. *Psychol Bull*, 137(6), 940-958.
- Hamilton, M. (1960). A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 23, 56-62.
- Harmer, C. J., Bhagwagar, Z., Perrett, D. I., Vollm, B. A., Cowen, P. J. & Goodwin, G. M. (2003). Acute SSRI administration affects the processing of social cues in healthy volunteers. *Neuropsychopharmacology*, 28(1), 148-152.
- Harmer, C. J., Cowen, P. J. & Goodwin, G. M. (2011). Efficacy markers in depression. *Journal of Psychopharmacology*, 25(9), 1148-1158.
- Harmer, C. J., de Bodinat, C., Dawson, G. R., Dourish, C. T., Waldenmaier, L., Adams, S. et al. (2011). Agomelatine facilitates positive versus negative affective processing in healthy volunteer models. *Journal of Psychopharmacology* 25(9), 1159-1167.
- Harmer, C. J., Goodwin, G. M. & Cowen, P. J. (2009). Why do antidepressants take so long to work? A cognitive neuropsychological model of antidepressant drug action. *Br J Psychiatry*, 195(2), 102-108.
- Harmer, C. J., Heinzen, J., O'Sullivan, U., Ayres, R. A. & Cowen, P. J. (2008). Dissociable effects of acute antidepressant drug administration on subjective and emotional processing measures in healthy volunteers. *Psychopharmacology (Berl)*, 199(4), 495-502.
- Harmer, C. J., Hill, S. A., Taylor, M. J., Cowen, P. J. & Goodwin, G. M. (2003). Toward a neuropsychological theory of antidepressant drug action: increase in positive emotional bias after potentiation of norepinephrine activity. *Am J Psychiatry*, 160(5), 990-992.
- Harmer, C. J., O'Sullivan, U., Favaron, E., Massey-Chase, R., Ayres, R., Reinecke, A. et al. (2009). Effect of acute antidepressant administration on negative affective bias in depressed patients. *Am J Psychiatry*, 166(10), 1178-1184.

- Harmer, C. J., Shelley, N. C., Cowen, P. J. & Goodwin, G. M. (2004). Increased positive versus negative affective perception and memory in healthy volunteers following selective serotonin and norepinephrine reuptake inhibition. *Am J Psychiatry*, 161(7), 1256-1263.
- Harvey, A. G., Watkins, E., Mansell, W. & Shafran, R. (2004). *Cognitive Behavioural Processes Across Psychological Disorders: A Transdiagnostic Approach To Research And Treatment*. Oxford: University Press.
- Hasselbalch, B. J., Knorr, U. & Kessing, L. V. (2011). Cognitive impairment in the remitted state of unipolar depressive disorder: a systematic review. *J Affect Disord*, 134(1-3), 20-31.
- Hautzinger, M. (1998). *Depression*. Göttingen: Hogrefe Verlag.
- Hautzinger, M. (2013). *Kognitive Verhaltenstherapie bei Depressionen (7)*. Weinheim: Beltz Verlag.
- Hautzinger, M., Bailer, M., Worall, H. & Keller, F. (1994). *Beck-Depressions-Inventar (BDI). Testhandbuch (1)*. Bern: Hans Huber.
- Hayward, G., Goodwin, G. M., Cowen, P. J. & Harmer, C. J. (2005). Low-dose tryptophan depletion in recovered depressed patients induces changes in cognitive processing without depressive symptoms. *Biol Psychiatry*, 57(5), 517-524.
- Hermann, C., Ofer, J. & Flor, H. (2004). Covariation Bias for Ambiguous Social Stimuli in Generalized Social Phobia. *Journal of Abnormal Psychology*, 113(4), 646-653.
- Hiller, W. & Schindler, A. (2011). Response und Remission in der Psychotherapieforschung. *Psychother Psychosom Med Psychol*, 61(3-4), 170-176.
- Holas, P., Krejtz, I., Rusanowska, M., Rohnka, N. & Nezelek, J. B. (2018). Attention to negative words predicts daily rumination among people with clinical depression: evidence from an eye tracking and daily diary study. *Cogn Emot*, 1-7.
- Jacobi, F., Hofler, M., Siegert, J., Mack, S., Gerschler, A., Scholl, L. et al. (2014). Twelve-month prevalence, comorbidity and correlates of mental disorders in Germany: the Mental Health Module of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1-MH). *Int J Methods Psychiatr Res*, 23(3), 304-319.
- Johnson, S. L., Joormann, J. & Gotlib, I. H. (2007). Does processing of emotional stimuli predict symptomatic improvement and diagnostic recovery from major depression? *Emotion*, 7(1), 201-206.
- Jones, E. B. & Sharpe, L. (2017). Cognitive bias modification: A review of meta-analyses. *J Affect Disord*, 223, 175-183.
- Kautzky, A., Dold, M., Bartova, L., Spies, M., Kranz, G. S., Souery, D. et al. (2019). Clinical factors predicting treatment resistant depression: affirmative results from the European multicenter study. *Acta Psychiatr Scand*, 139(1), 78-88.
- Kessler, R. C., Merikangas, K. R. & Wang, P. S. (2007). Prevalence, comorbidity, and service utilization for mood disorders in the United States at the beginning of the twenty-first century. *Annu Rev Clin Psychol*, 3, 137-158.

