

Aus der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie
der Universität Würzburg
Direktor: Prof. Dr. J. Deckert

**Präfrontale Hirnoxxygenierung während einer Aufgabe
zum Arbeitsgedächtnis bei Patienten mit einer
unipolaren Depression**

Inaugural- Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der
Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität zu Würzburg
vorgelegt von
Johanna Tharsilla Jay
aus Würzburg

Würzburg, Mai 2010

Referent: Prof. Dr. A. J. Fallgatter

Korreferent: Prof. Dr. A. Warnke

Dekan: Prof. Dr. M. Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 07.09.2010

Die Promovendin ist Ärztin

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1. Pathologische präfrontale Veränderungen bei Depression	2
1.2. Neuropsychologische Tests bei Depression	3
1.3. Arbeitsgedächtnis bei Depression: Befunde aus der Neuropsychologie und funktionellen Bildgebung.....	4
2. Methode	11
2.1. Stichprobe	11
2.2. Procedere.....	12
2.3. NIRS-Messung	12
2.3.1. Grundprinzipien.....	12
2.3.2. Aktuelle Messung	14
2.4. Untersuchungsparadigma.....	15
2.5. Datenanalyse	17
3. Ergebnisse	19
3.1. Verhaltensdaten	19
3.2. Funktionelle Daten.....	21
3.2.1. T-Tests gegen Null und gegen die Kontrollaufgaben	21
3.2.2. Gruppenvergleiche	29
4. Diskussion	38
4.1. Hirnaktivierung während der „storage“- und „matching“-Bedingung.....	38
4.2. Einfluss der Schwere der Erkrankung und des Alters auf die Hirnaktivierung	39

4.3. Kognitives Defizit oder psychomotorische Verlangsamung bei Patienten mit einer depressiven Erkrankung?	41
4.4. Einfluss des Schwierigkeitsgrades der Aufgabe auf die Hirnaktivierung.....	44
4.5. Lokalisation der OWM- und VWM-Korrelate	45
4.6. Gruppenunterschiede bezüglich Hirnaktivierung.....	46
4.7. Limitationen	49
4.8. Ausblick	50
5. Zusammenfassung	53
6. Literatur.....	59

1. Einleitung

Den Angaben der World Health Organisation zufolge gehören Depressionen zu den weltweit häufigsten chronischen Erkrankungen, wobei vor allem die unipolaren Depressionen mit 36% einen großen Anteil der psychischen Störungen ausmachen. Bis zum Jahr 2020 wird weltweit ein weiterer Anstieg der Prävalenz von Depressionen erwartet, wodurch depressive Erkrankungen hinter den ischämischen Herzerkrankungen die zweithäufigste Ursache für eine Arbeitsunfähigkeit darstellen würden (World Health Organisation (WHO) 2001; Patten et al., 2003). Diese epidemiologisch schwerwiegenden Fakten, und auch die große Variationsbreite in der Symptomatik und Ätiologie einer depressiven Erkrankung erklären die Notwendigkeit eines besseren Verstehens der Depression.

Patienten mit Depressionen weisen neben klinischen Symptomen wie Interessensverlust, Anhedonie, Hoffnungslosigkeit und Schuldgefühlen vor allem auch kognitive Veränderungen auf (Vasic et al., 2007). Während vor einigen Jahrzehnten noch von nur geringfügigen kognitiven Defiziten bei depressiven Patienten ausgegangen wurde (Friedman et al., 1964), hat sich in den letzten Jahren gezeigt, dass zahlreiche kognitive Bereiche betroffen sind (Ebmeier et al., 2006; Walter et al., 2007). Da diese kognitiven Defizite schon in alltäglichen Dingen zu starken Einschränkungen bei Patienten mit einer depressiven Erkrankung führen, sind diese kognitiven Veränderungen einer der wichtigen Gründe, warum die Patienten Hilfe suchen (Rogers et al., 2004).

Eine in diesem Zusammenhang besonders wichtige kognitive Domäne stellen die exekutiven Funktionen dar (Rogers et al., 2004; Papazian et al., 2006). Exekutive Funktionen umfassen Leistungen wie aktive Aufrechterhaltung von Information, Hemmung von Distraktoren, Koordination multipler Ziele und Bewertung von Handlungsergebnissen. Eben diese Funktionen scheinen bei depressiven Erkrankungen gestört zu sein (Harvey et al., 2004; Rogers et al., 2004; Papazian et al., 2006; Mondal et al., 2007; Taylor Tavares et al., 2007), was zu wesentlichen Beeinträchtigungen und Leistungseinschränkungen im Alltag der Patienten führt (Vasic et al., 2007). Ein

neuroanatomisches Korrelat der exekutiven Funktionen stellt der präfrontale Kortex dar (Hoshi et al., 2003; Rogers et al., 2004; Papazian et al., 2006), weshalb exekutive Funktionen häufig auch als frontale oder frontallirntypische Leistungen bezeichnet werden (Vasic et al., 2007). Von Bedeutung sind dabei nach Rogers und Kollegen (2004) vor allem der dorso-laterale präfrontale Kortex (DLPFC), aber auch der anteriore zinguläre Kortex und der orbito-frontale Kortex, da ein Schaden in diesen Regionen u.a. auch in depressiven Symptomen resultieren kann.

1.1. Pathologische präfrontale Veränderungen bei Depression

Pathologische Veränderungen des präfrontalen Kortex bei Patienten mit einer depressiven Erkrankung lassen sich zum einen durch verschiedene volumetrische Veränderungen gemessen mit der Magnet-Resonanz-Tomographie (MRT) nachweisen. Coffey et al. (1993) konnten ein um bis zu 7% kleineres Frontallappenvolumen bei depressiven Patienten im Vergleich zu Gesunden nachweisen. In einer anderen Studie konnte gezeigt werden, dass eine Asymmetrie des präfrontalen Kortex, die bei Gesunden physiologisch mit Betonung der rechten Frontallappenhälfte nachzuweisen ist, bei einer depressiven Erkrankung abgeschwächt ist (Kumar et al., 2000).

Zum anderen konnten bei Patienten mit einer depressiven Erkrankung mit nuklearmedizinischen Methoden Minderperfusionsen im Blutfluss vor allem im Bereich des präfrontalen Kortex gemessen werden (Navarro et al., 2001; Oda et al., 2003; Banas et al., 2005; Oghami et al., 2005). Auch konnte mittels Magnetresonanztomographie mehrfach ein veränderter Metabolismus im präfrontalen Kortex gezeigt werden (Kumar et al., 2002; Caetano et al., 2005, Frey et al., 2007).

Neuere Studien vermuteten auch pathologische Veränderungen auf zellulärer Ebene, nämlich eine Reduktion der Neuronengröße und Dichte von Gliazellen und Astrozyten im präfrontalen Kortex bei einer depressiven Erkrankung (Rajkowska et al., 1999, 2007).

Insgesamt deuten diese Studien zur Anatomie und Blutflussveränderung unter Ruhebedingungen bei Patienten mit einer depressiven Erkrankung also auf eine sogenannte Hypofrontalität hin, d.h. einer verminderte Perfusion und ein Hypometabolismus im präfrontalen Kortex (Matsuo et al., 2005; Walter et al., 2007; Vasic et al., 2007). Dabei muss aber darauf hingewiesen werden, dass diese Studien unter Ruhebedingungen nur bedingt interpretierbar sind, da Patienten mit einer unipolaren depressiven Erkrankung in Ruhe dazu neigen, in depressives Grübeln zu verfallen, was alleine schon die Ursache für eine präfrontale Hypofunktion sein könnte (Berman et al., 1993, Elliott et al., 1998). Man würde also nur ein Symptom der Depressivität abbilden, aber keine Veränderung im Rahmen einer kognitiven Störung. Direktere Aussagen liefern neuropsychologische Test.

1.2. Neuropsychologische Tests bei Depression

Denn neben physiologischen Veränderungen im präfrontalen Kortex zeigen sich auch Defizite in neuropsychologischen Tests zu exekutiven Funktionen, die die Funktion des präfrontalen Kortex abbilden (Sweeney et al., 1998; Landro et al., 2001; Papazian et al., 2006).

Mit dem Tower of London-Test zum Beispiel können Defizite beim Planen von Handlungssequenzen gezeigt werden. Der Wisconsin Card Sort Test testet Defizite im Bereich des Set-Shifting. Dies beschreibt die Fähigkeit, zwischen verschiedenen kognitiven Einstellungen zu alternieren, was die Voraussetzung für flexibles Handeln und Denken ist. Bei diesen beiden Tests jedoch sind die Ergebnisse zum Zusammenhang zwischen einer depressiven Erkrankung und einer Dysfunktion des DLPFC konträr, da in den Studien der letzten Jahre mit keinem der genannten Tests weder für die Testleistung noch für die präfrontale Funktion eindeutige übereinstimmende Ergebnisse hinsichtlich eines Gruppenunterschiedes (depressive Patienten/gesunde Kontrollpersonen) gezeigt werden konnten (Berman et al., 1993;

Beats et al., 1996; Elliott et al., 1996; Purcell et al., 1997; Merriam et al., 1999; Rogers et al., 2004).

Ein weiterer Test zur Kontrolle einer regelrechten Funktion des DLPFC ist der Wortflüssigkeitstest (VFT, engl. verbal fluency test; Landro et al., 2001; Gohier et al., 2009). Doch auch hier ist der Zusammenhang zwischen einer depressiven Erkrankung und Defiziten im VFT ungeklärt. Dies könnte zum einen mit einer großen Variabilität bei Durchführung des Tests zusammenhängen (Elfgren et al., 1998), zum anderen können die unzulänglichen Ergebnisse daraufhin deuten, dass mit den bisher beschriebenen neuropsychologischen Testverfahren keine ausreichende Darstellung der spezifischen kognitiven Defizite bei Patienten mit einer depressiven Erkrankung möglich ist (Elliott et al., 1998). Die genannten Tests sind sehr unspezifisch, da sie mehrere Funktionen im Bereich der exekutiven Funktionen testen. Dies erhöht die Wahrscheinlichkeit für eine Kompensation der Patienten, also den Ausgleich einer Dysfunktion im getesteten Bereich durch ein Einbeziehen weiterer Funktionen.

1.3. Arbeitsgedächtnis bei Depression: Befunde aus der Neuropsychologie und funktionellen Bildgebung

Eine Domäne der exekutiven Funktionen jedoch, bei der bei einer depressiven Erkrankung besonders häufig Defizite nachgewiesen werden konnten, ist das Arbeitsgedächtnis (Pelosi et al., 2000; Curtis et al., 2003; Rogers et al., 2004; Christopher et al., 2005). Das Arbeitsgedächtnis umfasst verschiedene Komponenten der Informationsverarbeitung, die interagieren und bei Bedarf kurzzeitig gespeicherte Informationen in übergreifende kognitive Prozesse einbauen oder der Situation angemessene Handlungen auslösen. Es stellt somit eine Schlüsselfunktion für exekutive Funktionen dar (Baddeley et al., 1986). Während man früher von der Theorie des Kurzzeitgedächtnisses als einheitliches System ausging, ersetzte Baddeley dieses durch den Begriff des Arbeitsgedächtnisses und führte so ein Modell ein, das aus mehreren Subkomponenten besteht. Dazu gehören nach Baddeley und Hitch (1974)

die phonologische Schleife (engl. „phonological loop“), die der Verarbeitung und Erinnerung von akustisch wahrgenommener verbaler Information dient, der visuell-räumliche Notizblock (engl. „visuospatial sketchpad“) und die zentrale Exekutive (engl. „central executive“), welche durch die beiden untergeordneten Systeme gespeist wird. Vor allem die visuell-räumliche Komponente hat insgesamt in den letzten Jahren in der Forschung an Bedeutung gewonnen (Rudkin et al., 2007). Die visuell-räumliche Komponente beschreibt die Fähigkeit visuell erhaltene Information zu speichern und weiterzuverarbeiten (McAfoose et al., 2009; Takahama et al., 2009; Boivin et al., 2010). Nachfolgende Forschungsergebnisse lieferten Hinweise dafür, dass innerhalb des von Baddeley geprägten Begriffes der visuell-räumlichen Komponente eine weitere Differenzierung vorgenommen werden kann, nämlich die Unterteilung in das räumliche Arbeitsgedächtnis, also die räumliche Zuordnung eines Objektes, und das visuell-objektbezogene Arbeitsgedächtnis, also die genaue Identifikation eines Objektes (Wilson et al., 1993; Tresch et al., 1993; Courtney et al., 1996; Mc Carthy et al., 1996; Baddeley et al., 2003) und dass diesen auch unterschiedliche neuroanatomische Korrelate zugeordnet werden können (s.u.).

Eine gestörte Funktion des Arbeitsgedächtnisses kann zum Beispiel mit Hilfe neuropsychologischer Tests nachgewiesen werden (Walter et al., 2007; Lagopoulos et al., 2007). So konnte in vielen Studien gezeigt werden, dass Depressionen mit verminderten Leistungen in Arbeitsgedächtnisaufgaben wie dem „N-Back“-Test einhergehen (Harvey et al., 2004; Christopher et al., 2005; Rose et al., 2006) und die schlechte Leistung in dem Test sogar positiv mit der Zahl der Krankenhausaufenthalte und der Krankheitsdauer bzw. der Schwere der Krankheit korrelierte (Harvey et al., 2004; Matsuo et al., 2004). Während des „N-Back“-Test müssen die Testpersonen angeben, ob die auf einem Bildschirm präsentierte Zahl einer früher (1-,2-,3-Back) gezeigten Zahl oder einem früher gezeigten Buchstaben entspricht (Mannie et al., 2009). Auch speziell für das räumliche Arbeitsgedächtnis konnten bei Patienten mit einer depressiven Erkrankung mittels neuropsychologischer Tests Defizite nachgewiesen werden (Weiland-Fiedler et al., 2004; Matthews et al., 2008). Hierbei muss auf die Unterscheidung zwischen unipolarer und bipolarer Depression

hingewiesen werden. Während für beide Gruppen Defizite im Bereich aller Subkomponenten des Arbeitsgedächtnisses nachgewiesen werden konnten (Lagopoulos et al., 2007), zeigen andere Studien, dass ein spezielles Defizit für die räumliche Subkomponente des Arbeitsgedächtnisses vor allem bei der unipolaren Depression nachzuweisen ist (Taylor Tavares et al., 2007). Ein neuropsychologischer Test speziell des visuell-räumlichen Arbeitsgedächtnisses könnte also vor allem zum Nachweis kognitiver Defizite bei Patienten mit einer unipolaren Erkrankung geeignet sein. Ein weiterer Test zur Erfassung verschiedener Prozesse innerhalb der jeweiligen Komponente des Arbeitsgedächtnisses ist die „delay-match-to-sample-Aufgabe“, die auf dem Prinzip des Memorierens (engl. „storage“) dargebotener Stimuli (visuell oder verbal) und dem mit einer gewissen Zeitverzögerung folgenden Abgleichens (engl. „matching“) weiterer Stimuli basiert (Habeck et al., 2005; Schon et al., 2008) und somit verschiedene Prozesse in den diversen Subkomponenten des Arbeitsgedächtnisses (räumlich/objektbezogen) repräsentiert (Baddeley et al., 2003). Auch für diesen Test konnte ein schlechteres Abschneiden bei Patienten mit einer unipolaren Depression gegenüber gesunden Kontrollpersonen gezeigt werden (Moffoot et al., 1994; Becker et al., 2009).

Als neuroanatomisches Korrelat für das Arbeitsgedächtnis konnte durch verschiedene Studien der vergangenen Jahre der DLPFC näher eingegrenzt werden (Kammer et al., 1997; Rodriguez-Jimenez et al., 2009), was den Brodmann-Arealen 9 und 46 entspricht (Okamoto et al., 2004; Fitzgerald et al., 2006). Die von Baddeley et al. (2003) aufgestellte These nimmt eine genauere Zuordnung vor, nämlich den DLPFC als Sitz der zentralen Exekutive, während das räumliche Arbeitsgedächtnis eher in den superioren Bereichen und das objektbezogene Arbeitsgedächtnis eher in den inferioren Bereichen des präfrontalen Kortex anzusiedeln ist. Diese Trennung der anatomischen Korrelate für das räumliche und objektbezogene Arbeitsgedächtnis konnte auch in weiteren Studien gezeigt werden (Courtney et al., 1996; Ungerleider et al., 1998).

Dies erklärt, warum sich viele bildgebende Studien zur veränderten Funktion des Arbeitsgedächtnisses bei einer depressiven Erkrankung auf den DLPFC konzentrieren.

So konnte zum Beispiel bei Patienten mit einer depressiven Erkrankung mittels Positronen-Emissions-Tomographie (PET) eine verminderte Perfusion und metabolische Aktivität des DLPFC gezeigt werden (Bench et al., 1992; Rubin et al., 1995). Auch konnte eine verminderte Aktivität des DLPFC bei Patienten mit einer depressiven Erkrankung mit der Schwere der Erkrankung und der psychomotorischen Retardierung in Verbindung gebracht werden (Rogers et al., 2004).

Während die eben besprochenen Studien entweder bildgebende Verfahren unter Ruhebedingungen oder neuropsychologische Tests angewendet haben, ist es nun aber besonders wichtig, kombinierte Studien bzw. Arbeiten mit funktioneller Bildgebung (Messung der Gehirnaktivität während der Bearbeitung bestimmter Aufgaben) zu betrachten, da sich vor allem dadurch spezifische Zusammenhänge zwischen einer gestörten Funktion des Arbeitsgedächtnisses bzw. des DLPFC und einer depressiven Erkrankung erschließen. Denn obwohl schon mehrfach gezeigt werden konnte, dass mit einer neuropsychologischen Aufgabe zum Arbeitsgedächtnis sehr gut auf die präfrontale Funktion geschlossen werden kann (Walter et al., 2003; Kondo et al., 2004), ist durch die Studien, die eine Arbeitsgedächtnisaufgabe bei depressiven Patienten mit einer bildgebenden Methode kombinierten, bisher noch kein eindeutiges Ergebnis erzielt worden.

Die Studienlage zum Aktivierungsmuster gesunder Probanden während einer Arbeitsgedächtnisaufgabe, z.B. des N-Back-Tests, ist relativ eindeutig und zeigt eine bilaterale Aktivierung des DLPFC (Braver et al, 1997; La Bar et al 1999; Matsuo et al., 2007).

Die bildgebenden Verfahren zur Aktivierung des DLPFC bei Patienten mit einer depressiven Erkrankung, die bisher vor allem mit der funktionellen MRT (fMRT) durchgeführt wurden, lieferten jedoch konträre Befunde. Lange Zeit ging man von einer Hypofrontalität aus, die sich über einen verminderten Glukosemetabolismus und eine verminderte Durchblutung des präfrontalen Kortex definiert (Matsuo et al., 2000). Dies wurde zum einen auch durch einige Studien bestätigt, die nämlich eine erniedrigte Aktivität im linken DLPFC bei depressiven Patienten zeigten (Monks et al., 2004; Okada et al, 2003). Auf der anderen Seite wurde vor allem in neueren Studien

Gegenteiliges gezeigt, nämlich eine erhöhte Aktivität während einer Arbeitsgedächtnisaufgabe, zum einen bilateral (Barch et al., 2003), zum anderen speziell im linken DLPFC (Adler et al., 2004; Hugdahl et al., 2004; Harvey et al., 2005; Matsuo et al., 2007; Walter et al., 2007). Auch eine erhöhte Aktivität im rechten DLPFC wurde beschrieben (Fitzgerald et al., 2007). Eine Zunahme der Gehirnaktivierung bei depressiven Patienten könnte zum Beispiel dadurch erklärt werden, dass diese Probanden während der Aufgabe zum Arbeitsgedächtnis Gehirnareale intensiver aktivieren müssen, um gleiche oder sogar schlechtere Ergebnisse als die Kontrollpersonen zu liefern.

Insgesamt deutet dies zwar jeweils auf veränderte Vorgänge und Mechanismen im neuronalen Netzwerk des präfrontalen Kortex bei einer depressiven Erkrankung gegenüber Gesunden hin, doch die uneinheitliche Studienlage in Bezug auf die genaue Pathophysiologie einer Depression lässt vieles im Unklaren.

Die Tatsache, dass mit den Methoden der bisherigen Studien nur unbefriedigende Ergebnisse erreicht bzw. Antworten gefunden werden konnten, macht deutlich, dass weitere Studien mit neuen Ansätzen nötig sind, um den Zusammenhang zwischen einer depressiven Erkrankung und einer präfrontalen Dysfunktion zu klären.

Ein Ansatzpunkt stellt die Wahl des neuropsychologischen Tests dar. Die Tatsache, dass die bisher angewandten Tests stark heterogene Ergebnisse geliefert haben, spricht gegen ihre Eigenschaft als spezifische Tests für Patienten mit einer depressiven Erkrankung. Auch der speziell für das Arbeitsgedächtnis ausgelegte N-Back-Test lieferte keine entscheidenden Gruppenunterschiede zwischen Patienten mit einer depressiven Erkrankung und Kontrollpersonen. So zeigten Patienten im N-Back-Test teilweise sogar normale Aktivierungsmuster (Roger et al., 2004). Auch die Tatsache, dass der N-Back-Test in einigen Studien eher den ventrolateralen präfrontalen Kortex aktivierte (Hoshi et al., 2003), zeigt dessen eventuelle Unspezifität im Bezug auf die gewünschte Aktivierung des DLPFC. Dies könnte daran liegen, dass die bisher angewandten Tests das Arbeitsgedächtnis zu unspezifisch aktivieren. Sinnvoll wäre deshalb neuropsychologische Tests auszuwählen, die spezifisch eine Subkomponente des Arbeitsgedächtnisses aktivieren, z.B. das visuell-räumliche Gedächtnis, das auch

nachweislich bei depressiven Patienten beeinträchtigt ist (Weiland-Fiedler et al., 2004) und dabei auch die einzelnen Prozesse (storage, matching) getrennt zu untersuchen. Der N-Back-Test hingegen stellt eine Vermengung der Leistungen der zentralen Exekutiven und der Sklavensysteme dar. Bisher gibt es keine funktionelle Bildgebungs-Untersuchung mit dieser Fragestellung.

Ein weiterer Ansatzpunkt zur Verbesserung der bisherigen Ergebnisse ist der Wechsel zu einer neuen Methode der Bildgebung. Die uneinheitlichen Ergebnisse der Studien der letzten Jahre, die vor allem mittels fMRT und PET erzielt wurden, zeigt die Notwendigkeit weiterer Studien mit neuen Formen der Bildgebung.