- Kircanski, K., Williams, L. M. & Gotlib, I. H. (2019). Heart rate variability as a biomarker of anxious depression response to antidepressant medication. *Depress Anxiety*, 36(1), 63-71.
- Kohler, C. G., Hoffman, L. J., Eastman, L. B., Healey, K. & Moberg, P. J. (2011). Facial emotion perception in depression and bipolar disorder: a quantitative review. *Psychiatry Res*, 188(3), 303-309.
- Koster, E. H., Fox, E. & MacLeod, C. (2009). Introduction to the special section on cognitive bias modification in emotional disorders. *J Abnorm Psychol*, 118(1), 1-4.
- Labermaier, C., Masana, M. & Muller, M. B. (2013). Biomarkers predicting antidepressant treatment response: how can we advance the field? *Dis Markers*, 35(1), 23-31.
- Lang, P. J., Bradley, M. M. & Cuthbert, B. N. (2005). *International affective picture system (IAPS): Affective ratings of pictures and instruction manual. Technical Report A-6*. Gainesville: University of Florida.
- Lecrubier, Y. (2002). How do you define remission? *Acta Psychiatr Scand Suppl*(415), 7-11.
- Lewinsohn, P. M. (1974). A behavioral approach to depression. In R. J. Friedman & M. M. Katz (Hrsg.), *The psychology of depression* (S. 157-178). New York: Wiley.
- Libkuman, T. M., Otani, H., Kern, R., Viger, S. G. & Novak, N. (2007). Multidimensional normative ratings for the International Affective Picture System. *Behav Res Methods*, 39(2), 326-334.
- MacLeod, C. (2012). Cognitive bias modification procedures in the management of mental disorders. *Current Opinion in Psychiatry*, 25(2), 114-120.
- MacLeod, C., Mathews, A. & Tata, P. (1986). Attentional bias in emotional disorders. *J Abnorm Psychol*, 95(1), 15-20.
- Mastikhina, L. & Dobson, K. (2017). Biased attention retraining in dysphoria: a failure to replicate. *Cogn Emot*, 31(3), 625-631.
- Mathews, A. & MacLeod, C. (2005). Cognitive vulnerability to emotional disorders. *Annu Rev Clin Psychol*, 1, 167-195.
- Mayer, B., Muris, P., Kramer Freher, N., Stout, J. & Polak, M. (2012). Covariation bias for food-related control is associated with eating disorders symptoms in normal adolescents. *J Behav Ther Exp Psychiatry*, 43(4), 1008-1013.
- Mayer, B., Muris, P. & Wilschut, M. (2011). Fear- and disgust-related covariation bias and eating disorders symptoms in healthy young women. *J Behav Ther Exp Psychiatry*, 42(1), 19-25.
- McNally, R. J. & Heatherton, T. F. (1993). Are covariation biases attributable to a priori expectancy biases? *Behav Res Ther*, 31(7), 653-658.
- Menke, A. & Binder, E. B. (2014). Epigenetic alterations in depression and antidepressant treatment. *Dialogues Clin Neurosci*, 16(3), 395-404.
- Miskowiak, K. W., Kessing, L. V., Ott, C. V., Macoveanu, J., Harmer, C. J., Jorgensen, A. et al. (2017). Does a single session of electroconvulsive therapy alter the neural response to emotional

- faces in depression? A randomised sham-controlled functional magnetic resonance imaging study. *Journal of Psychopharmacology*, 31(9), 1215-1224.
- Miskowiak, K. W., Larsen, J. E., Harmer, C. J., Siebner, H. R., Kessing, L. V., Macoveanu, J. et al. (2018). Is negative self-referent bias an endophenotype for depression? An fMRI study of emotional self-referent words in twins at high vs. low risk of depression. *J Affect Disord*, 226, 267-273.
- Mühlberger, A., Wiedemann, G., Herrmann, M. J. & Pauli, P. (2006). Phylo- and ontogenetic fears and the expectation of danger: Differences between spider- and flight-phobic subjects in cognitive and physiological responses to disorder-specific stimuli. *Journal of Abnormal Psychology*, 115(3), 580-589.
- Murphy, S. E., Downham, C., Cowen, P. J. & Harmer, C. J. (2008). Direct effects of diazepam on emotional processing in healthy volunteers. *Psychopharmacology (Berl)*, 199(4), 503-513.
- Murphy, S. E., Yiend, J., Lester, K. J., Cowen, P. J. & Harmer, C. J. (2009). Short-term serotonergic but not noradrenergic antidepressant administration reduces attentional vigilance to threat in healthy volunteers. *Int J Neuropsychopharmacol*, 12(2), 169-179.
- Pauli, P., Montoya, P. & Martz, G.-E. (1996). Covariation bias in panic-prone individuals. *Journal of Abnormal Psychology*, 105(4), 658-662.
- Peckham, A. D., McHugh, R. K. & Otto, M. W. (2010). A meta-analysis of the magnitude of biased attention in depression. *Depress Anxiety*, 27(12), 1135-1142.
- Platt, B., Cohen Kadosh, K. & Lau, J. Y. (2013). The role of peer rejection in adolescent depression. *Depress Anxiety*, 30(9), 809-821.
- Porter, R. J., Bourke, C., Carter, J. D., Douglas, K. M., McIntosh, V. V., Jordan, J. et al. (2016). No change in neuropsychological dysfunction or emotional processing during treatment of major depression with cognitive-behaviour therapy or schema therapy. *Psychol Med*, 46(2), 393-404.
- Pringle, A., Browning, M., Cowen, P. J. & Harmer, C. J. (2011). A cognitive neuropsychological model of antidepressant drug action. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 35(7), 1586-1592.
- Raymond, M. R. (1986). Missing Data in Evaluation Research. *Evaluation and the Health Professions*, 9(4), 395-420.
- Roiser, J. P., Elliott, R. & Sahakian, B. J. (2012). Cognitive mechanisms of treatment in depression. *Neuropsychopharmacology*, 37(1), 117-136.
- Roth, P. L. & Switzer, F. S. (1999). *Missing Data: Instrument-Level Heffalumps and Item-Level Wozzles* Verfügbar unter: <https://archive.is/8lq00#selection-351.0-351.64> [08.04.2019]
- Rothermund, K. & Eder, A. (2011). *Motivation und Emotion* (Bd. 1): VS Verlag für Sozialwissenschaften.