Ein in den letzten Jahren etabliertes bildgebendes Verfahren ist die funktionelle Nah-Infrarot Spektroskopie (NIRS). Mit diesem nicht-invasiven Verfahren kann mittels Licht im nah-infraroten Wellenlängenbereich die Hirnoxxygenierung ermittelt werden. Das für den Probanden unschädliche Messverfahren besitzt einige Vorteile gegenüber anderen Methoden der Bildgebung. So ist weder eine Fixation des Kopfes wie bei der funktionellen MRT noch das Einbringen radioaktiver Substanzen wie bei der PET erforderlich. Die NIRS erlaubt schnelles Messen großer Stichproben in einer natürlichen Situation (Hoshi et al., 2003). So ist es im Gegensatz zur MRT-Messung bei der NIRS möglich, dass die Patienten sitzen und während der Messung z.B. Aufgaben am Computer bearbeiten (Izzetoglu et al., 2005). Diese Eigenschaften der NIRS-Untersuchung bewirken eine hohe Kooperativität bei psychiatrischen Patienten (Fallgatter et al., 2004). Die Sensitivität der Messung ist hoch genug, um spezifische Aktivierungsmuster neuropsychologischer Tests z.B. für kognitive Funktionen zu erfassen (Fallgatter et al., 2004). Deswegen ist die Nah-Infrarot Spektroskopie auch eine sehr geeignete bildgebende Methode zur Darstellung der Oxygenierung des DLPFC während eines Arbeitsgedächtnis-Tests.

Es konnte bereits bei gesunden Probanden mittels NIRS gezeigt werden, dass verschiedene Aufgaben des Arbeitsgedächtnisses einen Anstieg der Oxygenierung im ventrolateralen und dorsolateralen präfrontalen Kortex bewirken (Hoshi et al., 2003; Kwee et al., 2003; Schreppel et al., 2008).

Bisher durchgeführte Studien mit NIRS bei Patienten mit einer depressiven Erkrankung zeigten insgesamt eine abgeschwächte Aktivierung des präfrontalen Kortex der Patienten gegenüber den gesunden Probanden (Matsuo et al., 2000; Matsuo et al., 2002; Suto et al., 2004; Kameyama et al., 2006). So zeigten Matsuo et al. (2000) eine abgeschwächte Aktivierung des gesamten PFC während eines VFT, allerdings bei älteren depressiven Patienten. Sowohl Matsuo et al. (2002) als auch Suto et al. (2004) und Herrmann et al. (2004) konnten diese abgeschwächte präfrontale Aktivierung während eines VFT auch bei jüngeren Patienten mit einer unipolaren Depression bestätigen.

Dies zeigt die hohe Sensitivität der NIRS-Untersuchung in Bezug auf eine veränderte präfrontale Funktion und begründet den hohen Stellenwert der NIRS in der Bildgebung bei Patienten mit einer depressiven Erkrankung.

Mittelpunkt dieser Untersuchung ist es deshalb, mittels NIRS während einer Arbeitsgedächtnisaufgabe die unterschiedlichen Aktivierungsmuster des präfrontalen Kortex bei Patienten mit einer unipolaren Depression und einer gesunden Kontrollgruppe zu ermitteln. Die von uns angewendete Aufgabe, die auf einer Studie von Courtney et al. (1996) basiert und bereits erfolgreich bei der Untersuchung von Kindern mit dem Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätssyndrom (Schecklmann et al., 2009) Anwendung fand, testet dabei sowohl Memorieren (engl. „storage“) und Abgleichen (engl. „matching“), jeweils bei einem visuell-räumlichen (VWM) und einem objektbezogenen Arbeitsgedächtnis-Tests (OWM). Da die verschiedenen Komponenten (OWM, VWM) und Prozesse („storage“, „matching“) der von uns angewendeten Aufgabe unterschiedlichen Leistungen des präfrontalen Kortex testen und Patienten mit einer depressiven Erkrankung ja nachweislich Beeinträchtigungen im Bereich des präfrontalen Kortex zeigen, hoffen wir durch unsere Untersuchung mehr über die Pathophysiologie einer depressiven Erkrankung in Erfahrung zu bringen.

2. Methoden

2.1. Stichprobe

Wir haben 16 Patienten mit einer unipolaren depressiven Erkrankung und 16 gesunde Probanden untersucht. Alle Patienten befanden sich zum Zeitpunkt der Messung in der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie Würzburg in stationärer psychiatrischer Behandlung und erfüllten die Kriterien für eine unipolare Depression nach der ICD-10 Klassifikation (International Classification of Diseases, WHO). Bei zwei von 16 der Patienten fanden sich psychische Komorbiditäten (Persönlichkeitsstörung, Anpassungsstörung), somatische Komorbiditäten wiesen fünf der Patienten auf (Hashimoto-Thyreoiditis, EBV-Infekt, arterielle Hypertonie, Hypothyreose, Diabetes mellitus). Elf der 16 Teilnehmer der Patientengruppe nahmen in den letzten 24 Stunden vor der Messung Medikamente ein (10 mit Antidepressiva, 5 mit Neuroleptika und 8 mit Sedativa). Bei den gesunden Probanden wurden neurologische und psychiatrische Erkrankungen mit einem Screening-Fragebogen ausgeschlossen, somatische Komorbiditäten (Schilddrüsenstörung, arterielle Hypertonie) wiesen drei der Probanden auf. Die Patienten- und die Kontrollgruppe wurden nach Alter (Patienten: 39.18 ± 10.05 ; Kontrollen: 40.81 ± 10.16 ; $T=-0.455$; $df=30$; $p=0.653$), Geschlecht (7 weibliche und 9 männliche Personen in jeder Gruppe; $\chi^2 < 0,001$; $df=1$; $p > 0,999$), Schulbildung (Hochschulabschluss/kein Hochschulabschluss; Patienten: 8/8; Kontrollen: 6/10; $\chi^2=0,508$; $df=1$; $p=0,476$), Intelligenzquotient (Mehrfach-Wortschatz-Intelligenz-Test (MWT-B, Wiessner et al., 1981): Patienten: $112,33 \pm 18,905$; Kontrollen: $110,56 \pm 13,018$; $T=-0,305$; $df=29$; $p=0,762$), Nikotinabusus (Raucher/Nichtraucher; Patienten: 8/8; Kontrollen: 7/9; $\chi^2=0,125$; $df=1$; $p=0,723$) und Händigkeit (Rechtshänder/Linkshänder/ambidext; Patienten: 12/2/2; Kontrollen: 14/1/1; $\chi^2=0,821$; $df=2$; $p=0,663$) parallelisiert. Die Anzahl der ermittelten Lebensereignisse betrug bei der Kontrollgruppe $10,94 \pm 4,187$, bei den Patienten $13,75 \pm 5,779$ ($T= 1,576$; $df= 30$; $p= 0,125$). Der BDI-Wert (Beck Depressionsinventar, McPherson et al., 2010) der Kontrollgruppe lag bei $4,0 \pm 2,989$, der der Patienten bei $18,17 \pm 9,154$ ($T= 5,822$; $df= 26$; $p < 0,001$). Der Zeitpunkt der

Messung der einzelnen Probanden variierte zwischen dem 3. und dem 51. Tag des stationären Aufenthalts ($20,75 \pm 13,5$).

2.2. Prozedere

Die Probanden wurden rekrutiert und gaben ihr schriftliches Einverständnis für ihre freiwillige Teilnahme, nachdem sie ausführlich über die NIRS-Messung und den anstehenden Versuch informiert und aufgeklärt worden waren. Die Teilnehmer wurden aufgefordert eine möglichst entspannte Sitzhaltung einzunehmen und während der Messung größere Bewegungen zu vermeiden. Anschließend erfolgte ein Übungsdurchgang am Computer, der die Teilnehmer mit der Art der Aufgabe vertraut machen sollte. Im Anschluss erfolgten die Ausmessung des Kopfes und die Anbringung der NIRS-Haube auf dem Kopf des Probanden. Der sich anschließende eigentliche Versuchsdurchgang dauerte ca. 15 Minuten. Abschließend füllte jeder Teilnehmer verschiedene Fragebögen aus, die Auskunft über Bildung, Konsumverhalten, Händigkeit, Lebensereignisse und Intelligenzquotient gaben.

2.3. NIRS-Messung

2.3.1. Grundprinzipien

Licht im Wellenlängenbereich zwischen 650 und 950 nm weist eine gute Transmission im Gewebe auf (Joebsis et al., 1977) und eine geringere Streuung und Absorption als Licht aus einem anderen Wellenlängenbereich (Hoshi et al., 2003). Im Bereich unterhalb von 650 nm wird die Transmission durch starke Hämoglobinabsorption eingeschränkt, oberhalb von 900 nm kommt die intensive Absorption durch Wasser zur Geltung (Elwell et al., 1992). Licht im Bereich zwischen 695 und 900nm wird daher als optisches Fenster bezeichnet (Joebsis et al., 1977; Piantadosi, 2007). Dieses Prinzip nutzt man bei der NIRS-Messung am Gehirn, da Licht im nah-infraroten Bereich wegen der oben genannten Eigenschaften Haut, Schädelkalotte und Hirngewebe bis zu einigen Zentimetern Tiefe durchdringen kann

und so nicht-invasiv die Absorption gemessen werden kann. Bei der NIRS-Messung senden die auf dem Kopf des Probanden platzierten Emitter-Optoden Licht im nahinfraroten Bereich aus, das nicht absorbierte Licht wird von einigen Zentimetern entfernten Detektoren wieder aufgenommen (Fallgatter et al., 2004). Mithilfe eines modifizierten Lambert-Beer-Gesetzes werden die Konzentrationsveränderungen von oxygeniertem (O_2Hb) und desoxygeniertem Hämoglobin (HHb) errechnet, wodurch auf das Ausmaß der Gehirnaktivierung geschlossen werden kann (Fallgatter et al., 2004; Plichta et al., 2006). Diese Schlussfolgerung beruht auf dem Prinzip der neurovaskulären Kopplung, die den starken Zusammenhang zwischen neuronaler Aktivität und vaskulärer Antwort beschreibt (Steinbrink et al., 2006). Bei Aktivierung des neuronalen Gewebes steigt in der entsprechenden Hirnregion der Bedarf an Sauerstoff und Glukose, wodurch über bisher noch nicht vollständig geklärte Mechanismen der zerebrale Blutfluss zunimmt. Es kommt zu einer Zunahme an O_2Hb und einer Abnahme von HHb (Burke et al., 2006).

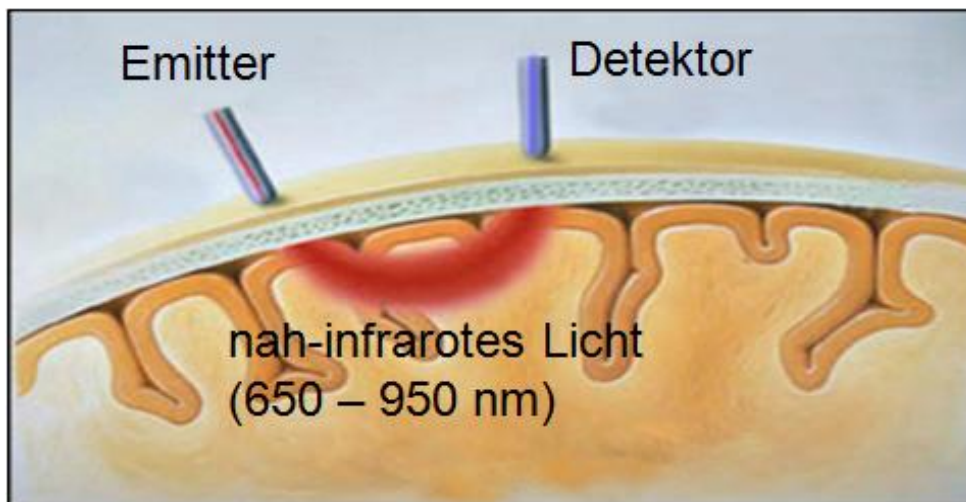


Abbildung 1: Prinzip der funktionellen Nahinfrarot-Spektroskopie (fNIRS) (Fallgatter et al. (2004), Obrig & Villringer (2003), Strangman et al. (2002))

2.3.2. Aktuelle Messung

Das NIRS-Gerät (ETG-4000 Optical Topography System; Hitachi Medical Co., Japan) sendete Licht im Bereich der Wellenlängen 695 ± 20 und 830 ± 20 nm. Die Veränderungen des im Gehirngewebe absorbierten nah-infraroten Lichtes wurden mit einer zeitlichen Auflösung von 10 Hz erfasst. Es wurde ein 52-Kanal-Probeset mit 33 Optoden verwendet, die aus 17 Emittlern und 16 Detektoren bestanden. Zwischen zwei Optoden bestand jeweils ein Abstand von 30 mm. Das Probe Set wurde nach dem internationalen 10-20 System für EEG-Elektroden (Jasper, 1958) auf dem Kopf des Probanden mit elastischen Bändern platziert. Die vordere mittlere untere Optode wurde auf dem Punkt Fpz angebracht, die untere Reihe wurde Richtung T3 bzw. T4 ausgerichtet (s. Abbildung 2 und 3). Durch das Probe Set wurden so die ventralen, dorsalen und inferioren Bereiche des präfrontalen Kortex abgedeckt (siehe Okamoto et al., 2004). Die von uns vorgenommene Zuteilung der Kanäle zu den jeweiligen entsprechenden Hirnarealen basierte dabei unter anderem auf einer von Ippaita Dan vorgenommenen Einteilung (<http://brain.job.affrc.go.jp/wordpress/>).

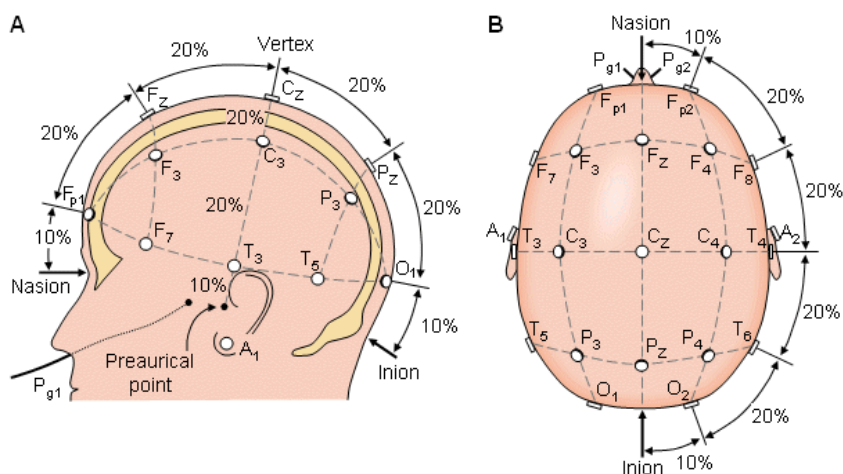


Abbildung 2: Internationales 10-20 System der EEG-Elektroden (Quelle: <http://www.bem.fi/book/13/13.htm#03>; The international 10-20 system seen from (A) left and (B) above the head. A = Ear lobe, C = central, Pg = nasopharyngeal, P = parietal, F = frontal, Fp = frontal polar, O = occipital.)

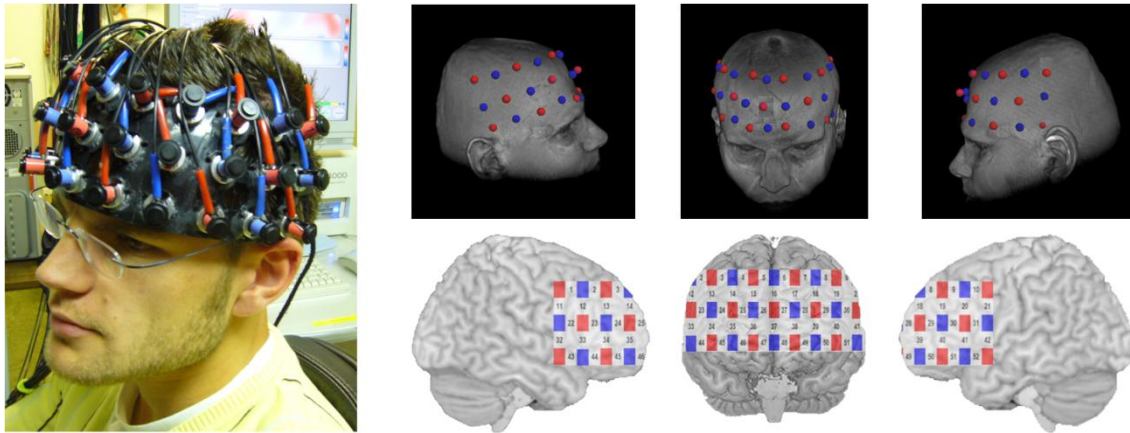


Abbildung 3: Platzierung des Probe Sets

2.4. Untersuchungsparadigma

Die Präsentation der verschiedenen Stimuli erfolgte auf einem 17-Zoll-Bildschirm. Hierbei waren 24 graue Quadrate irregulär auf schwarzem Hintergrund angeordnet. In einem dieser Quadrate war ein Gesicht ohne Haare und Kleidung zu sehen (entnommen aus dem Karolinska Directed Emotional Faces; Lundqvist et al., 1998). Der zeitliche Ablauf eines Trials folgte folgendem Schema: Instruktion (1000 ms), Stimulus (1500 ms), Stimulus (1500 ms), Stimulus (1500 ms), schwarzer Bildschirm (500 ms), Teststimulus (2000 ms), schwarzer Bildschirm (2000 bis 4000 ms). Eine Antwort auf die Teststimuli sollte je nach Instruktion und Aufgabentyp per Tastendruck erfolgen. Hierbei entsprach eine Ja- bzw. Links-Antwort dem Drücken der Linkspfeil-Taste mit dem rechten Zeigefinger, eine Nein- bzw. Rechts-Antwort dem Drücken der Rechtspfeil-Taste mit dem rechten Ringfinger. Währenddessen lag der Mittelfinger der rechten Hand unbewegt auf der Pfeil-nach-unten-Taste einer PC-Tastatur. Es gab drei verschiedene Aufgabentypen, wobei einer eine visuell-räumliche Aufgabe war (Instruktion „Gleiche Stelle?“). Hierbei sollte von der Versuchsperson per Tastendruck entschieden werden, ob sich der Teststimulus an einer der drei vorher gezeigten Positionen befand. Zeigte der Bildschirm die zweite, visuell-bildliche Aufgabe

(Instruktion: „Gleiches Gesicht?“), musste die Versuchsperson entscheiden, ob der Teststimulus einem der drei vorher gesehenen Stimuli entsprach. Der dritte Aufgabentyp diente als Kontrollaufgabe und zeigte unkenntlich verschwommene Gesichter, wobei von der Versuchsperson per Tastendruck angegeben werden musste, ob sich der Teststimulus auf der linken oder rechten Seite des Bildschirms befand (Instruktion: „Links oder Rechts?“). Allerdings erschien bei einem visuell-räumlichen Trial nie ein vorher gezeigtes Gesicht, der Teststimulus bei einem visuell-bildlichen Trial befand sich nie an der Position vorher gezeigter Stimuli und bei der Kontrollaufgabe erschien nie das gleiche Gesicht und nie an gleicher Stelle. Eine Aufgabe bestand aus je 50% Rechts- und Linksantworten und die Reihenfolge der Stimuli und Antworten erfolgten pseudorandomisiert. Die Dauer des gesamten Tests betrug ca. 15 Minuten und beinhaltete 30 visuell-räumliche, 30 visuell-bildliche Trials und 30 Trials für die Kontrollaufgaben.

Dabei beanspruchten die verschiedenen Komponenten des Untersuchungsparadigmas verschiedene Prozesse des Arbeitsgedächtnisses: Während der Stimulusphase wurde die Speicherung der verschiedenen Gesichter gefordert („storage“), in der anschließenden Testphase musste ein neues Gesicht eventuell vorangegangenen Gesichtern zugeordnet werden („matching“). Es gab also insgesamt sechs Bedingungen, OWM, VWM und KON, jeweils in Stimulus- und Testphase.

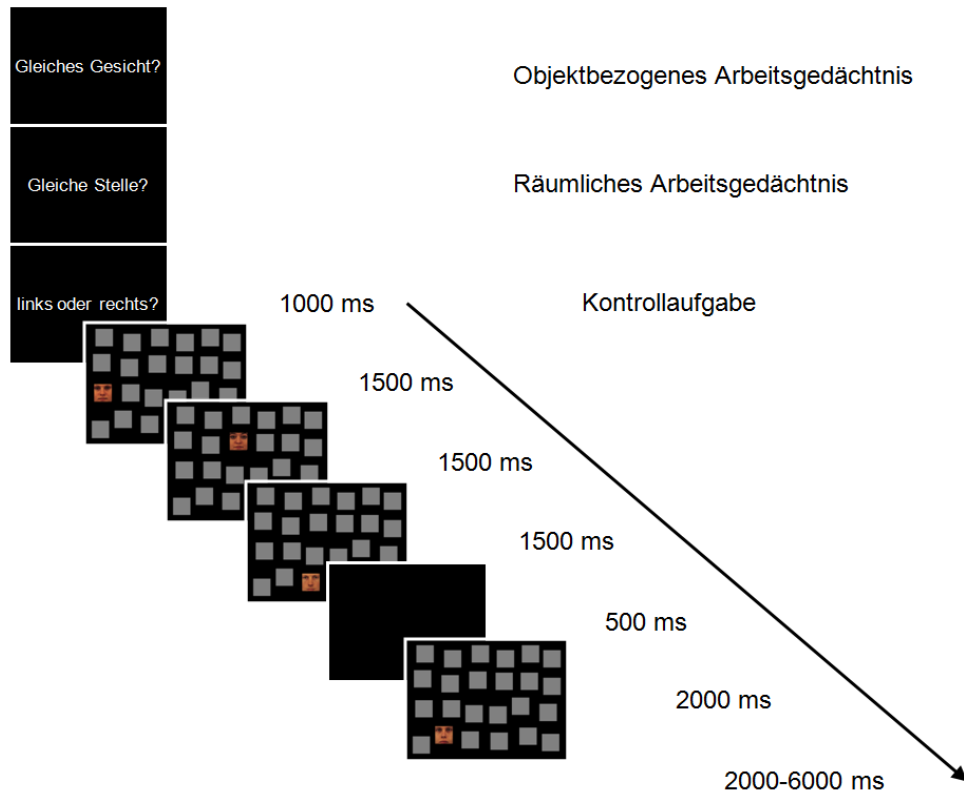


Abbildung 4: Untersuchungsparadigma in der am Bildschirm dargestellten zeitlichen Abfolge

2.5. Datenanalyse

Ein 0,7 Hz-Tiefpassfilter sollte Baselinedrifts entfernen. Die hohen Frequenzen des Signals wurden durch Anwendung eines moving average mit einem Zeitfenster von 5s entfernt. Eine Gamma-Funktion diente als Prädiktor für die hämodynamische Antwortfunktion. Eine Delta-Funktion diente als Beginn der Stimuli und wurde mit den sechs Prädiktoren (OWM, VWM und KON, jeweils in Stimulus- und Testphase) gefaltet. Nach dem Verfahren der Kleinst-Quadrat-Methode und analog zum Allgemeinen Linearen Modell (s. Plichta et al., 2006) wurden dann die Beta-Gewichte geschätzt. Die Beta-Gewichte dienten als Maß für die Gehirnaktivierung und als Basis für die statistischen Analysen.

Die resultierenden Beta-Gewichte und Verhaltensdaten (Reaktionszeiten, Anzahl der korrekten Antworten) wurden dann mittels SPSS für die 6 Bedingungen (OWM, VWM und KON jeweils in Stimulations- und Testphase) für O₂Hb und HHb auf Unterschiede

zwischen den einzelnen Gruppen getestet. Dazu wurden Varianzanalysen und T-Tests gerechnet. Weiterhin wurden die t-Werte mittels MATLAB (The MathWorks Inc., MA, USA) auf sogenannte T-Maps geplottet. Wegen der umfangreichen statistischen Auswertung werden alle weiteren Details im Kapitel Ergebnisse beschrieben.

3. Ergebnisse

3.1. Verhaltensdaten

Zur Analyse der Verhaltensdaten haben wir im ersten Schritt eine 2-faktorielle Varianzanalyse mit Messwiederholung mit den Faktoren Gruppe und Aufgabenbedingungen und der abhängigen Variable Reaktionszeit angewendet. Den Zwischensubjektfaktor stellte dabei der Faktor Gruppe (Patienten und Kontrollpersonen) dar, der Innersubjektfaktor wurde über die drei verschiedenen Aufgabentypen OWM, VWM und KON definiert. Für den Bedingungseffekt wurde die Huynh-Feldt-Korrektur zur Korrektur der unterschiedlichen Varianz zwischen den Faktorstufen verwendet (Mauchly-Test auf Sphärizität: $p=0,073$ (<0.1); $\epsilon \geq 0,75$). Die daraus resultierenden Innersubjekteffekte zeigten einen signifikanten Haupteffekt für den Faktor Bedingung ($F=247,864$; $df=1,872$; $56,149$; $p<0,001$), die Wechselwirkung Bedingung-Gruppe war nicht signifikant ($F=1,740$; $df=1,872$; $56,149$; $p=0,187$). Die Tests der Zwischensubjekteffekte ergaben einen signifikanten Gruppeneffekt ($F=5,069$; $df=1,30$; $p=0,032$), was bedeutet, dass die Kontrollgruppe insgesamt signifikant schnellere Reaktionszeiten zeigte als die Patientengruppe. Die anschließend gerechneten Post-hoc-T-Tests (s. Abb.5) zur Überprüfung des Haupteffekts Bedingung ergaben signifikante Unterschiede sowohl im Vergleich der Reaktionszeiten zwischen KON und VWM ($T=13,718$; $df=31$; $p<0,001$) als auch zwischen KON und OWM ($T=18,879$; $df=31$; $p<0,001$) und VWM und OWM ($T=10,590$; $df=31$; $p<0,001$) (s. Abb.5).

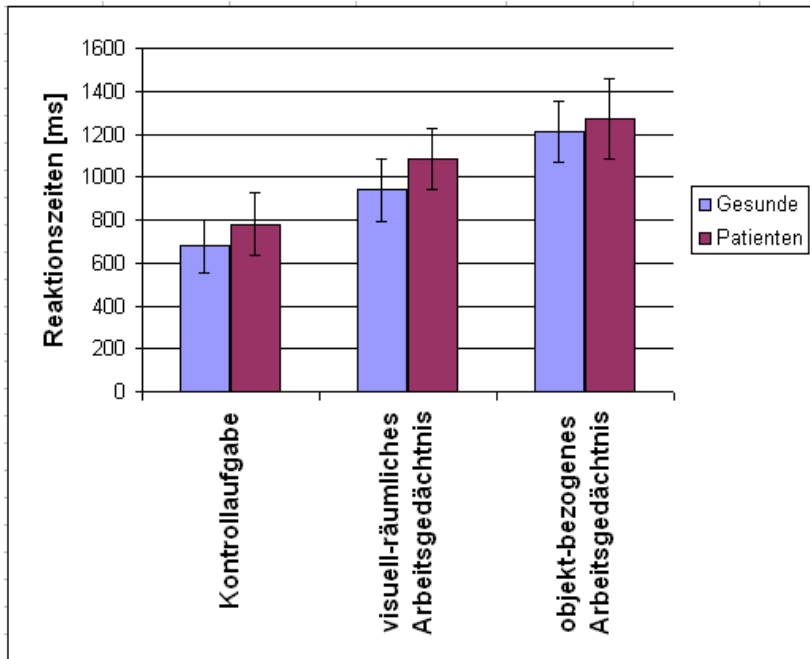


Abbildung 5: Reaktionszeiten für die drei Bedingungen im Gruppenvergleich

Die gleiche Varianzanalyse wurde nun für die abhängige Variable Anzahl der korrekten Antworten gerechnet. Für den Bedingungseffekt wurde dabei die Greenhouse-Geisser-Korrektur (Mauchly-Test auf Sphärizität $p < 0,001$ ($p < 0,1$); $\epsilon < 0,75$) zur Korrektur der unterschiedlichen Varianz zwischen den Faktorstufen verwendet. Der darauffolgende Test der Innersubjekteffekte zeigte einen signifikanten Bedingungshaupteffekt ($F=42,521$; $df=1,266$; $37,976$; $p < 0,001$), die Wechselwirkung Bedingung/Gruppe war nicht signifikant ($F=0,906$; $df=1,266$; $37,976$; $p=0,370$). Im Test der Zwischensubjekteffekte war der Haupteffekt Gruppe nicht signifikant ($F=1,459$; $df=1$; 30 ; $p=0,237$). Dies bedeutet, dass die Gruppe der gesunden Probanden insgesamt keinen signifikant höheren Anteil an korrekten Antworten zeigte als die Patienten. Die daraufhin gerechneten Post-hoc-T-Tests (s.Abb.6) zur Überprüfung des Haupteffekts Bedingung ergaben signifikante Unterschiede sowohl im Vergleich der Anzahl der korrekten Antworten zwischen KON und VWM ($T=3,190$; $df=31$; $p=0,03$) als auch zwischen KON und OWM ($T=8,176$; $df=31$; $p < 0,001$) und VWM und OWM ($T=10,099$; $df=31$; $p < 0,001$) (s.Abb.6).

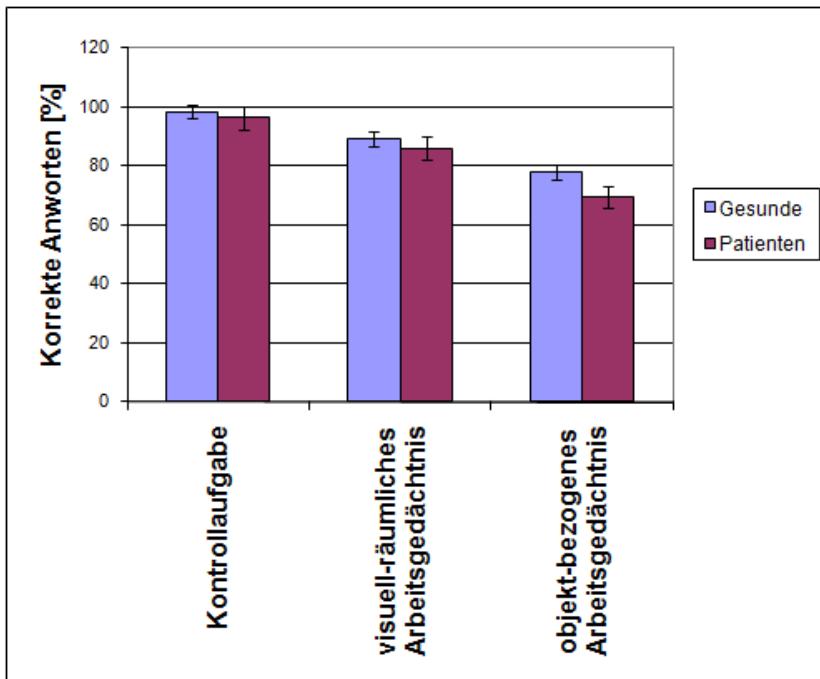


Abbildung 6: Korrekte Antworten prozentual während der drei Bedingungen im Gruppenvergleich

3.2. Funktionelle Daten

3.2.1. T-Tests gegen Null und gegen die Kontrollaufgaben

Um die Regionen mit signifikanten Aktivierungen deskriptiv zu beschreiben, haben wir anschließend T-Tests gegen Null für jede der 6 Bedingungen (OWM, VWM und KON in Test- und Stimulusphase), für jeden der 52 Kanäle, für beide Chromophoren O₂Hb und HHb und für beide Gruppen durchgeführt. Die T-Werte werden in sogenannten T-Maps (mit Interpolation der T-Werte zwischen den Kanälen) dargestellt. Die T-Maps dienen zur deskriptiven Beschreibung der Daten. Da unsere Untersuchung eine Pilotuntersuchung darstellt und keine Erfahrung bezüglich der statistischen Power existiert, wurde auf die konservative Anpassung des α -Fehlers mit einer Korrektur für multiple Vergleiche verzichtet. Während der Stimulationsphase des OWM zeigte die Kontrollgruppe für O₂Hb signifikante Aktivierungen vor allem in den mittleren und dorsalen Bereichen beider Probe Set-Hälften, was dem superioren

präfrontalen Kortex und dem DLPFC entspricht, für HHb zeigten sich auf beiden Seiten des präfrontalen Kortex Desoxygenierungen, rechts eher im superioren und links eher im inferioren Bereich. Bei der Patientengruppe konnten nur für HHb vor allem rechtshemisphärisch eine signifikante Aktivierung im Sinne einer Desoxygenierung festgestellt werden (s. Abb. 7).

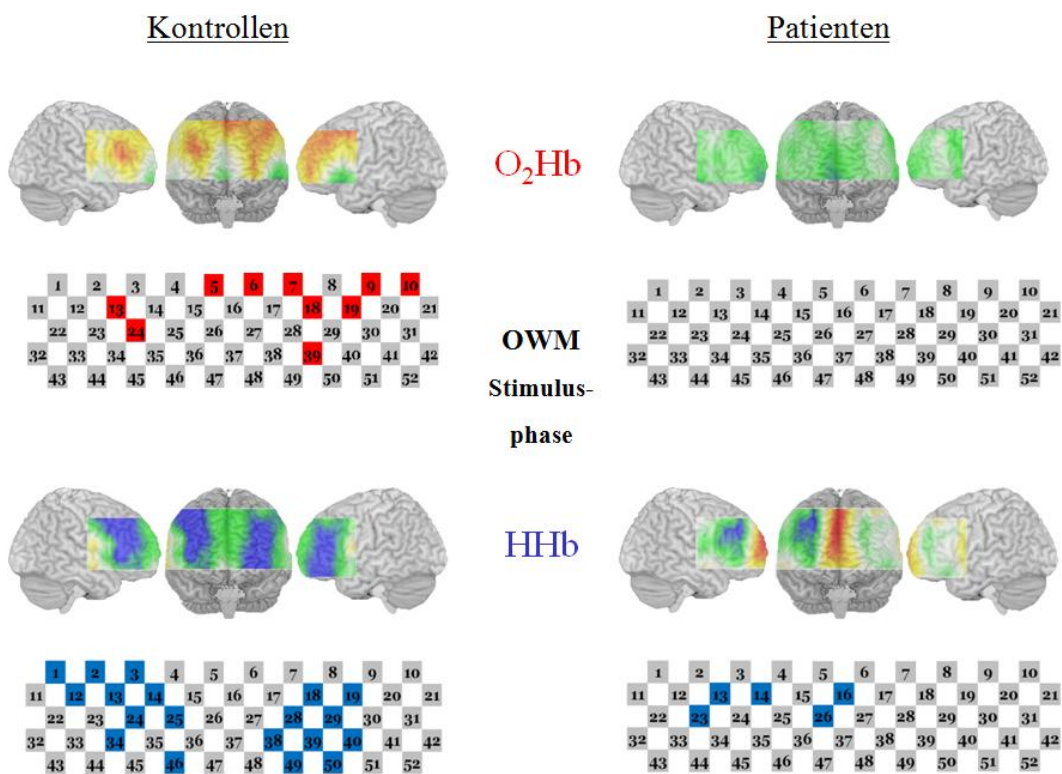


Abbildung 7

Abbildungen 7-12: Oben: T-Maps der T-Tests gegen Null; unten: Probe Set mit den Kanälen 1-52. Für O₂Hb/HHb: signifikant aktive Kanäle rot/blau, nicht signifikant aktive Kanäle grau dargestellt; jeweils für die einzelnen Bedingungen.

Für VWM während der Stimulationsphase zeigte die Kontrollgruppe sowohl für O₂HB als auch für HHb Aktivierungen im superioren Bereich und dem DLPFC entsprechenden Bereich. Für die Patientengruppe zeigten sich wieder nur wenige signifikant aktive Kanäle und erneut nur für HHb (s. Abb. 8).

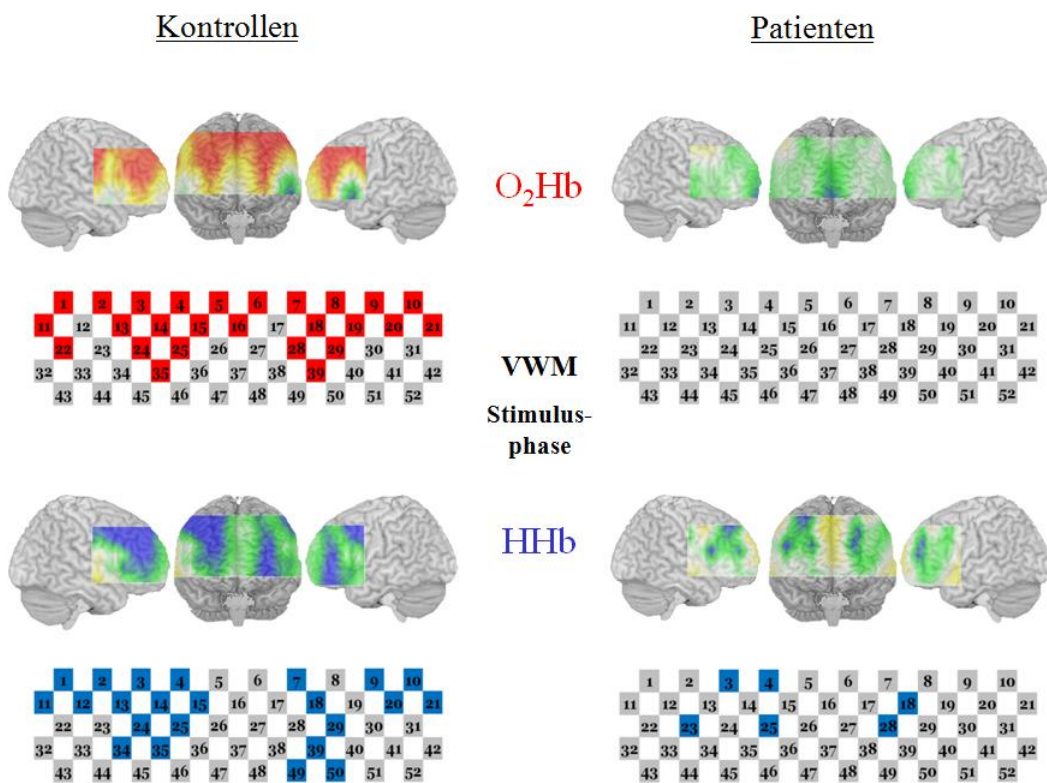


Abbildung 8

Für die Kontrollaufgabe fand sich während der Stimulationsphase sowohl in der Kontroll- als auch in der Patientengruppe nur eine signifikante Aktivierung für HHb, für die Kontrollgruppe im lateralen Bereich des präfrontalen Kortex beider Seiten, für die Patientengruppe nur rechtshemisphärisch (s. Abb .9).

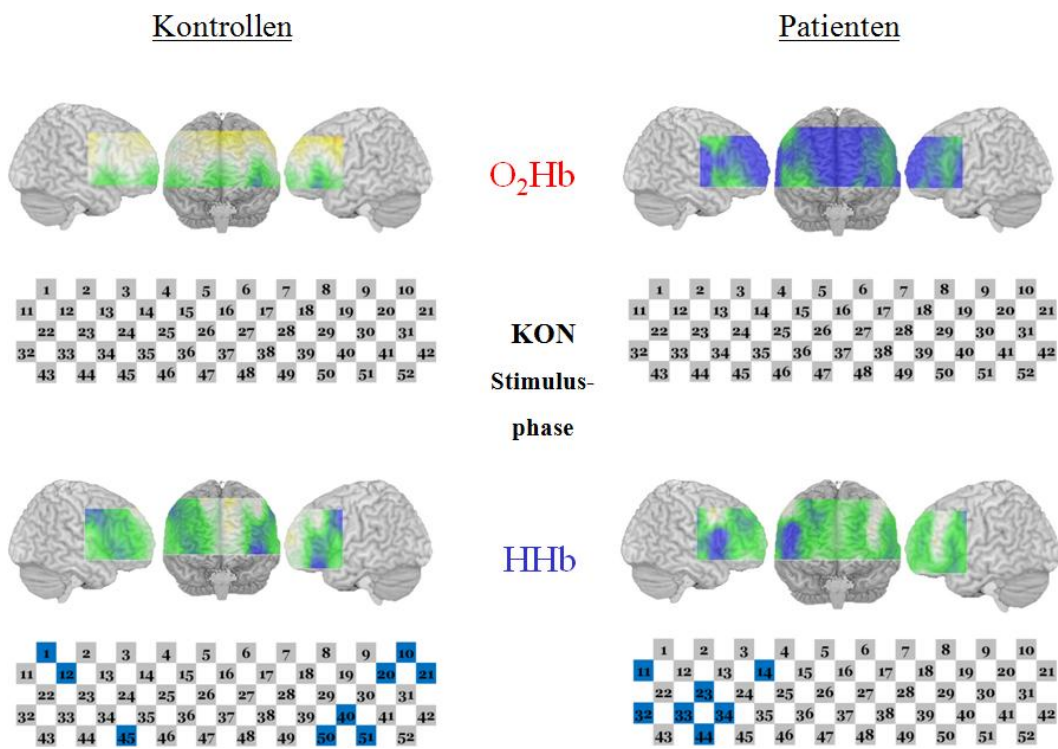


Abbildung 9

Für OWM in der Testphase zeigten sowohl die Kontroll- als auch die Patientengruppe keine signifikante Oxygenierung und für HHb mit nur zwei signifikanten Kanälen eine schwache Deoxygenierung (s. Abb. 10).

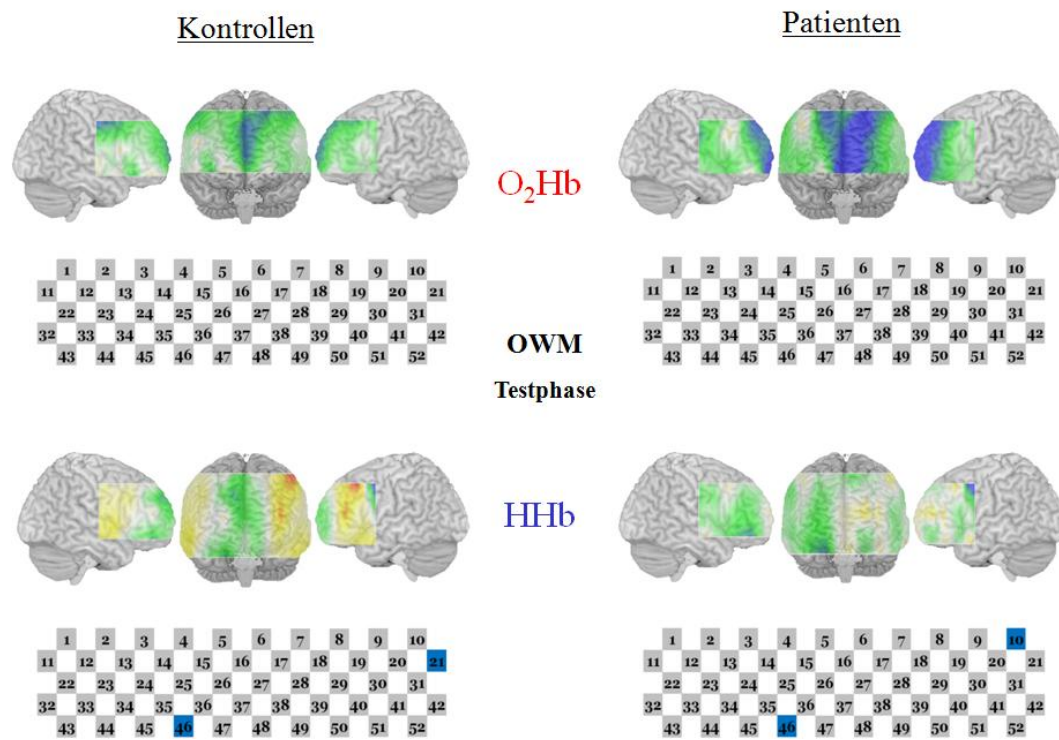


Abbildung 10

Ein ähnliches Bild wie OWM während der Testphase zeigte auch VWM, lediglich die Anzahl der signifikanten Kanäle für HHb war größer und zeigte eine unterschiedliche Verteilung für die beiden Gruppen (s. Abb. 11).