- Saß, H., Wittchen, H. U. & Zaudig, M. (2003). *Diagnostisches und statistisches Manual psychischer Störungen DSM-IV-TR*. Göttingen: Hogrefe.
- Saveanu, R., Etkin, A., Duchemin, A. M., Goldstein-Piekarski, A., Gyurak, A., Debattista, C. et al. (2015). The international Study to Predict Optimized Treatment in Depression (iSPOT-D): outcomes from the acute phase of antidepressant treatment. *J Psychiatr Res*, *61*, 1-12.
- Schramm, E. & Klecha, D. (2010). *Interpersonelle Psychotherapie in der Gruppe*. Stuttgart: Schattauer.
- Schuebel, K., Gitik, M., Domschke, K. & Goldman, D. (2016). Making Sense of Epigenetics. *Int J Neuropsychopharmacol*, *19*(11), 1-10.
- Sheehan, D. V., Lecrubier, Y., Sheehan, K. H., Amorim, P., Janavs, J., Weiller, E. et al. (1998). The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *J Clin Psychiatry*, *59 Suppl 20*, 22-33;quiz 34-57.
- Shilyansky, C., Williams, L. M., Gyurak, A., Harris, A., Usherwood, T. & Etkin, A. (2016). Effect of antidepressant treatment on cognitive impairments associated with depression: a randomised longitudinal study. *Lancet Psychiatry*, *3*(5), 425-435.
- Siegle, G. J., Carter, C. S. & Thase, M. E. (2006). Use of fMRI to predict recovery from unipolar depression with cognitive behavior therapy. *Am J Psychiatry*, *163*(4), 735-738.
- Spielberger, C. D., Gorsuch, R. L. & Lushene, R. E. (1970). *Manual for the State-Trait Anxiety Inventory*. Palo Alto, CA Consulting Psychologists Press.
- Stordal, K. I., Lundervold, A. J., Egeland, J., Mykletun, A., Asbjornsen, A., Landro, N. I. et al. (2004). Impairment across executive functions in recurrent major depression. *Nordic Journal of Psychiatry*, *58*(1), 41-47.
- Stratta, P., Tempesta, D., Bonanni, R. L., de Cataldo, S. & Rossi, A. (2014). Emotional reactivity in bipolar depressed patients. *J Clin Psychol*, *70*(9), 860-865.
- Thomas, J. M., Higgs, S. & Dourish, C. T. (2016). Test-retest reliability and effects of repeated testing and satiety on performance of an Emotional Test Battery. *J Clin Exp Neuropsychol*, *38*(4), 416-433.
- Tomarken, A. J., Mineka, S. & Cook, M. (1989). Fear-relevant selective associations and covariation bias. *Journal of Abnormal Psychology*, *98*(4), 381-394.
- Tomarken, A. J., Sutton, S. K. & Mineka, S. (1995). Fear-relevant illusory correlations: what types of associations promote judgmental bias? *J Abnorm Psychol*, *104*(2), 312-326.
- Tranter, R., Bell, D., Gutting, P., Harmer, C., Healy, D. & Anderson, I. M. (2009). The effect of serotonergic and noradrenergic antidepressants on face emotion processing in depressed patients. *J Affect Disord*, *118*(1-3), 87-93.

- Vai, B., Bulgarelli, C., Godlewska, B. R., Cowen, P. J., Benedetti, F. & Harmer, C. J. (2016). Fronto- limbic effective connectivity as possible predictor of antidepressant response to SSRI administration. *Eur Neuropsychopharmacol*, 26(12), 2000-2010.
- Wagner, S., Doering, B., Helmreich, I., Lieb, K. & Tadic, A. (2012). A meta-analysis of executive dysfunctions in unipolar major depressive disorder without psychotic symptoms and their changes during antidepressant treatment. *Acta Psychiatr Scand*, 125(4), 281-292.
- Walker, E. R., McGee, R. E. & Druss, B. G. (2015). Mortality in mental disorders and global disease burden implications: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Psychiatry*, 72(4), 334-341.
- Walsh, A. E. L., Browning, M., Drevets, W. C., Furey, M. & Harmer, C. J. (2018). Dissociable temporal effects of bupropion on behavioural measures of emotional and reward processing in depression. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 373(20170030).
- Weiland-Fiedler, P., Erickson, K., Waldeck, T., Luckenbaugh, D. A., Pike, D., Bonne, O. et al. (2004). Evidence for continuing neuropsychological impairments in depression. *J Affect Disord*, 82(2), 253-258.
- Wells, T. T. & Beevers, C. G. (2010). Biased attention and dysphoria: Manipulating selective attention reduces subsequent depressive symptoms. *Cognition & Emotion*, 24(4), 719-728.
- WHO. (2004). *The global burden of disease: 2004 Update*. Geneva: World Health Organization.
- WHO. (2017). *Depression and other common mental disorders: Global health estimates*. Geneva: World Health Organization.
- Wiemer, J., Mühlberger, A. & Pauli, P. (2014). Illusory correlations between neutral and aversive stimuli can be induced by outcome aversiveness. *Cognition and Emotion*, 28(2), 193-207.
- Wiemer, J. & Pauli, P. (2016a). Fear-relevant illusory correlations in different fears and anxiety disorders: A review of the literature. *J Anxiety Disord*, 42, 113-128.
- Wiemer, J. & Pauli, P. (2016b). How fear-relevant illusory correlations might develop and persist in anxiety disorders: A model of contributing factors. *J Anxiety Disord*, 44, 55-62.
- Wiemer, J., Schulz, S., Reicherts, P., Glotzbach-Schoon, E., Andreatta, M. & Pauli, P. (2014). Brain activity associated with illusory correlations in animal phobia. *Social Cognition and Affective Neuroscience* 10(7), 969-977.
- Winer, E. S. & Salem, T. (2016). Reward devaluation: Dot-probe meta-analytic evidence of avoidance of positive information in depressed persons. *Psychol Bull*, 142(1), 18-78.
- Wirtz, M. A. (2017). *Dorsch - Lexikon der Psychologie* (Bd. 18). Göttingen: Hogrefe Verlag.
- Wittchen, H. U. & Hoyer, J. (2011). *Klinische Psychologie und Psychotherapie* (Bd. 2). Berlin: Springer.
- Wittchen, H. U., Jacobi, F., Klose, M. & Ryl, L. (2010). *Depressive Erkrankungen*. Berlin: Robert-Koch-Institut.

- Wittchen, H. U., Jacobi, F., Rehm, J., Gustavsson, A., Svensson, M., Jönsson, B. et al. (2011). The size and burden of mental disorders and other disorders of the brain in Europe 2010. *European Neuropsychopharmacology*, 21(9), 655-679.
- Ziegler, C., Schiele, M. A. & Domschke, K. (2018). Patho- und Therapieepigenetik psychischer Erkrankungen. *Nervenarzt*, 89(11), 1303-1314.
- Zimmerman, M., Martinez, J., Attiullah, N., Friedman, M., Toba, C., Boerescu, D. A. et al. (2012). Further evidence that the cutoff to define remission on the 17-item Hamilton Depression Rating Scale should be lowered. *Depress Anxiety*, 29(2), 159-165.