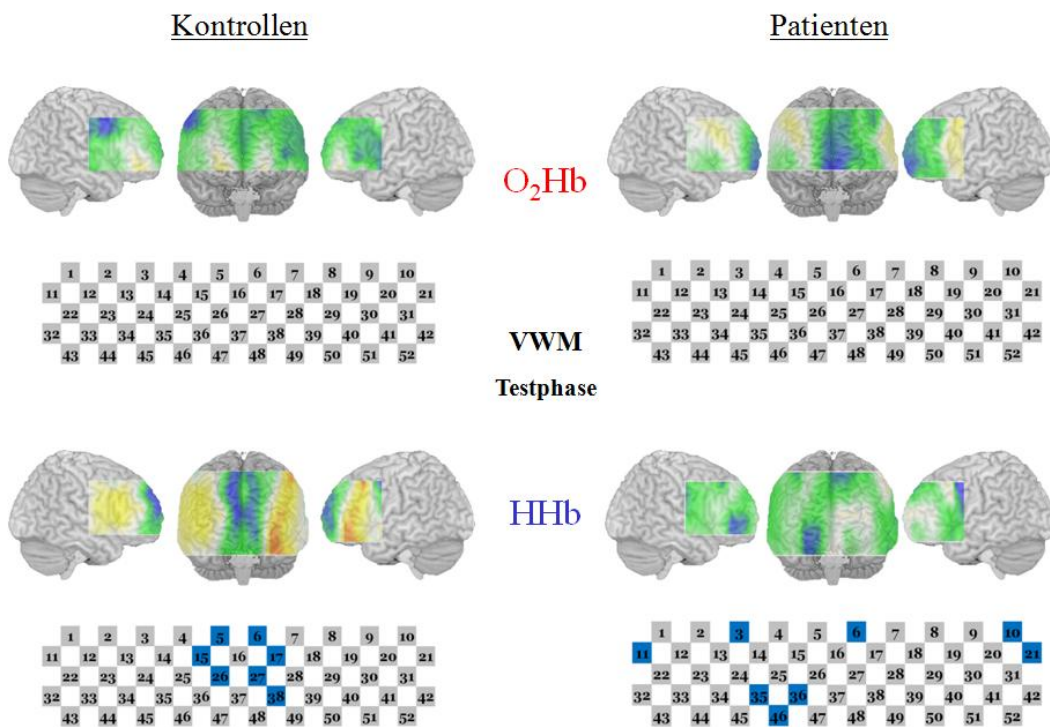


Abbildung 11

In der Testphase der Kontrollaufgabe zeigte die Patientengruppe sowohl für O_2Hb als auch für HHb eine signifikante Aktivierung, vor allem im mittleren Bereich des präfrontalen Kortex. In die Patientengruppe konnten für vier Kanäle eine signifikante Desoxygenierung gezeigt werden, vor allem linkshemisphärisch (s. Abb. 12).

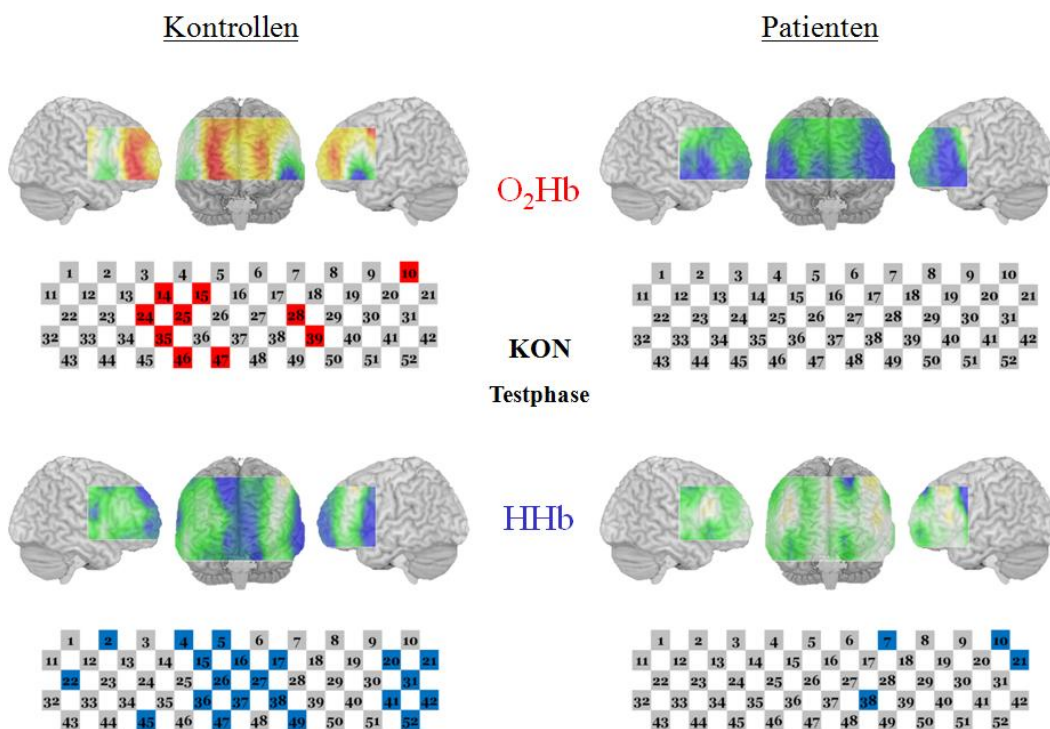


Abbildung 12

Die Kontrollgruppe zeigte also während der Stimulusphase sowohl in VWM als auch in OWM eine stärkere Aktivierung als während der Kontrollaufgabe mit einem Schwerpunkt der signifikanten Kanäle im DLPFC und im superioren Bereich des präfrontalen Kortex. Dabei war zusätzlich die Anzahl der signifikant aktiven Kanäle der Kontrollgruppe bei VWM größer als bei OWM. Während der Testphase zeigte die Kontrollaufgabe bei der Kontrollgruppe die größte Aktivierung.

Bei der Patientengruppe zeigte sich für alle sechs Bedingungen ein ähnliches Bild mit fehlendem Nachweis signifikant aktiver Kanäle für O₂Hb.

Anschließend haben wir erneut für jeden einzelnen der 52 Kanäle, unterteilt in O₂Hb und HHb, jeweils für die Bedingung OWM und VWM in Stimulus- und Testphase T-Tests gerechnet, diesmal gegen die Kontrollaufgabe. Die eben beschriebenen T-Tests gegen die Kontrollaufgabe ergaben für die Testphase („matching“) keine positiv signifikanten Kontraste bzw. keine aufgabenspezifische Aktivierung, da die

Kontrollaufgabe eine größere Aktivierung zeigte. Daher haben wir uns in der anschließenden Auswertung nur noch auf die Stimulusphase („storage“) konzentriert. Für OWM vs. KON zeigte die Kontrollgruppe sowohl für O₂Hb als auch für HHb signifikante Aktivierungen vor allem im Bereich des DLPFC beidseits und dem inferioren präfrontalen Kortex links. Für die Patientengruppe konnten weder für O₂Hb noch für HHb signifikante Aktivierungen gezeigt werden (s. Abb. 13).

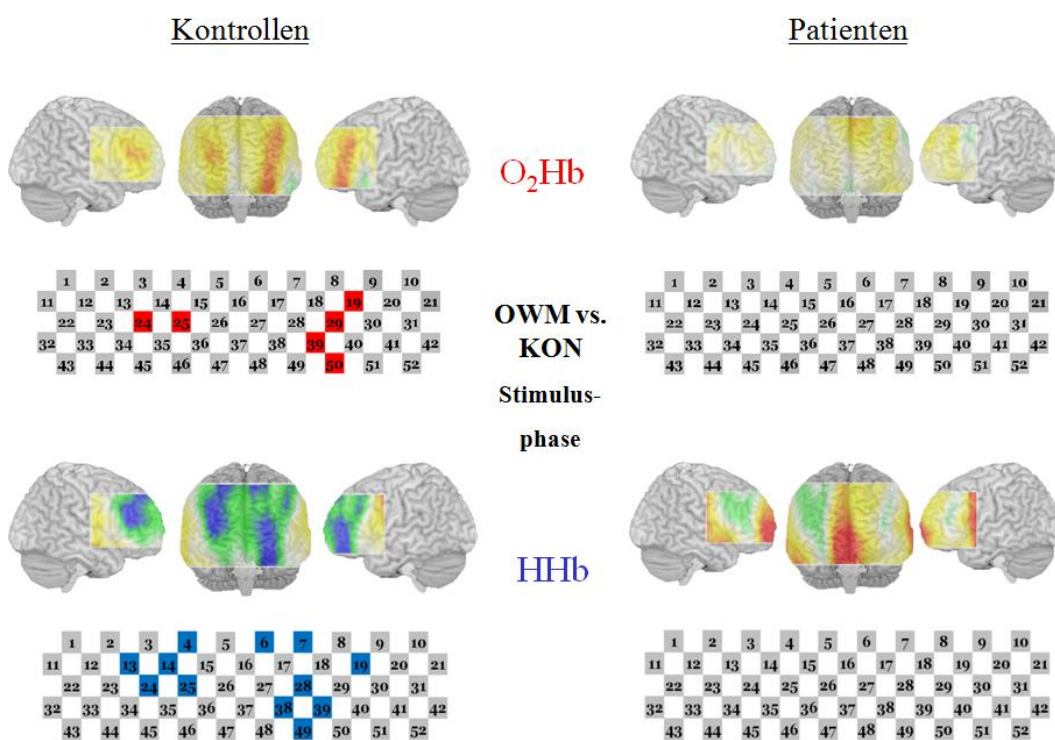


Abbildung 13

Abbildungen 13-14: Oben: T-Maps der T-Tests gegen die Kontrollaufgabe während der Stimulusphase; unten: Probe Set mit den Kanälen 1-52. Für O₂Hb/HHb: signifikant aktive Kanäle rot/blau, nicht signifikant aktive Kanäle grau dargestellt.

Auch für VWM vs. KON zeigten sich deutliche Aktivierungen bei der Kontrollgruppe sowohl für O₂Hb als auch für HHb. Dabei waren die signifikanten Kanäle vor allem dem superioren Bereich des präfrontalen Kortex und dem DLPFC zuzuordnen. Für die Patientengruppe ergaben sich erneut keine signifikanten Aktivierungen (s. Abb. 14).

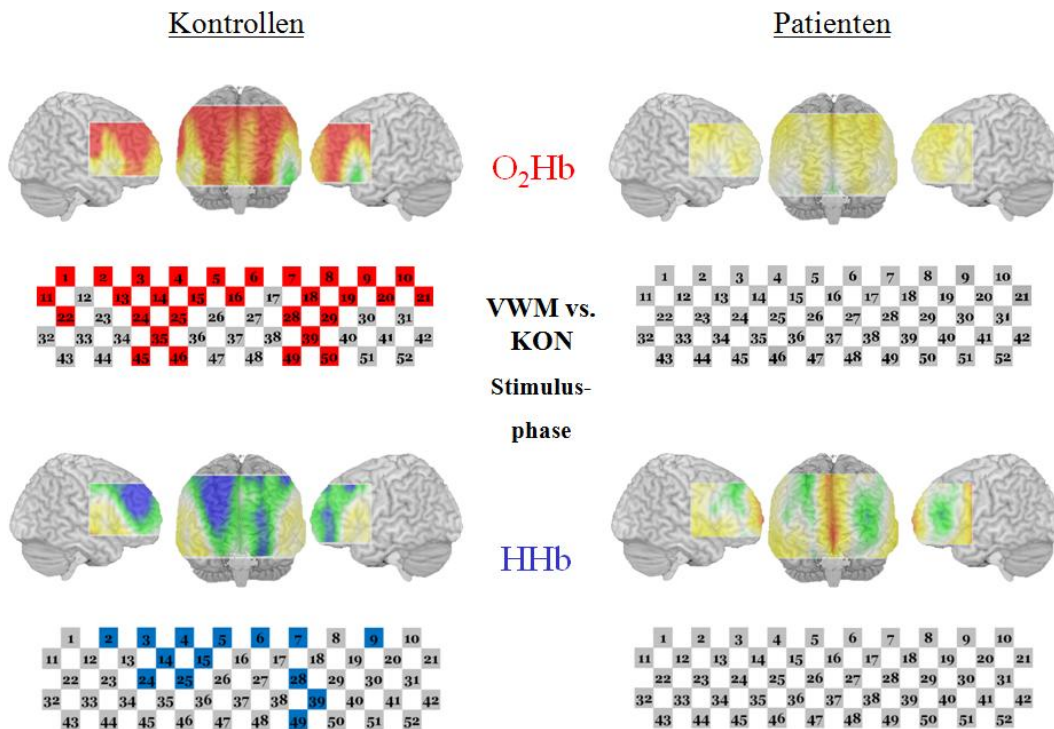


Abbildung 14

3.2.2. Gruppenvergleiche

Für die weiteren Analysen wurden anschließend ROIs (engl. “regions of interest”) festgelegt. Wir haben die ROIs ausgewählt als die 25% der Kanäle mit der höchsten Aktivierung in der Gruppe der Kontrollen während der Stimulusphase und gleichzeitig einem P-Value unter 5%, in unserem Fall 13 Kanäle, simultan für O₂Hb (größte Zunahme an O₂Hb) und HHb (größte Abnahme an HHb). Für OWM erfüllten 4 Kanäle die Definitionskriterien, 2 auf der rechten Seite des Probe Sets (Kanäle 24; 25), 2 auf der linken Seite des Probe Sets (Kanäle 19; 39). Für VWM entsprachen 6 Kanäle den Definitionskriterien, 5 auf der rechten (Kanäle 2; 3; 4; 14; 25) und 1 auf der linken Seite (Kanal 39) des Probe Sets (s. Abbildung 15). Die auf bereits vorhandener Literatur basierende Zuordnung der ROI-definierenden Kanäle zu den entsprechenden Hirnarealen ergab für OWM zwei Kanäle, die dem DLPFC rechts zuzuordnen sind (Kanäle 24; 25), einen Kanal, der in dem für den linken DLPFC definierten Areal lag

(Kanal 39) und einem im Bereich des linken superioren präfrontalen Kortex (Kanal 19). Für VWM entsprachen die Mehrzahl der Kanäle auf der rechten Seite des Probesets (2; 3; 4; 14) dem superioren präfrontalen Kortex. Ein weiterer Kanal auf der rechten Seite des Probe Sets (25) war am ehesten dem rechten DLPFC zuzuordnen, der Kanal auf der linken Seite (39) entsprach laut Definition dem linken DLPFC (<http://brain.job.affrc.go.jp/wordpress/>; Courtney et al., 1996; Haxby et al., 2000; Baddeley et al., 2003). Die geringe Anzahl der ROI-definierenden Kanäle könnte auf unsere strikte Definition der ROIs zurückzuführen sein. Insgesamt entsprechen die gewählten ROIs dem Bild der T-Test mit einer Mehrheit der ROI-definierenden Kanäle für OWM im DLPFC (24; 25; 39) und für VWM vor allem im Bereich des superioren präfrontalen Kortex (2; 3; 4; 14).

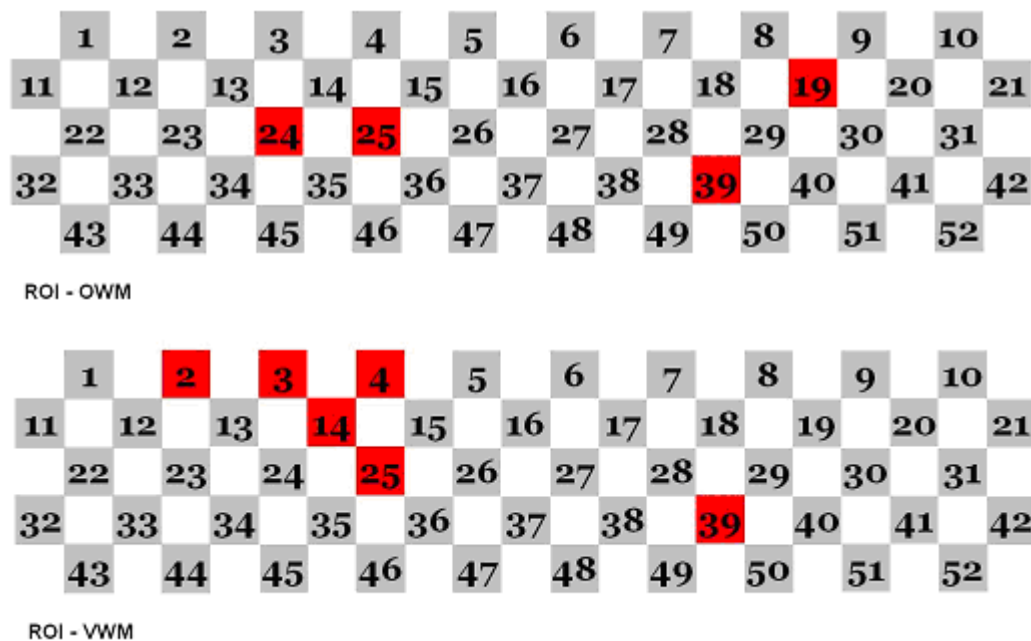


Abbildung 15: Probe Sets mit den Kanälen 1-52, ROIs rot dargestellt; für die jeweilige Bedingung.

Im Anschluss haben wir eine 3-faktorielle Varianzanalyse mit den Faktoren Gruppe (Patienten- und Kontrollgruppe), Seite (rechts oder links) und der Bedingung (OWM während der Stimulationsphase, KON während der Stimulationsphase, jeweils für die

definierten ROIs) für O₂Hb gerechnet (s.Abb.16). Verwendet wurde die Huynh-Feldt-Korrektur der Freiheitsgrade (Mauchly-Test auf Sphärizität $p < 0,001$ ($p < 0,1$); $\epsilon = 1$ ($\epsilon > 0,75$)). Dabei interessierten uns vor allem die Kontraste für Bedingung und Gruppe und die Wechselwirkungen Bedingung-Gruppe und Bedingung-Gruppe-Seite, da es in unserer Studie vor allem um Gruppen- und Bedingungseffekte ging. Der Seitenhaupteffekt und die Wechselwirkungen Seite-Gruppe und Bedingung-Seite konnten vernachlässigt werden und werden deshalb im Folgenden nicht erwähnt, da diese keine Gruppeneffekte bezüglich OWM-spezifischer Hirnaktivität widerspiegeln. Der Test der Innersubjekteffekte zeigte einen signifikanten Bedingungshaupteffekt ($F = 7,168$; $df = 1$; 30 ; $p = 0,12$), also eine stärkere Oxygenierung während OWM. Die Wechselwirkungen Bedingung-Gruppe ($F = 2,186$; $df = 1$; 30 ; $p = 0,150$) und Bedingung-Seite-Gruppe ($F < 0,001$; $df = 1$; 30 ; $p = 0,997$) waren nicht signifikant. Der Test der Zwischensubjekteffekte zeigte einen signifikanten Gruppenhaupteffekt ($F = 5,782$; $df = 1$; 30 ; $p = 0,023$), das heißt die Kontrollgruppe zeigte insgesamt signifikant mehr Oxygenierung.

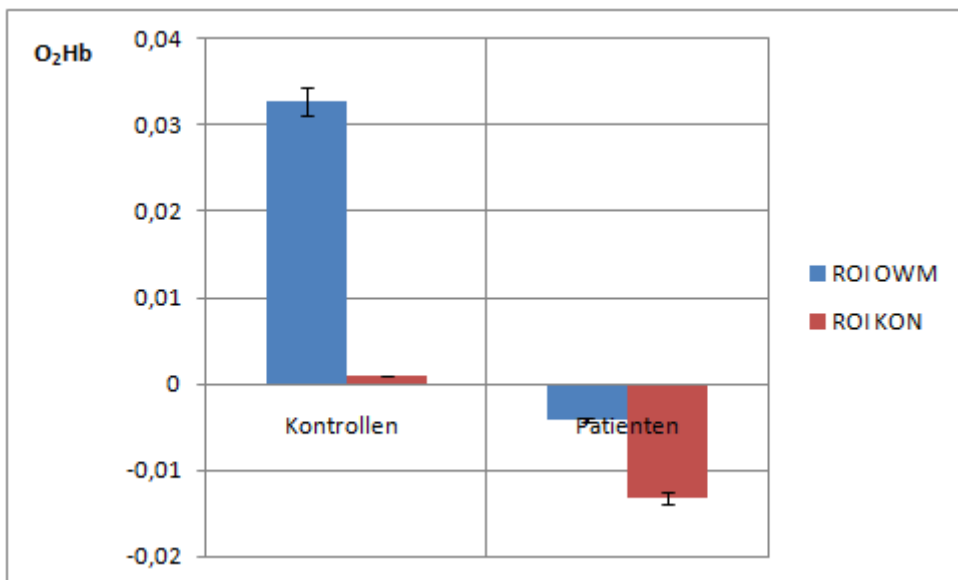


Abbildung 16: Hirnaktivierung für ROI OWM O₂Hb im Gruppenvergleich

Anschließend haben wir die gleiche 3-faktorielle Varianzanalyse für HHb durchgeführt (s. Abb. 17). Verwendet wurde die Huynh-Feldt-Korrektur der Freiheitsgrade (Mauchly-Test auf Sphärizität $p < 0,001$ ($p < 0,1$); $\epsilon = 1$ ($\epsilon > 0,75$)). Der Test der Innersubjekteffekte ergab einen signifikanten Bedingungshaupteffekt ($F = 12,367$; $df = 1$; 30 ; $p = 0,001$). Auch zeigte sich eine signifikante Wechselwirkung für Bedingung-Gruppe ($F = 12,991$; $df = 1$; 30 ; $p = 0,001$). Die Wechselwirkung Bedingung-Seite-Gruppe ($F = 0,009$; $df = 1$; 30 ; $p = 0,924$) war nicht signifikant. Der Test der Zwischensubjekteffekte zeigte nur einen tendenziell signifikanten Gruppenhaupteffekt ($F = 4,036$; $df = 1$; $p = 0,054$), das heißt die Kontrollgruppe zeigte statistisch tendenziell eine stärkere Deoxygenierung als die Patientengruppe. Zur Überprüfung der signifikanten Wechselwirkung Bedingung-Gruppe haben wir anschließend Post hoc-T-Tests durchgeführt. Diese ergaben in der Kontrollgruppe eine signifikant stärkere Deoxygenierung der ROIs für OWM als für KON ($T = -3,867$; $df = 15$; $p = 0,002$). Für die Patientengruppe ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Bedingungen ($T = 0,112$; $df = 15$; $p = 0,912$). Weiterhin zeigte sich zwischen der Kontroll- und der Patientengruppe ein signifikanter Unterschied der Aktivierung der ROIs während OWM ($T = -2,861$; $df = 30$; $p = 0,08$), das heißt die Kontrollgruppe zeigte eine höhere Deoxygenierung. Für KON war der Unterschied nicht signifikant ($T = -0,149$; $df = 30$; $p = 0,883$).

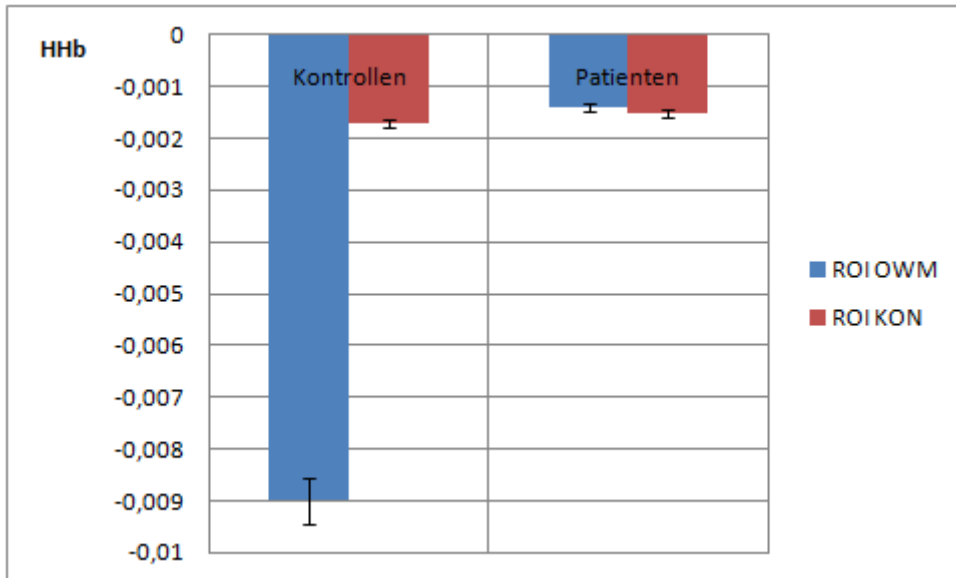


Abbildung 17: Hirnaktivierung für ROI OWM HHb im Gruppenvergleich

Im Anschluss haben wir die eben beschriebene 3-faktorielle Varianzanalyse erneut gerechnet, mit der Bedingung VWM und zunächst für O₂HB gerechnet (s.Abb.18). Verwendet wurde die Huynh-Feldt-Korrektur der Freiheitsgrade (Mauchly-Test auf Sphärizität ergab ein $p < 0,001$ ($p < 0,1$); $\epsilon = 1$ ($\epsilon > 0,75$)). Der Test der Innersubjekteffekte zeigte einen signifikanten Bedingungshaupteffekt ($F = 13,865$; $df = 1$; 30 ; $p = 0,001$), also eine stärkere Oxygenierung während VWM. Weiterhin war die Wechselwirkung Bedingung-Gruppe ($F = 4,872$; $df = 1$; 30 ; $p = 0,035$) signifikant.

Für die Wechselwirkung Bedingung-Seite-Gruppe ($F = 1,243$; $df = 1$; 30 ; $p = 0,274$) zeigten sich keine signifikanten Effekte. Im Test der Zwischensubjekteffekte zeigte sich ein signifikanter Gruppenhaupteffekt ($F = 5,902$; $df = 1$; 30 ; $p = 0,021$), das heißt die Kontrollgruppe zeigte während VWM und KON eine stärkere Oxygenierung. Die signifikante Wechselwirkung Bedingung-Gruppe haben wir anschließend in Post-hoc-T-Tests überprüft. Es zeigte sich in der Kontrollgruppe ein signifikanter Unterschied in der Aktivierung der ROIs während VWM und während der Kontrollaufgabe ($T = 3,566$; $df = 15$; $p = 0,003$), also eine höhere Aktivierung während VWM. In der Patientengruppe konnte dieser Unterschied nicht gezeigt werden ($T = 1,314$; $df = 15$; $p = 0,208$). Weiterhin zeigte sich im Vergleich der Kontroll- und der Patientengruppe ein signifikanter Unterschied der Aktivierung der ROIs während VWM ($T = 2,819$; $df = 30$; $p = 0,008$), also

eine stärkere Aktivierung bei der Kontrollgruppe, während dieser Unterschied für KON beim Vergleich der beiden Gruppen nicht signifikant war ($T=1,280$; $df=30$; $p=0,210$).

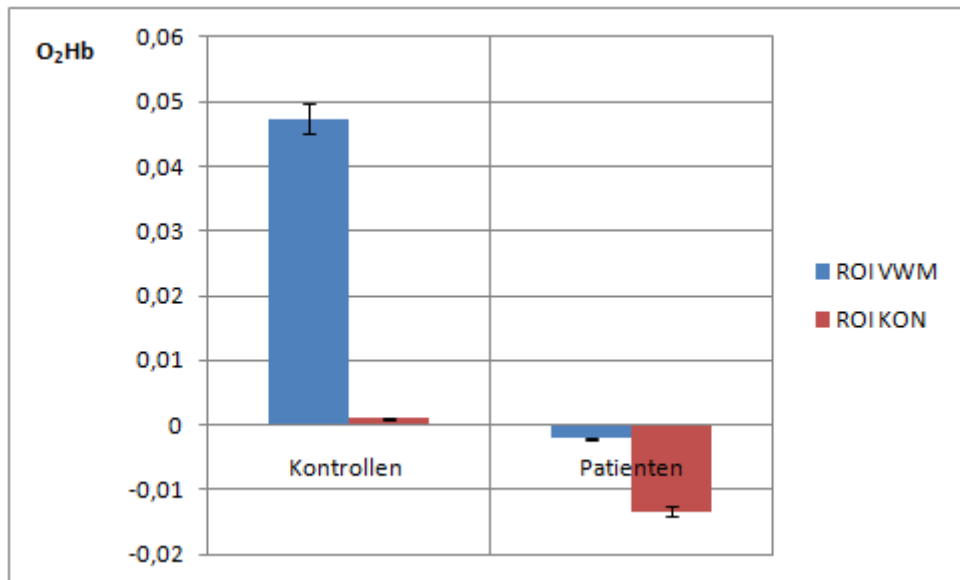


Abbildung 18: Hirnaktivierung für ROI VWM O₂Hb im Gruppenvergleich

Anschließend wurde die 3-faktorielle Varianzanalyse für HHB gerechnet (s.Abb.19). Verwendet wurde die Huynh-Feldt-Korrektur der Freiheitsgrade (Mauchly-Test für Sphärizität $p<0,001$ ($p<1$); $\epsilon=1$ ($\epsilon>0,75$)). Der Test der Innersubjekteffekte zeigte einen signifikanten Bedingungshaupteffekt ($F=13,003$; $df=1$; 30 ; $p=0,001$), also eine stärkere Deoxygenierung während VWM. Eine weitere Signifikanz konnte für die Wechselwirkung Bedingung-Gruppe gezeigt werden ($F=7,174$; $df=1$; 30 ; $p=0,012$).

Für die Wechselwirkung Bedingung-Seite-Gruppe ($F=0,256$; $df=1$; 30 ; $p=0,617$) konnten keine signifikanten Werte gezeigt werden. Der Test der Zwischensubjekteffekte ergab nur einen tendenziell signifikanten Gruppenhaupteffekt ($F=2,902$; $df=1$; 30 ; $p=0,099$), also nur eine tendenziell stärkere Deoxygenierung der Kontrollgruppe. Die anschließend gerechneten Post-hoc-T-Tests zur Überprüfung der signifikanten Wechselwirkung Bedingung-Gruppe zeigten für die Kontrollgruppe eine signifikant stärkere Deoxygenierung bei VWM als bei KON ($T=-2,831$; $df=15$; $p=0,013$). Für die Patientengruppe konnte dieser Unterscheid nicht gezeigt werden ($T=-0,969$; $df=15$;

p=0,0348). Im Vergleich der Kontroll- und der Patientengruppe konnte für VWM nur tendenziell ($T = -1,952$; $df=30$; $p=0,060$) und für die Kontrollaufgabe ($T=-0,149$; $df=30$; $p=0,883$) kein signifikanter Unterschied in der Aktivierung der ROIs gezeigt werden.

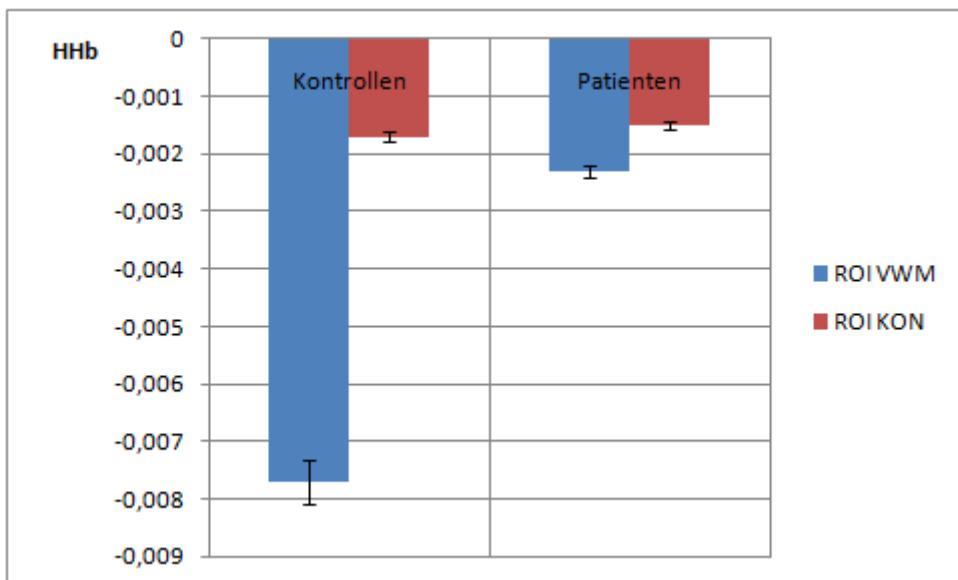


Abbildung 19: Hirnaktivierung für ROI VWM HHb im Gruppenvergleich

3.2.3. Korrelationen

Es ergaben sich insgesamt weder für die deskriptiven Daten (Alter, MWT-B, BDI, Life-Events, Erkrankungsdauer und Messtag; s. Tabelle 1-2), noch für die behavioralen Daten (Reaktionszeiten und Anzahl der korrekten Antworten während der verschiedenen Aufgaben; s. Tabelle 3-4) signifikante Korrelationen mit den funktionellen Daten (ROIs der linken Seite während Stimulusphase OWM (ROI OWM Stim li), ROIs der rechten Seite während Stimulusphase OWM (ROI OWM Stim re), ROIs der linken Seite während Stimulusphase VWM (ROI VWM Stim li), ROIs der rechten Seite während Stimulusphase VWM (ROI VWM Stim re)).

Tabelle 1: Kontrollgruppe, Korrelationen der deskriptiven mit den funktionellen Daten

	ROI OWM Stim li		ROI OWM Stim re		ROI VWM Stim li		ROI VWM Stim re	
	O2Hb	HHb	O2Hb	HHb	O2Hb	HHb	O2Hb	HHb
Alter	0,398	-0,096	0,299	-0,061	0,512*	-0,175	0,340	-0,020
MWT-B	-0,028	-0,046	-0,185	0,027	= 0,096	0,159	0,100	0,084
BDI-Wert	0,382	-0,421	0,405	-0,379	0,546*	-0,417	0,377	-0,433*
Life-Events	0,330	-0,280	0,379	-0,168	0,374	-0,192	0,202	-0,460*

* p<0.1

Tabelle 2: Patientengruppe, Korrelationen deskriptiven mit den funktionellen Daten

	ROI OWM Stim li		ROI OWM Stim re		ROI VWM Stim li		ROI VWM Stim re	
	O2Hb	HHb	O2Hb	HHb	O2Hb	HHb	O2Hb	HHb
Alter	0,340	-0,203	0,323	-0,048	0,036	-0,454*	-0,003	-0,104
MWT-B	0,131	-0,151	0,67	-0,151	0,010	0,058	0,027	0,342
BDI-Wert	-0,109	0,169	-0,190	-0,147	0,264	-0,170	0,113	-0,088
Life-Events	0,393	-0,507*	0,322	-0,594*	0,067	-0,301	0,212	0,117
Dauer der Erkrankung	-0,014	-0,288	-0,231	0,090	-0,092	0,030	-0,191	0,204
Messtag	0,177	-0,547*	0,075	-0,328	0,061	-0,034	0,227	0,308

* p<0.1

Tabelle 3: Kontrollgruppe, Korrelationen der behavioralen mit den funktionellen Daten

	ROI OWM Stim li		ROI OWM Stim re		ROI VWM Stim li		ROI VWM Stim re	
	O2Hb	HHb	O2Hb	HHb	O2Hb	HHb	O2Hb	HHb
Korrekte Antworten KON	-0,118	0,420	-0,134	0,448*	0,096	0,329	0,085	0,451*
Reaktionszeiten KON	0,198	0,045	0,300	-0,165	0,390	-0,277	0,386	-0,317
Korrekte Antworten VWM	-0,139	0,034	-0,159	-0,176	-0,003	0,013	-0,112	-0,013
Reaktionszeiten VWM	0,107	0,232	0,088	0,257	0,385/	0,032	0,300	0,214
Korrekte Antworten OWM	-0,090	-0,153	-0,149	-0,278	-0,032	-0,080	-0,180	-0,145
Reaktionszeiten OWM	-0,043	0,229	-0,055	0,204	0,126	0,115	0,157	0,332

* p<0.1

Tabelle 4: Patientengruppe, Korrelationen der behavioralen mit den funktionellen Daten

	ROI OWM Stim li		ROI OWM Stim re		ROI VWM Stim li		ROI VWM Stim re	
	O2Hb	HHb	O2Hb	HHb	O2Hb	HHb	O2Hb	HHb
Korrekte Antworten KON	0,190	-0,437*	0,364	-0,422	-0,161	0,027	0,154	-0,234
Reaktionszeiten KON	-0,112	0,551*	-0,220	0,241	0,196	0,219	-0,174	0,298
Korrekte Antworten VWM	-0,048	-0,125	-0,108	-0,321	0,083	0,137	0,230	-0,060
Reaktionszeiten VWM	0,078	0,338	-0,119	0,218	-0,006	0,014	-0,352	0,357
Korrekte Antworten OWM	-0,057	-0,221	-0,122	-0,114	0,034	-0,048	0,156	-0,112
Reaktionszeiten OWM	0,130	0,287	-0,230	0,243	-0,011	-0,008	-0,331	0,436*

* p<0.1

4. Diskussion

Wie schon in vielen Studien gezeigt wurde, können bei einer Depression veränderte kognitive Funktionen vor allem im Bereich des Arbeitsgedächtnisses nachgewiesen werden, die unter anderem über eine veränderte Hirnaktivierung festzustellen sind. Als entsprechendes neuroanatomisches Korrelat konnte in bildgebenden, neuropsychologischen und kombinierten Studien der DLPFC zugeordnet werden. Es galt also in unserer Untersuchung zu klären, ob mittels einer NIRS-Messung während einer Aufgabe zu einer visuell-räumlichen/objektbezogenen Arbeitsgedächtnisuntersuchung Gruppenunterschiede hinsichtlich präfrontaler Hirnaktivierung festzustellen sind.

4.1. Hirnaktivierung während der „storage“- und „matching“-Bedingung

Für die „storage“-Bedingung konnte eine aufgabenspezifische Aktivierung, also ein höherer Anstieg an O₂Hb und höherer Abfall an HHb für VWM und OWM als für KON, während der Stimulusphase nachgewiesen werden. Während der Testphase („matching“-Bedingung) konnte dies nicht gezeigt werden. Delay-match-to-sample-Aufgaben vereinen beide Prozesse („storage“, „matching“) und wurden schon in vielen Studien angewendet. Der Prozess des „matching“ ist dabei als untergeordnetes System der zentralen Exekutive anzusehen (Baddeley et al., 2003). Unsere Untersuchung stellt dabei unserem Wissen nach eine der ersten Untersuchungen dar, die mittels NIRS bei Patienten mit einer depressiven Erkrankung die beiden Prozesse getrennt bei einer Aufgabe zum visuell-räumlichen Arbeitsgedächtnis analysiert. Für das von uns gewählte Design der Arbeitsgedächtnisaufgabe scheint vor allem der „storage“-Prozess eine geeignete Komponente zu sein, um eine aufgabenspezifische Aktivierung des Arbeitsgedächtnisses darzustellen. Allerdings konnte bei einer kürzlich durchgeführten Untersuchung mit Kindern Gegenteiliges gezeigt werden, nämlich eine aufgabenspezifische Aktivierung für die „matching“-Bedingung, während dies für die

„storage“-Bedingung nicht gezeigt werden konnte (Schecklmann et al., 2009). Dies könnte daraufhin deuten, dass die „storage“- und „matching“-Prozesse altersabhängige Effekte hervorrufen und dies entsprechend dem Alter der Probanden in zukünftigen Studien berücksichtigt werden sollte, dass also je nach Alter der Probandengruppe eher der „matching“-Prozess (bei jüngeren Probanden) oder der „storage“-Prozess (bei erwachsenen/älteren Probanden) untersucht werden könnte. Weiterhin könnte der fehlende „matching“-Effekt auch dadurch erklärt werden, dass der „matching“-Prozess in einem durch unser Probe Set nicht erfassten Hirnareal stattfindet und deshalb in unserer Untersuchung keine aufgabenspezifische Aktivierung gezeigt werden konnte. Allerdings könnte man dagegen halten, dass der „matching“-Prozess als Leistung der zentralen Exekutive durchaus im von uns gemessenen DLPFC stattfindet und ein fehlender aufgabenspezifischer Effekt für den „matching“-Prozess somit wirklich darauf zurückzuführen ist, dass im Alter der von uns gewählten Probanden (30-50 Jahre) vor allem für den „storage“- und nicht für den „matching“-Prozess während einer Arbeitsgedächtnisaufgabe ein aufgabenspezifischer Effekt gezeigt werden kann. Für weitere Untersuchungen mit dem aktuellen Delay-match-to-sample-Paradigma würde sich auch anbieten, die Zeit zwischen den Storage- und den Matching-Stimuli zu verlängern und zeitlich zu jittern. Denn vielleicht war das Design mit einer festen und kurzen Zeit zwischen beiden Prozessen nicht geeignet, beide Prozesse vernünftig abzubilden.

4.2. Einfluss der Schwere der Erkrankung und des Alters auf die Hirnaktivierung

Es ergaben sich für die ROIs für VWM und OWM und getrennt für beide Seiten (links, rechts) weder für die Kontroll- noch für die Patientengruppe signifikante Korrelationen mit den deskriptiven Daten. Das Aktivierungsmuster der Patienten unserer Stichprobe steht also in keinem Zusammenhang mit dem Intelligenzquotienten (MWT-B) oder der Schwere der depressiven Erkrankung (BDI-Wert) bzw. der Anzahl der Life-Events oder der Erkrankungsdauer. Dies deutet darauf hin, dass das Ausmaß

einer Hypofrontalität bei Patienten mit einer depressiven Erkrankung nicht auf die aktuelle Schwere der Erkrankung zurückzuführen ist, bzw. beschreibt die Hypofrontalität als einen trait-marker (trait (engl.): Charakterzug) und keinen state-marker (state (engl.): Zustand), also unabhängig von der aktuellen Schwere der depressiven Erkrankung.

Bisherige bildgebende Studien, die bezüglich der Hirnaktivierung bei depressiven Patienten unterschiedliche Ergebnisse erzielten (Hypo- und Hyperaktivierung), untersuchten Patienten jeweils in unterschiedlichen Stadien der Erkrankung (stationäre Patienten: Okada et al., 2003; teilweise in Remission: Walter et al., 2007), wodurch kein eindeutiger Rückschluss auf einen state- oder einen trait-Charakter der Hypofrontalität möglich war. Bei den Studien, die bisher Untersuchungen bei remittierten Patienten mit einer unipolaren Depression durchgeführt haben, handelte es sich vor allem um neuropsychologische Studien, die kognitive Defizite testeten. Dabei konnte vor allem ein gleichbleibendes kognitives Defizit im Bereich exekutiver Funktion im Vergleich des akuten Zustandes der depressiven Erkrankung zur sich anschließenden Remission der Patienten festgestellt werden (Nebes et al., 2000; Spinhoven et al., 2006; Reppermund et al., 2009). Dies deutet auf den trait-Charakter kognitiver Defizite bei Patienten mit einer depressiven Erkrankung hin. Durch unsere Untersuchung konnte dieser trait-Charakter auch für die Hirnaktivierung im Sinne einer Hypofrontalität angedeutet werden. Dies sollte in weiteren Studien genauer untersucht werden, indem die Hirnaktivierung bei Patienten mit einer unipolaren Depression mittels NIRS während einer Arbeitsgedächtnisaufgabe gemessen wird und zwar während der akuten Erkrankungsphase und in Remission, um mehr über den trait- bzw. state-Charakter der Hypofrontalität zu erfahren.

Auch für das Alter der Probanden und der Hirnaktivierung der ROIs ergaben sich keine signifikanten Korrelationen. Es gibt bereits Studien die zum einen eine Hypoaktivierung bei jungen Patienten mit einer depressiven Erkrankung im Alter zwischen 14 und 17 nachgewiesen haben (Halari et al., 2009) und zum anderen eine Hypoaktivierung (Pu et al., 2008) oder Hyperaktivierung (Matsuo et al., 2000) bei älteren Patienten. Der fehlende Zusammenhang zwischen Alter und Hirnaktivierung in unserer Untersuchung

könnte darauf zurückzuführen sein, dass alle Probanden zwischen 30 und 50 Jahre alt waren (s. Stichprobe Methodenteil) und so weder ganz junge noch ganz alte Probanden in der Stichprobe enthalten werden. Für die Zukunft könnte es sinnvoll sein, Stichproben jüngeren und älteren Alters mit einer depressiven Erkrankung bezüglich ihrer Hirnaktivierung zu vergleichen, um mehr über den Zusammenhang des Alters und präfrontaler Hirnaktivierung zu erfahren.

4.3. Kognitives Defizit oder psychomotorische Verlangsamung bei Patienten mit einer depressiven Erkrankung?

Die bezüglich der Reaktionszeit gerechnete Varianzanalyse mit anschließenden post-hoc T-Tests zeigte signifikante Unterschiede in Bezug auf die Reaktionszeiten der einzelnen Gruppen und Bedingungen. So waren beide Gruppen jeweils in der Kontrollaufgabe am schnellsten und zusätzlich bei VWM schneller als bei OWM. Weiterhin war die Kontrollgruppe in allen Bedingungen signifikant schneller als die Patientengruppe.

Eine zweite Varianzanalyse bezüglich der korrekten Antworten zeigte zwar einen signifikanten Bedingungsaupteffekt mit der höchsten Anzahl an korrekten Antworten bei der Kontrollaufgabe und der niedrigsten Anzahl bei OWM, ein signifikanter Gruppenunterschied, also eine höhere Anzahl an korrekten Antworten bei der Kontrollgruppe, konnte jedoch nicht gezeigt werden.

Die kürzeren Reaktionszeiten und die höhere Anzahl an korrekten Antworten bei der Kontrollaufgabe im Vergleich zu den anderen beiden Bedingungen bestätigen die erwartete Schwierigkeitsverteilung der drei Bedingungen. Eine durchschnittlich niedrigere Anzahl an korrekten Antworten und eine höhere Reaktionszeit bei OWM im Vergleich zu VWM sowohl bei der Kontroll- als auch bei der Patientengruppe deuten auf eine zusätzliche Schwierigkeitsabstufung mit OWM als schwierigere der beiden Bedingungen hin, wie es auch von Courtney et al. (1996) postuliert wurde.