Anhang

I Weitere Ergebnisse

II Tabellenverzeichnis

III Abbildungsverzeichnis

IV Abkürzungsverzeichnis

V IAPS Bildnummern Studie 1

VI Curriculum Vitae

VII Publikationen

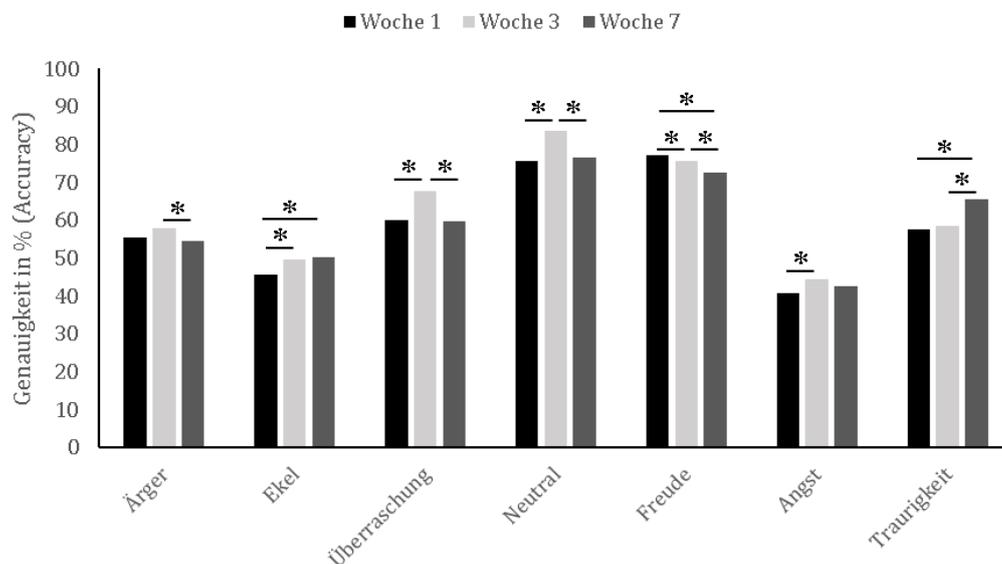
I Weitere Ergebnisse

Übersicht über die psychopharmakologische Behandlung im Behandlungsverlauf in der Gesamtstichprobe (Studie 2)

	Aufnahme	Woche 1	Woche 2	Woche 3	Woche 4	Woche 5	Woche 6	Woche 7
N	87	87	82	76	65	54	44	80
SSRI (%)	20	26	20	23	18	28	14	23
SNRI (%)	32	52	55	47	45	36	30	51
TZA (%)	18	28	26	29	30	30	28	37
NaSSA (%)	17	33	31	23	16	14	8	22
Lithium (%)	10	13	14	14	12	12	9	17
Antikonvulsiva (%)	11	16	20	18	15	14	17	28
Antipsychotika (%)	26	53	58	60	53	44	37	62
Benzodiazepine (%)	2	38	38	29	20	15	10	10

n = Anzahl Patienten, SSRI = Selektive Serotonin-Rückaufnahme-Inhibitoren, SNRI = Selektive Serotonin-/Noradrenalin-Rückaufnahme-Inhibitoren, TZA = Trizyklische Antidepressiva, NaSSA = Noradrenerges und Spezifisches Serotonerges Antidepressivum

Veränderungen in der Genauigkeit der Emotionserkennung in der Facial Expression Recognition task (FERT) im zeitlichen Verlauf in der Gesamtstichprobe (n=65)



n = Anzahl Patienten

II Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Demographische und klinische Variablen der Patienten- und Kontrollgruppe	23
Tabelle 2 Klinische und demografische Parameter von Respondern und Non-Respondern	39
Tabelle 3 Klinische und demografische Parameter von Remittern und Non-Remittern	39
Tabelle 4 Ergebnisübersicht des logistischen Regressionsmodells zur Vorhersage des Remitterstatus.....	45

III Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Zeitlicher Ablauf Erfassung Kovariationsschätzungen	26
Abbildung 2 Beispielstimuli Facial Expression Recognition Task (FERT)	29
Abbildung 3 Zeitlicher Ablauf eines Durchgangs der Facial Dot Probe Task (FDOT)	29
Abbildung 4 Versuchsaufbau Emotional Test Battery (ETB)	30
Abbildung 5 Prädiktion des Therapieoutcomes durch den Covariation Bias. Partielle Korrelationen zwischen a posteriori Covariation Bias bei Aufnahme und klinischen Parametern nach sechs Behandlungswochen	36
Abbildung 6 A posteriori Covariation Bias Score in Abhängigkeit des Responderstatus	37
Abbildung 7 A posteriori Covariation Bias Score in Abhängigkeit des Remitterstatus	38
Abbildung 8 Vergleich der Responder und Non-Responder bezüglich der Fehlklassifikationen in der FERT	41
Abbildung 9 Vergleich der Genauigkeit der Emotionserkennung in Abhängigkeit der Intensitätsstufen der Emotion von Remittern und Non-Remittern in der FERT	43
Abbildung 10 Unterschied zwischen Remittern und Non-Remittern in den Reaktionszeiten der FDOT über die Messzeitpunkte	47
Abbildung 11 Analyse des Vigilanzscores in der FDOT der bei Aufnahme unmedizierten Patienten	48
Abbildung 12 Vergleich der Vigilanzscores in der FDOT in Woche 1 zwischen antidepressiv vormedizierten und unmedizierten Patienten bei Aufnahme	49

IV Abkürzungsverzeichnis

BDI	Beck-Depressions-Inventar
CBM	Cognitive Bias Modification
CGI	Clinical Global Impression Scale
DALY	Disability Adjusted Life Years
ETB	Emotional Test Battery
FDOT	Facial Dot Probe Task
FERT	Facial Expression Recognition Task
GAF	Global Assessment of Functioning scale
HAM-D-17	Hamilton Depression scale
IAPS	International Affective Picture System
M.I.N.I	Mini - Internationales Neuropsychiatrisches Interview
ms	Millisekunde
MW	Mittelwert
n	Anzahl
NARI	Noradrenalin-Wiederaufnahme-Inhibitor
NaSSA	Noradrenerges und Spezifisches Serotonerges Antidepressivum
NDRI	Noradrenalin-Dopamin-Wiederaufnahme-Inhibitor
OR	Odds Ratio
s	Sekunde
SD	Standardabweichung
SKID	Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV
SNRI	Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahme-Inhibitor
SSRI	Selektiver Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitor
STAI	State-Trait Anxiety Inventory
TZA	Trizyklisches Antidepressivum
WHO	World Health Organization

V IAPS Bildnummern Studie 1

2030, 2141, 2154, 2190, 2205, 2303, 2398, 2520, 2750, 2799, 3060, 3160, 3220, 3261, 3350,
3530, 4700, 5532, 5534, 5535, 5621, 5626, 5629, 5740, 5833, 5836, 6570, 7000, 7002, 7004,
7006, 7009, 7010, 7025, 7030, 7035, 7041, 7059, 7140, 7150, 7175, 7190, 7217, 7224, 7235,
7595, 8180, 8185, 8190, 8200, 8210, 8300, 8370, 8400, 8420, 8461, 8470, 8490, 8499, 8540,
9220, 9421, 9428, 9520, 9560, 9570, 9621, 9630, 9830, 9903, 9910, 9920

VI Curriculum Vitae

VII Publikationen

Affidavit/Eidesstattliche Erklärung

Affidavit

I hereby confirm that my thesis entitled *Emotional information processing as a predictor and correlate of therapy outcome in depression* is the result of my own work. I did not receive any help or support from commercial consultants. All sources and / or materials applied are listed and specified in the thesis.

Furthermore, I confirm that this thesis has not yet been submitted as part of another examination process neither in identical nor in similar form.

Place, Date

Signature

Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich an Eides statt, die Dissertation *Emotionale Informationsverarbeitungsprozesse als Prädiktoren und Korrelate des Therapieoutcomes bei Patienten mit Depression* eigenständig, d.h. insbesondere selbstständig und ohne Hilfe eines kommerziellen Promotionsberaters, angefertigt und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

Ich erkläre außerdem, dass die Dissertation weder in gleicher Form noch in ähnlicher Form bereits in einem anderen Prüfungsverfahren vorgelegen hat.

Ort, Datum

Unterschrift