Ein fehlender Gruppenunterschied bei der Anzahl der korrekten Antworten bei gleichzeitig verlangsamter Reaktionszeit könnte andeuten, dass depressive Patienten durch zusätzlichen Zeitaufwand im Sinne einer Kompensation im Vergleich zu Gesunden ähnlich anspruchsvolle kognitive Leistungen erbringen können.

Insgesamt deuten die Verhaltensdaten auf eine Verlangsamung von Patienten mit einer depressiven Erkrankung hin, da sich Gruppenunterschiede in den Verhaltensdaten vor allem in den längeren Reaktionszeiten der Patienten zeigten. Unsere Ergebnisse sprechen auf den ersten Blick nicht nur für eine spezielle Beeinträchtigung der kognitiven Funktionen, wie sie bisher in vielen Studien gezeigt werden konnte (Walter et al., 2007; Vasic et al., 2007), sondern für eine allgemein verlangsamte Funktion im Sinne einer psychomotorischen Verlangsamung, da Patienten auch in der Kontrollaufgabe längere Reaktionszeiten zeigten. Der fehlende Interaktionseffekt Gruppe x Bedingung bedeutet auch, dass die Patienten für alle Bedingungen gleichermaßen langsamer waren. Die Patienten zeigten also auch keine zusätzliche Verlangsamung bei den Arbeitsgedächtnis-Bedingungen, was zusätzlich auch für eine Arbeitsgedächtnisbeeinträchtigung gesprochen hätte. Eine psychomotorische Verlangsamung bei Patienten mit einer depressiven Erkrankung konnte auch schon in anderen Untersuchungen gezeigt werden (Benazzi 2002; Pier et al., 2004; Schrijvers et al., 2008), was bedeuten könnte, dass neben kognitiven Defiziten vor allem eine psychomotorische Verlangsamung eine wichtige Rolle bei der Symptomatik einer depressiven Erkrankung spielt.

Der fehlende Nachweis eines alleinigen oder zusätzlichen kognitiven Defizites in unseren Verhaltensdaten könnte allerdings auch dadurch erklärt werden, dass schon das Design der Kontrollaufgabe eine zu schwierige Aufgabe für die Patienten darstellte. In der Kontrollaufgabe mussten sich die Patienten während der Stimulusphase die Stelle eines unkenntlich verschwommenen Gesichtes einprägen um anschließend in der Testphase anzugeben, ob sich das Gesicht auf der rechten oder linken Hälfte des Bildschirms befand. Hierbei erwarteten wir keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen, da die Kontrollaufgabe so gewählt werden sollte, dass eine möglichst geringe Beanspruchung kognitiver Hirnleistung erreicht wird und somit vor

allem die motorische Leistung der Probanden (Drücken der Tastatur) erfasst wird. Das ist uns vielleicht nicht gelungen, d.h. die Kontrollaufgabe enthielt eine zu starke kognitive Beanspruchung bzw. eine zu starke Beanspruchung des Arbeitsgedächtnisses. Schließlich mussten die Probanden die Anzahl der Stimuli mitzählen und bezüglich des vierten Stimulus eine visuell-räumliche Entscheidung treffen. Entscheidungsprozesse sind wohl auch in frontalen kortikalen Bereichen anzusiedeln (Averbeck et al., 2007; Dobbins et al., 2009; Wunderlich et al., 2009). Dass die Patienten auch in der Kontrollaufgabe deutlich längere Reaktionszeiten zeigten als die Kontrollgruppe, weist also auf die allgemeine und psychomotorische Verlangsamung der Patientengruppe hin. Ob durch Anwendung einer leichter und mit weniger kognitiven Anteilen konzipierten Kontrollaufgabe ein kognitives Defizit bei Patienten mit einer depressiven Erkrankung deutlicher dargestellt werden könnte, gilt es in weiteren Untersuchungen zu klären.

Für die Varianzanalysen der bildgebenden Daten zeigten sich allerdings Interaktionseffekte, d.h. die Kontrollen zeigten eine typische höhere Hirnaktivität für die Arbeitsgedächtnisbedingungen im Vergleich zu den Kontrollbedingungen. Die Patienten hingegen zeigten keine derartige Arbeitsgedächtnis-spezifische Hirnaktivität. Diese Interaktionseffekte zeigten sich vor allem für die Varianzanalysen OWM vs. KON HHb, VWM vs. KON O₂Hb und VWM vs. KON HHb, also eine höhere Aktivierung der Kontrollgruppe speziell für die Arbeitsgedächtnisaufgabe (OWM>KON bzw. VWM>KON). Für OWM vs. KON O₂Hb konnte solch ein Interaktionseffekt allerdings nicht gezeigt werden, was allerdings auch auf eine mangelnde statistische Power oder unterschiedliche Eigenschaften der Chromophoren zurückzuführen sein könnte (s. Kapitel 4.6).

Nachgewiesene Interaktionseffekte für die bildgebenden Daten und fehlende Interaktionseffekte bei den Verhaltensdaten könnten andeuten, dass die NIRS-Daten unabhängig von den Verhaltensdaten interpretiert werden können. Auch die nicht signifikanten Korrelationen zwischen Hirnaktivierung und Anzahl der korrekten Antworten bzw. Reaktionszeiten deuten darauf hin, dass die präfrontale Hirnaktivierung keinen Zusammenhang mit der tatsächlichen Leistung (ausgedrückt in

Anzahl der korrekten Antworten und Reaktionszeiten) darstellt, sondern eher eine allgemeine kognitive Verarbeitung während der WM-Aufgabe widerspiegelt.

Das erwartete kognitive Defizit bei Patienten mit einer depressiven Erkrankung, das auch schon in vielen bisherigen Untersuchungen gezeigt werden konnte, zeigte sich also in unserer Untersuchung weniger über die Verhaltensdaten als vielmehr über die mittels NIRS gemessene verminderte Hirnaktivierung während der Arbeitsgedächtnisaufgaben. Dies deutet daraufhin, dass die NIRS eine sensiblere Methode darstellen kann als die reine Ableitung von Verhaltensdaten. Dabei konnte nicht speziell für eine Arbeitsgedächtniskomponente sondern für beide (OWM HHb; VWM O₂Hb und HHb) ein kognitives Defizit bei Patienten mit einer depressiven Erkrankung im Sinne einer verminderten Hirnaktivierung gezeigt werden.

4.4. Einfluss des Schwierigkeitsgrades der Aufgabe auf die Hirnaktivierung

Die T-Tests gegen Null und gegen die Kontrollaufgabe zeigten bei der Kontrollgruppe eine höhere Aktivierung bei VWM gegenüber OWM im Sinne einer höheren Anzahl signifikant aktiver Kanäle. Normalerweise würde man ja mit Zunahme des Schwierigkeitsgrades eine zunehmende Aktivierung erwarten, wie auch schon in anderen Studien mittels fMRT (Carlson et al., 1998; Jaeggi et al., 2003; Molteni et al., 2008) und NIRS (Richter et al., 2009) gezeigt werden konnte. Die Tatsache, dass VWM in unserer Untersuchung eine höhere Anzahl signifikant aktiver Kanäle als OWM zeigte, könnte dadurch erklärt werden, dass die OWM-Aufgabe für die Probanden eventuell zu schwierig war und Probanden somit ab Erreichen eines gewissen Schwierigkeitsgrad der Aufgabe keine steigende Aktivierung oder sogar eine Abnahme der Aktivierung zeigen, was auch in anderen Studien schon gezeigt werden konnte (Callicott et al., 1999). Dies könnte zum einen mit der begrenzten Kapazität des menschlichen Arbeitsgedächtnisses zusammenhängen, zum anderen könnte eine schwächere Aktivierung während OWM im Vergleich zu VWM auch auf die sinkende Motivation der Probanden bei sehr schweren Aufgaben zurückzuführen sein.

Dass eine geringere Anzahl signifikant aktiver Kanäle bei OWM im Vergleich zu VWM eventuell auch auf den hohen Schwierigkeitsgrad der objektbezogenen Arbeitsgedächtnisaufgabe zurückzuführen ist, muss auch bei der auf dem Muster der Hirnaktivierung basierenden Zuordnung der korrelierenden Hirnareale berücksichtigt werden (s. Kapitel 4.5.).

4.5. Lokalisation der OWM- und VWM-Korrelate

Durch die T-Tests gegen die Kontrollaufgabe deutete sich schon wie von uns erwartet an, dass die während VWM aktivierten Hirnareale vor allem im superioren Bereich des präfrontalen Kortex und im Bereich des DLPFC lokalisiert sind (s. Abb. 14). Dies wurde auch durch die für VWM festgelegten ROIs gezeigt, die ebenfalls überwiegend dem superioren präfrontalen Kortex und dem DLPFC, vor allem rechtshemisphärisch, entsprachen (s. Abb. 15; siehe auch <http://brain.job.affrc.go.jp/wordpress/>). Dies steht im Einklang mit bisherigen Studien, die das räumliche Arbeitsgedächtnis ebenso den genannten Hirnarealen zugeordnet haben (Courtney et al., 1996; Haxby et al., 2000; Baddeley et al., 2003).

Für OWM zeigten die T-Tests gegen die Kontrollaufgabe ebenso die von uns erwarteten signifikanten Kanäle im inferioren Bereich des präfrontalen Kortex und im DLPFC (s. Abb. 13), allerdings konnte diese Beobachtung durch unsere ROI-Analyse nicht bestätigt werden. Hierbei zeigten sich lediglich signifikante Kanäle, die dem DLPFC beidseits zuzuordnen sind (s. Abb. 15). Dies könnte zum einen daran liegen, dass man von der bisherigen Annahme abrücken muss, die dem OWM den inferioren präfrontalen Kortex als entsprechendes Hirnareal zugeordnet haben (Courtney et al., 1996; Baddeley et al., 2003). Zum anderen könnte auch die Wahl unserer ROI-Definition für den fehlenden Nachweis ursächlich sein, da die T-Maps ja durchaus den für OWM erwarteten inferioren präfrontalen Kortex abbildeten, vor allem linkshemisphärisch. Da wir eine sehr strenge ROI-Definition gewählt haben, ergaben sich nicht viele Kanäle, die den ROI-Kriterien entsprachen, was den fehlenden

Nachweis signifikanter Kanäle im inferioren Bereich des präfrontalen Kortex für OWM erklären könnte.

Eine nur geringe Anzahl ROI-definierender Kanäle für OWM im Vergleich zu VWM könnte auch auf den hohen Schwierigkeitsgrad der Aufgabe zurückzuführen sein, der einen fehlenden Anstieg der Hirnaktivierung ab Erreichen eines gewissen Niveaus nach sich ziehen kann (s.o.). Der fehlende Nachweis des inferioren präfrontalen Kortex als neuroanatomisches Korrelat des objektbezogenen Arbeitsgedächtnisses in den ROI-Analysen könnte also unter anderem durch das den hohen Schwierigkeitsgrad der OWM-Bedingung erklärt werden.

Insgesamt konnte also gezeigt werden, dass mit beiden von uns angewendeten Arbeitsgedächtnisaufgaben eine spezielle Aktivierung des DLPFC erreicht werden kann, wobei durch VWM eine spezielle Aktivierung des superioren Bereichs des präfrontalen Kortex gezeigt werden konnte.

4.6. Gruppenunterschiede bezüglich Hirnaktivierung

Obwohl durch die T-maps kein eigentlicher Gruppenvergleich vorgenommen wurde, konnte dadurch schon angedeutet werden, dass bei der Kontrollgruppe eine deutlich stärkere Hirnaktivierung während der Arbeitsgedächtnisaufgaben vorlag als bei der Patientengruppe. Dies konnte auch durch die ROI-Analysen bestätigt werden, die sowohl für VWM als auch für OWM eine stärkere Hirnaktivierung der Kontrollgruppe im Vergleich zur Patientengruppe zeigten. Für VWM konnte sowohl für O₂Hb als auch für HHb gezeigt werden, dass die Kontrollgruppe nur für VWM und nicht für die Kontrollaufgabe einen Aktivierungsunterschied zeigte. Dies bedeutet, dass ein spezieller Arbeitsgedächtniseffekt und kein allgemeiner Aktivierungseffekt vorliegen. Für OWM konnte der spezielle Arbeitsgedächtniseffekt nur für HHb gezeigt werden. Der fehlende Nachweis eines Arbeitsgedächtniseffektes für OWM O₂Hb könnte zum einen auf die Unterschiede zwischen den beiden Chromophoren O₂Hb und HHb zurückzuführen sein. So hat HHb nachweislich eine höhere räumliche Spezifität (Obrig

und Villringer, 2003; Plichta et al. 2007; Schecklmann et al., 2008), was den fehlenden Arbeitsgedächtniseffekt für O₂Hb erklären könnte. Andererseits wird von anderen Autoren postuliert, dass ein Anstieg von O₂Hb der beste Indikator für Veränderungen bei der zerebralen Durchblutung mit der größten statistischen Power während kognitiver NIRS-Untersuchungen ist. Dies wird darauf zurückgeführt, dass für O₂Hb insgesamt größere Konzentrationsänderungen während der Hirnaktivierung gezeigt werden konnten. Weiterhin konnten für HHb nur inkongruente Befunde (Anstieg oder Abfall der HHb-Konzentrationen während Hirnaktivierung) in bisherigen NIRS-Untersuchungen festgestellt werden (Hoshi et al., 2001; Ehlis et al., 2005).

Der fehlende Nachweis eines speziellen Arbeitsgedächtniseffektes für OWM O₂Hb in unserer Untersuchung spricht eher für HHb als sensitiveren Indikator für Hirnaktivierung. Da die Studienlage hinsichtlich der beiden Chromophoren O₂Hb und HHb und der korrelierenden Hirnaktivierung aber noch uneinheitlich ist, sollten in der Zukunft weitere Studien zu diesem Thema durchgeführt werden.

Eine weitere Erklärung für den fehlenden Interaktionseffekt für OWM O₂Hb könnte die mangelnde statistische Power für diesen Kontrast sein. Denn durch die Graphiken der Varianzanalysen (Abb. 16-19) wird ersichtlich, dass sich die funktionellen Daten für OWM O₂Hb und VWM O₂Hb durchaus ähneln.

Insgesamt zeichnet sich also wie von uns erwartet für beide Bedingungen (OWM und VWM) ein spezieller Arbeitsgedächtniseffekt ab, was zeigt, dass mittels NIRS für die visuell-räumliche Komponente des Arbeitsgedächtnisses Defizite bei Patienten mit einer unipolaren depressiven Erkrankung nachzuweisen sind.

Während sich also im Verhalten keine signifikanten Unterschiede für die Anzahl der korrekten Antworten für beide Gruppen zeigte (KON>VWM>OWM) und nur für die Reaktionszeiten ein Gruppenunterschied gezeigt werden konnte, zeigte sich in den funktionellen Daten eine deutlich stärkere Hirnaktivierung bei den Kontrollen für OWM und VWM im Vergleich zur Patientengruppe. Dies zeigt den von uns erwarteten Gruppenunterschied bezüglich der Hirnaktivierung während einer Arbeitsgedächtnisaufgabe und bestätigt die Theorie der Hypofrontalität als Ursache kognitiver Defizite bei Patienten mit einer depressiven Erkrankung (s. Einleitung).

Allerdings gibt es auch Untersuchungen die mit einer Hyperaktivierung während einer Arbeitsgedächtnisaufgabe bei Patienten mit einer unipolaren Depression Gegenteiliges darstellen konnten. Dabei muss auch erwähnt werden, dass bei den zahlreichen Untersuchungen zur Fragestellung Hypo- oder Hyperaktivierung sehr unterschiedliche neuropsychologische Tests und bildgebende Methoden verwendet wurden. So konnte eine Hyperaktivierung vor allem mittels fMRT (Harvey et al., 2005; Matsuo et al., 2007; Walter et al., 2007) gezeigt werden. Auch wurden in den Studien, die eine gesteigerte Aktivierung der Patientengruppe zeigen konnten, oft neuropsychologische Tests wie der N-Back-Test (Barch et al., 2003; Harvey et al., 2005; Matsuo et al., 2007) angewendet. Diese gesteigerte Gehirnaktivierung bei depressiven Patienten im Vergleich zu gesunden Probanden könnte zum Beispiel dadurch erklärt werden, dass bei den Patienten eine intensivere Hirnaktivierung erforderlich ist, um eine gleiche oder sogar schlechtere Leistung als die Kontrollpersonen zu erbringen („Kompensation“).

Eine NIRS-Untersuchung in Kombination mit einer Aufgabe zum visuell-räumlichen Arbeitsgedächtnis bei Patienten mit einer unipolaren Depression wurde unserem Wissen nach bisher noch nicht durchgeführt. Bisher durchgeführte NIRS-Studien bei Patienten mit einer depressiven Erkrankung verwendeten oft einen VFT und zeigten wie in unserer Untersuchung vor allem eine Hypoaktivierung der Patientengruppe (Matsuo et al., 2000; Matsuo et al., 2002; Suto et al., 2004; Kameyama et al., 2006).

Ein unterschiedliches Aktivierungsmuster im Sinne einer Hypo- und Hyperaktivierung könnte also zum einen auf die heterogenen Bildgebungsmethoden und Aufgabendesigns der verschiedenen Studien zurückzuführen sein. Weiterhin könnten die unterschiedlichen Ergebnisse durch die variierende Medikation (keine Medikation/ mehrere Medikamente während der Untersuchung) der Probanden der einzelnen Studien erklärt werden. Es wäre also sinnvoll, in zukünftigen Studien die unterschiedlichen Effekte von Bildgebungsmethoden und Aufgabendesigns auf die Aktivierungsmuster der Probanden genauer zu untersuchen, um den Zusammenhang zwischen einer Hypo- bzw. Hyperaktivierung bei Patienten mit einer unipolaren Depression genauer zu erfassen. Hierbei wäre es z.B. sinnvoll, eine fMRT-Studie, die

eine Hyperaktivierung bei Patienten mit einer depressiven Erkrankung zeigen konnte, in einer NIRS-Studie zu replizieren. Ob sich dabei eine Hypo- oder Hyperaktivierung feststellen ließe, würde wichtige Rückschlüsse auf die Effekte von Bildgebungsmethoden ermöglichen.

Während also in früheren Studien mittels fMRT oft auch eine erhöhte Hirnaktivierung bei unipolar depressiven Patienten während einer Arbeitsgedächtnisaufgabe gezeigt werden konnte (Barch et al., 2003; Hugdahl et al., 2004; Harvey et al., 2005; Matsuo et al., 2007; Walter et al., 2007), reiht sich unsere Untersuchung in die bestehenden NIRS-Untersuchungen ein, die ebenfalls eine abgeschwächte präfrontale Hirnaktivierung bei depressiven Patienten im Sinne einer Hypofrontalität zeigen konnten (Suto et al., 2004; Herrmann et al., 2004).

4.7. Limitationen

In dem von uns gewählten Untersuchungsparadigma konnte für die „matching“-Komponente keine aufgabenspezifische Aktivierung gezeigt werden. Wie oben erwähnt könnte dies entweder dem von uns gewählten Aufgabendesign zuzuschreiben sein oder auf die altersabhängige Entwicklung der „matching“- und „storage“-Prozesse zurückzuführen sein.

Durch den fehlenden Unterschied bei der Anzahl der korrekten Antworten zwischen den beiden Gruppen und durch die längeren Reaktionszeiten der Patientengruppe für alle drei Bedingungen und nicht speziell für die Arbeitsgedächtnisaufgaben (OWM, VWM) könnte angedeutet werden, dass unser Aufgabendesign eventuell nicht geeignet ist, um ein spezielles kognitives Defizit bei Patienten mit einer depressiven Erkrankung darzustellen. Andererseits könnte dadurch auch gezeigt worden sein, dass ein kognitives Defizit bei Patienten mit einer depressiven Erkrankung nicht so stark ausgeprägt ist wie bisher angenommen wurde. Dies sollte in weiteren Studien erneut untersucht werden. Weiterhin wird durch unsere Verhaltensdaten angedeutet, dass die Kontrollaufgabe schon ein zu hohes Schwierigkeitsniveau erreicht. Allerdings

könnten die Verhaltensdaten auch daraufhin deuten, dass die vor dem Versuch erfolgten Instruktionen von den Probanden nicht richtig verstanden wurden. In nachfolgenden Untersuchungen sollte also darauf geachtet werden, dass eine deutliche Schwierigkeitsabstufung zwischen Kontrollaufgabe und Arbeitsgedächtnisaufgabe gewählt wird, um eventuelle kognitive Defizite bei Depression expliziter darstellen zu können. Weiterhin sollte der Versuchsleiter vor dem Versuchsdurchgang sicherstellen, dass die Instruktionen von den Probanden klar verstanden worden sind.

Auch die Tatsache, dass viele Probanden der Patientengruppe den Versuch abgebrochen haben, da sie entweder die Instruktionen nicht verstanden hatten oder sich nicht in der Lage fühlten, die Aufgabe zu bewältigen und deswegen von der Auswertung ausgenommen wurden, zeigt, dass unser verwendetes Paradigma für die Patienten eventuell zu anspruchsvoll oder zu lang konzipiert war. In nachfolgenden Untersuchungen sollte berücksichtigt werden, dass eventuell kürzere oder einfachere Untersuchungsparadigmen nötig sind, um von Patienten mit kognitiven Defiziten bewältigt werden zu können.

Als ein weiterer limitierender Faktor ist wie oben erwähnt die Medikation der Patientengruppe zu sehen. So befanden sich 11 der 16 Teilnehmer der Patienten unter dem Einfluss von Psychopharmaka, 10 mit Antidepressiva, 5 mit Neuroleptika und 8 mit Sedativa (s.o.). Die kognitive Verlangsamung und Sedierung durch die beschriebenen Medikamente könnte zur verlangsamten Reaktionszeit und geringeren Hirnaktivierung der Patientengruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe beigetragen haben und muss bei der Auswertung und Beurteilung der Ergebnisse berücksichtigt werden. Eine ähnliche Untersuchung bei Patienten ohne Medikation könnte hierzu eventuell weitere Antworten liefern.

4.8. Ausblick

Durch unsere Untersuchung konnten wir also kein spezifisches Defizit, weder für eine bestimmte Arbeitsgedächtniskomponente (VWM oder OWM) noch für einen

der beiden Arbeitsgedächtnisprozesse („storage“ oder „matching“), für Patienten mit einer unipolar depressiven Erkrankung feststellen. Allerdings konnten wir einen deutlichen Unterschied der präfrontalen Aktivierung zwischen der Patientengruppe und der Kontrollgruppe zeigen und zwar für OWM und VWM. Dies deutet an, dass bei einer Depression beide Subkomponenten des visuell-räumlichen Arbeitsgedächtnisses gleichermaßen Defizite aufweisen. Die von uns gewählte Arbeitsgedächtnisaufgabe in Kombination mit der NIRS ist also, auch im Hinblick auf zukünftige Untersuchungen, eine geeignete Methode um ein kognitives Defizit sowohl für das räumliche als auch für das objektbezogene Arbeitsgedächtnis im Sinne einer abgeschwächten präfrontalen Hirnaktivierung bei Patienten mit einer unipolar depressiven Erkrankung darzustellen.

Da die unipolare Depression ein sehr häufiges Krankheitsbild darstellt und auch mit zunehmender Häufigkeit auftritt (s.o.), ist es besonders wichtig, neue Behandlungsansätze zu finden. Ein in den letzten Jahren immer stärker etabliertes Verfahren zur Behandlung der unipolaren Depression stellt die transkranielle Magnetstimulation (TMS) dar (Gross et al., 2007). Dabei werden kortikale Bereiche des Gehirns durch Stromflüsse so stimuliert, dass die Hypofrontalität, die ja nachweislich mit den Symptomen bei Depression im Zusammenhang steht (s.o.), vermindert werden kann (Burt et al., 2002; Martin et al., 2003; Loo und Mitchell, 2005). Es konnte bereits gezeigt werden, dass vor allem eine Stimulation des DLPFC bei depressiven Patienten zu einer Besserung der Symptome führt (Fitzgerald et al., 2006). Wichtig ist es dabei eine Methode zu finden, die verlässlich den DLPFC zur Stimulation identifizieren kann. Dabei bietet sich vor allem die NIRS an, da dabei genau die oberflächlichen kortikalen Bereiche erreicht werden, die bei der TMS stimuliert werden. Durch unsere ROI-Definition konnten wir Areale im präfrontalen Kortex bei Gesunden identifizieren, die speziell bei OWM- und VWM-Aufgaben aktiviert werden (DLPFC, superiorer präfrontaler Kortex). Eben diese Areale zeigten bei unseren Patienten mit einer unipolaren Depression eine signifikant niedrigere Aktivierung im Sinne einer Hypofrontalität und würden daher eventuell von einer TMS-Behandlung profitieren. Eine Bildgebungsmethode, die ebenfalls häufig zur Untersuchung des

präfrontalen Kortex herangezogen wird, ist die fMRT. Die NIRS weist demgegenüber jedoch deutliche Vorteile auf. So ist eine kostengünstigere Untersuchung auf Einzelpersonenebene auch im klinischen Alltag möglich. Weiterhin können die Patienten in natürlicher Umgebung und in sitzender Position gemessen werden, was zu einer höheren Compliance bei psychiatrischen Patienten führt (Fallgatter et al., 2004). Auch in unserer Untersuchung konnte gezeigt werden, dass die NIRS eine geeignete Methode zum Nachweis einer Hypofrontalität bei Patienten mit einer depressiven Erkrankung ist, was sie zu einem wertvollen Hilfsmittel zum Nachweis stimulationsgeeigneter Areale bei der TMS macht.

5. Zusammenfassung

Patienten mit Depression zeigen typischerweise eine Beeinträchtigung kognitiver Funktionen, vor allem im Bereich der exekutiven Funktionen. Als neuroanatomisches Korrelat konnte den exekutiven Funktionen der präfrontale Kortex zugeordnet werden. Deshalb haben sich bisher schon einige bildgebende Untersuchungen mit der präfrontalen Hirnfunktion bei depressiven Patienten befasst und dabei eine Hypofrontalität, also eine verminderte Perfusion und einen Hypometabolismus, feststellen können.

Durch verschiedene neuropsychologische Tests konnten kognitive Defizite vor allem in einer Domäne der exekutiven Funktionen, dem Arbeitsgedächtnis, nachgewiesen werden. Eine der drei Subkomponenten, in die das Arbeitsgedächtnis laut Baddeley et al. (1986) unterteilt werden kann, scheint bei depressiven Patienten besonders starke Defizite aufzuweisen: die visuell-räumliche Komponente. Dabei kann eine weitere Differenzierung in das räumliche und das objektbezogene Arbeitsgedächtnis vorgenommen werden (Courtney et al., 1996; Baddeley et al., 2003), die verschiedene Prozesse wie „storage“ und „matching“ erfordern.

Als neuroanatomisches Korrelat konnte dem Arbeitsgedächtnis der DLPFC zugeordnet werden. Weitere Studien zur genaueren Einteilung des präfrontalen Kortex ergaben Hinweise dafür, dass der DLPFC die Funktion der Zentralen Exekutive abbildet, während das räumliche Arbeitsgedächtnis dem superioren und das objektbezogene Arbeitsgedächtnis dem inferioren Bereich des präfrontalen Kortex zuzuordnen ist (Courtney et al., 1996; Baddeley et al., 2003). Die Kombination bildgebender mit neuropsychologischen Untersuchungen konnte bei Gesunden insgesamt eine Zunahme der Hirnaktivierung des DLPFC während einer Aufgabe zum Arbeitsgedächtnis zeigen.

Die bisher durchgeführten kombinierten Untersuchungen bei depressiven Patienten, die vor allem mittels fMRT durchgeführt wurden, lieferten jedoch keine einheitlichen Ergebnisse. Neben einer verminderten Hirnaktivierung des DLPFC während einer Arbeitsgedächtnisaufgabe (Okada et al., 2003) konnte ebenfalls eine Zunahme der Hirnaktivierung, uni- und bilateral, gezeigt werden (Barch et al., 2003; Harvey et al.,

2005; Matsuo et al., 2007; Walter et al., 2007). Weitere Untersuchungen mit neuen Ansatzpunkten waren deshalb nötig, um die bisherigen Ergebnisse besser einordnen zu können.

Mit der Nahinfrarotspektroskopie als nichtinvasives und für den Patienten unschädliches Verfahren konnte bereits eine abgeschwächte präfrontale Hirnaktivierung bei depressiven Patienten im Vergleich zu Gesunden gezeigt werden.

Mittelpunkt unserer Untersuchung war es deshalb mittels NIRS während der Durchführung eines auf Courtney et al. (1996) basierenden Tests für das visuell-räumliche und das objektbezogene Arbeitsgedächtnis mit den beiden Prozessen Memorieren („storage“) und Abgleichen („matching“) sowohl bei einer Patientengruppe mit unipolarer Depression als auch bei einer gesunden Kontrollgruppe die Aktivierungsmuster des präfrontalen Kortex zu ermitteln und damit mehr über die Pathophysiologie einer depressiven Erkrankung in Erfahrung zu bringen.

Unsere Stichprobe bestand aus 16 Patienten mit einer unipolaren Depression (nach ICD-10 Klassifikation), die sich in stationärer Behandlung befanden und einer gesunden Kontrollgruppe. Die Kontrollgruppe wurde nach Alter, Geschlecht, Schulbildung, Intelligenzquotient, Nikotinabusus und Händigkeit parallelisiert. Bei der Patientengruppe konnte mit einem signifikant höheren BDI-Wert eine deutliche depressive Symptomatik gezeigt werden.

Bei der NIRS-Messung wurde mithilfe eines modifizierten Lambert-Beer-Gesetzes die Konzentrationsveränderungen von oxygeniertem (O_2Hb) und desoxygeniertem Hämoglobin (HHb) errechnet, wodurch auf das Ausmaß der Gehirnaktivierung geschlossen werden konnte.

Das Probe Set wurde nach dem internationalen 10-20 System für EEG-Elektroden platziert und deckte so die ventralen, dorsalen und inferioren Bereiche des präfrontalen Kortex ab.

Das Untersuchungsparadigma mit Gesichtern (entnommen aus dem Karolinska Directed Emotional Faces; Lundqvist et al., 1998) beinhaltete visuell-räumliche und visuell-bildliche Trials und eine Kontrollaufgabe, wobei in der Stimulusphase die

„storage“-Komponente und in der Testphase die „matching“-Komponente geprüft wurde.

Unsere Ergebnisse zeigten nur für die „storage“-Bedingung während der Stimulusphase eine aufgabenspezifische Aktivierung. In einer kürzlich durchgeführten Untersuchung bei Kindern konnte jedoch Gegenteiliges gezeigt werden, nämlich eine aufgabenspezifische Aktivierung nur für die „matching“-Bedingung (Schecklmann et al., 2008). Dies spricht für altersabhängige Effekte der beiden Prozesse und sollte in zukünftigen Studien berücksichtigt werden.

Für den Zusammenhang zwischen der Hirnaktivierung und der Schwere der depressiven Erkrankung (BDI-Wert; Anzahl der Life Events; Erkrankungsdauer) konnten keine signifikanten Korrelationen gezeigt werden. Dies spricht gegen den „state“-Charakter und für den „trait“-Charakter der Hypofrontalität bei einer depressiven Erkrankung. Der „trait“-Charakter kognitiver Defizite bei Patienten mit einer depressiven Erkrankung konnte ebenfalls in zahlreichen neuropsychologischen Studien gezeigt werden (Nebes et al., 2000; Spinhoven et al., 2006; Reppermund et al., 2009).

Auch für einen Zusammenhang zwischen dem Alter der Probanden und der Hirnaktivierung konnten keine signifikanten Korrelationen gezeigt werden, was allerdings auch daran liegen könnte, dass sich unsere Probanden alle in einem Alter zwischen 30 und 50 Jahre befanden und so weder sehr junge noch sehr alte Probanden erfasst wurden.

Die bezüglich der Verhaltensdaten gerechneten Varianzanalysen zeigten eine deutliche Schwierigkeitsabstufung zwischen den drei Bedingungen (OWM>VWM>KON) mit der höchsten Anzahl an korrekten Antworten und der kürzesten Reaktionszeit für KON in beiden Gruppen. Zusätzlich war die Kontrollgruppe in allen drei Bedingungen schneller als die Patientengruppe, für die Anzahl der korrekten Antworten konnte dieser Unterschied zwischen den beiden Gruppen nicht gezeigt werden. Dieser fehlende Gruppenunterschied für die Anzahl der korrekten Antworten könnte andeuten, dass

ein zusätzlicher Zeitaufwand bei den Patienten im Sinne einer Kompensation im Vergleich zu Gesunden in ähnlich anspruchsvollen kognitiven Leistungen resultiert.

Der fehlende Interaktionseffekt Gruppe x Bedingung, also eine höhere Reaktionszeit der Patienten während allen Aufgaben und nicht nur während OWM und VWM deutet auf eine allgemeine Verlangsamung im Sinne einer psychomotorischen Verlangsamung hin und nicht wie erwartet auf ein besonderes Defizit im Bereich kognitiver Funktionen. Dies zeigt auch, dass bei den Patienten keine zusätzliche Verlangsamung bei den Arbeitsgedächtnis-Bedingungen nachzuweisen war, was zusätzlich auch für eine Arbeitsgedächtnisbeeinträchtigung gesprochen hätte.

Allerdings könnte auch ein zu schwieriges Aufgabendesign der Kontrollaufgabe dafür verantwortlich sein, dass aus dem Verhalten kein kognitives Defizit der Patientengruppe ersichtlich wird, welches in früheren Studien bei einer depressiven Erkrankung gezeigt werden konnte (Walter et al., 2007; Vasic et al., 2007).

In den Varianzanalysen der bildgebenden Daten konnten allerdings Interaktionseffekte gezeigt werden, also höhere Hirnaktivitäten der Kontrollgruppe speziell für die Arbeitsgedächtnisaufgaben im Vergleich zur Patientengruppe.

Interaktionseffekte bei den bildgebenden Daten bei gleichzeitig fehlenden Interaktionsnachweisen bei den Verhaltensdaten deuten an, dass die funktionellen Daten unabhängig von den Verhaltensdaten interpretiert werden können. Dafür spricht auch der fehlende Nachweis von Korrelationen zwischen Hirnaktivierung und Anzahl der korrekten Antworten bzw. Reaktionszeiten.

Ein kognitives Defizit für beide Komponenten des visuell-räumlichen Arbeitsgedächtnisses bei Patienten mit einer depressiven Erkrankung zeigt sich in unserer Untersuchung also weniger über die Verhaltensdaten als vielmehr über die verminderte Hirnaktivierung während OWM und VWM.

Durch die Anzahl der signifikant aktiven Kanäle der T-Maps deutete sich an, dass während OWM als eigentlich schwierigste Bedingung eine geringere Aktivierung als während VWM stattfand. Dies deutet darauf hin, dass ab einem gewissen Schwierigkeitsgrad der zu bewältigenden Aufgabe keine Steigerung der Hirnaktivierung

möglich ist (Callicott et al., 2009), was zum Beispiel mit der begrenzten Kapazität des menschlichen Arbeitsgedächtnisses zusammenhängen könnte. Dass ein sehr hoher Schwierigkeitsgrad der Aufgabe eventuell in einer geringeren Anzahl an signifikant aktiven Kanälen resultieren kann als bei einer weniger schwierigen Aufgabe, muss auch bei der Zuteilung der neuroanatomischen Korrelate berücksichtigt werden (s.u.).

Durch die T-Tests gegen Null und die Kontrollaufgabe und die anschließend festgelegten ROIs konnte insgesamt gezeigt werden, dass die während VWM aktivierten Hirnareale wie erwartet im DLPFC und im superioren präfrontalen Kortex liegen, was viele bisherige Untersuchungen zu diesem Thema bestätigt (Courtney et al., 1996; Haxby et al., 2000; Baddeley et al., 2003). Für OWM konnte als entsprechendes anatomisches Korrelat ebenfalls wie erwartet der DLPFC bestätigt werden und durch die T-Maps eine Aktivierung im inferioren präfrontalen Kortex angedeutet werden. Nach der von uns festgelegten Definition ergaben sich für OWM jedoch keine ROIs im inferioren präfrontalen Kortex. Dies könnte zum einen daraufhin deuten, dass das objektbezogene Arbeitsgedächtnis eventuell nicht dem inferioren präfrontalen Kortex zuzuordnen ist, wie in anderen Untersuchungen gezeigt werden konnte (Courtney et al., 1996; Baddeley et al., 2003). Zum anderen könnte der fehlende Nachweis des inferioren präfrontalen Kortex als OWM-Korrelat allerdings auch auf die von uns gewählten strengen ROI-Kriterien zurückzuführen sein. Ein weiterer Grund könnte der hohe Schwierigkeitsgrad des OWM-Paradigmas sein, der wie oben beschrieben zu einer stagnierenden bzw. niedrigen Aktivierung geführt haben könnte, z.B. im Bereich des inferioren präfrontalen Kortex.

Im Gruppenvergleich konnte in den ROI-Analysen für OWM HHb und VWM O₂Hb/ HHb wie erwartet ein spezieller Arbeitsgedächtniseffekt gezeigt werden, also eine höhere Aktivierung der Kontrollgruppe speziell für die Arbeitsgedächtnisaufgaben. Für OWM O₂Hb konnte dieser Arbeitsgedächtniseffekt nicht gezeigt werden. Dies könnte auf die unterschiedlichen Eigenschaften der beiden Chromophoren zurückzuführen sein, nämlich zum Beispiel die höhere räumliche Spezifität von HHb (Obrig und Villringer,

2003; Plichta et al. 2007; Schecklmann et al., 2008). Ein weiterer Grund könnte die mangelnde statistische Power für diesen Kontrast sein, da sich von der Graphik her (s. Abb. 16) ein Interaktionseffekt durchaus auch für O₂Hb andeutet.

Es wurde also insgesamt in unserer Untersuchung eine präfrontale Hypoaktivierung bei Patienten mit einer depressiven Erkrankung festgestellt. Dies steht zum einen im Gegensatz zu Studien, die eine Hyperaktivierung feststellen konnten (Barch et al., 2003; Harvey et al., 2005; Matsuo et al., 2007), bestätigt aber zum anderen auch Studien, die ebenfalls eine verminderte Aktivierung bei Patienten mit einer depressiven Erkrankung zeigen konnten (Okada et al., 2003; Monks et al., 2004). Die heterogenen Ergebnisse könnten zum einen auf die unterschiedlichen Bildgebungsmethoden und Aufgabendesigns zurückzuführen sein, die jeweils angewendet wurden. Auch könnte die verschiedene Medikation der Probanden ursächlich sein. All dies sollte in weiterführenden Studien untersucht werden.

Die aus unserer Untersuchung resultierende Hypofrontalität bei Patienten mit einer depressiven Erkrankung stellt einen sinnvollen Ansatzpunkt zur Behandlung dar, z.B. mit Hilfe der TMS. Durch dieses Verfahren kann nachweislich eine bestehende Hypofrontalität reduziert werden (Burt et al., 2002; Martin et al., 2003; Loo und Mitchell, 2005). Durch unsere Untersuchung konnte gezeigt werden, dass die NIRS ein zuverlässiges Mittel zur Identifikation des DLPFC darstellt und dabei gegenüber der fMRT bedeutende Vorteile aufweist. Die Tatsache, dass vor allem die Stimulation des DLPFC bei depressiven Patienten zu einer Besserung der Symptome führt (Fitzgerald et al., 2006), macht die NIRS somit zu einem wichtigen Hilfsmittel der TMS im Kampf gegen eine depressive Erkrankung.

6. Literatur

- Adler, C. M., Holland, S. K., Schmithorst, V., Tuchfarber, M. J., & Strakowski, S. M. (2004). Changes in neuronal activation in patients with bipolar disorder during performance of a working memory task. *Bipolar Disord*, 6(6), 540-549.
- Averbeck, B. B., & Lee, D. (2007). Prefrontal neural correlates of memory for sequences. *J Neurosci*, 27(9), 2204-2211.
- Baddeley, A.D. (1996). Working Memory. Oxford University Press, Oxford.
- Baddeley, A. (2003). Working memory: looking back and looking forward. *Nat Rev Neurosci*, 4(10), 829-839.
- Banas, A., Lass, P., & Straniewska, D. (2005). [Single photon emission computed tomography (SPECT) for the diagnosis of depressive disorders, neurotic and eating disorders]. *Psychiatr Pol*, 39(3), 497-507.
- Barch, D. M., Sheline, Y. I., Csernansky, J. G., & Snyder, A. Z. (2003). Working memory and prefrontal cortex dysfunction: specificity to schizophrenia compared with major depression. *Biol Psychiatry*, 53(5), 376-384.
- Becker, S., Macqueen, G., & Wojtowicz, J. M. (2009). Computational modeling and empirical studies of hippocampal neurogenesis-dependent memory: Effects of interference, stress and depression. *Brain Res*, 1299, 45-54.
- Bench, C. J., Friston, K. J., Brown, R. G., Scott, L. C., Frackowiak, R. S., & Dolan, R. J. (1992). The anatomy of melancholia--focal abnormalities of cerebral blood flow in major depression. *Psychol Med*, 22(3), 607-615.

- Berman, K. F., Doran, A. R., Pickar, D., & Weinberger, D. R. (1993). Is the mechanism of prefrontal hypofunction in depression the same as in schizophrenia? Regional cerebral blood flow during cognitive activation. *Br J Psychiatry*, *162*, 183-192.
- Boivin, M. J., Bangirana, P., & Smith, R. C. The relationship between visual-spatial and auditory-verbal working memory span in Senegalese and Ugandan children. *PLoS One*, *5*(1), e8914.
- Braver, T. S., Cohen, J. D., Nystrom, L. E., Jonides, J., Smith, E. E., & Noll, D. C. (1997). A parametric study of prefrontal cortex involvement in human working memory. *Neuroimage*, *5*(1), 49-62.
- Burke, M., & Buhrle, C. (2006). BOLD response during uncoupling of neuronal activity and CBF. *Neuroimage*, *32*(1), 1-8.
- Burt, T., Lisanby, S. H., & Sackeim, H. A. (2002). Neuropsychiatric applications of transcranial magnetic stimulation: a meta analysis. *Int J Neuropsychopharmacol*, *5*(1), 73-103.
- Caetano, S. C., Fonseca, M., Olvera, R. L., Nicoletti, M., Hatch, J. P., Stanley, J. A., et al. (2005). Proton spectroscopy study of the left dorsolateral prefrontal cortex in pediatric depressed patients. *Neurosci Lett*, *384*(3), 321-326.
- Carlson, S., Martinkauppi, S., Rama, P., Salli, E., Korvenoja, A., & Aronen, H. J. (1998). Distribution of cortical activation during visuospatial n-back tasks as revealed by functional magnetic resonance imaging. *Cereb Cortex*, *8*(8), 743-752.
- Christopher, G., & MacDonald, J. (2005). The impact of clinical depression on working memory. *Cognit Neuropsychiatry*, *10*(5), 379-399.

Coffey, C. E., Wilkinson, W. E., Weiner, R. D., Parashos, I. A., Djang, W. T., Webb, M. C., et al. (1993). Quantitative cerebral anatomy in depression. A controlled magnetic resonance imaging study. *Arch Gen Psychiatry*, *50*(1), 7-16.

Courtney, S. M., Ungerleider, L. G., Keil, K., & Haxby, J. V. (1996). Object and spatial visual working memory activate separate neural systems in human cortex. *Cereb Cortex*, *6*(1), 39-49.

Curtis, C. E., & D'Esposito, M. (2003). Persistent activity in the prefrontal cortex during working memory. *Trends Cogn Sci*, *7*(9), 415-423.

Della Sala, S., Gray, C., Baddeley, A. D., Allamano, N., Wilson, L. (1999). Pattern span: a tool for unwinding visuo-spatial memory. *Neuropsychologia* **37**, 1189–1199.

Dobbins, I. G., & Han, S. (2009). Rules Versus Evidence in Memory and Non-Memory Decision-Making. *Mil Psychol*, *21*(1), 113-122.

Ebmeier, K., Rose, E., & Steele, D. (2006). Cognitive impairment and fMRI in major depression. *Neurotox Res*, *10*(2), 87-92.

Ehlis, A. C., Herrmann, M. J., Wagener, A., & Fallgatter, A. J. (2005). Multi-channel near-infrared spectroscopy detects specific inferior-frontal activation during incongruent Stroop trials. *Biol Psychol*, *69*(3), 315-331.

Elfgren, C. I., & Risberg, J. (1998). Lateralized frontal blood flow increases during fluency tasks: influence of cognitive strategy. *Neuropsychologia*, *36*(6), 505-512.

Elliott, R., Sahakian, B. J., McKay, A. P., Herrod, J. J., Robbins, T. W., & Paykel, E. S. (1996). Neuropsychological impairments in unipolar depression: the influence of perceived failure on subsequent performance. *Psychol Med*, *26*(5), 975-989.

- Elwell, C. E., Cope, M., Edwards, A. D., Wyatt, J. S., Reynolds, E. O., & Delpy, D. T. (1992). Measurement of cerebral blood flow in adult humans using near infrared spectroscopy--methodology and possible errors. *Adv Exp Med Biol*, *317*, 235-245.
- Fallgatter, A. J., Ehlis, A., Wagnener, A., Michel, T., & Herrmann, M. J. (2004). [Near-infrared spectroscopy in psychiatry]. *Nervenarzt*, *75*(9), 911-916.
- Fitzgerald, P. B., Oxley, T. J., Laird, A. R., Kulkarni, J., Egan, G. F., & Daskalakis, Z. J. (2006). An analysis of functional neuroimaging studies of dorsolateral prefrontal cortical activity in depression. *Psychiatry Res*, *148*(1), 33-45.
- Fitzgerald, P. B., Laird, A. R., Maller, J., & Daskalakis, Z. J. (2007). A meta-analytic study of changes in brain activation in depression. *Hum Brain Mapp*.
- Fitzgerald, P. B., Srithiran, A., Benitez, J., Daskalakis, Z. Z., Oxley, T. J., Kulkarni, J., et al. (2007). An fMRI study of prefrontal brain activation during multiple tasks in patients with major depressive disorder. *Hum Brain Mapp*.
- Frey, B. N., Stanley, J. A., Nery, F. G., Monkul, E. S., Nicoletti, M. A., Chen, H. H., et al. (2007). Abnormal cellular energy and phospholipid metabolism in the left dorsolateral prefrontal cortex of medication-free individuals with bipolar disorder: an in vivo ¹H MRS study. *Bipolar Disord*, *9 Suppl 1*, 119-127.
- Friedman, A. S. (1964). Minimal Effects of Severe Depression on Cognitive Functioning. *J Abnorm Psychol*, *69*, 237-243.

- Gohier, B., Ferracci, L., Surguladze, S. A., Lawrence, E., El Hage, W., Kefi, M. Z., et al. (2009). Cognitive inhibition and working memory in unipolar depression. *J Affect Disord*, *116*(1-2), 100-105.
- Gross, M., Nakamura, L., Pascual-Leone, A., & Fregni, F. (2007). Has repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) treatment for depression improved? A systematic review and meta-analysis comparing the recent vs. the earlier rTMS studies. *Acta Psychiatr Scand*, *116*(3), 165-173.
- Halari, R., Simic, M., Pariante, C. M., Papadopoulos, A., Cleare, A., Brammer, M., et al. (2009). Reduced activation in lateral prefrontal cortex and anterior cingulate during attention and cognitive control functions in medication-naive adolescents with depression compared to controls. *J Child Psychol Psychiatry*, *50*(3), 307-316.
- Harvey, P. O., Le Bastard, G., Pochon, J. B., Levy, R., Allilaire, J. F., Dubois, B., et al. (2004). Executive functions and updating of the contents of working memory in unipolar depression. *J Psychiatr Res*, *38*(6), 567-576.
- Harvey, P. O., Fossati, P., Pochon, J. B., Levy, R., Lebastard, G., Lehericy, S., et al. (2005). Cognitive control and brain resources in major depression: an fMRI study using the n-back task. *Neuroimage*, *26*(3), 860-869.
- Haxby, J. V., Petit, L., Ungerleider, L. G., & Courtney, S. M. (2000). Distinguishing the functional roles of multiple regions in distributed neural systems for visual working memory. *Neuroimage*, *11*(5 Pt 1), 380-391.
- Herrmann, M. J., Ehlis, A. C., & Fallgatter, A. J. (2003). Frontal activation during a verbal-fluency task as measured by near-infrared spectroscopy. *Brain Res Bull*, *61*(1), 51-56.

- Herrmann, M. J., Ehlis, A. C., & Fallgatter, A. J. (2004). Bilaterally reduced frontal activation during a verbal fluency task in depressed patients as measured by near-infrared spectroscopy. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, *16*(2), 170-175.
- Herrmann, M. J., Walter, A., Ehlis, A. C., & Fallgatter, A. J. (2006). Cerebral oxygenation changes in the prefrontal cortex: effects of age and gender. *Neurobiol Aging*, *27*(6), 888-894.
- Hoshi, Y., Kobayashi, N., & Tamura, M. (2001). Interpretation of near-infrared spectroscopy signals: a study with a newly developed perfused rat brain model. *J Appl Physiol*, *90*(5), 1657-1662.
- Hoshi, Y., Tsou, B. H., Billock, V. A., Tanosaki, M., Iguchi, Y., Shimada, M., et al. (2003). Spatiotemporal characteristics of hemodynamic changes in the human lateral prefrontal cortex during working memory tasks. *Neuroimage*, *20*(3), 1493-1504.
- Hugdahl, K., Rund, B. R., Lund, A., Asbjornsen, A., Egeland, J., Ersland, L., et al. (2004). Brain activation measured with fMRI during a mental arithmetic task in schizophrenia and major depression. *Am J Psychiatry*, *161*(2), 286-293.
- Izzetoglu, M., Izzetoglu, K., Bunce, S., Ayaz, H., Devaraj, A., Onaral, B., et al. (2005). Functional near-infrared neuroimaging. *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng*, *13*(2), 153-159.
- Jaeggi, S. M., Seewer, R., NirKKo, A. C., Eckstein, D., Schroth, G., Groner, R., et al. (2003). Does excessive memory load attenuate activation in the prefrontal cortex? Load-dependent processing in single and dual tasks: functional magnetic resonance imaging study. *Neuroimage*, *19*(2 Pt 1), 210-225.

- Jobsis, F. F. (1977). Noninvasive, infrared monitoring of cerebral and myocardial oxygen sufficiency and circulatory parameters. *Science*, *198*(4323), 1264-1267.
- Kameyama, M., Fukuda, M., Yamagishi, Y., Sato, T., Uehara, T., Ito, M., et al. (2006). Frontal lobe function in bipolar disorder: a multichannel near-infrared spectroscopy study. *Neuroimage*, *29*(1), 172-184.
- Kammer, T., Bellemann, M. E., Guckel, F., Brix, G., Gass, A., Schlemmer, H., et al. (1997). Functional MR imaging of the prefrontal cortex: specific activation in a working memory task. *Magn Reson Imaging*, *15*(8), 879-889.
- Kondo, H., Morishita, M., Osaka, N., Osaka, M., Fukuyama, H., & Shibasaki, H. (2004). Functional roles of the cingulo-frontal network in performance on working memory. *Neuroimage*, *21*(1), 2-14.
- Kumar, A., Bilker, W., Lavretsky, H., & Gottlieb, G. (2000). Volumetric asymmetries in late-onset mood disorders: an attenuation of frontal asymmetry with depression severity. *Psychiatry Res*, *100*(1), 41-47.
- Kumar, A., Thomas, A., Lavretsky, H., Yue, K., Huda, A., Curran, J., et al. (2002). Frontal white matter biochemical abnormalities in late-life major depression detected with proton magnetic resonance spectroscopy. *Am J Psychiatry*, *159*(4), 630-636.
- Kwee, I. L., & Nakada, T. (2003). Dorsolateral prefrontal lobe activation declines significantly with age--functional NIRS study. *J Neurol*, *250*(5), 525-529.
- LaBar, K. S., Gitelman, D. R., Parrish, T. B., & Mesulam, M. (1999). Neuroanatomic overlap of working memory and spatial attention networks: a functional MRI comparison within subjects. *Neuroimage*, *10*(6), 695-704.

- Lagopoulos, J., Ivanovski, B., & Malhi, G. S. (2007). An event-related functional MRI study of working memory in euthymic bipolar disorder. *J Psychiatry Neurosci*, 32(3), 174-184.
- Landro, N. I., Stiles, T. C., & Sletvold, H. (2001). Neuropsychological function in nonpsychotic unipolar major depression. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol*, 14(4), 233-240.
- Loo, C. K., & Mitchell, P. B. (2005). A review of the efficacy of transcranial magnetic stimulation (TMS) treatment for depression, and current and future strategies to optimize efficacy. *J Affect Disord*, 88(3), 255-267.
- Mannie, Z. N., Harmer, C. J., Cowen, P. J., & Norbury, R. (2009). A Functional Magnetic Resonance Imaging Study of Verbal Working Memory in Young People at Increased Familial Risk of Depression. *Biol Psychiatry*.
- Martin, J. L., Barbanoj, M. J., Schlaepfer, T. E., Thompson, E., Perez, V., & Kulisevsky, J. (2003). Repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of depression. Systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry*, 182, 480-491.
- Matsuo, K., Kato, T., Fukuda, M., & Kato, N. (2000). Alteration of hemoglobin oxygenation in the frontal region in elderly depressed patients as measured by near-infrared spectroscopy. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 12(4), 465-471.
- Matsuo, K., Kato, N., & Kato, T. (2002). Decreased cerebral haemodynamic response to cognitive and physiological tasks in mood disorders as shown by near-infrared spectroscopy. *Psychol Med*, 32(6), 1029-1037.

- Matsuo, K., Watanabe, A., Onodera, Y., Kato, N., & Kato, T. (2004). Prefrontal hemodynamic response to verbal-fluency task and hyperventilation in bipolar disorder measured by multi-channel near-infrared spectroscopy. *J Affect Disord*, *82*(1), 85-92.
- Matsuo, K., Onodera, Y., Hamamoto, T., Muraki, K., Kato, N., & Kato, T. (2005). Hypofrontality and microvascular dysregulation in remitted late-onset depression assessed by functional near-infrared spectroscopy. *Neuroimage*, *26*(1), 234-242.
- Matsuo, K., Glahn, D. C., Peluso, M. A., Hatch, J. P., Monkul, E. S., Najt, P., et al. (2007). Prefrontal hyperactivation during working memory task in untreated individuals with major depressive disorder. *Mol Psychiatry*, *12*(2), 158-166.
- Matthews, K., Coghill, D., & Rhodes, S. (2008). Neuropsychological functioning in depressed adolescent girls. *J Affect Disord*, *111*(1), 113-118.
- McAfoose, J., & Baune, B. T. (2009). Exploring visual-spatial working memory: a critical review of concepts and models. *Neuropsychol Rev*, *19*(1), 130-142.
- McCarthy, G., Puce, A., Constable, R. T., Krystal, J. H., Gore, J. C., & Goldman-Rakic, P. (1996). Activation of human prefrontal cortex during spatial and nonspatial working memory tasks measured by functional MRI. *Cereb Cortex*, *6*(4), 600-611.
- McPherson, A., & Martin, C. R. A narrative review of the Beck Depression Inventory (BDI) and implications for its use in an alcohol-dependent population. *J Psychiatr Ment Health Nurs*, *17*(1), 19-30.

- Merriam, E. P., Thase, M. E., Haas, G. L., Keshavan, M. S., & Sweeney, J. A. (1999). Prefrontal cortical dysfunction in depression determined by Wisconsin Card Sorting Test performance. *Am J Psychiatry*, *156*(5), 780-782.
- Moffoot, A. P., O'Carroll, R. E., Bennie, J., Carroll, S., Dick, H., Ebmeier, K. P., et al. (1994). Diurnal variation of mood and neuropsychological function in major depression with melancholia. *J Affect Disord*, *32*(4), 257-269.
- Molteni, E., Butti, M., Bianchi, A. M., & Reni, G. (2008). Activation of the prefrontal cortex during a visual n-back working memory task with varying memory load: a near infrared spectroscopy study. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*, *2008*, 4024-4027.
- Mondal, S., Sharma, V. K., Das, S., Goswami, U., & Gandhi, A. (2007). Neuro-cognitive functions in patients of major depression. *Indian J Physiol Pharmacol*, *51*(1), 69-75.
- Monks, P. J., Thompson, J. M., Bullmore, E. T., Suckling, J., Brammer, M. J., Williams, S. C., et al. (2004). A functional MRI study of working memory task in euthymic bipolar disorder: evidence for task-specific dysfunction. *Bipolar Disord*, *6*(6), 550-564.
- Navarro, V., Gasto, C., Lomena, F., Mateos, J. J., & Marcos, T. (2001). Frontal cerebral perfusion dysfunction in elderly late-onset major depression assessed by 99mTc-HMPAO SPECT. *Neuroimage*, *14*(1 Pt 1), 202-205.
- Nebes, R. D., Butters, M. A., Mulsant, B. H., Pollock, B. G., Zmuda, M. D., Houck, P. R., et al. (2000). Decreased working memory and processing speed mediate cognitive impairment in geriatric depression. *Psychol Med*, *30*(3), 679-691.

- Obrig, H., & Villringer, A. (2003). Beyond the visible--imaging the human brain with light. *J Cereb Blood Flow Metab*, 23(1), 1-18.
- Oda, K., Okubo, Y., Ishida, R., Murata, Y., Ohta, K., Matsuda, T., et al. (2003). Regional cerebral blood flow in depressed patients with white matter magnetic resonance hyperintensity. *Biol Psychiatry*, 53(2), 150-156.
- Ohgami, H., Nagayama, H., Akiyoshi, J., Tsuchiyama, K., Komaki, S., Takaki, H., et al. (2005). Contributing factors to changes of cerebral blood flow in major depressive disorder. *J Affect Disord*, 87(1), 57-63.
- Okada, G., Okamoto, Y., Morinobu, S., Yamawaki, S., & Yokota, N. (2003). Attenuated left prefrontal activation during a verbal fluency task in patients with depression. *Neuropsychobiology*, 47(1), 21-26.
- Okamoto, M., Dan, H., Sakamoto, K., Takeo, K., Shimizu, K., Kohno, S., et al. (2004). Three-dimensional probabilistic anatomical cranio-cerebral correlation via the international 10-20 system oriented for transcranial functional brain mapping. *Neuroimage*, 21(1), 99-111.
- Oliveri, M., Turriziani, P., Carlesimo, G. A., Koch, G., Tomaiuolo, F., Panella, M., et al. (2001). Parieto-frontal interactions in visual-object and visual-spatial working memory: evidence from transcranial magnetic stimulation. *Cereb Cortex*, 11(7), 606-618.
- Papazian, O., Alfonso, I., & Luzondo, R. J. (2006). [Executive function disorders.]. *Rev Neurol*, 42 Suppl 3, S45-50.
- Patten, S. B. (2003). International differences in major depression prevalence: what do they mean? *J Clin Epidemiol*, 56(8), 711-716.

- Pelosi, L., Slade, T., Blumhardt, L. D., & Sharma, V. K. (2000). Working memory dysfunction in major depression: an event-related potential study. *Clin Neurophysiol*, 111(9), 1531-1543.
- Piantadosi, C. A. (2007). Early development of near-infrared spectroscopy at Duke University. *J Biomed Opt*, 12(6), 062102.
- Plichta, M. M., Herrmann, M. J., Ehlis, A. C., Baehne, C. G., Richter, M. M., & Fallgatter, A. J. (2006). Event-related visual versus blocked motor task: detection of specific cortical activation patterns with functional near-infrared spectroscopy. *Neuropsychobiology*, 53(2), 77-82.
- Plichta, M. M., Herrmann, M. J., Baehne, C. G., Ehlis, A. C., Richter, M. M., Pauli, P., et al. (2007). Event-related functional near-infrared spectroscopy (fNIRS) based on craniocerebral correlations: reproducibility of activation? *Hum Brain Mapp*, 28(8), 733-741.
- Pu, S., Matsumura, H., Yamada, T., Ikezawa, S., Mitani, H., Adachi, A., et al. (2008). Reduced frontopolar activation during verbal fluency task associated with poor social functioning in late-onset major depression: Multi-channel near-infrared spectroscopy study. *Psychiatry Clin Neurosci*, 62(6), 728-737.
- Purcell, R., Maruff, P., Kyrios, M., & Pantelis, C. (1997). Neuropsychological function in young patients with unipolar major depression. *Psychol Med*, 27(6), 1277-1285.
- Rajkowska, G., & Miguel-Hidalgo, J. J. (2007). Gliogenesis and glial pathology in depression. *CNS Neurol Disord Drug Targets*, 6(3), 219-233.

Reppermund, S., Ising, M., Lucae, S., & Zihl, J. (2009). Cognitive impairment in unipolar depression is persistent and non-specific: further evidence for the final common pathway disorder hypothesis. *Psychol Med*, 39(4), 603-614.

Richter, M. M., Zierhut, K. C., Dresler, T., Plichta, M. M., Ehlis, A. C., Reiss, K., et al. (2009). Changes in cortical blood oxygenation during arithmetical tasks measured by near-infrared spectroscopy. *J Neural Transm*, 116(3), 267-273.

Rodriguez-Jimenez, R., Avila, C., Garcia-Navarro, C., Bagny, A., Aragon, A. M., Ventura-Campos, N., et al. (2009). Differential dorsolateral prefrontal cortex activation during a verbal n-back task according to sensory modality. *Behav Brain Res*, 205(1), 299-302.

Rogers, M. A., Kasai, K., Koji, M., Fukuda, R., Iwanami, A., Nakagome, K., et al. (2004). Executive and prefrontal dysfunction in unipolar depression: a review of neuropsychological and imaging evidence. *Neurosci Res*, 50(1), 1-11.

Rubin, E., Sackeim, H. A., Prohovnik, I., Moeller, J. R., Schnur, D. B., & Mukherjee, S. (1995). Regional cerebral blood flow in mood disorders: IV. Comparison of mania and depression. *Psychiatry Res*, 61(1), 1-10.

Rudkin, S. J., Pearson, D. G., & Logie, R. H. (2007). Executive processes in visual and spatial working memory tasks. *Q J Exp Psychol (Colchester)*, 60(1), 79-100.

Schecklmann, M., Ehlis, A. C., Plichta, M. M., & Fallgatter, A. J. (2008). Functional near-infrared spectroscopy: a long-term reliable tool for measuring brain activity during verbal fluency. *Neuroimage*, 43(1), 147-155.

- Schecklmann, M., Romanos, M., Bretscher, F., Plichta, M. M., Warnke, A., & Fallgatter, A. J. (2009). Prefrontal oxygenation during working memory in ADHD. *J Psychiatr Res.*
- Schreppel, T., Egetemeir, J., Schecklmann, M., Plichta, M. M., Pauli, P., Ellgring, H., et al. (2008). Activation of the prefrontal cortex in working memory and interference resolution processes assessed with near-infrared spectroscopy. *Neuropsychobiology, 57*(4), 188-193.
- Spinhoven, P., Bockting, C. L., Schene, A. H., Koeter, M. W., Wekking, E. M., & Williams, J. M. (2006). Autobiographical memory in the euthymic phase of recurrent depression. *J Abnorm Psychol, 115*(3), 590-600.
- Steinbrink, J., Villringer, A., Kempf, F., Haux, D., Boden, S., & Obrig, H. (2006). Illuminating the BOLD signal: combined fMRI-fNIRS studies. *Magn Reson Imaging, 24*(4), 495-505.
- Strangman, G., Boas, D. A., & Sutton, J. P. (2002). Non-invasive neuroimaging using near-infrared light. *Biol Psychiatry, 52*(7), 679-693.
- Suto, T., Fukuda, M., Ito, M., Uehara, T., & Mikuni, M. (2004). Multichannel near-infrared spectroscopy in depression and schizophrenia: cognitive brain activation study. *Biol Psychiatry, 55*(5), 501-511.
- Takahama, S., Miyauchi, S., & Saiki, J. Neural basis for dynamic updating of object representation in visual working memory. *Neuroimage, 49*(4), 3394-3403.
- Taylor Tavares, J. V., Clark, L., Cannon, D. M., Erickson, K., Drevets, W. C., & Sahakian, B. J. (2007). Distinct profiles of neurocognitive function in unmedicated unipolar depression and bipolar II depression. *Biol Psychiatry, 62*(8), 917-924.

Tresch, M. C., Sinnamon, H. M., & Seamon, J. G. (1993). Double dissociation of spatial and object visual memory: evidence from selective interference in intact human subjects. *Neuropsychologia*, *31*(3), 211-219.

Ungerleider, L. G., Courtney, S. M., & Haxby, J. V. (1998). A neural system for human visual working memory. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *95*(3), 883-890.

Vasic, N., Wolf, R. C., & Walter, H. (2007). [Executive functions in patients with depression. The role of prefrontal activation]. *Nervenarzt*, *78*(6), 628, 630-622, 634-626 passim.

Videbech, P., Ravnkilde, B., Kristensen, S., Egander, A., Clemmensen, K., Rasmussen, N. A., et al. (2003). The Danish PET/depression project: poor verbal fluency performance despite normal prefrontal activation in patients with major depression. *Psychiatry Res*, *123*(1), 49-63.

Walter, H., Bretschneider, V., Gron, G., Zurowski, B., Wunderlich, A. P., Tomczak, R., et al. (2003). Evidence for quantitative domain dominance for verbal and spatial working memory in frontal and parietal cortex. *Cortex*, *39*(4-5), 897-911.

Walter, H., Wolf, R. C., Spitzer, M., & Vasic, N. (2007). Increased left prefrontal activation in patients with unipolar depression: an event-related, parametric, performance-controlled fMRI study. *J Affect Disord*, *101*(1-3), 175-185.

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.

Wilson, F. A., Scaldie, S. P., & Goldman-Rakic, P. S. (1993). Dissociation of object and spatial processing domains in primate prefrontal cortex. *Science*, *260*(5116), 1955-1958.

Wunderlich, K., Rangel, A., & O'Doherty, J. P. (2009). Neural computations underlying action-based decision making in the human brain. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *106*(40), 17199-17204.

Danksagung

Vor allem bedanken möchte ich bei meinem Doktorvater Prof. Dr. Andreas J. Fallgatter und bei meinem Betreuer Dr. Martin Schecklmann für die intensive, geduldige und zeitaufwendige Betreuung und bei dem gesamten Team der Abteilung für Psychophysiologie und funktionelle Bildgebung der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universitätsklinik Würzburg.

Weiterhin möchte ich mich bei meinem Freund Ignaz und bei meinen Eltern für die motivierende und moralische Unterstützung während der ganzen Zeit bedanken, die mir sehr geholfen hat.

Lebenslauf

Name: Johanna Tharsilla Jay

geboren am: 20. November 1983, West Point, New York, USA

Familienstand: Ledig

Staatsangehörigkeit: Deutsch

Schulische

Ausbildung: 1990 -1994 Grundschule Poppenhausen
1994 - 2003: Celtis Gymnasium, Schweinfurt
2003: Abitur

1998: dreimonatiger Schulbesuch
DeLaura Junior High School
Satellite Beach, Florida, USA

Studium: 10/2003-11/2009: Studium der Humanmedizin
Julius-Maximilian-Universität Würzburg

08-09/2005: Physikum (1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung)

08/2008-07/2009: Praktisches Jahr

Oktober/ November 2009: 2. Abschnitt der Ärztlichen
Prüfung